

## Информативность неинвазивных маркеров фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

М.А. ЛИВЗАН<sup>1</sup>, В.А. АХМЕДОВ<sup>1</sup>, Т.С. КРОЛЕВЕЦ<sup>1</sup>, О.В. ГАУС<sup>1</sup>, Н.А. ЧЕРКАШЕНКО<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия; <sup>2</sup>ФГБУЗ «Западно-Сибирский медицинский центр» ФМБА России

### Резюме

**Цель исследования.** Оценка диагностической значимости и информативности клинических и лабораторных показателей в формировании и прогрессировании фиброза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) для повышения эффективности лечения пациентов.

**Материалы и методы.** В открытое исследование случая—контроль включили 77 пациентов с НАЖБП. Проводили общеклинические, лабораторные исследования. Для поиска дополнительных неинвазивных маркеров фиброза исследовали в сыворотке крови концентрацию инсулина, лептина, адипонектина, матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), а также ее ингибиторов — тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 и 2 (ТИМП-1, ТИМП-2). Всем пациентам проводили эластометрию печени для оценки степени фиброза по шкале Metavir с помощью аппарата Фиброскан.

**Результаты.** Уровни липопротеидов низкой плотности, глюкозы, ММП-9 и лептина в сыворотке крови оказались наиболее информативными в оценке прогрессирования начальных (с I по II) стадий фиброза, а увеличение размеров печени, выявленное при физическом осмотре, уровень систолического артериального давления, нарушения углеводного обмена, уровни аланин-/аспартатаминотрансферазы, отношение окружности талии к окружности бедер, ТИМП-1 и -2 — в отношении прогрессирования фиброза II в III стадию.

**Заключение.** Клинические и лабораторные показатели могут служить достоверными неинвазивными маркерами, отражающими прогрессирование фиброзных изменений в ткани печени.

*Ключевые слова:* неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз, неинвазивные маркеры.

## The informative value of non-invasive liver fibrosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease

М.А. LIVZAN<sup>1</sup>, V.A. AKHMEDOV<sup>1</sup>, T.S. KROLEVETS<sup>1</sup>, O.V. GAUS<sup>1</sup>, N.A. CHERKASCHENKO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia, <sup>2</sup>West Siberian Medical Center, Federal Biomedical Agency of Russia

**Aim.** To estimate the diagnostic and informative value of clinical and laboratory parameters in the development and progression of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) to enhance efficiency of their treatment.

**Subjects and methods.** An open-label case-control study included 77 patients with NAFLD. Clinical and laboratory examinations were done. To search for additional noninvasive fibrosis markers, the investigators studied the serum concentrations of insulin, leptin, adiponectin, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its inhibitors, such as tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 1 (TIMP-1) and TIMP-2. All the patients underwent elastometry to assess the degree of liver fibrosis with the Metavir scale with the use of a Fibroscan machine.

**Results.** The serum levels of low-density lipoproteins, glucose, MMP-9, and leptin proved to be most informative in assessing the progression of the initial stages (1-2) of fibrosis, as were the increased liver size detected by physical examination, systolic blood pressure, carbohydrate metabolic disorders, alanine/aspartate aminotransferase levels, waist-to-hip ratio, TIMP-1, and TIMP-2 in evaluating the progression of Stage II fibrosis 2 to Stage 3.

**Conclusion.** The clinical and laboratory parameters can serve as reliable noninvasive markers that reflect the progression of fibrotic changes in liver tissue.

*Keywords:* nonalcoholic fatty liver disease, fibrosis, noninvasive markers.

АГ — артериальная гипертония  
АлАТ — аланинаминотрансфераза  
АсАТ — аспартатаминотрансфераза  
ГГТ —  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза  
ЖКБ — желчнокаменная болезнь  
ИМТ — индекс массы тела  
ИР — инсулинорезистентность  
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности  
ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9  
МС — метаболический синдром  
НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени  
НАСГ — неалкогольный стеатогепатит

ОБ — окружность бедер  
ОТ — окружность талии  
САД — систолическое артериальное давление  
СД — сахарный диабет  
ССО — сердечно-сосудистые осложнения  
ТИМП-1 — тканевый ингибитор матриксных протеиназ 1-го типа  
ТИМП-2 — тканевый ингибитор матриксных протеиназ 2-го типа  
ФП — фиброз печени  
ЦП — цирроз печени  
ЩФ — щелочная фосфатаза

