# КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616.36:616.39-61:577.1

## Лабораторные предикторы неалкогольного стеатоза печени у пациентов с абдоминальным ожирением

*Л. А. Корноухова*[1, 2], *Н. Л. Денисов*[3], *В. Л. Эмануэль*[2]

[1] АО «Северо-Западный центр доказательной медицины»,
Российская Федерация, 196158, Санкт-Петербург, Пулковское ш., 28А
[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова,
Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8
[3] Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова
Санкт-Петербургского государственного университета,
Российская Федерация, 190103, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, 154

**Для цитирования:** *Корноухова Л. А., Денисов Н. Л., Эмануэль В. Л.* Лабораторные предикторы неалкогольного стеатоза печени у пациентов с абдоминальным ожирением // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2018. Т. 13. Вып. 4. С. 376–388. https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.405

Цель исследования: изучение метаболического статуса 74 клинически здоровых пациентов с абдоминальным ожирением для ранней диагностики стеатоза печени. В исследование не включали пациентов с клиническими признаками патологии печени, проявлениями гипертонической болезни, декомпенсации атеросклероза. Диагноз неалкогольного жирового гепатоза был установлен на основании ультразвукового исследования печени, а также по неинвазивным тестам *FibroMax* и *SteatoScreen* (Biopredictive, Франция). Стандартными методами определены биохимические показатели: АЛТ, АСТ, ГГТ, общий билирубин, глюкоза натощак, триглицериды, общий холестерин, ХсЛПВП, ХсЛПНП, инсулин натощак. Изучены индексы: соотношение ТГ/ХсЛПВП; HOMA-IR по D. R. Matthews; QUICKI по A. Katz; CARO по F. Caro; метаболический индекс по Г. Е. Ройтбергу; коэффициент LAP по H. Kahn и соавт.; индекс VAI по M. C. Amato и соавт. Определена взаимозависимость между наличием патологических изменений в печени и ранними маркерами стеатоза. Выбраны и подтверждены оптимальные показатели для превентивной диагностики. Определены пороговые значения маркера стеатоза печени с поражением более 32 % гепатоцитов (предиктор СП32), метаболического индекса и индекса VAI: 0,69 (чувствительность 81 %, специфичность 88 %), 3,0 (чувствительность 76 %, специфичность 78 %) и 3,24 (чувствительность 72 %, специфичность 82 %) ($p < 0{,}001$ соответственно). Площадь под

© Санкт-Петербургский государственный университет, 2018

кривыми ROC (95 % ДИ) для этих параметров 0,910 (0,837–0,958), 0,843 (0,770–0,900), и 0,784 (0,705–0,851) соответственно. Пороговые значения триглицеридов и общего холестерина: 2,27 (чувствительность 58 %, специфичность 96 %) и 6,4 (чувствительность 54 %, специфичность 95 %) ($p < 0{,}001$ соответственно). Мы считаем, что эти значения могут быть использованы для оценки степени стеатоза печени у взрослых с абдоминальным ожирением.

*Ключевые слова:* абдоминальное ожирение, неалкогольный стеатоз печени, превентивная медицина, биохимические маркеры, доклиническая диагностика.

## Введение

Ожирение является мультидисциплинарной проблемой клиники внутренних болезней. По данным эпидемиологического проекта DIREG 2, это состояние избыточного питания диагностируют у 67 % амбулаторных пациентов из 50 000 обследованных, а распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) составляет 28 % [1]. Многочисленными исследованиями показано, что абдоминальное ожирение (АО) является основным истоком эпидемии жировой болезни печени [2–4]. Раннее выявление подобных заболеваний на доклинической стадии тесно связано с программой профилактики неинфекционных заболеваний — стратегическим направлением развития российского здравоохранения на ближайшие годы. На ранних этапах развития жировой дегенерации печени изменение образа жизни, контроль над факторами риска и терапевтические методы позволяют устранить патологию печени.

Также считают, что абдоминальное ожирение является ведущим фактором в комбинации рисков, объединенных понятием метаболический синдром (МС). Возникновение МС патогенетически связано с развитием диабета и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [5–7].

Согласно руководству по ожирению Американской ассоциации эндокринологов (*AACE/ACE*, 2016г.), а также клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и наблюдению пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, опубликованных в 2016 г. Европейскими ассоциациями по изучению болезней печени (*EASL*), диабета (*EASD*) и ожирения (*EASO*), у пациентов с инсулинорезистентностью (ИР) и/или наличием метаболических факторов риска необходимо провести диагностику неалкогольной жировой болезни печени (степень А1) и определить стадию жировой дегенерации печени, так же как у всех лиц со стеатозом необходимо исключить компоненты метаболического синдрома (степень А1) [8–9].

Предлагаемые методы неинвазивной (МРТ, эластография, лабораторные индексы и пр.) и инвазивной диагностики (пункционная биопсия печени с гистологическим исследованием) дорогостоящи и/или ориентированы на диагностику дегенерации печени в стадии фиброза, поэтому не могут быть рекомендованы для применения в качестве скринингового метода диагностики субъективно неманифестированного стеатоза печени. Рекомендованными неинвазивными тестами для оценки стеатоза печени являются индекс *FLI* (*Fatty Liver Index*), *SteatoTest*; они аттестованы для пациентов с ожирением и с различной степенью достоверности прогнозируют нарушения метаболического обмена, поражения печени [9]. Эти тесты с учетом их чувствительности и специфичности должны применяться в рамках разработанных показаний и алгоритмов (табл. 1).

