



Ранняя диагностика неалкогольной жировой болезни печени: роль биомаркёров и комплексных индексов неалкогольного стеатоза печени

Тарасова Л. В., Цыганова Ю. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова», (Московский проспект, д. 15, г. Чебоксары, 428015, Россия)

Для цитирования: Тарасова Л. В., Цыганова Ю. В. Ранняя диагностика неалкогольной жировой болезни печени: роль биомаркёров и комплексных индексов неалкогольного стеатоза печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;216(8): 27–36. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-27-36

✉ Для переписки:

Тарасова

Лариса

Владимировна

tlarisagast18@mail.ru

Тарасова Лариса Владимировна, заведующий кафедрой госпитальной терапии, доцент, д.м.н.

Цыганова Юлия Вадимовна, старший преподаватель кафедры госпитальной терапии

Резюме

Метаболический синдром — ряд патологий, объединённых схожим патогенезом, финалом которых, чаще всего, становятся сердечно-сосудистые катастрофы, являющиеся лидерами среди причин смертности населения по всему миру. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — печёночный эквивалент метаболического синдрома, регистрируется раньше всех других эквивалентов, на правах реализации печени как энергетического «депо первой линии».

В то же время, согласно многоцентровым исследованиям, у 95% лиц с НАЖБП (любой стадии) заболевание не диагностировано. Уточнение дополнительных факторов риска НАЖБП и наличие специфического биомаркёра неалкогольного стеатоза печени позволило бы остановить порочный каскад метаболических процессов, что в будущем способно привести к существенному увеличению продолжительности жизни населения.

Известно о потенциально высокой роли адипокина Secreted Frizzled Related Protein-4 (SFRP4) в ранней диагностике НАЖБП.

Цель исследования: оптимизация ранней диагностики неалкогольной жировой болезни печени с использованием современных индексов и биомаркёров.

Материалы и методы. Работа была проведена на кафедре факультетской и госпитальной терапии «Чувашского государственного университета имени И. Н. Ульянова» в период с 2016 по 2020 гг. Настоящее исследование включало несколько этапов: в первую очередь, был проведён ретроспективный анализ 1150 амбулаторных карт пациентов нескольких медицинских организаций Чувашской республики за период 2016–2018 гг. для формирования двух групп исследования: опытной и контрольной.

На втором этапе, в результате применения критериев невключения, в эксперименте остались 162 человека: 110 — опытной группы, 52 — контрольной. Исследуемые обеих групп сопоставлялись по гендерным и возрастным признакам, возрастной диапазон исследуемых варьировал в пределах от 18 до 80 лет со средним значением 48,3 года.

Далее пациенты подробное обследование, согласно представленному плану:

1. Сбор жалоб, анамнеза заболевания, объективный осмотр.
2. Лабораторные исследования (общий и биохимический анализ крови, липидограмма, оценка уровня сывороточного адипокина SFRP4).
3. Инструментальные исследования (УЗИ ОБП, ТЭ (САР), ЭСВ с эластометрией).
4. Оценка наиболее информативных комплексных индексов ранней диагностики НАЖБП: МИ, индексов ИВО, HSI, FLD-I.

Далее были выполнены все необходимые статистические обработки и анализ полученных данных (Microsoft Office Excel 2016, StatTech v. 2.8.8 (разработчик — ООО «Статтех», Россия)).

EDN: JYEQSG



Результаты.

1. Доступными (не требующими использования дополнительных временных и материальных затрат) индексами НАЖБП с наиболее высокими показателями чувствительности (99,1% и 98,2% соответственно) стали МИ и ИВО.
2. Прослежена заметная прямая корреляционная связь между МИ ($\rho=0,640$), умеренная — между ИВО ($\rho=0,398$) и эластографически определённым индексом неалкогольного стеатоза печени.
3. Обнаружена высокая чувствительность и специфичность кожных проявлениями (ксантом, ксантелазм — 69,6% и 89,7% и себорейного дерматита — 82,0% и 71,4%) в отношении ранних проявлений НАЖБП.
4. Из антропометрических показателей: индекс ОТ/ОБ имеет выраженную ($\rho=0,643$), ОТ — умеренную ($\rho=0,238$), а ИМТ — слабую прямую ($\rho=0,223$) корреляционную связь с эластографически определённым индексом неалкогольного стеатоза печени.
5. Адипокин SFRP4 коррелирует ($\rho=0,841$) с ранними проявлениями стеатоза печени у пациентов, определённым при помощи ТЭ в режиме КПЗ.

Ключевые слова: ранняя диагностика неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольный стеатоз, биомаркёры, индекс стеатоза, адипокины, транзитная эластография

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-216-8-27-36>

Early diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease: the role of biomarkers and complex indices of non-alcoholic fatty liver steatosis

L.V. Tarasova, Yu.V. Tsyganova

Chuvash State University n.a. I.N. Ulyanov, (15, Moscow Avenue, Cheboksary, 428015, Russia)

For citation: Tarasova L.V., Tsyganova Yu.V. Early diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease: the role of biomarkers and complex indices of non-alcoholic fatty liver steatosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;216(8): 27–36. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-27-36

✉ **Corresponding author:**

Larisa V. Tarasova
tlarisagast18@mail.ru

Larisa V. Tarasova, Head of the Hospital Therapy Department, Assistant Professor, Doctor of Medical Sciences; *Scopus Author ID: 35777248600, ORCID: 0000-0003-1496-0689*

Yulia V. Tsyganova, Senior Lecturer of the Hospital Therapy Department; *ORCID: 0000-0002-8339-9496*

Summary

Metabolic syndrome is a series of pathologies united by a similar pathogenesis, the end of which, most often, is cardiovascular accidents, which are leaders among the causes of death in the population around the world. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the hepatic equivalent of the metabolic syndrome, registered earlier than all other equivalents, on the rights of the liver as a first-line energy depot.

At the same time, according to multicenter studies, 95% of people with NAFLD (any stage) are not diagnosed with the disease. Clarification of additional risk factors for NAFLD and the presence of a specific biomarker of non-alcoholic liver steatosis would make it possible to stop the vicious cascade of metabolic processes, which in the future can lead to a significant increase in the life expectancy of the population.