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — одно из самых распространенных заболеваний печени. Согласно с результатами недавно проведенных исследований НАЖБП и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) в течение 5 лет приводят к значительному повышению прямой и непрямой стоимости медицинских услуг [1]. Прогрессирование заболевания с формированием выраженного фиброза печени (ФП) у пациентов с НАЖБП служит предиктором смерти не столько от патологии печеночной ткани, сколько от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [2]. Кроме того, популяционные исследования позволяют предположить, что 60—80% криптогенных (т.е. неясной этиологии) циррозов печени (ЦП) являются случаями исхода НАСГ [3].

Следовательно, учитывая высокую распространенность заболевания в популяции, повышенный риск формирования ЦП и фатальных ССО у пациентов с НАЖБП, поиск неинвазивных маркеров формирования и прогрессирования заболевания, лишенный недостатков применяемых в настоящее время методов оценки фиброза, представляется весьма актуальным.

Цель исследования — оценить диагностическую значимость и информативность клинических и лабораторных показателей в формировании и прогрессировании ФП у больных НАЖБП для повышения эффективности их курации.

## Материалы и методы

В открытое исследование случаев—контроль включили 77 пациентов с НАЖБП. Выборку формировали на амбулаторном этапе из лиц, проходивших диспансеризацию взрослого населения в различных поликлинических учреждениях Омска.

Критериями включения в исследование служили возраст от 18 до 65 лет, наличие НАЖБП с различной степенью фиброза, подписанное информированное согласие. Критерии исключения: подозрение на алкогольную или наркотическую зависимость, лекарственное, вирусное, аутоиммунное поражение печени, болезни накопления, ЦП, онкологические заболевания, тяжелые заболевания (некорригированная артериальная гипертензия — АГ, сахарный диабет (СД) 2-го типа в стадии декомпенсации, хроническая сердечная недостаточность III—IV функционального класса, перенесенные инфаркт миокарда, инсульт), беременность, период лактации и низкая мотивация больного к лечению.

У всех пациентов, включенных в исследование, собирали жалобы, анамнез жизни с целенаправленным расспросом об образе жизни, лекарственном анамнезе, о наличии заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом (МС). Проводили обследования, включавшие общеклинические (антропометрия с расчетом индекса массы тела — ИМТ, измерения окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) и определения их отношения — ОТ/ОБ, осмотр кожного покрова, исследование органов брюшной полости), лабораторные (общие анализы крови и мочи, определение уровня глюкозы в плазме крови натощак, уровня общего белка, билирубина, аланинаминотрансферазы

(АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТ), общего холестерина и его фракций) и инструментальные (ультразвуковое исследование брюшной полости) методы. В качестве потенциальных клинико-лабораторных маркеров ФП дополнительно определяли уровни в сыворотке крови инсулина, лептина, адипонектина, матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), а также ее ингибиторов — тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 и 2 (ТИМП-1, ТИМП-2). Всем лицам, включенным в исследование, проводили эластометрию печени для оценки степени ФП по шкале Metavir с помощью аппарата Фиброскан (FibroScan) на базе БУЗОО ГК ИБ №1 г. Омск.

Обработку и графический анализ полученных данных проводили при помощи программ Microsoft Excel, Statistica 6.1 (русифицированная версия). Ввиду того что распределение показателей в группах отличалось от нормального, данные представлены в виде медианы (с указанием межквартильного размаха). Сравнение выборок проводили при помощи непараметрических критериев: критерий Крускала—Уоллиса (H) для количественных данных, информационная статистика Кульбака — для таблиц сопряженности. Взаимосвязи показателей оценивали при помощи корреляционного анализа Спирмена ( $r_s$ ). На всех этапах статистического анализа нулевую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ . Для оценки информативности клинико-лабораторных показателей в целях диагностики и прогрессирования ФП использована формула Кульбака. При значении 3 признаков и более расценивается как высокоинформативный. Для оценки вероятности прогрессирования ФП различных стадий использовали уравнение расчета условной вероятности, основанной на теореме Байеса.

## Результаты и обсуждение

Обследуемая группа представлена преимущественно мужчинами среднего возраста, женщин было всего 14. Медиана возраста 46 лет (верхний и нижний квартили 40 и 56 лет).