*Таблица 1.* **Тесты для неинвазивной оценки стеатоза у больных с неалкогольной жировой болезнью печени [10]**

| Оригинальное наименование теста | Составляющие | Этап оценки | *Cut-off* | *AUROC* |
|---|---|---|---|---|
| *Ferritin* | Ферритин сыворотки | стеатоз/≥*F*2<br>≥*F*3 | 1,5 ВПН<br>2,5 ВПН | 0,57<br>НД |
| *NASH diagnostic* | ЦК-18 фрагмент, адипонектин и резистин | Стеатоз | 0,43 | 0,70–0,85 |
| *NASH diagnostic panel* | Пол, ИМТ, диабет, триглицериды и ЦК-18 (общий уровень и фрагмент) | Стеатоз | НД | 0,81 |
| *SteatoTest* | Возраст, пол, ИМТ, рост, билирубин, ГГТ, α2-макроглобулин, аполипопротеин А1, гаптоглобин, АСТ, глюкоза в сыворотке крови, триглицериды и холестерин | Отсутствие стеатоза.<br>Пограничное значение стеатоза.<br>Стеатоз | НД<br>—<br>— | НД<br>μ<br>НД<br>0,69–0,83 |
| *NAFIC scoring system* | Ферритин ≥200 или ≥300 нг/мл (Ж или М) = 1 балл,<br>инсулин сыворотки натощак ≥10 μU/мл = 1 балл.<br>Коллаген сыворотки тип IV 7s ≥5,0 нг/мл = 2 балла | Стеатоз | 2 | 0,78–0,85 |
| *Modified NAFIC scoring system* | Ферритин ≥200 или ≥300 нг/мл (Ж или М) = 1 балл,<br>инсулин сыворотки натощак ≥10 < 15 μU/мл = 1 балл,<br>инсулин сыворотки натощак ≥15 =32 балла.<br>Коллаген сыворотки тип IV 7s ≥5,0 нг/мл = 2 балла | Стеатоз | 2 | 0,80 |
| *PIIINP* | Концевой пептид проколлагена III уровня<br>(*Terminal peptide of procollagen* III *levels*) | Стеатоз ≥*F3* | 6,6 нг/мл (НТО)<br>11 нг/мл (ВТО) | 0,82<br>0,84 |

*Примечание. AUROC* — площадь под характеристической кривой (*ROC*-кривая); СК-18 — цитокератин-18; НД — недоступно; ИМТ — индекс массы тела; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТ — гамма-глютамил транспептидаза; *PIIINP* — концевой пептид проколлагена III; ВПН — верхний предел нормального значения; НТО — низкая точка отсечения; ВТО — верхняя точка отсечения; *F*2, *F*3, *F*4 — стадии фиброза печени.

При этом единственным неинвазивным рекомендованным тестом, определяющим степень стеатоза в соответствии с гистологической шкалой, является *SteatoScreen* компании *BioPredictive* (Франция) [11]. Эти тесты нельзя назвать общедоступными для практического здравоохранения вследствие высокой стоимости и/или недоступности входящих в них исследований и рекомендовать их для скринингового применения [12]. Необходимо отметить, что многочисленным публикациям последних лет характерно разнообразие мнений при освещении проблемы

диагностики жировой дегенерации печени при абдоминальном ожирении. Однако эти работы не изучают диагностическое значение лабораторных маркеров при ранних функциональных отклонениях в состоянии здоровья бессимптомных пациентов, что может иметь значение для развития превентивной медицины.

**Целью** нашей работы стало выявление маркеров жировой дегенерации печени по результатам клинического и лабораторно-инструментального обследования неманифестированных пациентов с абдоминальным ожирением без клинических признаков болезни печени.

## Материалы и методы

В исследование включено 74 пациента с АО 18–68 лет, из них 68 % женщин. Масса тела включенных в исследование составила 87 [95 % ДИ 83–90] кг, ИМТ — 30,1 [95 % ДИ 28,–31,6] кг/м$^2$, окружность талии (ОТ) — 96,5 см [95 % ДИ 94,1–98,0]. ОТ для женщин составляет 93,5 см [95 % ДИ 90,0–96,4], для мужчин — 100,0 см [95 %ДИ 97,0–105,5]. Пациенты обследованы в клиниках ЗАО «Северо-Западный центр доказательной медицины» (ЗАО «СЗЦДМ») и Высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета. В ходе исследования проводился сбор жалоб, анамнеза, анкетирование, в том числе для исключения алкогольного и лекарственного поражения печени, определение антропометрических параметров (роста, массы тела, окружности талии, ИМТ). Все включенные в исследование лица не злоупотребляли алкоголем (анкетирование с учетом рекомендованных ВОЗ норм — менее 40 г этанола в день для мужчин и 20 г для женщин). Всем больным выполнено ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки и почек. Все обследуемые были ознакомлены с условиями проведения исследования и подписали информированное согласие на добровольное участие в них. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. Диагностика стеатоза печени проведена с помощью ультразвукового исследования печени, а также по индексам *FibroMax* и/или *SteatoScreen* — алгоритмов, оценивающих степень поражения печени с учетом степени фиброза и/или стеатоза (в соответствии с патентом *RU* 2 403 576 *C*2 компании *BioPredictive*, Франция).