The potentially high role of Secreted Frizzled Related Protein-4 (SFRP4) adipokine in the early diagnosis of NAFLD is known.

The aim of the study was to optimize the early diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease using modern indices and biomarkers.

Materials and methods. The work was carried out at the Department of Faculty and Hospital Therapy of the Chuvash State University named after I.N. Ulyanov" in the period from 2016 to 2020. This study included several stages: first of all, a retrospective analysis of 1150 outpatient records of patients from several medical organizations of the Chuvash Republic for the period 2016–2018 was carried out. to form two study groups: experimental and control.

At the second stage, as a result of applying the exclusion criteria, 162 people remained in the experiment: 110 from the experimental group, 52 from the control group. The subjects of both groups were compared by gender and age, the age range of the subjects varied from 18 to 80 years old with an average value of 48.3 years.

Further, the patients undergo a detailed examination, according to the presented plan:

1. Collection of complaints, medical history, objective examination.
2. Laboratory studies (general and biochemical blood tests, lipidogram, assessment of the level of serum adipokine SFRP4).

3. Instrumental studies (ultrasound of the OBP, TE (SAR), ESP with elastometry).
4. Evaluation of the most informative complex indices for the early diagnosis of NAFLD: MI, IVO indices, HSI, FLD-I.

Further, all the necessary statistical processing and analysis of the obtained data were performed (Microsoft Office Excel 2016, StatTech v. 2.8.8 (developer — Stattech LLC, Russia)).

Results.

1. Accessible (not requiring the use of additional time and material costs) NAFLD indices with the highest sensitivity rates (99.1% and 98.2%, respectively) were MI and IVO.
2. A noticeable direct correlation was traced between MI ($p=0.640$), moderate — between the IVO ($p=0.398$) and the elastographically determined index of non-alcoholic liver steatosis.
3. High sensitivity and specificity of skin manifestations (xanthoma, xanthelasma — 69.6% and 89.7% and seborrheic dermatitis — 82.0% and 71.4%) were found in relation to early manifestations of NAFLD.
4. From anthropometric indicators: the CW/CF index has a pronounced ($p=0.643$), CW — moderate ($p=0.238$), and BMI — a weak direct ($p=0.223$) correlation with the elastographically determined index of non-alcoholic liver steatosis.
5. Adipokine SFRP4 correlates ($p=0.841$) with early manifestations of hepatic steatosis in patients, as determined by TE in CAP mode.

Keywords: early diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatosis, biomarkers, steatosis index, adipokines, transient elastography

Conflict of interest. The Authors declare no conflict of interest

Введение

Метаболический синдром – огромная проблема современного человечества [1]. Это ряд патологий, объединённых схожим патогенезом, финалом которых, чаще всего, становятся сердечно-сосудистые катастрофы, являющиеся лидерами среди причин смертности населения по всему миру [2] (рис. 1). Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – печёночный эквивалент метаболического синдрома, регистрируется раньше всех других эквивалентов, на правах реализации печени как энергетического «депо первой линии» [3]. В то же время, согласно многоцентровым исследованиям, у более, чем 95% лиц с НАЖБП (любой стадии), заболевание не диагностировано [4–7].

В первую очередь, причиной данного состояния является отсутствие специфичности проявлений НАЖБП. Часто, ведущим у пациентов с НАЖБП становится астеновегетативный синдром [8–10]. Проявления астеновегетативного синдрома, такие, как слабость, вялость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности, метеозависимость, частые головные боли умеренной интенсивности, головокружение, эмоциональная лабильность, ипохондрия, многофакторны и реализуют работу оси «печень-головной мозг» [8,10]. Возможное воздействие на субъективное состояние пациента могут оказывать: сопутствующее обструктивное апноэ во сне, воздействие провоспалительных цитокинов и афферентация возбуждения блуждающего нерва (что может объяснить кардиомиалгии) [11–14]. На поздних стадиях НАЖБП, симптоматика может быть вызвана частичным нарушением работы детоксицирующей системы печени [8].

Известно также, что метаболиты триптофана, серотонин и кинуренин, проходящие через гематоэнцефалический барьер, связаны не только с когнитивными нарушениями, но и с патогенезом НАЖБП [15].

Тяжесть, чувство дискомфорта, распирания в области правого подреберья различной интенсивности – второй по частоте встречающийся признак у больных, изучаемых в настоящем исследовании. Может являться признаком прогрессирующего воспаления печени. В этом случае, появление неприятных ощущений объясняется растяжением капсулы печени, в которой имеются болевые рецепторы (в отличие от паренхимы органа) [16].

Далее в рейтинге жалоб при НАЖБП чаще всего значится диспепсический синдром, что объясняется высокой ролью оси «кишечник-печень» при жировых патологиях печени. Кишечник и печень взаимодействуют друг с другом через воротную вену, желчные пути и системное кровообращение. Жировая патология печени в большом проценте случаев будет сопровождаться синдромом избыточного бактериального роста, и, как следствие, синдромами мальабсорбции и мальдигестии [17].

Второй причиной отсутствия должного уровня диагностики при НАЖБП является отсутствие специфического биомаркера неалкогольного стеатоза печени. Наличие биомаркера позволило бы остановить порочный каскад метаболических процессов, что в будущем способно привести к существенному увеличению продолжительности жизни населения. Существуют несколько кандидатов на роль биомаркера НАЖБП (табл. 1), но каждый из них недостаточно доступен для широкой практики.

Существуют рутинные лабораторные тесты, применяемые для диагностики НАЖБП (табл. 2). Отметим, что все они недостаточно эффективны в отношении ранней диагностики НАЖБП, могут быть использованы лишь при прогрессирующем развитии, на стадии стетогепатита и цирроза печени.

