

## НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Маев И. В., Казюлин А. Н., Бабина С. М., Вьючнова Е. С., Лебедева Е. Г.

POSSIBILITIES OF USING THE NONINVASIVE METHODS OF INVESTIGATING THE MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE LIVER IN PATIENTS WITH NON ALCOHOLIC STEATONEPATITIS AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Maev I. V., Kazyulin A. N., Babina S. M., Viuchnova E. S., Lebedeva E. G.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова минздрава России

State Budget Educational Institution of Higher Professional Education (SBEI HPE) "A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Healthcare of Russia"

**Казюлин Александр Нисонович**  
Kazyulin Aleksandr Nisonovich  
E-mail:  
alexander.kazyulin@yandex.ru

**Маев Игорь Вениаминович** — заведующий кафедрой, профессор, член-корреспондент РАМН

**Казюлин Александр Нисонович** — д.м.н., профессор, академик РАЕН

**Бабина Светлана Михайловна**

**Вьючнова Елена Станиславовна** — к.м.н., доцент

**Лебедева Екатерина Геннадиевна** — к.м.н., доцент

**Maev Igor Veniaminovich**, SBEI HPE "A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Healthcare of Russia", Head of Department, Corresponding member of RAMS, Professor, PhD, MD

**Kazyulin Aleksandr Nisonovich**, SBEI HPE "A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Healthcare of Russia", Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Professor, PhD, MD, Russian Academy of Natural Sciences

**Babina Svetlana Mikhailovna**, SBEI HPE "A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Healthcare of Russia"

**Viuchnova Elena Stanislavovna**, SBEI HPE "A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Healthcare of Russia", Clinical assistant professor, Candidate of Medical Science

**Lebedeva Ekaterina Gennadievna**, SBEI HPE "A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Healthcare of Russia", Clinical assistant professor, Candidate of Medical Science

## Резюме

**Цель исследования.** Оценить возможность применения комплекса неинвазивных методов исследования состояния печени для отработки путей дифференцированной патогенетической терапии.

**Материалы и метод.** В период с 2008 г. по 2013 г. проведено открытое сравнительное исследование, в которое были включены 75 пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа. Для гистологического исследования выполнялась пункционная биопсия печени по методу Menghini. Для диагностики воспалительно-некротических изменений, стеатоза и фиброза печени применялся ФиброМаксТест. Определение стадии фиброза печени проводилось с помощью ультразвуковой эластографии. Проводился расчет чувствительности (Se), специфичности (Sp) результатов неинвазивных методов по отношению к результатам гистологического исследования биоптатов печени.

**Результаты.** По данным ФиброМаксТеста, для стеатоза 1 степени чувствительность составила 81,0%, специфичность — 100%; для стеатоза 2 и 3 степеней — 100 и 100%. Для определения некрвоспалительной активности 1 степени чувствительность составила 100%, специфичность — 96,9%; 2 степени — 95,2 и 93,3%, соответственно, 3 степени — 81,8 и 100%, соответственно. При оценке стадии фиброза 1 чувствительность была 85,4%, специфичность — 94,4%, соответственно; 2 стадии — 94,1 и 97,1%, соответственно; 3 стадии — 90 и 100%, соответственно. При оценке стадии фиброза методом ультразвуковой эластографии печени для степени фиброза F1 чувствительность составляла 83,8%, специфичность 93,8%; для F 2—87,5 и 98,6%, соответственно; F 3—87,5 и 100%, соответственно.

**Заключение.** Результаты неинвазивных методов диагностики состояния паренхимы печени у больных НАСГ (эластометрия печени и тест «ФиброМакс») сопоставимы с данными гистологических исследований, что позволяют расширить возможности морфологической интерпретации поражения печени у пациентов СД 2 типа.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, сахарный диабет 2 типа, биопсия печени, ультразвуковая эластометрия, ФиброМаксТест.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 103 (3):38-45

## Summary

**Purpose of a study.** To estimate the possibility of applying the complex of the noninvasive methods of investigating the state of the liver for finalizing of the ways of the differentiated pathogenetic therapy.

**Materials and method.** Over the 2008 to 2013 period was carried out the open comparative study, in which were included 75 patients with non alcoholic steatohepatitis (NASH) and type 2 diabetes mellitus (SD). The Menghini Method of Liver biopsy was carried out for histological study. The FibroMaksTest was used for the to diagnose of inflammatory and necrotic changes, steatosis and fibrosis of the liver. The determination of the stage of the fibrosis of the liver was conducted with the aid of transient elastography. Was performed the calculation of sensitivity (SE), of specificity (Sp) the results of noninvasive methods with respect to the results of the histological examination of the liver.