В соответствии со сформированной целью исследования, по результатам оценки стадии фиброзных изменений с применением эластометрии печени пациентов разделили на 4 подгруппы: 1-я — с ФП стадии 0 ( $n=33$ ), 2-я — I стадии ( $n=22$ ), 3-я — II стадии ( $n=17$ ) и 4-я — III стадии ( $n=5$ ). У 3 пациентов диагностирован ФП IV стадии, что расценивается как цирротические изменения в печеночной ткани, этих пациентов не включали в дальнейший анализ.

В обследуемой группе больных НАЖБП в стадии стеатоза диагностирована у 42 (54,5%), стеатогепатита — у 35 и 45,5% соответственно. При этом статистически значимо чаще стадия стеатогепатита встречалась у пациентов с фиброзом III стадии ( $\chi^2=9,86$ ;  $p < 0,05$ ), что следует учитывать для оценки прогрессирования ФП. В настоящее время выявлено, что стеатоз медленнее прогрессирует до ФП, чем НАСГ. По результатам недавнего анализа у лиц со стеатозом гистологически подтвержденное прогрессирование в виде фиброза наблюдали через 14,3 года, тогда как у пациентов с НАСГ — через 7,1 года [4].

По результатам опроса у 22 (28,6%) пациентов заболевание имело бессимптомное течение. Среди остальных пациентов 34 (4,2%) предъявляли общесоматические жалобы на снижение работоспособности и повышенную утомляемость; 23 (29,9%) отмечали периодический дис-

*Сведения об авторах:*

*Ливзан Мария Анатольевна* — д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии с курсом профессиональных болезней

*Кролевец Т.С.* — аспирант каф. факультетской терапии с курсом профессиональных болезней

*Гаус О.В.* — ассистент каф. факультетской терапии с курсом профессиональных болезней

*Черкащенко Н.А.* — зав. терапевтическим отд.-нием, врач-гастроэнтеролог высшей категории

*Контактная информация:*

*Ахмедов Вадим Адильевич* — д.м.н., проф. каф. факультетской терапии с курсом профессиональных болезней; e-mail: v\_akhmedov@mail.ru

комфорт в правом подреберье, четко не имеющий связи с приемами пищи или физическими нагрузками. Среди других жалоб, не характерных для НАЖБП, но стандартно опрашиваемых у пациентов гастроэнтерологического профиля, встречались боли в правом подреберье «билиарного типа» — у 30 (39%) и ощущение горечи во рту — у 24 (31,2%). Высокая распространенность данных симптомов у пациентов с НАЖБП может быть обусловлена наличием желчнокаменной болезни (ЖКБ) и функциональных заболеваний билиарного тракта [5]. Доказано, что значительную роль в камнеобразовании играют МС и инсулинорезистентность (ИР), которая положительно коррелирует с наличием ЖКБ, независимо от ожирения и СД [6], и в свою очередь является основным патогенетическим звеном НАЖБП. Кроме того, при НАЖБП наблюдается нарушение энтерогепатической циркуляции и функции гепатоцитов. Это приводит к формированию неполноценных желчных мицелл с повышенным уровнем холестерина и сниженным содержанием фосфолипидов и желчных кислот, что усиливает литогенность желчи [7]. При сравнении частоты выявления и интенсивности перечисленных симптомов в группах достоверных различий не обнаружено. В исследуемой когорте у 25 (32,5%) пациентов по данным ультразвукового исследования диагностирована ЖКБ.

По результатам популяционных исследований, признанными факторами риска развития первичной НАЖБП являются ожирение и избыточная масса тела [8]. Очень высока распространенность НАЖБП у лиц с СД 2-го типа — 69% [9]. НАЖБП в настоящее время рассматривают в качестве независимого от массы тела предиктора развития СД 2-го типа [10]. У 50% пациентов с изменениями в печеночной ткани по типу жировой дистрофии регистрируется гиперлипидемия (преимущественно за счет триглицеридемии). Перечисленные факторы в сочетании с возрастом, генетической предрасположенностью, малоподвижным образом жизни, увеличением ИМТ и ОТ относят к факторам прогрессирования заболевания [11]. Результаты нашего исследования согласуются с данными литературы. У большинства обследованных имелось ожирение: медиана ИМТ 33,4 (31,3; 36,9) кг/м<sup>2</sup>. У 33,8% диагностирован избыток массы тела — ИМТ 28,9 (28,4; 29,4) кг/м<sup>2</sup>. У 49 (63,3%) обследованных лиц диагностирована АГ, у 62 (80,5%) отмечены нарушения липидного обмена. СД диагностирован у 9 (11,7%) пациентов, нарушение толерантности к глюкозе — у 21 (27,3%). Статистически значимых различий при сравнении распространенности данных заболеваний в группах не обнаружено.