Представляет научный интерес исследование маркера раннего накопления жира в гепатоците,

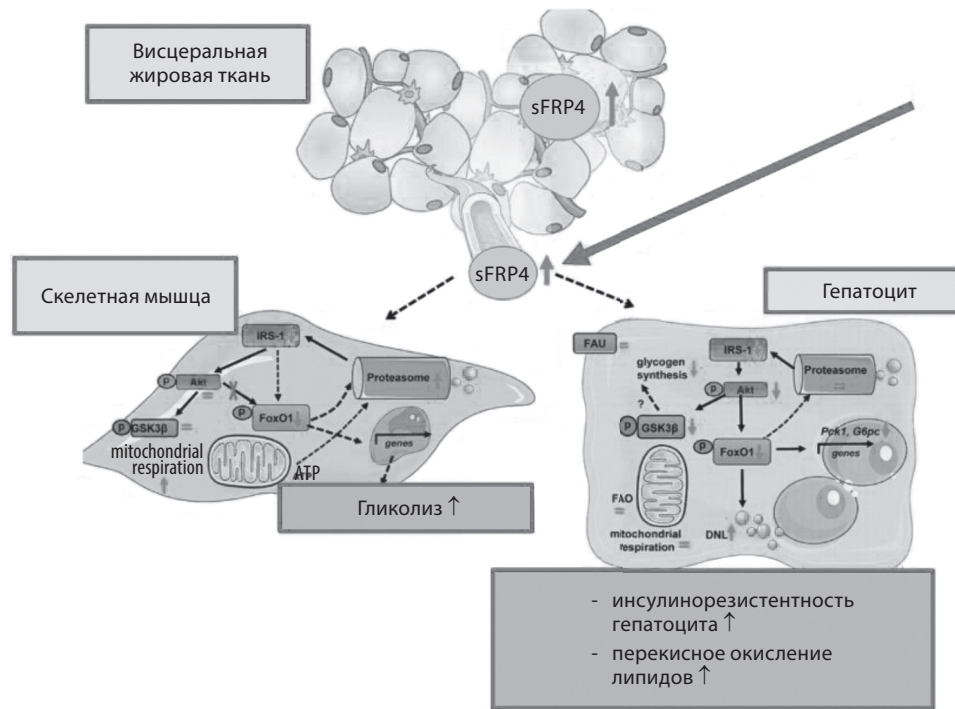
Таблица 1.
Потенциальные
биомаркёры
НАЖБП

№	Наименования показателя	Метод определения	Результат
1.	Лептин в сыворотке крови	Иммуноферментный анализ	Повышен [18]
2.	Адипонектин в сыворотке крови	Иммуноферментный анализ	В норме или немного повышен [18]
3.	Ирисин в сыворотке крови	Иммуносорбционный анализ	Повышен [19]
4.	Фрагмент М30 цитокератина-18 в сыворотке крови	Твёрдофазный иммуноферментный анализ	Повышен [20]
5.	Фрагмент М65 цитокератина-18 в сыворотке крови	Твёрдофазный иммуноферментный анализ	Повышен [20]
6.	Фактор роста фибробластов-21 в сыворотке крови	Твёрдофазный иммуноферментный анализ	Повышен [20]
7.	Антагонист рецептора интерлейкина-1 в сыворотке крови	Твёрдофазный иммуноферментный анализ	Повышен [21]
8.	Фактор пигментного эпителия в сыворотке крови	Твёрдофазный иммуноферментный анализ	Повышен [21]
9.	17-β-гидроксистероид-дегидрогеназа в сыворотке крови	Твёрдофазный иммуноферментный анализ	Повышен [22–24]
10.	Остеопрогерин в сыворотке крови	Твёрдофазный иммуноферментный анализ	Повышен [21]
11.	CYP7A1 в сыворотке крови	Генотипирование при помощи пакетов R/Bioconductor и affy, limma, qvalue с использованием метода квантильной нормализации	Повышен [25]
12.	Фактор некроза опухоли –α в сыворотке крови	Иммуноанализ	В норме или немного повышен [18]

Таблица 2.
Основные лабора-
торные показатели,
применяемые
для диагностики
НАЖБП

№	Наименования показателя	Метод определения	Результат
1.	Аспарагиновая аминотрансфераза (АСТ) в сыворотке крови	Кинетический UV-тест (оптимизированный, стандартизированный DGKC)	Повышен (как правило, до 4–5 норм) [26]
2.	Коэффициент де Ритиса (соотношение аспарагиновой и аланиловой трансферазы АСТ/АЛТ)	Кинетический UV-тест (оптимизированный, стандартизированный DGKC)	Менее 1,5 [20]
3.	Уровень содержания γ-глутамил-транспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови	Кинетический (Szasz)	Повышен (в большинстве случаев, не более 2 норм) [27]
4.	Щелочная фосфатаза (ЩФ) в сыворотке крови	Колориметрический с р-нитрофенолом	Повышен (до 2–3 норм) [28]
6.	Гиперурикемия	Энзиматический (уриказный)	Чаще присутствует [29]
7.	Инсулин в сыворотке крови	Иммуносорбционный анализ	Повышен [30]
8.	С-пептид в сыворотке крови	Иммуносорбционный анализ	Повышен [30]
9.	Гипертриглицеридемия	Гомогенный энзиматический колориметрический тест	Чаще присутствует [31]
10.	Липопротеиды низкой и очень низкой плотности (ЛПНП, ЛПОНП) в сыворотке крови	Гомогенный энзиматический колориметрический тест	Чаще повышены [31]
11.	Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови	Гомогенный энзиматический колориметрический тест	Чаще понижен [31]
12.	Степень атерогенности липидов сыворотки крови	Гомогенный энзиматический колориметрический тест	Чаще повышена [31]
13.	Глюкоза натощак в сыворотке крови	Гексокиназный	Чаще повышен [26]
14.	Лептин в сыворотке крови	Иммуноферментный анализ	Повышен [18]

Рисунок 1.
SFRP4 в патогенезе
НАЖБП [34] моди-
фицирован



представителя группы адипокинов – Secreted Frizzled Related Protein-4 (SFRP4) (рис. 1) [32,33]. SFRP4 – антагонист сигнального Wnt-пути, согласно своей роли в патогенезе в жировом метаболизме печени, может рассматриваться в качестве высокочувствительного биомаркера неалкогольного стеатоза печени [35].

Третья причина несвоевременности постановки диагноза «НАЖБП» – недостаточная настойчивость врачей первичного звена в отношении пациентов с жировыми патологиями печени [36–38].