**Results.** According to the data of FibroMaksTest, for steatosis 1 of degree the sensitivity composed 81,0%, specificity — 100%; for steatosis 2 and 3 degrees — 100 and 100%. For determining the inflammatory — necrotic changes 1 of degree the sensitivity composed 100%, specificity — 96,9%; 2 degrees — 95,2 and 93,3%, correspondingly, of 3 degrees — 81,8 and 100%, respectively. During the estimation of the stage of fibrosis 1 sensitivity was 85,4%, specificity — 94,4%, respectively; 2 stages — 94,1 and 97,1%, respectively; 3 stages — 90 and 100%, respectively. During the estimation of the stage of fibrosis by the method of transient elastography of the liver for the degree of fibrosis F1 the sensitivity composed 83,8%, specificity 93,8%; for F it is 2nd 87,5 and 98,6%, respectively; F 3—87,5 and 100%, respectively.

**Conclusion.** The results of the noninvasive methods of diagnostics of the state of parenchyma of the liver in patient with NASG (transient elastography and the FibroMaksTest) are compared with the data of histological studies, that they make it possible to enlarge the possibilities of the morphological interpretation of the defeat of the liver in patients with SD of 2 types.

**Keywords:** non alcoholic steatohepatitis, type 2 diabetes mellitus, liver biopsy, FibroMaksTest, transient elastography.

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 103 (3):38-45

## Введение

К первичным метаболическим поражениям печени, развившимся на фоне нарушения углеводного, жирового обменов веществ, относится неалкогольный стеатогепатит, привлекающий большое внимание не только гепатологов, но и специалистов других профилей, что связано с неуклонным ростом числа таких больных, прогрессирующим, нередко скрытым, бессимптомным течением с возможным развитием цирроза печени и даже гепатоцеллюлярной аденокарциномы [1, 2]. Среди пациентов с ожирением и СД 2 типа у 50 % выявляется НАСГ, а у 19 % — ЦП [3, 4]. По данным ряда исследований наличие СД 2 типа и НАСГ увеличивает риск развития ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы в 2–2,5 раза [5]. По данным аутопсий, частота развития тяжелого фиброза печени у больных СД 2 типа выше, чем у пациентов без СД. I. R. Wilner отмечает у 28 % больных развитие криптогенного ЦП при СД 2 типа [6, 7, 8, 9]. Распространенность НАСГ при СД 2 типа в России остается неизвестной, так как отсутствуют систематизированные исследования эпидемиологии этих заболеваний, включающие гистологическое исследование биоптатов печени.

Клиническая картина НАСГ малоспецифична. В большинстве случаев поражение печени выявляется при обследовании по поводу других заболеваний, таких как ожирение, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, СД 2 типа, желчнокаменная болезнь. Наиболее распространенным симптомом является астения (слабость, снижение работоспособности, быстрая утомляемость), диспепсический синдром, дискомфорт в правом подреберье. При объективном осмотре у большинства больных определяется умеренная гепатомегалия (75 %), у половины — избыточная масса тела, изредка — спленомегалия (25 %). Желтуха, асцит, телеангиоэктазии, пальмарная эритема выявляются при прогрессировании стеатогепатита в цирроз. Печеночные тесты при лабораторном исследовании не отражают истинную степень поражения печени, поэтому имеют низкую диагностическую ценность; в большинстве случаев имеет место цитолитический синдром. Уровень печеночных трансаминаз не превышает норму более чем в 4 раза. При НАСГ активность щелочной фосфатазы умеренно повышена у 40–60 % пациентов, гипербилирубинемия встречается у 12–17 % и повышена в пределах 25–35 ммоль/л. Изменения иммунологических показателей часто обнаруживаются при первичном НАСГ, в частности повышение гамма — глобулинов выявляется в 13–30 % случаев, у 40 % обнаруживаются антитела к ядерному антигену в титре 1:40–1:320, при этом антитела к гладкой мускулатуре отсутствуют. Гиперлипидемия (гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия) выявляется у половины больных НАСГ [8, 9].

## Материал и методы исследования

В исследование было включено 75 пациентов с НАСГ и СД 2 типа легкой и средней степени тяжести в стадии субкомпенсации углеводного обмена.

Информативным методом диагностики является ультразвуковое исследование, позволяющее выявить гепатомегалию, диффузную гиперэхогенность печени, дистальное затухание эхо — сигнала, нечеткость сосудистого рисунка, зарегистрировать формирование портальной гипертензии.