По результатам осмотра группы пациентов статистически значимо не различались по возрасту, уровню диастолического артериального давления, росту, массе тела, ИМТ, ОТ и ОБ. Статистически значимое различие отмечалось по уровню систолического артериального давления — САД (N=9,426;  $p<0,02$ ). По результатам оценки типа ожирения отношение ОТ/ОБ удовлетворяло критериям ожирения по абдоминальному типу у всех пациентов — медиана ОТ/ОБ 1,02 (1,00; 1,05), но при этом статистически значимо различалось в группах (N=8,706;  $p<0,03$ ). У пациентов с выраженным ФП более этот показатель имел высокие значения (см. рисунок, а).

Многочисленные наблюдения указывают на связь НАЖБП и висцерального ожирения [12]. Патологическое

ожирение в 95—100% случаев сочетается с развитием гепатоза и в 20—47% — НАСГ [13]. Это позволяет предположить, что не только ИР и ожирение играют роль в развитии НАЖБП. Известно, что абдоминальная жировая ткань активно секретирует свободные жирные кислоты и множество различных медиаторов,  $\alpha$ -фактор некроза опухоли ( $\alpha$ -ФНО),  $\beta_1$ -фактор роста (TGF- $\beta_1$ ), интерлейкин-6 и др. [14] Кроме того, висцеральная жировая ткань высокочувствительна к липолитическому действию катехоламинов и обладает низкой чувствительностью к антилипидическому действию инсулина. Она является активным эндокринным органом, продуцирующим целый ряд биологически активных веществ. Наиболее важными и изученными адипокинами, принимающими участие в патогенезе НАЖБП, являются лептин и адипонектин [15—17].

По результатам физического осмотра у 21,2% пациентов клинически значимых изменений не выявлено. Болезненность при пальпации нижнего края печени отмечали 70,1% пациентов, увеличение ее размеров отмечалось у 48,1%. При этом у пациентов с НАЖБП и I степенью фиброза данные изменения выявлялись статистически значимо чаще ( $\chi^2=10,11$ ;  $p<0,05$ ).

Результаты лабораторных исследований по группам представлены в **табл. 1**. Группы статистически значимо различались по уровню тромбоцитов, глюкозы в крови. Так как в группах отсутствовали различия по активности лабораторных маркеров цитолитического и холестатического синдромов, дополнительно рассчитан коэффициент отношения АЛАТ/АсАТ. Его значение составило более 1 у всех обследованных — 1,6 (1,2; 1,9) и статистически значимо возрастало с увеличением степени фиброзных изменений в печени (см. рисунок, б). Полученные результаты согласуются с данными литературы, что у 50—90% больных НАЖБП встречается цитолиз, при этом чаще активность АЛАТ выше, чем АсАТ [11]. Вместе с тем в популяционных исследованиях показано, что степень гипертрансаминаземии не коррелирует с выраженностью стеатоза и ФП [18]. По данным некоторых исследований, пониженный уровень АЛАТ в сыворотке крови в сочетании с высоким ИМТ может свидетельствовать о вероятном наличии тяжелого фиброза при НАСГ [19]. Следует отметить, что отсутствие изменений лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени (АЛАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТ), не исключает наличия воспалительно-деструктивного процесса и фиброза. Несмотря на противоречивые данные, коэффициент АЛАТ/АсАТ и уровень тромбоцитов входят в неинвазивные модели диагностики ФП при НАЖБП, в частности в NAFLD Fibrosis Score и Enhanced Liver Fibrosis (ELF), рекомендованные Американской ассоциацией гастроэнтерологов и Ассоциацией по изучению заболеваний печени [20]. В связи с этим нам представлялось интересным изучить дополнительные потенциальные неинвазивные биомаркеры ФП. Результаты представлены в **табл. 2**.

Статистически значимые различия выявлены только по уровню ТИМР-2. При этом увеличение данного показателя отмечено при увеличении степени фиброза (см. рисунок, в).