В целях повышения информативности неинвазивных биомаркеров неалкогольного стеатоза и ускорения сроков диагностики НАЖБП, используют комплексные индексы, состоящие из нескольких различных показателей. Рассмотрим наиболее распространённые и сравнительно простые в использовании индексы, направленные на оценку развития печёночного стеатоза:

1. Метаболический индекс (МИ). $МИ = [ТГ \text{ натошак (ммоль/л)} \times \text{глюкозы плазмы натошак (ГПН) (ммоль/л)}] / \text{ЛПВП2 натошак (ммоль/л)}$. Значения $\geq 7,0$ соответствует наличию инсулинорезистентности (ИР), увеличение показателя пропорционально степени ИР. Чувствительность МИ для неалкогольного стеатоза печени – 75,7%, специфичность – 89,1% [39].
2. Индекс висцерального ожирения (ИВО, VAI). ИВО = Мужчины: $(ОТ/39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ})) \times (ТГ/1,03) \times (1,31/\text{ЛПВП})$. Женщины: $(ОТ/36,58 + (1,89 \times \text{ИМТ})) \times (ТГ/0,81) \times (1,52/\text{ЛПВП})$ [40,41]. Показатели ИВО $>3,5$ – общее значение для диагностики стеатоза печени (максимальные показатели для здоровых лиц: <30 лет – 2,52;

30–42 лет – 2,23; 42–52 года – 1,92; 52–66 лет – 1,93; > 66 лет – 2,00. Чувствительность индекса для неалкогольного стеатоза печени составляет 72%, специфичность – 68% [42].

3. Индекс печёночного стеатоза (Hepatic steatosis index – HSI). $HSI = 8 \times \text{АЛТ/АСТ} + \text{ИМТ} + 2 \text{ пол}$ (женщина=2/мужчина=0) + СД (да=2/нет=0). Пороговое значение $HSI > 36,0$ с чувствительностью 92% отражает наличие стеатоза печени у пациента [43,44].

4. Индекс жировой болезни печени (fatty liver disease-index – FLD-I). $FLD-I = \text{ИМТ} + \text{ТГ} + 3 \times \text{АЛТ/АСТ} + 2 \times \text{гипергликемия натошак (ГПН} \geq 126 \text{ мг/дл} = 1, \text{ ГПН} < 126 \text{ мг/дл} = 0)$ [45]. Значения $FLD-I < 28,0$ или $> 37,0$ исключает наличие НАЖБП со специфичностью 94,9% и выявляет печёночный стеатоз с чувствительностью 96,0% [46].

«Золотым стандартом» ранней диагностики неалкогольного стеатоза печени был и остаётся гистоморфологический анализ паренхимы печени, но показания к проведению биопсии крайне ограничены. На сегодняшний день достойную альтернативу среди неинвазивных методов диагностики способен предоставить эластографический методы оценки степени накопления жирового материала внутри гепатоцита – транзитная эластография в режиме контролируемого параметра затухания (ТЭ в режиме КПЗ) [47].

С целью оптимизации ранней диагностики НАЖБП с использованием современных индексов и биомаркеров на кафедре факультетской и госпитальной терапии «Чувашского государственного университета имени И. Н. Ульянова» в период с 2016 по 2020 гг было проведено исследование, включавшее несколько этапов.

Материалы и методы

На первом этапе был проведён ретроспективный анализ 1150 амбулаторных карт пациентов нескольких медицинских организаций Чувашской Республики за период 2016–2018 гг. для формирования двух групп исследования: опытной и контрольной. Критериями включения в исследование (опытная группа) стали: возраст больных старше 18 лет, наличие верифицированного диагноза НАЖБП (согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению НАЖБП, 2016 г. [28]).

В контрольную группу вошли практически здоровые участники, проходившие ежегодный плановый медицинский осмотр от организации по месту занятости. Критериями не включения – отказ от участия в исследовании; возраст младше 18 лет, наличие психиатрических заболеваний; наличие алкогольной или наркотической зависимости, в том числе, в анамнезе; особые физиологические состояния (беременность, лактация); гепатиты: острые и хронические вирусные, токсические, аутоиммунные, лекарственно-индуцированные; цирроз печени любого генеза; другие хронические заболевания печени; наличие любых онко-, аутоиммунных патологий; хронической сердечной недостаточности, во избежание развития отёчного синдрома, затрудняющего проведение визуализирующих, в частности, эластографических, тестов; хронической болезни почек 3–5 стадии, почечного фиброза; сахарного диабета 1 и 2 типов; дисгормональных патологий в стадии декомпенсации (в т.ч., эндометриоза 3 и 4 степени у женщин). Патологии эндометрия высоких степеней

учитывались в качестве критериев исключения в связи с наличием при системном эндометриозе антигенного перекреста, способного повлиять на чистоту результатов ИФА.

В результате применения критериев не включения в эксперименте остались 162 человека: 110 – опытной группы, 52 – контрольной. Исследуемые обеих групп сопоставлялись по гендерным и возрастным признакам, возрастной диапазон исследуемых варьировал в пределах от 18 до 80 лет со средним значением 48,3 года.

Пациенты проходили подробное обследование, согласно представленному плану:

1. Сбор жалоб, анамнеза заболевания, объективный осмотр.
2. Лабораторные исследования (ОАК, БАК, липидограмма, SFRP4).
3. Инструментальные исследования (УЗИ ОБП, ТЭ в режиме КПЗ, ЭСВ с эластометрией).
4. Оценка МИ, индексов ИВО, HSI, FLD-I.

Эталонным методом определения ранней стадии НАЖБП – наличия неалкогольного стеатоза печени – были выбраны показатели ТЭ в режиме КПЗ, как наиболее информативные, но дорогостоящие малоинвазивные методы ранней диагностики НАЖБП [47, 48].

Далее были выполнены все необходимые статистические обработки и анализ полученных данных с использованием программ Microsoft Office Excel 2016, StatTech v. 2.8.8 (разработчик – ООО «Статтех», Россия) [49].