Выбраны следующие критерии отбора: оценивались данные ранее не обследованных пациентов с АО (у женщин ОТ не менее 80 см, у мужчин не менее 94 см) без клинических признаков патологии печени, сердечно-сосудистой системы и очаговой неврологической симптоматики, при наличии информированного согласия на участие в исследовании и отсутствии критериев исключения [8]. Таким образом, в исследование не включали пациентов с клиническими признаками патологии печени, проявлениями гипертонической болезни, клинически верифицированным атеросклерозом, заболеваниями и состояниями, которые потенциально могли бы отразиться на уровне исследуемых лабораторных показателей.

Лабораторные исследования проведены в ЗАО «СЗЦДМ». Взятие крови производили из локтевой вены утром натощак после не менее чем 12 ч голодания. Лабораторные исследования выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе «*Olympus AU* 5800» фирмы «*Beckman Coulter*» (Германия). Определяли следующие показатели: аланин-аминотрасферазу (АЛТ), аспартат-аминотрасферазу

(АСТ), гамма-глютамилтрансферазу (ГГТ), общий билирубин (ОБ), глюкозу крови натощак, триглицериды (ТГ), общий холестерин (ОХ), аполипопротеин А1 (апо А1), аполипопротеин В (апо В), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), инсулин натощак (ИН), гомоцистеин, высокочувствительный *С*-реактивный белок (*hs*СРБ), альфа2-макроглобулин, гаптоглобин. В ходе исследований получены следующие индексы: соотношение ТГ/ЛПВП (*NCEP-ATP* III, 2001 г.); индекс *Caro* — отношение глюкозы (ммоль/л) к уровню инсулина натощак (мкМЕ/мл) [13]. Косвенный показатель инсулинорезистентности — индекс *HOMA-IR* рассчитывался по формуле Matthews (1985): глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (Ед/л)/22,5. Индекс *QUICKI* (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*) рассчитывали по формуле A. Katz (2000) [14]. Метаболический индекс (МИ) получен согласно разработанному Г. Е. Ройтбергом и соавт. способу скрининговой диагностики инсулинорезистентности (>7 ед.) по формуле: МИ = [ТГ (моль /л) × ГЛ натощак (ммоль/л)] / ЛПВП$^2$ (ммоль/л) [15]. Индекс *FLI* рассчитан по формуле G. Bedogni и соавт. [16], индекс *VAI* (*Visceral Adiposity Index*) получен по формулам, предложенным M. C. Amato и соавт. (2010) [17]: $VAI_{мужчин}$ = (ОТ/(36,58 + (1,89 × ИМТ)) × (ТГ/0,81) × (1,52/ХсЛПВП) и $VAI_{женщин}$ = (ОТ/(39,68 + (1,88 × ИМТ)) × (ТГ/1,03) × (1,31/ЛПВП). Коэффициент *LAP* (*Lipid Accumulation Product*) получен по формулам, предложенным H. Kahn и соавт. (2005) [18]: $LAP_{мужчин}$ = (ОТ [см] – 65) × (ТГ [ммоль/л]) и $LAP_{женщин}$ = (ОТ [см] – 58) × (ТГ [ммоль/л]).

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием статистического пакета *Portable Statistica* 8 (*StatSoft, Inc.,* США), *MedCalc* (*MedCalc Software,* Бельгия) и программы *Microsoft Office Exel* (*Microsoft*, США). Применявшиеся статистические методы носили описательный характер. Уровень статистической значимости исследования составлял 5 % (или 0,05). Выбор оценочного критерия зависел от вида распределения данных и выполнения условия равенства дисперсий. Анализ нормально распределенных величин проводили с помощью параметрических методов (дисперсионный анализ, *t*-критерий Стьюдента), в остальных случаях использовали непараметрические методы (критерии Вилкоксона, Манна — Уитни). Сравнительный анализ качественных переменных выполняли с помощью критерия $\chi^2$ и точного двустороннего критерия Фишера. Для описания количественных признаков представлены абсолютные числа и проценты, в виде значений медианы (Ме) и 95 % доверительного интервала (95 ДИ %), значений *p*. Взаимосвязь признаков оценивали с использованием метода корреляции Пирсона (для параметрического семейства) или Спирмена; операционные параметры тестов, такие как диагностическая чувствительность (*Se*), диагностическая специфичность (*Sp*), — по четырехпольным таблицам сопряженности; диагностическую точность — по характеристическим кривым (*ROC*) с использованием метода ДеЛонга (*DeLong's method*, 1988 г., для вычисления среднеквадратичного отклонения *ROC*-кривой — *Area Under the Curve, AUC*) и индекса Юдена (*Youden index J*).

## Результаты и обсуждение

Среди пациентов с абдоминальным ожирением выявлен только 1 (0,01 %) пациент с отсутствием стеатоза печени, что сопровождается жировой дистрофией менее чем в 1 % гепатоцитов. С учетом рекомендаций по диагностике НАЖБП при

наличии стеатоза в более чем 5 % гепатоцитов [9] при анализе не выявлено статистически достоверных различий изучаемых показателей между группами пациентов со стеатозом менее 5 % (норма) и поражением 6–32 % гепатоцитов (1 стадия — умеренный жировой гепатоз) [19]. В связи с этим 23 (31 %) пациента из этих отдельных подгрупп объединены в группу для дальнейшего анализа.