Среди клинико-лабораторных показателей, по которым в группах имелись различия, отмечены диагностируемое при физическом обследовании увеличение печени,

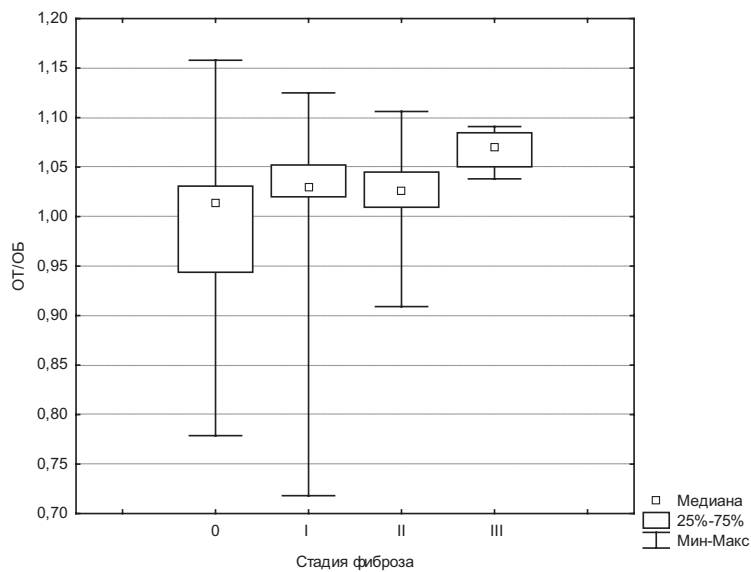
Таблица 1. Результаты сравнения данных лабораторных методов исследования в группах сравнения (метод Крускала—Уолмиса, Н)

Показатель	1-я группа (n=33)				2-я группа (n=22)				3-я группа (n=17)				4-я группа (n=5)				Н	p
	P50	P25	P75	P50	P25	P75	P50	P25	P75	P50	P25	P75	P50	P25	P75			
Гемоглобин, г/л	154,00	141,00	158,00	153,00	143,00	161,00	152,00	144,00	159,00	143,00	139,00	145,00	2,341	>0,05				
Эритроциты, 10 <sup>9</sup> /л	4,79	4,47	5,02	5,03	4,70	5,26	4,70	4,35	5,10	4,44	4,28	4,61	6,805	>0,05				
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	6,95	5,60	8,10	6,90	6,00	8,80	7,70	6,30	9,20	7,30	6,90	8,30	2,229	>0,05				
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	243,00	236,50	278,00	228,00	214,00	262,00	149,00	130,00	199,00	208,00	208,00	208,00	9,173	0,03				
СОЭ, мм/ч	7,00	4,00	12,00	6,50	4,00	13,00	8,00	8,00	12,00	17,00	13,00	17,00	7,262	>0,05				
Глюкоза, ммоль/л	5,30	4,70	6,60	5,35	4,85	6,35	6,00	5,20	6,57	4,30	4,30	4,80	7,705	0,05				
АлАТ, ммоль/л	0,72	0,35	23,35	20,15	0,69	32,30	0,81	0,42	44,00	0,89	0,78	1,91	3,050	>0,05				
АсАТ, ммоль/л	0,31	0,24	20,00	19,50	0,37	25,00	0,41	0,27	29,56	0,46	0,31	1,13	4,786	>0,05				
АлАТ/АсАТ	1,45	1,19	1,80	1,60	1,15	1,86	1,80	1,53	2,21	2,09	1,93	2,52	8,221	0,04				
Общий белок, г/л	76,00	73,00	80,00	74,00	71,00	81,00	77,50	73,00	83,00	76,00	75,00	81,50	2,125	>0,05				
ЩФ, ед/л	86,00	74,00	100,00	91,00	56,00	147,50	99,00	70,19	181,50	161,50	45,00	278,00	0,172	>0,05				
ГГТ, ед/л	44,80	25,11	76,10	69,45	27,28	72,00	50,00	31,62	75,68	35,00	35,00	35,00	0,229	>0,05				
Холестерин, ммоль/л	5,45	4,95	6,49	5,80	5,00	6,60	5,35	4,72	7,28	6,40	5,90	7,00	0,721	>0,05				
Триглицериды, ммоль/л	2,68	1,46	3,53	2,00	1,62	2,35	1,80	1,40	2,26	1,73	1,31	2,45	1,940	>0,05				
ЛПВП, ммоль/л	1,13	1,00	1,24	1,18	0,90	1,50	1,05	0,95	1,19	1,14	0,94	1,48	0,444	>0,05				
ЛПНП, ммоль/л	3,00	2,87	3,84	3,69	1,80	4,47	5,04	3,73	6,34	4,90	3,45	4,95	4,375	>0,05				
Общий билирубин, мкмоль/л	10,55	8,70	14,15	12,60	9,50	20,10	13,45	11,70	17,50	14,15	11,45	21,15	5,654	>0,05				