Результаты

При определении наиболее диагностически информативных рутинных и неинвазивных индексов стеатоза печени, которые не только не создадут дополнительных материальных и временных затрат, но и будут комфортны для врача первого звена, наиболее чувствительными в исследовании стали метаболический индекс и индекс висцерального

ожирения. Чувствительность МИ определилась на уровне 94%. Ни у одного здорового человека показатель МИ не превысил 7. Следовательно, специфичность МИ для стеатоза печени в настоящем исследовании составила 100% (рис. 3).

Вторым индексом с максимальными значениями информативности стал ИВО. Чувствительность

Рисунок 2. Сравнительная оценка показателей чувствительности и специфичности «рутинных» индексов НАЖБП

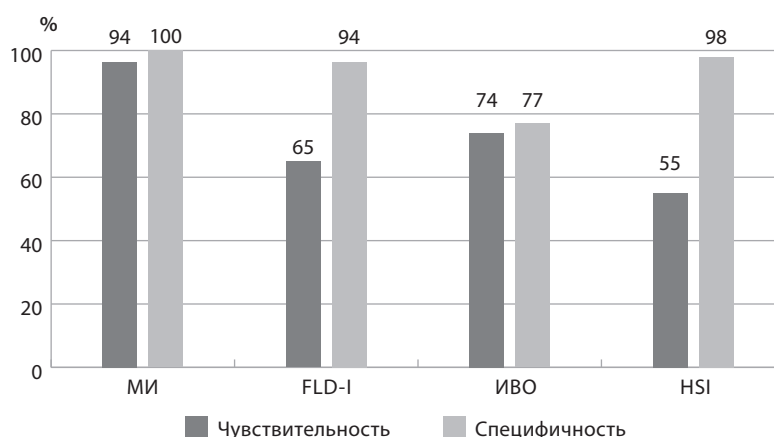


Таблица 3. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи «рутинных» индексов НАЖБП и показателей ТЭ (КПЗ)
Примечание: Здесь и далее: «*» – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
МИ – ТЭ (САР), дБ/м	0,845	Высокая	$< 0,001^*$
Индекс FLD-I – ТЭ (САР), дБ/м	0,672	Заметная	$< 0,001^*$
ИВО – ТЭ (САР), дБ/м	0,778	Высокая	$< 0,001^*$
Индекс HSI – ТЭ (САР), дБ/м	0,568	Заметная	$< 0,001^*$

Таблица 4. Анализ показателей ТЭ (САР) в зависимости от наличия кожных симптомов при НАЖБП

Показатели	Категории	ТЭ (САР), дБ/м			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
Себорейный дерматит	нет	248	243–259	49	$< 0,001^*$
	имеются	270	260–283	61	
Ксантомы, ксантелазмы	нет	256	246–270	87	$< 0,001^*$
	имеются	283	271–289	23	
Акне	нет	258	248–277	88	0,015*
	имеются	272	267–284	22	

Таблица 5. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателей ТЭ (САР) и антропометрических данных

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ТЭ (САР), дБ/м – ОТ, см	0,238	Слабая	0,012*
ТЭ (САР), дБ/м – ИМТ, кг/м ²	0,223	Слабая	0,019*
ТЭ (САР), дБ/м – ОТ/ОБ	0,643	Заметная	$< 0,001^*$

ИВО в исследовании составила 74%. Специфичность ИВО как индикатора стеатоза печени в эксперименте составила 77% (рис. 2).

Прослежена заметная (по шкале Чеддока) прямая корреляционная связь между МИ, умеренная – между ИВО и эластографически определённым индексом неалкогольного стеатоза печени, что демонстрирует график линейной регрессии (табл. 3).

В процессе исследования была обнаружена высокая чувствительность и специфичность кожных проявлений (ксантом, ксантелазм и себорейного

дерматита) в отношении ранних проявлений НАЖБП (табл. 4).

Специалист первичного звена обязательно должен учитывать данный факт, т.к. это также может дать значительную информацию для выставления диагноза НАЖБП в ранние сроки.

Касаемо антропометрических показателей, индекс «талия/бедро» (окружность талии/окружность бедра, ОТ/ОБ) имел выраженную окружность талии (ОТ) – умеренную, а индекс массы тела (ИМТ) – слабую прямую корреляционную

Рисунок 3. Оценка информативности адипокина SFRP4 для диагностики стеатоза печени при НАЖБП

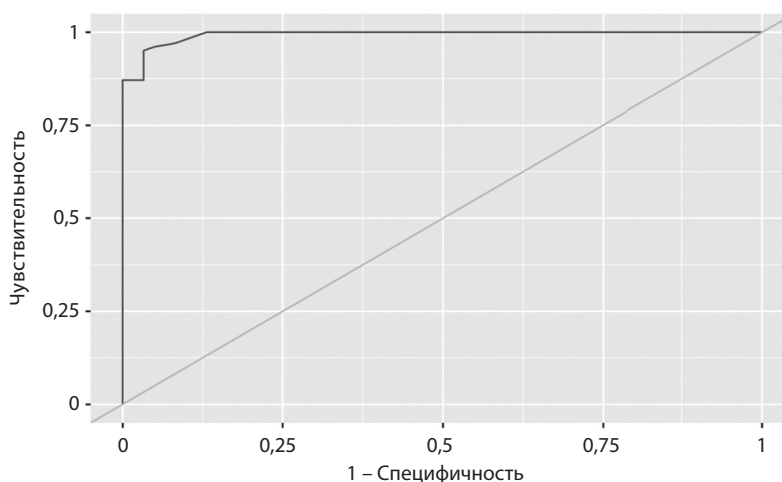
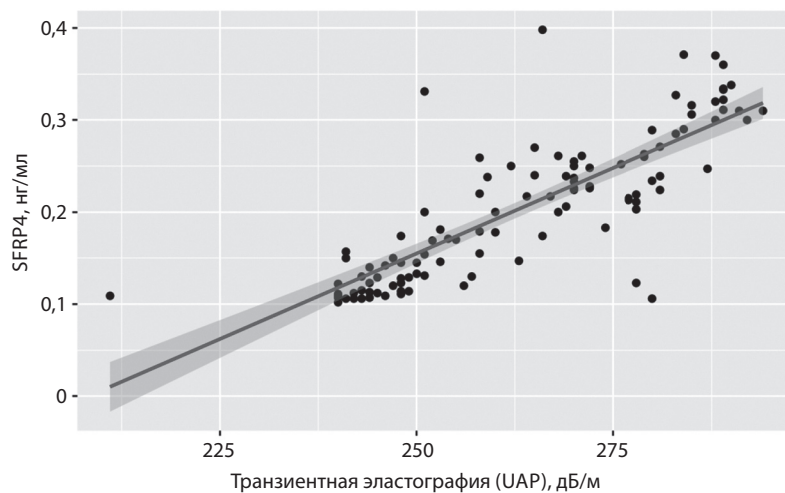


Рисунок 4. Зависимость уровня адипокина SFRP4 от значений ТЭ печени в режиме КПЗ



связь с эластографически определённым индексом неалкогольного стеатоза печени (табл. 5).