Выраженный стеатоз печени с поражением более 32 % гепатоцитов (далее СП > 32 %) выявлен у 68 % обследованных пациентов. Оценивая возможность применения рекомендаций по использованию индекса *FLI* для исключения стеатоза печени у бессимптомных пациентов при значениях менее 30 ед. [16; 20], мы сочли данный порог отсечения неприемлемым. В нашей группе пациентов со стеатозом более 32 % медиана индекса *FLI* составила 9,91 [95 % ДИ 4,49–11,22] ед., при умеренной силе корреляционной связи с индексом *SteatoTest*, входящим в комплекс *FibroMax* ($r = 0{,}4$; $p < 0{,}005$) (табл. 2). Рекомендованный диапазон значений для диагностики стеатоза 30–60 ед. мы наблюдали у пациентов, не включенных в данное исследование в силу высокой выраженности стеатоза в сочетании с фиброзом и/или значительной активности печеночных ферментов.

Из лабораторных параметров АЛТ, АСТ, ГГТ, инсулин и глюкоза натощак, ТГ, ОХ, ЛПВП и ЛПНП, апоА1 и апоВ, гомоцистеин, *hs*СРБ и рассчитанных индексов наибольшую степень корреляционной связи со СП>32 % имеет коэффициент ТГ/ЛПВП ($r = 0{,}5$; $p < 0{,}0001$), имеющей также достоверные различия значений между контрольной и исследуемой группой: 1,72 [95 % ДИ 1,30–2,43] vs 3,11 [95 % ДИ 2,52–3,96], $p < 0{,}005$.

Наиболее значимые различия между группами пациентов выявлены для показателей: коэффициент *LAP* ($p < 0{,}0005$), метаболический индекс ($p < 0{,}001$), индекс *VAI* ($p < 0{,}0005$), индексы *HOMA-IR* и *QUICKI* ($p < 0{,}0005$). Липидные показатели демонстрируют меньший уровень статистической достоверности при определении степени СП > 32 %: ТГ ($p < 0{,}05$), ЛПВП ($p < 0{,}005$) и ЛПНП ($p < 0{,}05$).

Модель множественной линейной регрессии ($p < 0{,}0001$), оценивающая вклад в стеатоз печени с поражением более 32 % гепатоцитов таких традиционных параметров, как ИМТ, окружности талии, глюкозы, АЛТ, АСТ, ГГТ, апоВ/апоА1, гомоцистеина, инсулина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, демонстрирует совокупный вклад уровня глюкозы натощак, триглицеридов ($p = 0{,}01 < 0{,}05$, соответственно) и АЛТ ($p = 0{,}02 < 0{,}05$), составляющий 38 %.

Наилучшей изученной моделью линейной регрессии для оценки СП > 32 % стало использование 4 независимых переменных: коэффициента *LAP* ($p = 0{,}0096$), уровней АЛТ ($p = 0{,}0024$), глюкозы натощак ($p = 0{,}0104$), ЛПВП ($p = 0{,}0463$), совокупный вклад которых в оценку стеатоза печени составляет 40 % ($p < 0{,}0001$). Эти результаты подтверждают возможность оценки уровня АЛТ в качестве скринингового теста. В то же время, по некоторым источникам, для АЛТ с порогом отсечения 30–40 МЕ/л характерна низкая чувствительность 50 % (специфичность 90 %), поэтому этот показатель не может быть использован в качестве единственного теста для дифференциации НАЖБП [9; 21].

Предиктор стеатоза печени более 32 % (далее предиктор СП32), полученный по формуле с помощью данной функции регрессии, демонстрирует достоверные различия значений медиан между контрольной и исследуемой группой: 0,65 [95 % ДИ 0,61–0,69] ед. против 0,75 [95 % ДИ 0,72–0,79] ед., $p < 0{,}0001$). Достоверных

*Таблица 2.* **Характеристика групп исследования по корреляции результатов со степенью стеатоза печени**

| Параметр | Стеатоз менее 32 %, *n*=23 | | Стеатоз более 32 %, *n*=51 | | Корреляция с результатом *Steatotest* | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Me | 95 % ДИ | Me | 95 % ДИ | Коэффициент | p |
| Коэффициент ТГ/ЛПВП, ед. | 1,72 | 1,30–2,43 | 3,11 | 2,52–3,96 $p=0{,}002$ | 0,5 | < 0,0001 |
| Коэффициент *LAP*, ед. | 48,3 | 30,6–61,5 | 93,09 | 77,30–113,56 $p=0{,}0004$ | 0,4 | 0,0001 |
| Холестерин общий, ммоль/л | 5,51 | 4,30–5,90 | 6,92 | 6,56–7,17 $p=0{,}006$ | 0,4 | 0,0001 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,32 | 0,99–2,00 | 2,45 | 2,09–3,12 $p=0{,}02<0{,}05$ | 0,4 | 0,0001 |
| Метаболический индекс, ед. | 4,38 | 2,57–7,51 | 21,57 | 13,93–28,25 $p$=0,00049 | 0,4 | 0,0001 |
| Индекс *VAI*, ед. | 1,54 | 1,13–2,14 | 4,16 | 3,63–5,36 $p=0{,}0004$ | 0,4 | 0,0002 |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,4 | 1,10–1,49 | 0,80 | 0,70–0,90 $p=0{,}0019$ | –0,4 | 0,0002 |
| ЛПНП, ммоль/л | 2,5 | 2,00–2,99 | 4,00 | 3,66–4,30 $p=0{,}03$ | 0,4 | 0,0015 |
| Индекс *FLI*, ед. | 1,89 | 1,30–4,84 | 9,91 | 4,49–11,22 $p=0{,}001$ | 0,4 | 0,0021 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,02 | 4,75–5,30 | 5,60 | 5,27–6,14 | 0,3 | 0,0034 |
| Индекс *HOMA-IR*, ед. | 1,81 | 1,05–2,53 | 3,48 | 2,65–4,74 $p=0{,}0002$ | 0,3 | 0,0077 |
| Индекс *Caro*, ед. | 0,71 | 0,42–0,96 | 0,43 | 0,33–0,52 $p=0{,}003$ | –0,3 | 0,0237 |
| Индекс *QUICKI*, ед. | 0,35 | 0,33–0,38 | 0,32 | 0,31–0,33 $p=0{,}0002$ | –0,4 | 0,0001 |
| *hs*СРБ, мг/л | 2,2 | 1,20–2,89 | 3,30 | 2,86–4,14 $p=0{,}001$ | 0,29 | 0,013 |

