

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: МАРКЕРЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА

Харьковская медицинская академия последипломного образования (г. Харьков)

Статья является фрагментом НИР кафедры гастроэнтерологии ХМАПО «Оптимизация диагностики, прогнозирования течения и разработка эффективных методов лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта», № гос. регистрации 0108U002117.

Вступление. В последние десятилетия отмечается рост неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), что не только приводит к снижению качества жизни больных, но и влияет на продолжительность их жизни. Распространенность НАЖБП выше среди мужчин и увеличивается с возрастом, что обусловлено социально-экономическими различиями и образом жизни. В общей популяции западных стран распространенность НАЖБП составляет 20–30%, из них 2–3% случаев имеют прогрессирующее течение заболевания печени с трансформацией в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному [2]. Установлено, что частота выявления НАСГ при биопсии в странах Западной Европы и США составляет 7–9%. Обследование больших групп больных криптогенным циррозом печени, включавшее оценку сопутствующих заболеваний и факторов риска, позволило выдвинуть предположение о том, что в 60–80% случаев цирроза неясной этиологии формируется в исходе нераспознанного НАСГ [8]. Наиболее значимыми факторами риска являются мужской пол, ожирение, увеличение окружности талии, метаболический синдром, инсулинорезистентность (ИР) и сахарный диабет (СД) 2 типа. У взрослых пациентов, страдающих ожирением, распространенность НАЖБП может достигать 80–90%. Этот показатель выше у пациентов с СД 2 типа (30–50%), а при гиперлипидемии достигает 92% [12, 13, 14]. Поскольку эти заболевания имеют общие патогенетические механизмы, они часто сочетаются и потенцируют друг друга.

В литературе представлены многочисленные данные о возможных патогенетических механизмах повреждения печени при СД, а также о значении самой печени в возникновении и прогрессировании СД. Накопление в печени свободных жирных кислот приводит к нарушению проницаемости клеточных мембран, в том числе для глюкозы, что способствует повышению резистентности тканей к инсулину, а также поддерживает гипергликемию. В условиях ИР печень «переполняется» липидами и синтезирует большое количество липопротеинов очень низкой

плотности (ЛПОНП), которые быстро модифицируются в липопротеины низкой плотности (ЛПНП) [5]. Однако причины и взаимосвязи между прогрессированием фиброза печени и нарушением углеводного обмена у больных НАЖБП в сочетании СД 2 типа является недостаточно изученным.

Доказанным является факт, что фиброгенез в печени при НАЖБП связан с гипергликемией и инсулинорезистентностью, ведущих к повышению уровня свободных жирных кислот и стеатозу печени, а свободные радикалы и провоспалительные цитокины – к апоптозу гепатоцитов и активации воспалительных клеток с прогрессированием в фиброз печени. Реализация фиброгенеза осуществляется путем усиления гиперлипидемии, стимуляцией выработки провоспалительных цитокинов, окислительного стресса, развитием инсулинорезистентности [13]. Существуют предикторы, позволяющие предположить высокий риск прогрессирования НАЖБП с развитием стеатогепатита и фиброза [9]. К ним относятся: женский пол, индекс массы тела (ИМТ) более 28 кг/м², увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 2 раза и более, уровень триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л, наличие артериальной гипертензии (АГ), СД 2 типа. Наличие более двух предикторов свидетельствует о высоком риске развития фиброза печени.

«Золотым стандартом» диагностики заболевания печени является пункционная биопсия печени, однако учитывая инвазивность процедуры, предложены неинвазивные тесты для оценки наличия фиброза, согласно критериям Е. М. Brant [10]. Одним из таких тестов является NAFLD fibrosis score (NFS) – неинвазивная система, идентифицирующая фиброз печени у пациентов с НАЖБП. Метод разработан в 2007 году Р. Angulo et al., в клинике Мейо [11]. Результаты теста оцениваются в цифровых значениях и координируются с широко используемыми шкалами гистологических индексов, используемых для оценки выраженности патологического процесса. Положительная прогностическая ценность составляет 90%. Данный тест рекомендован экспертами некоторых стран в качестве теста первой линии.

Показателями, включенными в анализ, являются: возраст, гипергликемия, индекс массы тела, количество тромбоцитов, уровень альбумина и соотношение аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (АСТ / АЛТ).