У 20–30 % больных НАСГ обнаруживается уже на стадии фиброза или цирроза печени, что связано с неспецифичностью проявлений, бессимптомностью течения, трудностями диагностики, поскольку не всегда клиническая картина, инструментальные и лабораторные методы исследований позволяют верифицировать данную нозологию на ранних этапах и к тому же требует применения инвазивных методов исследования, таких как биопсия печени, являющийся «золотым стандартом» в оценке морфофункционального состояния печени [10, 11, 12]. Однако применение биопсии на практике ограничено вследствие отсутствия согласия пациентов на проведение данного исследования из — за риска возникновения нежелательных явлений (кровотечения), требующей госпитализации, болезненности, ошибки выборки и патологической вариабельности. Учитывая инвазивность данного метода и невозможность достаточно частого воспроизведения, в настоящее время предпринимаются попытки использования неинвазивных методик, которые с достаточной высокой степенью чувствительности и специфичности являлись бы, в ряде случаев, альтернативой биопсии и позволяли получить количественную и качественную картину фиброзных и некротических изменений в печени, оценить степень стеатоза [13, 14]. В качестве данных методик предлагаются непрямая ультразвуковая эластометрия печени, позволяющая оценить стадию фиброза и неинвазивный тест — биомаркер заболеваний печени (ФиброМаксТест) [15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23]. Данные методы имеют существенные преимущества: они безопасны, не имеют противопоказаний к проведению. Так при проведении ФиброМаксТеста один забор крови позволяет не только своевременно диагностировать активность некротического процесса и стадию фиброза, но и контролировать изменения в печени на протяжении лечения. Диагностические тесты разработаны с помощью алгоритма на основании биохимических показателей крови пациента, возраста, пола, массы тела и роста [24, 25, 26, 27, 28,]. Однако к настоящему времени имеются лишь единичные работы, посвященные оценке достоверности и специфичности этих неинвазивных методов при различных заболеваниях печени, в частности, у больных НАСГ с СД 2 типа [29, 30, 31, 32, 33, 34, 35].

Цель: Дать сравнительную оценку результатов неинвазивных и инвазивных методов диагностики НАСГ у больных СД 2 типа.

Длительность СД составила 5,4±0,3 лет. Средний возраст в основной группе составил 57±0,7 лет (55,4±1,2 лет — у мужчин, 57,5±0,7 лет — у женщин),

в группе сравнения — 53,2±3,9 года (52,7±3,3 года — у мужчин, 55,8±3,4 года — у женщин).

Группу сравнения составили 27 больных с НАСГ и ИР без клинических и лабораторных признаков СД 2 типа. Критериями исключения являлись другие заболевания печени, приема потенциально гепатотоксичных препаратов, опухоли печени, декомпенсированный СД. Всем пациентам проводился клинический анализ крови, анализ биохимических маркеров печеночных синдромов, оценивались результаты биохимического теста ФиброМакТеста. Кроме того, всем больным проводилось ультразвуковое исследование печени, где определялись размеры и состояние нижнего края печени, эхогенность печеночной паренхимы и сосудистого рисунка. Определение стадии фиброза печени проводилось с помощью ультразвуковой эластографии на аппарате FibroScan (EchoSens, Франция). Для уточнения характера и степени поражения печени проведена пункционная биопсия печени с морфологической оценкой субстратов. Пункция печени проводилась под ультразвуковым контролем иглой Менгини.

Для оценки данных операционных характеристик непрямой УЭП и ФиброМакТеста были введены следующие определения: А — истинно положительные результаты; В — ложноположительные результаты; С — ложноотрицательные результаты; D — истинно отрицательные результаты. Исходя из введенных выше определений, характеристики чувствительности и специфичности непрямой УЭП и ФиброМакТеста в сравнении с данными пункционной биопсии печени, были рассчитаны по следующим формулам: Чувствительность (Se):  $Se = [A / (A+C)] \times 100 \%$ ; Специфичность (Sp):  $Sp = [D / (B+D)] \times 100 \%$ . Прогностичность положительного результата (PVP):  $PVP = [A / (A+B)] \times 100 \%$ ; Прогностичность отрицательного результата (PVN):  $PVN = [D / (C+D)] \times 100 \%$ .

Чувствительность (Se) — способность анализируемого диагностического метода давать правильный

результат, который определяется как доля истинно положительных результатов среди всех проведенных тестов. Оцениваемые результаты исследования сравнивались с результатами метода исследования, принятого в качестве «золотого стандарта» — результатами биопсии печени. Чувствительность показывает, какова будет доля больных, у которых данное исследование даст положительный результат. Чем выше чувствительность метода, тем чаще с его помощью будут выявляться наличие морфологических изменений печени, тем, следовательно, он более эффективен.