различий по полу не выявлено ($p=0{,}12$). Предложенный предиктор СП32 проявляет статистически достоверную корреляционную связь разной степени выраженности с маркерами липидного обмена, инсулинорезистентности. Наибольшую степень корреляционной связи с предиктором СП32 демонстрирует коэффициент ТГ/ЛПВП и метаболический индекс ($r=0{,}7$; $p<0{,}0001$ соответственно). Оптимальная точка отсечения не имеет гендерных различий, соответствует значению >0,71 ед. (*Se* — 68 %, *Sp* — 88 %).

Прогностическая сила данного маркера, оцененная с помощью подсчета площади под *ROC*-кривой (*AUC*), демонстрирует лучшие показатели среди анализируемых

*Таблица 3.* **Оценка площади под ROC-кривыми при диагностике стеатоза печени более 32 % у клинически неманифестированных пациентов с абдоминальным ожирением**

| Показатель | AUC | Se[1] | 95 % ДИ[2] |
|---|---|---|---|
| Предиктор СП32 , ед. | 0,835 | 0,0483 | 0,730–0,911 |
| Индекс HOMA-IR, ед. | 0,770 | 0,0593 | 0,658–0,860 |
| Индекс VAI, ед. | 0,757 | 0,0607 | 0,643–0,849 |
| Метаболический индекс, ед. | 0,752 | 0,0617 | 0,638–0,845 |
| Индекс FLI, ед. | 0,733 | 0,0583 | 0,618–0,829 |
| Коэффициент LAP, ед. | 0,730 | 0,0606 | 0,614–0,826 |
| Коэффициент ТГ/ЛПВП, ед. | 0,723 | 0,0633 | 0,606–0,820 |
| Триглицериды, ммоль/л | 0,666 | 0,0674 | 0,547–0,771 |
| ХсЛПВП, ммоль/л | 0,723 | 0,0665 | 0,607–0,821 |

*Примечание.* Уровень значения $p$ ($Area = 0{,}5$) < 0,0001
[1] De Long et al., 1988
[2] *Binomial exact*

предикторов (табл. 3): $AUC_{СП32} = 0{,}835$. Незначительно уступают по эффективности диагностики такие предикторы, как метаболический индекс ($AUC_{МИ} = 0{,}752$) и индекс *VAI* ($AUC_{VAI} = 0{,}757$), при этом различия статистически недостоверны. Триглицериды имеют низкую диагностическую точность: $AUC_{ТГ} = 0{,}666$ [95 % ДИ 0,547–0,771].

Достоверность выбранных маркеров — МИ, индекс *VAI*, предиктор СП32 — на группе проверки диагностической работоспособности тестов ($n = 135$), в соотношении 17 % здоровых лиц без ожирения и 83 % клинически манифестированных больных с АО, подтвердила высокую диагностическую точность $AUC_{Предиктор\ СП32} = 0{,}910$, $AUC_{МИ} = 0{,}843$, за исключением индекса *VAI* ($AUC_{VAI} = 0{,}784$). Меньшая точность характерна для разного рода сочетаний тестов липидного обмена ($AUC < 0{,}83$). Предиктор СП32 следует считать лучшим тестом для превентивной диагностики жировой дегенерации печени у пациентов с абдоминальным ожирением (табл. 4). Он обладает оптимальным сочетанием операционных параметров: диагностической чувствительности (81 %) и специфичности (88 %), диагностической эффективности (82 %), отношением правдоподобия положительного результата ($+LR$-6,9). Метаболический индекс уступает по чувствительности и специфичности (76 % и 78 % соответственно).