При оценке зависимости вероятности установления диагноза «НАЖБП» от концентрации SFRP4 в сыворотке крови, с помощью ROC-анализа были определены пороговые значения и проведён анализ чувствительности и специфичности модели. Пороговое значение уровня SFRP4 при НАЖБП в данном эксперименте в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение

индекса Юдена, составило 11,2 нмоль/л. Диагноз «НАЖБП» прогнозировался при значении показателя «SFRP4, нг/мл» выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 95,0% и 96,7%, соответственно (рис. 3) [49].

Отметим, что SFRP4 коррелирует с ранними проявлениями стеатоза печени, по данным ТЭ, у пациентов даже в условиях минимального отклонения от нормы (рис. 4).

Заключение

Для раннего выявления НАЖБП врачу первого контакта рекомендуется шире использовать доступные комплексные индексы – МИ, ИВО, а также обращать внимание на повышенное значение физикального индекса ОТ/ОБ и наличие у пациента ксантолам, ксантелазм, себорейного дерматита и акне.

При выявлении физикальных симптомов НАЖБП и превышения референсных значений комплексных индексов МИ, ИВО, пациенту целесообразно выполнять определение лабораторного высокочувствительного и специфичного теста на сывороточную экспрессию адипокина SFRP4 для прогнозирования развития стеатоза печени.

Определение экспрессии адипокина SFRP4 в сыворотке крови возможно использовать как скрининговый тест для выявления НАЖБП на ранних этапах.

Полученные в ходе исследования данные могут быть применены для модификации алгоритма диагностики НАЖБП, а именно, ранней её стадии, в виде дополнительных метаболических факторов риска и позволит увеличить информативность ранней диагностики НАЖБП.

Малозатратные методики физикального и лабораторного обследования пациентов позволят врачу первого контакта заподозрить стеатоз печени, направить пациента на эталонный метод инструментальной диагностики раннего этапа жирового поражения печени – ТЭ в режиме КПЗ и, при подтверждении НАЖБП, своевременно назначить компенсирующие мероприятия, включающие устранение факторов риска и использование лекарственной терапии [49].

Литература | References

1. Younossi Z.M., Koenig A. B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
2. Kim N.H., Park J., Kim S.H., Kim Y.H., Kim D.H., Cho G. Y., Baik I., Lim H. E., Kim E. J., Na J. O., Lee J. B., Lee S. K., Shin C. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular changes in the general population. *Heart*. 2014; 100: 938–943.
3. Babenko A. Yu., Laevskaya M. Yu. Non-alcoholic fatty liver disease – relationship with metabolic syndrome. *RMJ*. 2018; 1(1): 34–40. (in Russ.)
4. Babenko A. Ю., Лаевская М. Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени – взаимосвязи с метаболическим синдромом. *РМЖ*. 2018; 1 (1): 34–40.
5. Itskova E. A., Kryuchkova O. N., Lutai Yu. A., et al. The main provisions of the National clinical guidelines for the diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases. *Crimean therapeutic journal*. 2018; 4:5–11. (in Russ.)

Ицкова Е. А., Крючкова О. Н., Лутай Ю. А. и др. Основные положения Национальных клинических рекомендаций по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. *Крымский терапевтический журнал*. 2018; 4: 5–11.