Специфичность (Sp) — это способность диагностического метода не давать при отсутствии патологии ложноположительных результатов, которая определяется как доля истинно отрицательных результатов. Чем выше специфичность метода, тем надежнее с его помощью подтверждается наличие морфологических изменений у обследуемых нами пациентов.

Прогностичность положительного результата (+PV, PVP) — это пропорция истинно положительных результатов среди всех положительных значений, полученных анализируемым методом. В нашем исследовании прогностичность положительного результата определяется как частота его совпадения с наличием морфологических изменений печени, определенных с использованием «золотого стандарта» — пункционной биопсии печени и, таким образом, показывает, насколько велика вероятность наличия морфологических исследований при положительных результатах анализируемого метода.

Прогностичность отрицательного результата (-PV, PVN) — это пропорция истинно отрицательных результатов среди всех отрицательных значений, полученных анализируемым методом. В нашем исследовании прогностичность отрицательного результата определяется как частота его совпадения с отсутствием морфологических изменений, полученных с использованием «золотого стандарта» [17, 27, 29, 31,32].

## Результаты и их оценка

С целью оценки выраженности стеатоза печени, степени активности НАСГ и стадии фиброзных изменений в печени у больных НАСГ 2 типа было проведено морфологическое исследование органа. В работе использовалась классификация, предложенная Metavir, которая позволяет определить степень НАСГ, а также стадию фиброза печени.

Выраженность жировой дистрофии по данным морфологического исследования биоптатов печени в выделенных группах представлены в таблице 1.

Как видно из представленных данных, выраженность жировой дистрофии, фиброза печени и некрвоспалительной активности значительно и достоверно ( $p < 0,05$ ) преобладала у больных с более выраженным нарушением углеводного обмена — СД 2 типа. Следует отметить, что у данных больных умеренная и выраженная степень некрвоспалительной активности выявлялась в 69,4%, а 2 и 3 стадия фиброза печени в 52% случаев. Частота подобных изменений свидетельствует о высоком риске трансформации НАСГ в ЦП. В то же время

у больных с ИР, данные изменения выявлялись у 44,4% и 3,7%, соответственно ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о значительно меньшем риске трансформации НАСГ в ЦП на фоне начальных нарушений углеводного обмена. Среди неинвазивных методов, использовался тест ФиброМакТест, основанный на комплексном анализе пяти биохимических показателей и позволяющий диагностировать некрвоспалительную активность и стадию фиброза и стеатоза печени.

Пациенты с НАСГ и СД 2 типа отличались значительно большей выраженностью жировой дистрофии печени по сравнению с больными НАСГ и ИР. Соответственно с результатами данного теста можно сделать вывод, что 3 степень стеатоза в основной группе выявлялась в 2,5 раза чаще, причем данное отличие было статистически достоверным ( $p < 0,05$ ).

При анализе показателей полученных по шкале ActiTest у всех больных обеих групп определялась та или иная степень некрвоспалительной активности, выраженность которой преобладала

**Таблица 1**  
Гистологические изменения печени у больных НАСГ и СД 2 типа

\* — достоверность различий показателей в выделенных группах (p<0,05)

Стадии	[Metavir], n (%)			
	Группа сравнения (n=27)		Основная группа (n=75)	
	Абс.	%	Абс.	%
Стеатоз печени:				
SI	10	37,0	11	14,7*
SII	11	40,7	25	33,3
SIII	6	22,2	39	52,0*
Активность воспаления				
AI	15	55,5	23	30,6*
AII	10	37,0	32	42,7
AIII	2	7,4	20	26,7*
Фиброз				
F 0	10	37,0	11	14,7*
F1	16	59,3	25	33,3*
FII	1	3,7	31	41,3*
FIII	0	0	8	10,7*

**Таблица 2**  
Степень выраженности стеатоза, некрвоспалительной активности и фиброза печени у больных в выделенных группах по данным ФиброМакс Теста, n (%)

\* — достоверность различий показателей в выделенных группах (p<0,05)

Показатели	Группа сравнения (n = 27)		Основная группа (n = 75)	
	Абс	%	Абс	%
SteatoTest				
0	2	7,4	2	2,7
SI	8	29,6	9	12
SII	11	40,7	25	33,3
SIII	6	22,2	39	52*
ActiTest				
0	0	0	0	0
AI	16	59,3	24	32,0*
AII	10	37,3	34	45,3
AIII	1	3,7	17	22,7*
Fibrotest				
0	9	33,3	11	14,7*
F1	16	59,3	25	33,3*
FII	1	3,7	31	41,3*
FIII	1	3,7	8	10,7