Менее приемлемым для скрининга вследствие низкой чувствительности является сочетание гликемии натощак и повышения триглицеридов более 1,7 ммоль/л (*Se* 45 %). Выбор новых точек отсечения для триглицеридов и общего холестерина (при значениях >2,27 ммоль/л и >6,4 ммоль/л соответственно) более чем в 5 раз повышает отношение правдоподобия положительного результата, но не демонстрирует лучшие дискриминационные характеристики по сравнению с МИ и предикто-

*Таблица 4.* **Операционные параметры диагностических тестов для диагностики неалкогольного стеатоза печени**

| Критерий | Регламентированные параметры | | | | Расчетные индексы | | | | Изменение предела решения | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ТГ >1,7 ммоль/л | ТГ>1,7 ммоль/ глюкоза ≥5,6 ммоль/л | ТГ>1,7 ммоль/л, ↓ ЛПВП | ОХ >5,2 ммоль/л | МИ > 3 ед. | VAI >3,24 ед. | Предиктор СП32 >0,69 ед. | МИ>3 ед., СП32>0,69 ед. | ТГ >2,27 ммоль/л | ОХс >6,4 ммоль/л |
| Se, % | 75 % | 45 % | 89 % | 84 % | 76 % | 72 % | 81 % | 94 % | 58 % | 54 % |
| Sp, % | 68 % | 95 % | 59 % | 55 % | 78 % | 82 % | 88 % | 71 % | 96 % | 95 % |
| + PV, % | 92 % | 98 % | 92 % | 88 % | 94 % | 95 % | 97 % | 94 % | 99 % | 98 % |
| –PV, % | 36 % | 26 % | 52 % | 64 % | 41 % | 37 % | 48 % | 71 % | 31 % | 29 % |
| ДЭ, % | 74 % | 54 % | 84 % | 77 % | 77 % | 73 % | 82 % | 90 % | 63 % | 61 % |
| АВБ | 83 % | 83 % | 83 % | 83 % | 83 % | 83 % | 83 % | 83 % | 83 % | 83 % |
| + LR | 2,4 | 10,0 | 2,2 | 1,5 | 3,5 | 4,0 | 6,9 | 3,2 | 12,7 | 11,9 |
| –LR | 0,4 | 0,6 | 0,2 | 0,4 | 0,3 | 0,3 | 0,2 | 0,08 | 0,4 | 0,5 |

*Примечание. Se* — диагностическая чувствительность, %; *Sp* — диагностическая специфичность, %; *+PV* — предсказательная ценность положительного результата, *–PV* — предсказательная ценность отрицательного результата, ДЭ — диагностическая эффективность — доля истинных результатов среди всех результатов, АВБ — Априорная вероятность болезни — доля больных в обследуемой группе, *+LR* — отношение правдоподобия положительного результата, *–LR* — отношение правдоподобия отрицательного результата.

ром СП32 по показателю диагностической эффективности. Оценивая диагностическую точность регламентированных клиническими руководствами лабораторных маркеров (ОХ, ТГ, ЛПВП) [11–12], необходимо отметить потребность в гармонизации порога клинического решения для повышения чувствительности (*Se*) и специфичности (*Sp*) этих тестов для диагностики неалкогольного стеатоза печени.

## Выводы

Таким образом, оптимальными лабораторными маркерами, дифференцирующими умеренную и выраженную жировую дистрофию печени у пациентов с абдоминальным ожирением, являются предиктор СП32 и МИ.

Преимуществом предлагаемых предикторов является их доступность. В предлагаемых расчетных индексах используются рутинные лабораторные параметры, а также результаты клинических методов обследования (измерение окружности талии, роста, массы тела). Выявленные маркеры жировой дегенерации печени должны стать показаниями для углубленного клинико-лабораторного и инструментального обследования пациентов.

Результаты исследования представляют большой практический интерес, поскольку объективно указывают на важность ранней диагностики жировой дегенерации печени у пациентов с абдоминальным ожирением для проведения терапевтических мероприятий, направленных на предотвращение прогрессирования заболевания. Мы считаем, что необходимо продолжение исследования на большей выборке пациентов для гармонизации порогов принятия клинического решения и внесения изменений в клинические рекомендации. Несомненно, наши результаты показывают важность оценки и одобрения профессиональным лабораторным сообществом всех предлагаемых клинических рекомендаций.

## Литература


1. *Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В., Трухманов А. С., Блинов Д. В., Пальгова Л. К., Цуканов В. В., Ушакова Т. И.* Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // РЖГГК Гепатология. 2015. Т. 6. С. 31–41.
2. *Angulo P.* Nonalcoholic fatty liver disease // Engl. J. Med. 2002. Vol. 346, no. 16. P. 1221–1231.
3. *Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F., Crocè L. S., Brandi G., Sasso F., Cristanini G., Tiribelli C.* Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy // Ann. Intern. Med. 2000. Vol. 132, no. 2. P. 112–117.
4. *Bellentani S., Tiribelli C.* The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysos study // J. Hepatol. 2001. Vol. 35, no. 4. P. 531–537.
5. *Hinnouho G. M., Czernichow S., Dugravot A.* et al. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study // Eur Heart J . 2015. Vol. 36. P. 551–559.
6. *Stefan N., Kantartzis K., Machann J.* et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans // Arch. Intern. Med. 2008 . Vol. 168. P. 1609–1616.
7. *Caleyachetty R., Thomas G. N., Toulis K. A.* et al. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women // J. Am. Col.l Cardiol. 2017 . Vol. 70. P. 1429–1437.
8. *Garvey W. T., Mechanick J. I., Brett E. M., Garber A. J., Hurley D. L., Jastreboff A. M., Nadolsky K., Pollack P., Plodkowski R.* Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines // Endocr. Pract. 2016 . Vol. 22, no. 3. P. 1–203.