Индекс NFS < – 1,455 свидетельствует об отсутствии значительного фиброза (F₀-F₁ fibrosis). Значения в интервале от 1,455 до 0,675 являются неопределенными, так называемая «серая зона». Индекс NFS >0,675 – предиктор фиброза (F₃-F₄ fibrosis).

У пациентов с индексом NFS < – 1,455, течение НАЖБП остается стабильным на протяжении многих лет и редко прогрессирует. Группа пациентов с выраженным фиброзом (индекс NFS >0,675) имеет более высокий риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [11]. Больные, вошедшие в «серую зону» требуют тщательного наблюдения и подбора терапии с последующим повторным проведением теста. В зависимости от качества проведенной терапии пациенты из «серой зоны» могут «переместиться» как в группу с минимальными проявлениями фиброза, так и иметь прогрессирование заболевания.

Цель работы – изучение взаимосвязи между нарушением показателей липидного обмена и степенью фиброза у больных НАЖБП и в сочетании с СД 2 типа.

Объект и методы исследования. Под нашим наблюдением находилось 48 больных в возрасте от 26 до 60 лет. Первая группа включала 28 (58,3%) пациентов с изолированным течением НАЖБП. Во второй группе – НАЖБП сочеталась с СД 2 типа (41,7%) пациентов.

У всех больных диагноз верифицирован с помощью инструментальных (УЗИ) и клинико-лабораторных методов исследования. Для исключения вирусной этиологии поражения печени определяли маркеры гепатитов В и С методом ПЦР. Критериями исключения служили употребление алкоголя или гепатотропных ядов в анамнезе. Функциональное состояние печени оценивали по уровню общего билирубина и его фракций (метод Ендрашика – Клеггорна – Гроффа), активности щелочной фосфатазы (ЩФ) (с помощью фотоэлектрического колориметра КФК-2 по гидролизу п-нитрофенилфосфата), АСТ и АЛТ (унифицированный динитрофенилгидразинный метод Райтмана-Френкеля), тимоловой пробы (унифицированный метод), протеинограммы (турбинометрический метод с помощью денситометра), липидного профиля. В качестве маркеров липидного обмена изучали содержание общего холестерина (метод Ильяка), β-липопротеидов, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) в сыворотке крови (методом дискэлектрофореза в полиакриламидном геле). Уровень тромбоцитов в сыворотке крови определяли с помощью фотоэлектрического колориметра КФК-2 [7].

Риск развития фиброза был рассчитан по формуле NFS [10].

Статистическую обработку результатов проведено с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение.

При оценке трофологического статуса в обеих группах преобладали пациенты с избыточной массой тела. Индекс массы тела был менее 25 кг/м² лишь у 17,5% пациентов в группе с изолированным течением НАЖБП и только у 5% пациентов в группе с сочетанием НАЖБП и СД 2 типа. Тогда как ожирение 2 степени наблюдалось у 7% и 50% больных в каждой группе соответственно.

При проведении NAFLD fibrosis score в первой группе больных отсутствие или минимальные проявления фиброза были выявлены у 71,6% пациентов, тогда как у больных второй группы – у 65% пациентов (табл. 1). В «серой зоне» находилось 21,4% и 25% пациентов соответственно. Высокий риск развития фиброза печени был выявлен у 7% больных НАЖБП и у 10% больных с сочетанием НАЖБП и СД 2 типа. Полученные результаты соответствуют литературным данным [11].

Риск развития фиброза при сочетании НАЖБП с СД 2 типа достоверно выше (p<0,05), чем при изолированном течении НАЖБП, что дополнительно подчеркивает системность и закономерность метаболических нарушений.

У больных НАЖБП и НАЖБП в сочетании с СД 2 типа имело место достоверное повышение уровня АЛТ и АСТ относительно контрольной группы (p<0,001), между первой и второй группами достоверных различий не было, хотя уровень аминотрансфераз был выше у больных НАЖБП (первая группа).