**Таблица 3**  
Степень выраженности фиброза печени у больных в выделенных группах по данным эластографии печени, n (%).

\* — достоверность различий показателей в выделенных группах (p<0,05)

Стадии фиброза	Группа сравнения (n = 27)		Основная группа (n = 75)	
	FibroTest	Абс	%	Абс
F0	14	51,9	17	22,7*
F1	12	44,4	23	30,7
F2	1	3,7	28	37,3*
F3	0	0	7	9,3*

у больных основной группы. Так в данной группе минимальная активность выявлялась в два раза реже, чем в группе сравнения. В то же время выраженная активность в группе сравнения была только в 3,7 % случаев, а в основной группе в 22,7 % (p<0,05). Соответственно, в группе сравнения умеренная и выраженная активность в группе сравнения была у 41 % больных, а в основной группе у 68 % (p<0,05). Степень фиброза по оценке по шкале ФиброМаксТест также

позволили сделать вывод о существенно более частом развитии фиброза у больных основной группы. Так, в группе сравнения, не выявлялось признаков фиброза в трети случаев, а степень F 1 определялась примерно у 60 % больных. В то же время в основной группе данные, свидетельствующие об отсутствии фиброза определялись у 14,7 % больных, при этом F2 и F3 степени выявлялись в 52 % случаев, а F1 — только у трети пациентов.

Величины данных показателей достаточно тесно коррелировали с результатами гистологического исследования биоптатов печени, являющихся «золотым стандартом» диагностики заболеваний печени, в том числе НАСГ. В соответствии свыше описанными формулами, нами были рассчитаны показатели чувствительности и специфичности по отношению к данным пункционной биопсии печени.

Для степени стеатоза S1 — истинно положительные результаты (A) составили 17; ложноположительные результаты (B) — 0; ложноотрицательные результаты (C) — 4, истинно отрицательные результаты (D) — 77.  $Se = [17 / (17+4)] \times 100\% = 81\%$ ,  $Sp = [77 / (77+0)] \times 100\% = 100\%$ ,  $PVP = [17 / (17+0)] \times 100\% = 100\%$ ,  $PVN = [77 / (4+77)] \times 100\% = 95,1\%$ . Для степени стеатоза S2 — истинно положительные результаты (A) составили 36; ложноположительные результаты (B) — 0; ложноотрицательные результаты (C) — 0, истинно отрицательные результаты (D) — 66.  $Se = [36 / (36+0)] \times 100\% = 100\%$ ,  $Sp = [66 / (66+0)] \times 100\% = 100\%$ ,  $PVP = [36 / (36+0)] \times 100\% = 100\%$ ,  $PVN = [66 / (0+66)] \times 100\% = 100\%$ . Для степени стеатоза S3 — истинно положительные результаты (A) составили 45; ложноположительные результаты (B) — 0; ложноотрицательные результаты (C) — 0, истинно отрицательные результаты (D) — 57.

$Se = [45 / (45+0)] \times 100\% = 100\%$ ,  $Sp = [57 / (57+0)] \times 100\% = 100\%$ ,  $PVP = [45 / (45+0)] \times 100\% = 100\%$ ,  $PVN = [57 / (0+57)] \times 100\% = 100\%$ .

Для степени выраженности некрвоспалительной активности A1 — истинно положительные результаты (A) составили 38; ложноположительные результаты (B) — 2; ложноотрицательные результаты (C) — 0, истинно отрицательные результаты (D) — 62.  $Se = [38 / (38+0)] \times 100\% = 100\%$ ,  $Sp = [62 / (62+2)] \times 100\% = 96,9\%$ ,  $PVP = [38 / (38+2)] \times 100\% = 95\%$ ,  $PVN = [62 / (0+62)] \times 100\% = 100\%$ . Для степени выраженности некрвоспалительной активности A2 — истинно положительные результаты (A) составили 40; ложноположительные результаты (B) — 4; ложноотрицательные результаты (C) — 2, истинно отрицательные результаты (D) — 56.  $Se = [40 / (40+2)] \times 100\% = 95,2\%$ ,  $Sp = [56 / (56+4)] \times 100\% = 93,3\%$ ,  $PVP = [40 / (40+4)] \times 100\% = 90,1\%$ ,  $PVN = [56 / (2+56)] \times 100\% = 96,6\%$ . Для степени выраженности некрвоспалительной активности A3 — истинно положительные результаты (A) составили 18; ложноположительные результаты (B) — 0; ложноотрицательные результаты (C) — 4, истинно отрицательные результаты (D) — 80.  $Se = [18 / (18+4)] \times 100\% = 81,8\%$ ,  $Sp = [80 / (80+0)] \times 100\% = 100\%$ ,  $PVP = [18 / (18+0)] \times 100\% = 100\%$ ,  $PVN = [80 / (4+80)] \times 100\% = 95,2\%$ .