9. *EASL–EASD–EASO.* Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J. Hepatol. 2016 . Vol. 64. P. 1388–1402.
10. *Buzzetti E., Lombardi R., De Luca L., Tsochatzis E. A.* Noninvasive Assessment of Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease // International Journal of Endocrinology. 2015. http://doi.org/10.1155/2015/343828.
11. *Poynard T., Lassailly G., Diaz E., Clement K., Caïazzo R., Tordjman J., Munteanu M.* et al. Performance of biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in patients with severe obesity: meta analysis of individual patient data // PLo S One. 2012 . Vol. 7, no. 3. P. e30325.
12. *Crossan C., Tsochatzis E. A., Longworth L.* et al. Cost-effectiveness of non-invasive methods for assessment and monitoring of liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic liver disease: systematic review and economic evaluation // Health Technology Assessment. 2015. Vol. 19 (9). P. 1–409.
13. *Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Широкова Е. Н., Буеверов А. О., Драпкина О. М., Шульпекова Ю. О., Цуканов В. В., Маммаев С. Н., Маев И. В., Пальгова Л. К., Тихонов И. Н.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // РЖГГК Гепатология. 2016. Т. 2. С. 24–42.
14. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (Национальные клини-ческие рекомендации): Министерство здравоохранения РФ Письмо от 10 июня 2015 г. № 15-4/10/2-2814, 2015.
15. *Ройтберг Г. Е., Шархун О. О., Дорош Ж. В.* Новый метаболический индекс в диагностике инсулинорезистентности у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерология. 2014. Т. 112, № 12. С. 13–19.
16. *Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., Masutti F., Passalacqua M., Castiglione A., Tiribelli C.* The Fatty Liver Index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population // BMC Gastroenterol. 2006. Vol. 6. P. 1–7.
17. Amato M. C., Giordano C., Galia M., Criscimanna A., Vitabile S. et al. Visceral Adiposity In-dex: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. P. 920–922.
18. *Kahn H.* The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison // BMC Cardiovascular Disorders. 2005. Vol. 5. P. 26.
19. *Bedossa P.* Pathology of non-alcoholic fatty liver disease // Liver International. 2017. Vol. 37 (1). P. 85–89.
20. *Драпкина О. М., Ивашкин В. Т.* Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903) // РЖГГК Гепатология. 2014. Т. 4. С. 32–38.
21. *Koot B. G. P., Nobili V.* Guidelines on screening for NAFLD in children // Obesity Reviews. 2017. Vol. 18. P. 1050–1060.

Статья поступила в редакцию 14 мая 2018 г.
Статья рекомендована в печать 31 августа 2018 г.

Контактная информация:

*Корноухова Любовь Александровна* — аспирант; kornouchova@mail.ru
*Денисов Николай Львович* — д-р. мед. наук; denisov_nikolay@list.ru
*Эмануэль Владимир Леонидович* — д-р мед. наук, проф.; vladimirem1@gmail.com

## Laboratory predictors of the non-alcoholic fatty liver in the persons with abdominal obesity

*L. A. Kornoukhova[1,2], N. L. Denisov[3], V. L. Emanuel[2]*

[1] North-Western Centre of Evidence-based Medicine,
28A, Pulkovskoe sh., St. Petersburg, 196158, Russian Federation
[2] The First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov,
6-8, ul. Lva Tolstogo, St. Petersburg, 197022, Russian Federation
[3] N. I. Pirogov Clinic for Advanced Medical Technologies, Saint Petersburg University,
154, nab. r. Fontanka, St. Petersburg, 190103, Russian Federation

**For citation:** Kornoukhova L. A., Denisov N. L., Emanuel V. L. Laboratory predictors of the non-alcoholic fatty liver in the persons with abdominal obesity. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2018, vol. 13, issue 4, pp. 376–388. https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.405 (In Russian)

The aim of the study: The study of the metabolic status of 74 clinically healthy patients with abdominal obesity was performed to determine the most significant predictors of steatosis. Materials and Methods: The study did not include patients with clinical signs of liver pathology, manifestations of hypertension, decompensation of atherosclerosis. The diagnosis of the non-alcoholic fatty liver was established based on ultrasound examination of the liver, as well as on *FibroMax* and *SteatoScreen* indices (BioPredictive, France). Defined the following indicators: ALT, AST, GGT, total bilirubin, blood glucose, triglycerides, total cholesterol, apoB, apoA, HDL, LDL, fasting insulin were measured by standard laboratory methods after 12-hr fasting. In the course of studies, the following indices are obtained: the relationship of TG/ HDL; HOMA-IR according to the formula D. R. Matthews; QUICKI on A. Katz; CARO according to the formula F. Caro; Metabolic Index (MI). Lipid Accumulation Product (LAP) according to the formulas H. Kahn et al. The Visceral Adiposity Index (VAI) is obtained according to the formulas M. C. Amato et al. Results: The interdependence between the presence of pathological changes in the liver and early steatosis predictors is determined. The optimal parameters for preventive diagnostics were selected and validated. The cutoff values for Index of steatosis in >32 % of hepatocytes (predictor HS32), Metabolic index, and Visceral adiposity index (VAI) are 0,69 (sensitivity 81 %, specificity 88), 3,0 (sensitivity 76 %, specificity 78 %), and 3,24 (sensitivity 72 %, specificity 82 %) ($p < 0{,}001$, respectively).The areas under the ROC curves (95 % CI) for the parameters are 0,910 (0,837–0,958), 0,843 (0,770–0,900), and 0,784 (0,705–0,851), respectively. The cutoff values for Triglyceride and Total cholesterol are 2,27 (sensitivity 58 %, specificity 96 %), and 6,4 (sensitivity 54 %, specificity 95 %) ($p < 0{,}001$, respectively). We suggest that the cutoff values of these simple methods can be applied to evaluate hepatic steatosis grade in adults with abdominal obesity.

