

Студенческий научный электронный журнал

# StudArctic Forum

## № 4 (20), 2020

**Главный редактор**  
И. М. Суворова

**Заместитель главного редактора**  
М.И. Зайцева

### Редакционный совет

В.А. Шлямин  
В.С. Сюнёв  
Г.Н. Колесников  
С.В. Волкова

### Редакционная коллегия

А.Ю. Борисов  
П.С. Воронина  
(ответственный секретарь)  
Р.В. Воронов  
Т.А. Гаврилов  
Е.О. Графова  
Л.А. Девятникова  
А.А. Ившин  
А.Ф. Кривоноженко  
А.А. Кузьменков  
А.А. Лебедев  
(ответственный секретарь)  
Е.Н. Лузгина  
Ю.В. Никонова  
М.И. Раковская  
А.А. Скоропадская  
Е.И. Соколова  
И.М. Соломещ  
А.А. Шлямина

### Службы поддержки

Е. В. Голубев  
А. А. Малышев

### Издатель

ФГБОУ «Петрозаводский государственный университет»  
Российская Федерация, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33

### Адрес редакции

185910, Республика Карелия, г. Петрозаводск, ул. Ленина, 33.  
E-mail: [saf@petrstu.ru](mailto:saf@petrstu.ru)  
<http://saf.petrstu.ru>

Scientific journal  
**StudArctic Forum**

**No 4 (20), 2020**

**Editor-in-Chief**

Irina Suvorova

**Associate editor**

Maria Zaitseva

**Editorial staff**

Valery Shlyamin  
Vladimir Siounev  
Gennady Kolesnikov  
Svetlana Volkova

**Editorial staff**

Alexey Borisov  
Polina Voronina  
(executive secretary)  
Roman Voronov  
Timmo Gavrilov  
Elena Grafova  
Lyudmila Devyatnikova  
Alexander Ivshin  
Alexander Krivonozhenko  
Alexander Kuzmenkov  
Alexander Lebedev  
(executive secretary)  
Elena Luzgina  
Yulia Nikonova  
Marina Rakovskaya  
Anna Skoropadskaya  
Evgeniya Sokolova  
Ilya Solomesh  
Anastasia Shlyamina

**Support Services**

Evgeniy Golubev  
Anton Malyshko

**Publisher**

© Petrozavodsk State University, 2021

**Address**

33, Lenin av., 185910 Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russia  
E-mail: [saf@petrsu.ru](mailto:saf@petrsu.ru)  
<http://saf.petrso.ru>

### Клиническая медицина

**АНИСИМОВА Анна Михайловна**

Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск,  
Российская Федерация),  
[tiny\\_d0ll@mail.ru](mailto:tiny_d0ll@mail.ru)

## Особенности диагностики и клинического течения неалкогольного стеатогепатита

### Научный руководитель:

Дуданова Ольга Петровна

Статья поступила: 14.12.2020;

Принята к публикации: 23.12.2020;

**Аннотация:** На данный момент в мире остаётся большое количество недиагностированных случаев неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), так как клиническое течение данного заболевания не имеет яркой субъективной и объективной симптоматики. В то же время неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), как одна из форм НАЖБП, способен привести к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. В данной статье анализируется клиническая картина НАСГ, оцениваются различные лабораторные показатели некротически-воспалительного процесса и шкалы NAFLD fibrosis score и FIB-4, позволяющие неинвазивно оценить уровень фиброза печени. Выявлено субклиническое течение НАСГ, проявляющееся в небольшом увеличении размеров печени и усилении её эхоструктуры. Среди лабораторных показателей отмечалось увеличение уровней аланинаминотрансферазы, фрагментов цитокератина-18, фактора некроза опухоли альфа и триглицеридов. Шкала NAFLD fibrosis score продемонстрировала лучшую информативность по сравнению с FIB-4 в отношении оценки фиброза печени.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, аланинаминотрансфераза (АЛТ), фрагменты цитокератина-18 (ФЦК-18), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), фиброз печени

**Для цитирования:** Анисимова А. М. Особенности диагностики и клинического течения неалкогольного стеатогепатита // StudArctic Forum. 2020 № 4(20)

**Введение.** На сегодняшний день неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самой распространённой среди хронических заболеваний печени. К сожалению, в большинстве случаев диагностируют уже неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), наиболее прогрессивную стадию НАЖБП, способную привести к развитию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Для НАСГ характерны стеатоз, баллонная дистрофия гепатоцитов, формирование телец Маллори, а так же воспалительная инфильтрация паренхимы печени и возможное наличие фиброза [1, 2]. НАЖБП поражает около 30% мирового населения, 37.3% российского населения, а в структуре заболеваний печени она составляет 71,6%, занимая первое место, в то время как НАСГ выявляется реже - у 5-12,2% пациентов [1, 2]. «Золотым стандартом» для верификации стеатогепатита является пункционная биопсия печени, использование которой ограничено в связи с инвазивностью и дороговизной метода, а также малым объёмом биоптата, который может не отражать изменения во всём органе. Поэтому целесообразно для диагностики НАСГ использовать новые высокочувствительные и специфичные методы лабораторной неинвазивной диагностики [2, 3, 4, 5].