Для степени фиброза F1 — истинно положительные результаты (A) составили 41; ложноположительные результаты (B) — 3; ложноотрицательные результаты (C) — 7, истинно отрицательные результаты (D) — 51.  $Se = [41 / (41+7)] \times 100\% = 85,4\%$ ,  $Sp = [51 / (51+3)] \times 100\% = 94,4\%$ ,  $PVP = [41 / (41+3)] \times 100\% = 93,2\%$ ,  $PVN = [51 / (7+51)] \times 100\% = 87,9\%$ . Для степени фиброза F2 — истинно положительные результаты (A) составили 32; ложноположительные результаты (B) — 2; ложноотрицательные результаты (C) — 2, истинно отрицательные результаты (D) — 66.  $Se = [32 / (32+2)] \times 100\% = 94,1\%$ ,  $Sp = [66 / (66+2)] \times 100\% = 97,1\%$ ,  $PVP = [32 / (32+2)] \times 100\% = 94,1\%$ ,  $PVN = [66 / (2+66)]$

$\times 100\% = 97,1\%$ . Для степени фиброза F3 — истинно положительные результаты (A) составили 9; ложноположительные результаты (B) — 0; ложноотрицательные результаты (C) — 1, истинно отрицательные результаты (D) — 92.  $Se = [9 / (9+1)] \times 100\% = 90\%$ ,  $Sp = [92 / (92+0)] \times 100\% = 100\%$ ,  $PVP = [9 / (9+0)] \times 100\% = 100\%$ ,  $PVN = [92 / (92+1)] \times 100\% = 98,9\%$ .

У пациентов основной и контрольной групп значение шкалы Nash Test составило  $0,78 \pm 0,15$  и  $0,76 \pm 0,02$  баллов соответственно, что интерпретируется, как проявление НАСГ. Значение параметра шкалы Ash Test составило у всех пациентов — Н0, что позволяет исключить у обследуемых больных стеатогепатит алкогольного генеза.

На основании полученных данных, можно сделать ряд выводов. По данным ФиброМаксТеста степень стеатоза, некрвоспалительной активности и фиброза печени была значительно выше у больных с НАСГ и СД 2 типа по сравнению с пациентами НАСГ и ИР. Кроме того, данный тест при сравнении с гистологическим исследованием биоптата печени, являющимся «золотым стандартом» диагностики, продемонстрировал высокую чувствительность и специфичность в отношении всех степеней анализируемых морфологических изменений печени.

Оценка выраженности фиброза печени путем непрямо́й эластографии печени показала значительное ее снижение у пациентов основной группы по сравнению с группой контроля. Значение показателя составило —  $8,5 \pm 2,3$  кПа в основной группе и  $4,1 \pm 0,8$  кПа — в группе сравнения, что расценено, соответственно как 2 и 1 стадии фиброза. При этом по данным эластографии, число больных в основной группе с 1 стадией фиброза составило 33,3%, 2 стадией — 41,3%, 3 стадией — 10,7%. Для степени фиброза F1 — истинно положительные результаты (A) составили 31; ложноположительные результаты (B) — 4; ложноотрицательные результаты (C) — 6, истинно отрицательные результаты (D) — 61.  $Se = [31 / (31+6)] \times 100\% = 83,8\%$ ,  $Sp = [61 / (61+4)] \times 100\% = 93,8\%$ ,  $PVP = [31 / (31+4)] \times 100\% = 88,6\%$ ,  $PVN = [61 / (61+6)] \times 100\% = 91\%$ . Для степени фиброза F2 — истинно положительные результаты (A) составили 28; ложноположительные результаты (B) — 1; ложноотрицательные результаты (C) — 4, истинно отрицательные результаты (D) — 69.  $Se = [28 / (28+4)] \times 100\% = 87,5\%$ ,  $Sp = [69 / (69+1)] \times 100\% = 98,6\%$ ,  $PVP = [28 / (28+1)] \times 100\% = 96,6\%$ ,  $PVN = [69 / (69+4)] \times 100\% = 94,5\%$ . Для степени фиброза F3 — истинно положительные результаты (A) составили 7; ложноположительные результаты (B) — 0; ложноотрицательные результаты (C) — 1, истинно отрицательные результаты (D) — 94.  $Se = [7 / (7+1)] \times 100\% = 87,5\%$ ,  $Sp = [94 / (94+0)] \times 100\% = 100\%$ ,  $PVP = [7 / (7+0)] \times 100\% = 100\%$ ,  $PVN = [94 / (94+1)] \times 100\% = 98,9\%$ .