Нарушение липидного обмена было выявлено у пациентов двух групп (табл. 2). Общий холестерин, β-липопротеиды и триглицериды были достоверно повышены в обеих группах в сравнении с контрольной (p<0,001) и между группами (p<0,05). Однако во второй группе уровни данных показателей были более высокими, чем в группе НАЖБП (p<0,05). Это согласуется с литературными данными о большем удельном весе НАЖБП у пациентов с СД 2 типа. В этом случае в печень поступает избыточное количество жиров и углеводов, которые преобразуются в жирные кислоты, являющиеся субстратом для синтеза триглицеридов и липопротеиды очень низкой плотности, накапливающихся в гепатоцитах [13]. Из последних, благодаря повышению активности триглицеридсинтетазы и триглицеридлипазы, синтезируются β-липопротеиды. Липопротеиды высокой плотности были достоверно (p<0,001) снижены в двух группах наблюдений, что обусловлено высоким

Таблица 1

Показатели степени фиброза

Диапазон оценки фиброза NFS	НАЖБП (n=28)	НАЖБП+СД 2 тип (n=20)
< – 1,455 (F ₀ -F ₁ fibrosis)	71,6%	65% **
от – 1,455 до 0,675 («серая зона»)	21,4%	25%
>0,675 (F ₃ -F ₄ fibrosis)	7%	10% **

Примечание: ** – p<0,05 достоверность различий в сравнении с пациентами первой группы.

Биохимические показатели печени

Показатель, ед. измерения	НАЖБП (n=28)	НАЖБП+СД 2 тип (n=20)	Контрольная группа (n=10)
ИМТ, кг/м ²	28,2±3,7#	33,4±4,7#	24,2±1,2
АЛТ, Ед/л	66,7±37,9#	62,5±40,2#	24,8±5,1
АСТ, Ед/л	54,0±28,8#	59,7±36,2#	22,9±5,7
ОХ, ммоль/л	5,9±0,83#	6,77±1,0#*	4,6±0,3
β-ЛП, Ед	60,7±9,7#	73,5±15,0#*	40,6±10,6
ТГ, ммоль/л	1,6±0,59 #	2,3±0,68#*	0,98±0,3
ЛПВП, ммоль/л	1,06±0,18#	1,02±0,17#	1,37±0,27
ЛПНП, ммоль/л	4,23±0,66#	5,03±0,88#	2,8±0,5
ЛПОНП, ммоль/л	0,5±0,23#	0,62±0,53#	0,28±0,13
Альбумины, %	51,4±0,8	47,5±0,62	58±0,52
α ₁ -глобулины, %	8,1±0,17	8,32±0,22	8,17±0,19
α ₂ -глобулины, %	9,1±0,2	9,36±0,2	8,8±0,24
β-глобулины, %	12,43±0,16	15,7±0,28	9,4±0,3
γ-глобулины, %	18,4±0,24##	19,9±0,23##*	16,5±0,27
Тимоловая проба, ед.	5,9±0,18##	9,1±0,25##*	2,11±0,08
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	212±39	204±42	226±23

Примечание: * – p<0,05 достоверность различий между пациентами первой и второй групп; # – p<0,001 достоверность различий в сравнении с группой контроля; ## – p<0,05 достоверность различий в сравнении с группой контроля.

уровнем триглицеридов в сыворотке крови [3]. Однако снижение уровня ЛПВП во второй группе встречалось у 30% больных по сравнению с изолированным течением НАЖБП (22%). ЛПНП и ЛПОНП были достоверно (p<0,001) повышены в обеих группах в сравнении с контролем, однако достоверных различий уровней ЛПНП и ЛПОНП в 1 и 2 группах выявить не удалось.

Анализ показателей белкового спектра у больных двух групп выявил достоверное (p<0,05)

повышение γ-глобулинов, в группе с сочетанием НАЖБП и СД 2 типа, по сравнению с показателями первой группы. Показатели тимоловой пробы, отражающие изменение коллоидного состава белков в сыворотке крови, были достоверно (p<0,05) повышены в первой группе больных по сравнению с контролем, и во второй группе при сравнении с контрольной (p<0,001) и первой группой (p<0,05).

Корреляционный анализ выявил положительные связи между показателем ИМТ и уровнем ТГ (r=0,64; p<0,001) в группе НАЖБП. Повышение концентрации ОХ и ТГ в группе пациентов с НАЖБП и СД 2 типа прямо зависело от ИМТ (r=0,67, p<0,05; r=0,71, p<0,05 соответственно).

Выводы.

1. НАЖБП – хроническое прогрессирующее заболевание, приводящее к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Диагностическим неинвазивным тестом для определения фиброза печени и прогрессирования болезни является NAFLD fibrosis score тест.