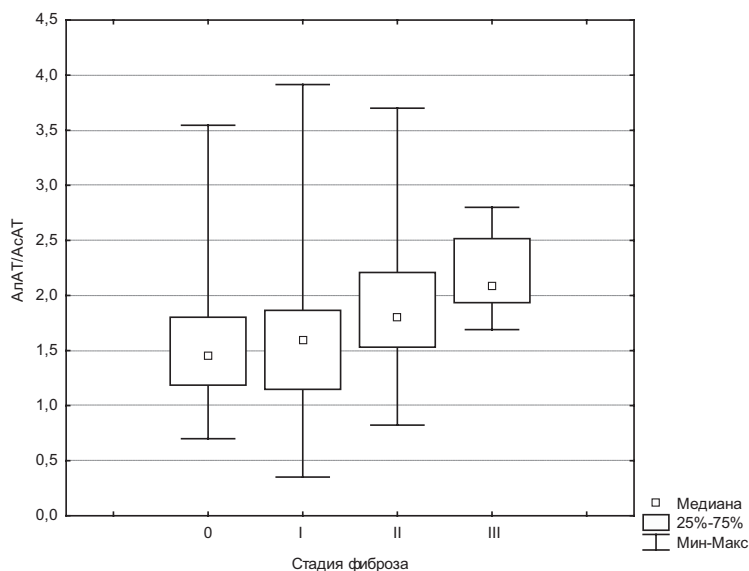
Примечание. Здесь и в табл. 2: P50 — верхний квартиль, P25 — нижний квартиль, P75 — скорость оседания эритроцитов.

Таблица 2. Уровни неинвазивных сыровоточных маркеров в группах сравнения (метод Крускала—Уолмиса, Н)

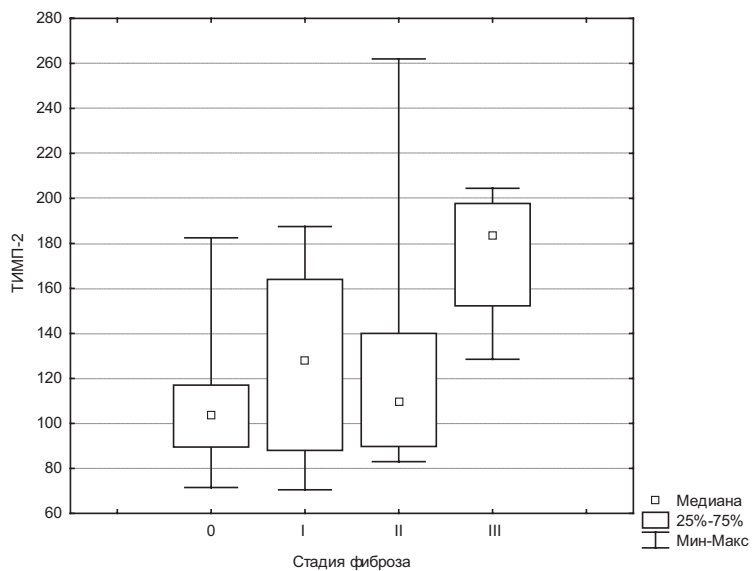
Показатель	1-я группа (n=33)				2-я группа (n=22)				3-я группа (n=17)				4-я группа (n=5)				Н	p
	P50	P25	P75	P50	P25	P75	P50	P25	P75	P50	P25	P75	P50	P25	P75			
Инсулин, мМЕ/л	31,00	4,47	39,73	25,02	5,71	39,17	23,56	5,18	38,92	37,95	6,24	69,65	0,252	>0,05				
Лептин, нг/мл	11,00	8,47	15,91	18,25	9,89	20,69	18,67	9,89	27,33	11,60	9,27	39,13	3,194	>0,05				
Адионектин, мкг/мл	23,85	16,20	27,00	24,60	16,20	29,40	24,00	16,50	36,60	20,85	15,75	34,50	0,629	>0,05				
ММIP-9, нг/мл	350,00	304,00	495,00	299,00	238,00	465,00	343,00	286,50	533,00	275,00	193,50	347,50	3,263	>0,05				
ТИМIP-2, нг/мл	103,75	89,50	117,00	128,00	88,00	164,00	109,75	89,75	140,00	183,50	152,25	197,75	8,798	0,04				
ТИМIP-1, нг/мл	1177,50	1055,00	1420,00	1320,00	1090,00	1415,00	1300,00	1095,00	1725,00	1225,00	972,50	1590,00	1,445	>0,05				