5. Maev I. V., Tsukanov V. V., Lukicheva E. V. et al. Prevalence, pathogenesis and principles of treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Pharmateka*. 2011; 12(225): 12–15. (in Russ.)
 Маев И. В., Цуканов В. В., Лукичева Э. В. и др. Распространенность, патогенез и принципы лечения неалкогольной жировой болезни печени. *Фарматека*. 2011; 12(225): 12–15.
6. Trukhan D. I. Non-alcoholic fatty liver disease: topical aspects of diagnosis in real clinical practice. *Clinical analysis in general medicine*. 2021; 4:40–50. (in Russ.) doi 10.47407/kr2021.2.4.00059.
 Трухан Д. И. Неалкогольная жировая болезнь печени: актуальные аспекты диагностики в реальной клинической практике. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021; 4: 40–50. doi 10.47407/kr2021.2.4.00059.
7. Drapkina O., Ivashkin V. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in Russian Federation. *International Liver Congress 2010. Abstract book*. 2010: 138. (in Russ.)
8. Cherkashina E. A. Actual issues of diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Medical advice*. 2015; 34:67–71. (in Russ.)
 Черкашина Е. А. Актуальные вопросы диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский совет*. 2015; 34: 67–71.
9. Voznesenskaya E. A. Analysis of the occurrence of clinical syndromes and functional tests in patients with chronic liver diseases. *Smolensk medical almanac*. 2017; 1:73–77. (in Russ.)
 Вознесенская Е. А. Анализ встречаемости клинических синдромов и функциональных проб у больных с хроническими заболеваниями печени. *Смоленский медицинский альманах*. 2017; 1: 73–77.
10. Prilensky B. Yu., Vasilkova T. N., Bukhna A. G. Non-psychotic mental disorders and clinical and laboratory characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology*. 2016; 4 (93): 86–92. (in Russ.)
 Приленский Б. Ю., Василькова Т. Н., Бухна А. Г. Непсихотические психические расстройства и клинико-лабораторная характеристика пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2016; 4 (93): 86–92.
11. Yamamura S., Nakano D., Hashida R. et al. Patient-reported outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A narrative review of Chronic Liver Disease Questionnaire-non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Mar;36(3):629–636. doi: 10.1111/jgh.15172.
12. Pulixi E.A., Tobaldini E., Battezzati P.M. et al. Risk of obstructive sleep apnea with daytime sleepiness is associated with liver damage in non-morbidly obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS ONE*. 2014; 9: e96349.
13. Wiscombe S., Newton J., Day C., Gibson J., West S. Obstructive sleep apnoea is common in adults with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Sleep Med*. 2015; 16: 1026.
14. Qi J.C., Huang J.C., Lin Q.C. et al. Relationship between obstructive sleep apnea and nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults. *Sleep Breath*. 2016; 20: 529–535.
15. Estep J.M., Avila L.D., Weinstein A. et al. Polymorphism for serotonin receptor 5HT_{2C} is associated with cognitive performance and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Hepatology*. 2019; 70: 1324A.
16. Syndromes in diseases of the hepatobiliary system: textbook / edd. N. A. Vlasova, Yu. G. Aznabaeva, N. Sh. Zagidullin, Sh. Z. Zagidullin, U. R. Farkhutdinov. Ufa: Publishing House of GBOU VPO BSMU of the Ministry of Health of Russia, 2016: 52. (in Russ.)
 Синдромы при заболеваниях гепатобилиарной системы: учебное пособие / Сост.: Н. А. Власова, Ю. Г. Азнабаева, Н. Ш. Загидуллин, Ш. З. Загидуллин, У. Р. Фархутдинов. Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2016: 52.
17. Ding J.H., Jin Z, Yang X. X., Lou J., Shan W.X., Hu Y. X., Du Q., Liao Q. S., Xie R., Xu J. Y. Role of gut microbiota via the gut-liver-brain axis in digestive diseases. *World J Gastroenterol*. 2020; 26(40): 6141–6162. doi: 10.3748/wjg.v26.i40.6141.
18. Sowa J.P., Atmaca Ö., Kahraman A. et al. Non-invasive separation of alcoholic and non-alcoholic liver disease with predictive modeling. *PLoS One*. 2014 Jul 2;9(7): e101444. doi: 10.1371/journal.pone.0101444.
19. Singal A.K., Bataller R., Ahn J., Kamath P.S., Shah V.H. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2018; 113(2): 175–194. doi:10.1038/ajg.2017.469.
20. Polyzos S.A., Kountouras J., Polymerou V. et al. Vaspin, resistin, retinol-binding protein-4, interleukin-1α and interleukin-6 in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2016 Sep-Oct;15(5):705–14. doi: 10.5604/16652681.1212429.
21. Yang M., Xu D., Liu Y., Guo X., Li W., Guo C., Zhang H., Gao Y., Mao Y., Zhao J. Combined Serum Biomarkers in Non-Invasive Diagnosis of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *PLoS One*. 2015 Jun 29;10(6): e0131664. doi: 10.1371/journal.pone.0131664.
22. Su W., Wang Y, Jia X., Wu W. et al. Comparative proteomic study reveals 17β-HSD13 as a pathogenic protein in non-alcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Aug 5;111(31):11437–42. doi: 10.1073/pnas.1410741111.
23. Wang C., Zhao Y., Gao X., Li L. et al. Perilipin 5 improves hepatic lipotoxicity by inhibiting lipolysis. *Hepatology*. 2015 Mar;61(3):870–82. doi: 10.1002/hep.27409.
24. Szendroedi J., Roden M. Perilipin 5: from fatty liver to hepatic lipodystrophy? *Hepatology*. 2015; 61: 751–753. doi: 10.1002/hep.27618.
25. Wruck W., Adjaye J. Meta-analysis reveals up-regulation of cholesterol processes in non-alcoholic and down-regulation in alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2017 Mar 18;9(8):443–454. doi: 10.4254/wjh.v9.i8.443.
26. Zvenigorodskaya L.A., Shinkin M. V. Alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. Similarities and differences. Peculiarities of treatment. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (8): 97–102. (in Russ.) doi: 10.26442/2075–1753_19.8.97–102.
 Звенигородская Л. А., Шинкин М. В. Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени. Сходства и различия. Особенности лечения. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (8): 97–102. doi: 10.26442/2075–1753_19.8.97–102.
27. Bi W.R., Yang C. Q., Shi Q., Xu Y., Cao C. P., Ling J., Wang X. Y. Large-scale analysis of factors influencing non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with liver enzymes. *Genet Mol Res*. 2014 Aug 7;13(3):5880–91. doi: 10.4238/2014.August.7.3.
28. Ivashkin V.T., Maevskaya M. V., Pavlov Ch.S. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2016; 26(2): 24–42. (in Russ.)
 Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26(2): 24–42.