*Keywords:* obesity, non-alcoholic fatty liver (NAFL), preventive medicine, biochemical markers, prenosological.

## References

1. Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Maev I. V., Trukhmanov A. S., Blinov D. V., Pal'gova L. K., Tsukanov V. V., Ushakova T. I. Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni u patsientov ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki v Rossiiskoi Federatsii: rezul'taty issledovaniia DIREG 2 [Non-alcoholic fatty liver disease prevalence among patient's outpatient practice of the Russian Federation: DIREG 2 study results]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [*Russian J. gastroenterol., hepatol. and coloproctol*], 2015, vol. 6, pp. 31–41. (In Russian)
2. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *Engl. J. Med.,* 2002, vol. 346, no. 16, pp. 1221–1231.
3. Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F., Crocè L. S., Brandi G., Sasso F., Cristanini G., Tiribelli C. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann. Intern. Med.,* 2000 , vol. 132, no. 2, pp. 112–117.
4. Bellentani S., Tiribelli C. The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysos study. *J. Hepatol*., 2001, vol. 35, no. 4, pp. 531–537.
5. Hinnouho G. M., Czernichow S., Dugravot A. et al. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. *Eur. Heart J*., 2015, vol. 36, pp. 551–559.
6. Stefan N., Kantartzis K., Machann J. et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch. Intern. Med*., 2008, vol. 168, pp. 1609–1616.
7. Caleyachetty R., Thomas G. N., Toulis K. A. et al. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women. *J. Am. Coll. Cardiol*., 2017, vol. 70, pp. 1429–1437.
8. Garvey W. T., Mechanick J. I., Brett E. M., Garber A. J., Hurley D. L., Jastreboff A. M., Nadolsky K., Pollack P., Plodkowski R. Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. *Endocr. Pract*., 2016, vol. 22, no. 3, pp. 1–203.

9. EASL–EASD–EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*, 2016, vol. 64, pp. 1388–1402.
10. Buzzetti E., Lombardi R., De Luca L., Tsochatzis E. A. Noninvasive Assessment of Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Intern. J. Endocrinol.*, 2015. http://doi.org/10.1155/2015/343828.
11. Poynard T., Lassailly G., Diaz E., Clement K., Caïazzo R., Tordjman J., Munteanu M., et al. Performance of biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in patients with severe obesity: meta analysis of individual patient data. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 3, p. e30325.
12. Crossan C., Tsochatzis E. A., Longworth L., et al. Cost-effectiveness of non-invasive methods for assessment and monitoring of liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic liver disease: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 2015, vol. 19 (9), pp. 1–409.
13. Ivashkin V. T., Maevskaia M. V., Pavlov Ch. S., Shirokova E. N., Bueverov A. O., Drapkina O. M., Shul'pekova Iu. O., Tsukanov V. V., Mammaev S. N., Maev I. V., Pal'gova L. K., Tikhonov I. N. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni Rossiiskogo obshchestva po izucheniiu pecheni i Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease, the Russian Society for the Liver Study and the Russian Gastroenterological Association]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [*Russian J. gastroenterology, hepatology and coloproctology*], 2016, vol. 2, pp. 24–42. (In Russian)
14. *Sindrom polikistoznykh yaichnikov v reproduktivnom vozraste* (*Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii*). Moscow, Ministerstvo zdravookhraneniia RF, 2015. (In Russian).
15. Roytberg G. E., Sharkhun O. O., Dorosh J. V. Novyi metabolicheskii indeks v diagnostike insulinorezistentnosti u patsientov s nealkogol'noi zhirovoi bolezn'iu pecheni [New metabolic index in the diagnosis of insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease]. *Eksperimental'naia i Klinicheskaia Gastroenterologiia* [*Exper. Clinic. Gastroenterol*], 2014, vol. 112, no. 12, pp. 13–19. (In Russian)
16. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., Masutti F., Passalacqua M., Castiglione A., Tiribelli C. The Fatty Liver Index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.*, 2006, vol. 6, pp. 1–7.
17. Amato M. C., Giordano C., Galia M., Criscimanna A., Vitabile S. et al. Visceral Adiposity In-dex: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care,* 2010, vol. 33, pp. 920–922.
18. Kahn H. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovascular Disorders,* 2005, vol. 5, pp. 26.
19. Bedossa P. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*, 2017, vol. 37 (1), pp. 85–89.
20. Drapkina O. M., Ivashkin V. T. Epidemiologicheskie osobennosti nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni v Rossii (Rezul'taty otkrytogo mnogotsentrovogo prospektivnogo issledovaniia-nabliudeniia DIREG L 01903) [Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (Results of open multicenter prospective observational study DIREG L 01903)]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [*Russian J. gastroenterology, hepatology and coloproctology*]. 2014, no. 4, pp. 32–38. (In Russian)
21. Koot B. G. P., Nobili V. Guidelines on screening for NAFLD in children. *Obesity Reviews*, 2017, vol. 18, pp. 1050–1060.

Received: May 14, 2018
Accepted: August 31, 2018

Author's information:

*Lyubov A. Kornoukhova* — Postgraduate Student; kornouchova@mail.ru
*Nicholay L. Denisov* — MD; denisov_nikolay@list.ru
*Vladimir L. Emanuel* — MD, Professor; vladimirem1@gmail.com