а



б



в

Диаграммы OT/OB (а), ALAT/AsAT (б) и уровня TIMP-2 (в) в зависимости от стадии ФП.

**Таблица 3. Информативность клинико-лабораторных показателей для различных стадий ФП**

Признак	Информативность (J)*		
	для ФП I	для ФП II	для ФП III
Нарушение толерантности к глюкозе	0,2	15,6	87,6
Увеличение печени	66,7	16,0	104,8
Уровень САД	40,3	3,8	21,2
ОТ/ОБ	57,0	26,0	159,0
Глюкоза	0,1	22,5	54,5
АлАТ/АсАТ	1,2	20,5	116,1
ЛПНП	14,7	73,4	73,4
Инсулин	2,5	9,8	2,5
Лептин	30,3	50,9	12,3
ММР-9	5,1	2,4	59,4
ТИМП-2	45,6	12,3	150,6
ТИМП-1	33,7	14,7	6,6

Примечание. \* — по Кульбаку.

отношение ОТ/ОБ, АлАТ/АсАТ, уровень тромбоцитов и ТИМП-2, которые проявили статистически значимые средние и сильные корреляции с выраженностью фиброзных изменений в печеночной ткани ( $r_s=0,256$ ,  $p<0,02$ ;  $r_s=0,318$ ,  $p<0,02$ ;  $r_s=0,271$ ;  $p<0,02$ ,  $r_s=-0,513$ ,  $p<0,01$ ;  $r_s=0,265$ ,  $p<0,04$  соответственно).

Оценка информативности клинико-лабораторных факторов для различной стадии ФП представлена в табл. 3. Полученные результаты позволяют предполагать, что у пациентов с НАЖБП при уменьшении размеров печени, установленного по результатам физического обследования, увеличении уровней глюкозы, ЛПНП, уменьшении

ММР-9 в сыворотке крови, перераспределении жировой ткани по типу абдоминального ожирения, увеличении отношения АлАТ/АсАТ и уровня ТИМП-2 велика вероятность прогрессирования фиброзных изменений в ткани печени, что обуславливает необходимость проведения дополнительных диагностических и лечебных мероприятий.

В связи с этим дополнительно для поиска наиболее информативных клинико-лабораторных показателей мы провели анализ их прогностической значимости в прогрессировании ФП I, II и II, III стадий. Уровни ЛПНП, глюкозы, ММР-9 и лептина в сыворотке крови оказались наиболее информативными в оценке прогрессирования начальных стадий фиброза (I стадии во II). Все остальные показатели, а именно увеличение печени по данным физического обследования, уровень САД, нарушение углеводного обмена, увеличение отношений АлАТ/АсАТ, ОТ/ОБ, ТИМП-1 и 2, более информативны в отношении прогрессирования фиброза II в III стадию.