Представленные данные в достаточно высокой степени коррелируют с результатами гистологического исследования биоптатов печени и ФиброМаксТеста и подтверждают значительно более высокую степень фиброза печени у больных НАСГ и СД 2 типа по сравнению с НАСГ и ИР. При оценке диагностической ценности метода мы отметили его высокие чувствительность и специфичность, однако эти показатели были выше при стадиях F2 — F3.

## Заключение

Результаты ФиброМакТеста и ультразвуковой эластографии печени были сопоставимы с результатами гистологического исследования биоптатов печени. Таким образом, ФиброМакТест обладает высокой достоверностью для диагностики стадии поражения печени и может служить альтернативой пункционной биопсии печени, избегая возможных ее осложнений и ошибки выборки. Ультразвуковая эластография печени позволяет обнаружить и определить стадию фиброза печени. При невозможности

проведения пункционной биопсии печени, ФиброМакТест и ультразвуковая эластография печени могут служить в качестве скрининговых методов для выявления больных НАСГ. Необходимо отметить, что данные исследования можно многократно применять для оценки динамики состояния печени на фоне лечения. Безусловно, подобное утверждение должно быть подтверждено результатами рандомизированных клинических исследований у пациентов с различными заболеваниями печени

## Литература

1. Маев И. В., Цуканов В. В., Лукичева Э. В. и др. Распространенность, патогенез и принципы лечения неалкогольной жировой болезни печени // Фарматека.— 2011.— № 12.— С. 12–15.
2. Маев И. В., Вьючнова Е. С., Лебедева Е. Г., Гвинтовкина Е. О. Патогенетическая терапия хронических заболеваний печени, индуцированных метаболическими нарушениями // Фарматека.— 2012.— № 2 (235).— С. 91–95.
3. Полунина Т. Е., Маев И. В. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение // Consillium Medicum.— 2012.— № 1.— С. 35–40.
4. Bellentani S., Scaglioni F., Marino M. et al. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease // Dig. Dis.— 2010.— Vol.— 28.— P.155–161.
5. Amarapurkar D. N., Amarapurkar A. D. Nonalcoholic steatohepatitis with diabetes: predictors of liver fibrosis // Ann. Hepatol.— 2006.— Vol. 5.— № 1.— P. 30–33.
6. Bjelakovic G., Nagorni A. Diabetes mellitus and digestive disorders // Acta Fac. Med. Naiss.— 2005.— Vol. 22.— P. 43–50.
7. Angelico F., Burattin M., Alessandri C. et al. Drugs improving insulin resistance for nonalcoholic fatty liver disease and/or nonalcoholic steatohepatitis // Cochrane Database Syst. Rev.— 2007.— Vol. 25.— № 1.— P. 956–958.
8. Morita Y., Ueno T., Sasaki N. et al. Nateglinide improves nonalcoholic steatohepatitis with type 2 diabetes // J. Hepatol.— 2006.— Vol. 44 (Suppl.2).— P. 699.
9. Miyazaki Y., DeFronzo R. A. Visceral fat dominant distribution in male type 2 diabetic patients is closely related to hepatic insulin resistance, irrespective of body type // Cardiovasc. Diabetol.— 2009.— Vol.— 8.— P. 44–52.
10. Исаков В. А. Как определять выраженность фиброза печени и зачем? // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание.— 2008.— Т. 1.— № 2.— С. 71–75.
11. Павлов Ч. С., Глушенков Д. В., Коновалова О. Н., Ивашкин В. Т. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре. // Клиническая медицина.— 2009.— № 11.— С. 40–45.
12. Пирогова И. Ю. Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза при диффузных заболеваниях печени. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.— 2009.— Т. 19.— № 4.— С. 48–54.
13. Минушкин О. Н. Возможность клиничко — лабораторной оценки фиброза печени в условиях поликлиники. // Терапевтический архив.— 2007.— Т. 79.— № 1.— С. 19–23.
14. Jacqueminet S, Lebray P, Morra R, et al. Screening for liver fibrosis by using a noninvasive biomarker in patients with diabetes // Clin. Gastroenterol. Hepatol.— 2008.
15. Bolarin D. M., Azinge E. C. Biochemical markers, extracellular components in liver fibrosis and cirrhosis. // Nig. Hosp. Med.—2007.— Vol.17 (1).— P. 42–52.
16. Gressner O. A. et al. Biomarkers of hepatic fibrosis, fibrogenesis and genetic predisposition pending between fiction and reality. // Cell Mol. Med.— 2007.— Vol. 11.— № 5.— P. 1031–1051.
17. Павлов Ч. С., Глушенков Д. В., Ондос Ш. А., Ивашкин В. Т. «Фибро-Макс» — комплекс неинвазивных тестов для диагностики хронических диффузных заболеваний печени. // Гепатологический форум.— 2008.— № 3.— С. 22–27.
18. Gomez-Dominiguez E., Mendoza J., Rubio S. et al. Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease. // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2006.— Vol. 24.— P. 513–518.
19. Alvarez D., Anders M., Mella J., Amante M., Orozco F., Mastai R. Usefulness of transient elastography (Fibroscan) in the assessment of fibrosis in patients with chronic liver disease. // Medicina (B Aires).— 2012.— Vol. 72 (1).— P.— 1014.
20. Морозов С. В., Труфанова Ю. М., Исаков В. А., Каганов Б. С. Клиническое использование эластографии печени для диагностики выраженности фиброза у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. // Вестник Российского государственного медицинского университета.— 2010.— № 2.— С. 6–1.
21. Павлов Ч. С., Глушенков Д. В., Ивашкин В. Т. Современные возможности эластометрии, фибро и акти — теста в диагностике фиброза печени. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.—2008.— Т. 18.— № 4.— С. 43–52.
22. Abenavoli L., Corpechot C., Poupon R. Elastography in Hepatology. // Can J Gastroenterol.— 2007.— Vol. 21 (12).— P. 839–842.
23. Павлов Ч. С. Эластометрия или биопсия печени: как сделать правильный выбор? // Российские Медицинские Вести.— 2008.— Т. 12.— № 1.— С. 31–37.
24. Mehta S. H., Lau B., Afdhal N. H., Thomas D. L. Exceeding the limits of liver histology markers. // J Hepatol.— 2009. Vol. 50.— P. 36–41.
25. Павлов Ч. С. Глушенков Д. В., Золотаревский В. Б., Ивашкин В. Т. Оценка фиброза печени у больных НАСГ с использованием метода эластометрии. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.— 2008.— Т. 18.— № 1.— С. 65–67.
26. Пьянников В. В., Березников А. В., Конев В. П., Ахмедов В. А., Сорокина В. В., Васькина Т. В. Сравнительная