2. При НАЖБП нарушения липидного обмена коррелирует со степенью тяжести фиброза печени: чем выше дислипидемия, тем вероятность развития фиброза печени больше.

3. При НАЖБП в сочетании с СД 2 типа, риск развития фиброза печени возрастает.

Перспективы дальнейших исследований.

Полученные результаты изучения критериев прогрессирования НАЖБП могут быть использованы в перспективе в разработке лечебно-диагностических схем и для прогноза течения заболевания.

Литература

1. Бабак О. Я. Заболевания печени и сахарный диабет. Что мы знаем сегодня и чем мы можем помочь пациентам? / О. Я. Бабак // Ліки України. – 2009. – № 6 (132). – С. 26-30.
2. Бугаева Е. Л. Атерогенная дислипидемия и печень / Е. Л. Бугаева, О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин // Российские медицинские вести. – 2008. – Т. 13, №1. – С. 17-23.
3. Драпкина О. М. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП – что нового? Эпидемиология НАЖБП в России / О. М. Драпкина, В. И. Смирин, В. Т. Ивашкин // Российский медицинский журнал. – 2011. – № 28. – С. 1717-1721.
4. Звенигородская Л. А. Клинико-функциональные и морфологические изменения печени у больных с метаболическим синдромом / Л. А. Звенигородская // Consilium medicum. – 2007. – № 2. – С. 21-24.
5. Звягинцева Т. д. Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита / Т. д. Звягинцева, А. И. Чернобай // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 3 (47). – С. 35-42.
6. Кравчун Н. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: клиника, диагностика, терапия / Н. А. Кравчун, О. В. Земляничина, О. В. Тяжелова // Ліки України. – 2012. – № 3-4 (1). – С. 18-21.
4. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н., Золотницкая Р. П. [и др.]; Под ред. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.: ил.
5. Мельниченко Г. А. Распространённость неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и её связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа / Г. А. Мельниченко, А. Ю. Елисеева, М. В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. 21, № 2. – С. 45-53.
6. Семендяева М. Е. Неалкогольная жировая болезнь печени как медицинская и социальная проблема / М. Е. Семендяева // Клиническая практика. – 2012. – №2. – С. 71-80.
7. Angulo P. The NAFLD Fibrosis Score: A Noninvasive System That Identifies Liver Fibrosis in Patients with NAFLD / P. Angulo, Jason M. Hui, G. Marchesini // Hepatology. – 2007. – № 4. – P. 846-854.
8. Cheung P. The impact of fat distribution on the severity of nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome / P. Cheung, A. Kapoor, P. Puri [et al.] // Hepatology. – 2007. – № 46. – P. 1091-1100.

9. Targher G. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among Type 2 diabetic patients / G. Targher, L. Bertolini, R. Padovani [et al.] // *Diabetes Care*. – 2007. – № 30. – P. 1212-1218.
10. Tolman K. G. Narrative review: hepatobiliary disease in type 2 diabetes mellitus / K. G. Tolman, V. Fonseca, M. H. Tan [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – № 141. – P. 946–956.
11. Yamaguchi K. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis / K. Yamaguchi, L. Yang, S. McCall [et al.] // *Hepatology*. – 2007. – № 45. – P. 1366–1374.

УДК 616. 36-003. 826

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ: МАРКЕРИ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ФІБРОЗУ

Звягінцева Т. д., Глущенко С. В.

Резюме. Наведено данні щодо методів неінвазивної діагностики фіброзних змін на тлі неалкогольної жирової хвороби печінки. Вивчено діагностичне значення біохімічних маркерів фіброзу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки. NAFLD fibrosis score (NFS) – неінвазивна система, ідентифікуюча фіброз печінки у хворих неалкогольною жиророю хворобою печінки. Результати теста оцінюються цифровими значеннями і координуються з шкалами гістологічних індексів, які широко застосовуються для оцінки вираженості патологічного процесу.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, фіброз печінки, діагностика.

УДК 616. 36-003. 826

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: МАРКЕРЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА

Звягінцева Т. д., Глущенко С. В.