## Заключение

Среди клинических показателей изменение размеров печени, уровень САД и характер распределения жировой ткани могут быть информативными для оценки фиброзных изменений в печени у больных НАЖБП. Высокоинформативными лабораторными маркерами, ассоциированными с развитием и прогрессированием стадий фиброза в ткани печени у пациентов с НАЖБП, могут служить степень активности печеночных ферментов, показатели, отражающие нарушение углеводного и липидного обмена, а также концентрация ММР-9 и ТИМП-2 в сыворотке крови.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Targher G, Byrne CD. Obesity: Metabolically healthy obesity and NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(8):442-444. doi:10.1038/nrgastro.2016.104
2. Mantovani A, Rigamonti A, Bonapace S, Bolzan B, Pernigo M, Morani G, Franceschini L, Bergamini C, Bertolini L, Valbusa F, Rigolon R, Pichiri I, Zoppini G, Bonora E, Violi F, Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Ventricular Arrhythmias in Patients With Type 2 Diabetes Referred for Clinically Indicated 24-Hour Holter Monitoring. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1416-1423. doi:10.2337/dc16-0091
3. Jahn D, Rau M, Wohlfahrt J, Hermanns HM, Geier A. Non-Alcoholic Steatohepatitis: From Pathophysiology to Novel Therapies. *Dig Dis*. 2016;34(4):356-363. doi:10.1159/000444547
4. Fuchs M, Schnabl B. Editors' Introduction to the NAFLD and NASH Special Issue. *Dig Dis Sci*. 2016;61(5):1211-1213. doi:10.1007/s10620-016-4152-z
5. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Оценка прогностических факторов развития желчнокаменной болезни у лиц с метаболическим синдромом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;(11):46-50.
6. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Клинико-лабораторные и сонографические предикторы успешной консервативной терапии у больных с желчнокаменной болезнью в ассоциации с метаболическим синдромом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(7):18-23.
7. Fialho A, Fialho A, Thota P, McCullough AJ, Shen B. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Is Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25(2):159-165. doi:10.15403/jgld.2014.1121.252.iwg
8. Abenavoli L, Di Renzo L, De Lorenzo A. Body Composition and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *J Lifestyle Med*. 2016;6(1):47-48. doi:10.15280/jlm.2016.6.1.47
9. Sporea I, Mare R, Lupuşoru R, Sima A, Sirli R, Popescu A, Timar R. Liver Stiffness Evaluation by Transient Elastography in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Ultrasound-proven Steatosis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25(2):167-174. doi:10.15403/jgld.2014.1121.252.lsf
10. Gancheva S, Bierwagen A, Kaul K, Herder C, Nowotny P, Kahl S, Giani G, Klueppelholz B, Knebel B, Begovatz P, Strassburger K, Al-Hasani H, Lundbom J, Szendroedi J, Roden M; German Diabetes Study (GDS) Group. Variants in Genes Controlling Oxidative Metabolism Contribute to Lower Hepatic ATP Inde-

- pendent of Liver Fat Content in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(7):1849-1857.  
doi:10.2337/db16-0162
11. Jahn D, Rau M, Wohlfahrt J, Hermanns HM, Geier A. Non-Alcoholic Steatohepatitis: From Pathophysiology to Novel Therapies. *Dig Dis*. 2016;34(4):356-363.  
doi:10.1159/000444547
  12. Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Лаптева И.В., Черкашенко Н.А. Неалкогольная жировая болезнь печени у лиц с абдоминальным типом ожирения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2014;4:8-14.  
doi:10.17116/dokgastro2014348-14
  13. Thrasher T, Abdelmalek MF. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N C Med J*. 2016;77(3):216-219.  
doi:10.18043/ncm.77.3.216
  14. Machado MV, Cortez-Pinto H. Diet, Microbiota, Obesity, and NAFLD: A Dangerous Quartet. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):pii: E481.  
doi:10.3390/ijms17040481
  15. Bedossa P, Patel K. Biopsy and Noninvasive Methods to Assess Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2016;150(8):1811-1822.  
doi:10.1053/j.gastro.2016.03.008
  16. Ливзан М.А., Лаптева И.В., Миллер Т.С. Роль лептина и лептинорезистентности в формировании неалкогольной жировой болезни печени у лиц с ожирением. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;108(8):27-33.
  17. Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Лаптева И.В., Черкашенко Н.А. Лептинорезистентность у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела. *Медицинский совет*. 2015;13:58-62.
  18. Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. Fibrosis Assessment in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci*. 2016;61(5):1356-1364.  
doi:10.1007/s10620-016-4079-4
  19. Singh SP, Singh A, Misra D, Misra B, Pati GK, Panigrahi MK, Kar SK, Bhuyan P, Pattnaik K, Meher C, Agrawal O, Rout N, Swain M, Aich P. Risk Factors Associated With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Indians: A Case-Control Study. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5(4):295-302.  
doi:10.1016/j.jceh.2015.09.001
  20. Amarpurkar D, Amarpurkar A. Indications of Liver Biopsy in the Era of Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5(4):314-319.  
doi:10.1016/j.jceh.2015.08.005

Поступила 02.08.2016