- характеристика исследований паренхимы печени методами биопсии и эластографии. // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина.— 2010.— Т. 8.— № 1.— С. 101–106.
27. Luo J. W., Shao J. H., Bai J., Cui L. G., Wang J. R. Using non-invasive transient elastography for the assessment of hepatic fibrosis. // *Zhonghua Gan Bing Za Zhi*.— 2006.— Vol. 14 (5).— P. 395–397.
  28. Ratziu V., Massard J., Charlotte F. et al. Diagnostic value of biochemical markers (Fibro Test) for the prediction of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. // *BMC Gastroenterol*.— 2006.— Vol. 6.— P. 6.
  29. Sebastiani G., Alberti A. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy // *World J. Gastroenterol*.— 2006.— Vol. 21.— P. 3682–3694.
  30. Sporea J., Popescu A., Sirlu R. Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. // *J World Gastroenterology*.— 2008.— Vol. 14 (21).— P. 3396–3402.
  31. Poynard T., Charlotte F., Jacqueminet S, et al. Utility of a combination of non-invasive biomarkers (FibroMax) in assessing the efficacy of rosiglitazone in a one year randomized, double-blind trial in non alcoholic steatohepatitis // *J. Hepatol*.— 2007.— P. 298.
  32. Pais R., Lupsor M., Silaghi A., Rusu M. L. Liver biopsy versus noninvasive methods — fibroscan and fibrotest in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease: a review of the literature // *J. Intern. Med*.— 2009.— Vol.— 47.— N.4 — P. 331.
  33. Narciso-Schiavon JL., Schiavon Lde L., Carvalho-Filho RJ. et al. Clinical characteristics associated with hepatic steatosis on ultrasonography in patients with elevated alanine aminotransferase // *Sao Paulo Med. J*.— 2010.— Vol. 128.— P. 342–347.
  34. Cobbold F. L., Morin S., Taylor-Robinson S. D. Transient elastography for the assessment of chronic liver disease: Ready for the clinic? // *World J Gastroenterol*.— 2007.— Vol. 13 (36).— P. 4791–4797.
  35. Tatsumi C., Kudo M., Ueshima K. et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using serum fibrotic markers, transient elastography (FibroScan) and real-time tissue elastography. // *J Intervirolog*.— 2008.— Vol. 51 (1).— P. 27–33.