Резюме. Приведены данные о методах неинвазивной диагностики фиброзных изменений на фоне неалкогольной жировой болезни печени. Изучено диагностическое значение биохимических маркеров фиброза печени при неалкогольной жировой болезни печени. NAFLD fibrosis score (NFS) – неинвазивная система, идентифицирующая фиброз печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Результаты теста оцениваются в цифровых значениях и координируются с широко используемыми шкалами гистологических индексов, используемых для оценки выраженности патологического процесса.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз печени, диагностика.

UDC 616. 36-003. 826

Nonalcoholic Fatty Liver Disease : Early Detection Markers of Fibrosis

Zvyagintseva T. D., Glushchenko S. V.

Abstract. *Relevance of the topic.* For the past decades we can observe the increase of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) that not only leads to the reduction of the quality of patients' lives, but also affects their life expectance. The NAFLD prevalence is higher among men and increases with age which is caused by socio-economic differences and lifestyle. In the overall population of western countries the NAFLD prevalence makes up 20–30% including 2–3% of cases that have progressing course of liver diseases with transformation into nonalcoholic steatohepatitis, or NASH, cirrhosis, hepatocellular carcinoma.

«The gold standard» of liver diseases diagnosis is puncture biopsy of liver, however considering invasiveness of the procedure, some noninvasive tests on fibrosis presence evaluation were suggested according to the E. M. Brant's criteria. One of such tests is NAFLD fibrosis score (NFS) – a noninvasive system that identifies liver fibrosis that patients with NAFLD have. This method was devised by P. Angulo et al. in Mayo Clinic in 2007. The testing results are estimated in numeric data and are coordinated with widely used scales of histological indices used for estimation of pathologic process intensity. Positive predictive value makes up 90%. This test is recommended by the experts of some countries as a test that can be used for diagnosing in the first place.

The indices included in the analysis are: age, hyperglycemia, body mass index, the number of platelets, albumin level, and the aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase (AST/ALT) ratio.

The work aims at studying the interconnection between the lipid metabolism disorder indices and the degree of fibrosis that patients with NAFLD only and in combination with type 2 diabetes mellitus have.

Materials and methods. The diagnosis of all the patients is verified using tool (diagnostic sonography (ultrasonography)) and clinical laboratory research methods (the level of total bilirubin and its fractions, activity of alkaline phosphatase, AST and ALT, and of thymol test, lipid profile, platelet count). The risk of fibrosis progress was calculated using the NFS formula. The statistic results processing was conducted using the standard application package Microsoft Excel and a t-test.

The results and their discussion. When estimating the trofologic status in both groups overweight patients prevailed. Only 17,5% of the patients with NAFLD and 5% of the patients with NAFLD and type 2 diabetes mellitus had the body mass index that was less than 25kg/m². Meanwhile 7% and 50% of the patients in both groups respectively had class II obesity.

When conducting the NAFLD fibrosis score, 71,6% of the patients with NAFLD and 65% of the patients from the second group didn't have fibrosis at all or minimum symptoms could have been observed. The indeterminate result included 21,4% and 25% of the patients respectively. 7% of the patients with NAFLD and 10% of the patients with NAFLD and type 2 diabetes mellitus had high risk of hepatic fibrosis progress.

The patients from both groups had lipid metabolism disorder. Total cholesterol, beta-lipoprotein, triglycerides were without doubt raised in both groups as compared to the reference one ($p < 0,001$) and between the groups ($p < 0,05$). The analysis of the protein spectrum indices of the patients from both groups showed the reliable ($p < 0,05$) growth of gamma globulins in the group with NAFLD and type 2 diabetes mellitus as compared to the indices of the first group. The thymol test indices that showed the change of proteins' colloidal composition in the blood serum were for certain ($p < 0,05$) heightened in the first group in comparison with the control and in the second group as compared to the reference ($p < 0,001$) and the first one ($p < 0,05$).

The conclusion. NAFLD – is a chronic progressing disease that leads to the progress of cirrhosis of the liver and of hepatocellular carcinoma. The diagnostic noninvasive test for identification liver fibrosis and disease progress is the NAFLD fibrosis score.

The pathogenetic mechanisms of the progress of NAFLD and with type 2 diabetes mellitus have many similarities: the lipid metabolism disorder is the basis, the progress of cytolysis syndrome and the manifestation of *immune inflammatory syndrome* with different degree of manifestation.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, hepatic fibrosis, diagnostic.

Рецензент – проф. Опарін О. А.

Стаття надійшла 10. 10. 2013 р.