29. Xu C. Hyperuricemia and nonalcoholic fatty liver disease: from bedside to bench and back. *Hepatol Int.* 2016; 10:286–93.
30. Polyzos S.A., Kountouras J., Anastasilakis A. D., Geladari E. V., Mantzoros C. S. Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2014 Feb;63(2):207–17. doi: 10.1016/j.metabol.2013.09.013.
31. Tomizawa M., Kawanabe Y., Shinozaki F., Sato S., Motoyoshi Y., Sugiyama T., Yamamoto S., Sueishi M. Triglyceride is strongly associated with nonalcoholic fatty liver disease among markers of hyperlipidemia and diabetes. *Biomed Rep.* 2014 Sep;2(5):633–636. doi: 10.3892/br.2014.309.
32. Guan H., Zhang Y., Gao S., Bai L., Zhao S., Cheng X. W., Fan J., Liu E. Differential Patterns of Secreted Frizzled-Related Protein 4 (SFRP4) in Adipocyte Differentiation: Adipose Depot Specificity. *Cell Physiol Biochem.* 2018;46(5):2149–2164. doi: 10.1159/000489545.
33. Stewart K.E., Haller D.L., Sargeant C., Levenson J.L., Puri P., Sanyal A. J. Readiness for behaviour change in non-alcoholic fatty liver disease: implications for multidisciplinary care models. *Liver Int.* 2015 Mar;35(3):936–43. doi: 10.1111/liv.12483.
34. Hörbelt T., Knebel B., Fahlbusch P. et al. The adipokine sFRP4 induces insulin resistance and lipogenesis in the liver. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019 Oct 1;1865(10):2671–2684. doi: 10.1016/j.bbdis.2019.07.008.
35. Tarasova L.V., Diomidova V.N., Tsyganova Yu. V. Secreted frizzled related protein-4 as one of the indicators of differential diagnosis of fatty liver diseases. *Bulletin of SurSU Medicine.* 2019; 1(39): 73–77. (in Russ.)
Тарасова Л. В., Диомидова В. Н., Цыганова Ю. В. Secreted frizzled related protein-4 как один из показателей дифференциальной диагностики жировых болезней печени. Вестник СурГУ. Медицина. 2019; 1(39): 73–77.
36. Lonardo A., Ballestri S., Marchesini G. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis.* 2015; 47: 181–190. doi: 10.1016/j.dld.2014.09.020.
37. Kowdley K., Wilson L., Van Natta M., Pai R. K., Sanyal A. J. Efficacy and safety of vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis: Combined analysis of three controlled trials. *Journal of Hepatology.* 2015; 62(264A–A). doi: 10.1016/S0168–8278(15)30164–1.
38. Tarasyuk B.A., Shadrin V.O. The state of the hepatobiliary system in children with Epstein-Barr virus infection according to ultrasound diagnostics. *Perinatology and Pediatrics.* 2014; 3(59): 60. (in Russ.)
Тарасюк Б. А., Шадрин В. О. Состояние гепатобилиарной системы у детей с Эпштейн – Барр вирусной инфекцией по данным ультразвуковой диагностики. Перинатология и педиатрия. 2014; 3(59): 60.
39. Roitberg G.E., Dorosh Zh.V., Sharhun O. O. et al. Possibilities of using a new metabolic index in assessing insulin resistance in clinical practice. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2014; 10(3): 264–274. (in Russ.)
Ройтберг Г. Е., Дорош Ж. В., Шархун О. О. и др. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10(3): 264–274.
40. Betrapally N.S., Gillevet P.M., Bajaj J.S. Gut microbiome and liver disease. *Transl Res.* 2017 Jan;179:49–59. doi: 10.1016/j.trsl.2016.07.005.
41. Scalera A., Tarantino G. Could metabolic syndrome lead to hepatocarcinoma via non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9217–9228. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9217.
42. Keskinler V.M., Mutlu H. H., Sirin A. et al. Visceral Adiposity Index As a Practical Tool in Patients with Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Metab Syndr Relat Disord.* 2021; 19(1): 26–31. doi 10.1089/met.2020.0054.
43. Statsenko M.E., Turkina S. V., Kosivtsova M. A., Shilina N. N. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease: simple “tools” are already in the hands of a practitioner. *Bulletin of the Volgograd State Medical University.* 2019; 2(70): 134–139. (in Russ.) doi: 10.19163/1994–9480–2019–2(70)-134–139.
Стаценко М. Е., Туркина С. В., Косивцова М. А., Шилина Н. Н. Неинвазивная диагностика неалкогольной жировой болезни печени: простые «инструменты» уже в руках практического врача. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2019; 2(70): 134–139. doi: 10.19163/1994–9480–2019–2(70)-134–139.
44. Zhirkov I.I., Gordienko A. V., Serdyukov D. Yu. Strategy for the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2019; 3(67): 195–200. (in Russ.)
Жирков И. И., Гордиенко А. В., Сердюков Д. Ю. Стратегия диагностики неалкогольной жировой болезни печени Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019; 3(67): 195–200.
45. Ahn Y., Yun S. C., Lee S. S., Son J. H., Jo S., Byun J., Sung Y. S., Kim H. S., Yu E. S. Development and Validation of a Simple Index Based on Non-Enhanced CT and Clinical Factors for Prediction of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Korean J Radiol.* 2020 Apr;21(4):413–421. doi: 10.3348/kjr.2019.0703.
46. Fuyan S., Jing L., Wenjun C., Zhijun T., Weijing M., Suzhen W., Yongyong X. Fatty liver disease index: a simple screening tool to facilitate diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in the Chinese population. *Dig Dis Sci.* 2013 Nov;58(11):3326–34. doi: 10.1007/s10620–013–2774-y.
47. Diomidova V.N., Tarasova L. V., Trukhan D. I., Tsyganova Yu. V., Vinogradova V. S. Ultrasound liver elastography with fading signal technology makes it possible to assess the degree of steatosis and to dynamically monitor the effectiveness of NAFLD treatment. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2020; 9(181): 45–54. (in Russ.) doi 10.31146/1682–8658-ecg-181–9–45–54.
Диомидова В. Н., Тарасова Л. В., Трухан Д. И., Цыганова Ю. В., Виноградова В. С. Ультразвуковая эластография печени с технологией затухающего сигнала позволяет оценить степень стеатоза и осуществлять динамическое наблюдение эффективности лечения НАЖБП. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 9(181): 45–54. doi 10.31146/1682–8658-ecg-181–9–45–54.
48. Postnova N.A., Borsukov A. V., Morozova T. G., Ilyasov B. B., Andreev B. V. The use of compression elastography for non-invasive evaluation of liver fibrosis: results from a multicenter study. *Ultrasonic and functional diagnostics.* 2016; 6:10–21.
Постнова Н. А., Борсуков А. В., Морозова Т. Г., Ильясов Б. Б., Андреев Б. В. Использование компрессионной эластографии для неинвазивной оценки фиброза печени: результаты многоцентрового исследования. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2016; 6: 10–21.
49. Tsyganova Yu. V. The role of indices and biomarkers of liver steatosis in the early diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease: specialty 3.1.18. Internal diseases: diss... candid. of medical sciences. Chuvash State University named after I. N. Ulyanov. Cheboksary, 2022: 144, 50–54. (in Russ.)
Цыганова Ю. В. Роль индексов и биомаркёров стеатоза печени в ранней диагностике неалкогольной жировой болезни печени: специальность 3.1.18. Внутренние болезни: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова. Чебоксары, 2022: 144 (50–54).