Целью данного исследования являлось определение диагностической роли традиционных клинических и различных лабораторных показателей в распознавании НАСГ и выявление особенностей клинического течения данного заболевания.

**Материалы и методы.** Был обследован 61 пациент, среди которого мужчин – 40 человек (65,6%) и женщин - 21 (34,4%). Средний возраст составил  $47,5 \pm 12,2$  года. Все пациенты имели признаки абдоминального

ожирения, которое подтверждалось данными индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ).

Диагноз устанавливался на основании исключения вирусного, лекарственного и аутоиммунного генеза поражения печени. Алкогольный генез исключался на основании полученных отрицательных данных шкал ANI (<https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/transplant-medicine/calculators/the-alcoholic-liver-disease-nonalcoholic-fatty-liver-disease-index-ani/itt-20434726>) и CAGE (<https://www.mdcalc.com/cage-questions-alcohol-use#creator-insights>).

У пациентов оценивались субъективные и объективные симптомы поражения печени, а также данные абдоминальной ультрасонографии (аппарат Vivid Pro-7, GeneralElectric, США), общий анализ крови (ОАК), функциональные печёночные тесты и биохимический анализ крови, ФЦК-18 (тест-система TPS ELISA (Biotech, Швеция) и ФНО-а (тест-система Human TNF $\alpha$  Platinum ELISA (eBioscience, Австрия)). Субъективные симптомы заболевания были выявлены в процессе сбора анамнеза и беседы с пациентами. Объективная оценка проводилась с использованием общепринятых физических методов диагностики: пальпации, перкуссии и аускультации.

Уровень фиброза печени оценивался с помощью шкал NAFLD FS (<https://naflscore.com/>) и FIB-4 (<https://www.mdcalc.com/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis>). Критериями исключения являлись нормальный уровень АЛТ, ФЦК-18, ФНО-а и нормальная структура печени по данным УЗИ органов брюшной полости.

Контрольную группу составили 27 здоровых доноров — 10 (37,0%) мужчин и 17 (63,0%) женщин (средний возраст 37,9  $\pm$  12,1 года). Здоровые доноры были моложе пациентов НАСГ в среднем на 9 лет.

*Результаты.* Все пациенты НАСГ имели признаки абдоминального ожирения, которое подтверждалось данными ИМТ и ОТ. Среднее значение ОТ составило 110,2  $\pm$  13,7 см, что значительно превышает верхнюю границу нормы (94 см), а ИМТ - 33,9  $\pm$  5,2 кг/м<sup>2</sup>.

Субъективная симптоматика НАСГ выявлялась лишь у 20% больных и включала в себя слабость, диспепсические расстройства и тяжесть в правом подреберье (ПП). Слабость являлась самой распространённой жалобой (13,5%), а тяжесть в ПП ощущали лишь 9,8% больных. У 85% пациентов диагностированы объективные симптомы заболевания в виде умеренного увеличения размеров печени. По данным УЗИ органов брюшной полости изменения эхоструктуры печени выявлялись у всех больных. Такие объективные симптомы, как телеангиэктазии и пальмарная эритема встречались лишь у 10% пациентов с критическими уровнями фиброза по данным шкал.

У всех пациентов было выявлено повышение активности АЛТ до 2,5 – 3 норм, составив 68,6  $\pm$  55,4 Ед/л, а так же АСТ до 2 норм – 51,1  $\pm$  40,3 Ед/л. Критических значений в 100% случаев достигала концентрация ФЦК-18 - 230,7  $\pm$  46,0 Ед/л.

О наличии внутрипечёночного холестаза свидетельствовал достоверно увеличенный уровень ГГТП до 2,5 норм (100,8  $\pm$  118,2 Ед/л) у 32% больных, тогда как активность ЩФ была повышена лишь в 11% случаев (203,1  $\pm$  102,1 Ед/л).

У обследованных пациентов отмечалась умеренно выраженная дислипидемия, которая проявлялась в достоверном росте уровня общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ). Среднее значение ОХ составило 5,7  $\pm$  1,2 ммоль/л, ЛПНП – 3,6  $\pm$  1,02 ммоль/л, а ТГ – 1,8  $\pm$  0,8 ммоль/л. Уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) оставался в пределах нормы и составил в среднем 1,3  $\pm$  0,4 ммоль/л.

В 90% случаев был достоверно увеличен уровень ФНО-а (6,5  $\pm$  0,6 пг/мл), тогда как традиционные маркеры воспалительного процесса оставались в пределах референсных значений. В среднем скорость оседания эритроцитов (СОЭ) составила 10,5  $\pm$  10,2 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) - 2,3  $\pm$  2,2 мг/л, а лейкоциты - 6,2  $\pm$  1,5  $\times$  10<sup>9</sup>/л. Белково-синтетическая функция печени не страдала, о чём свидетельствовали нормальные уровни альбумина и протромбина, которые в среднем составили 46,7  $\pm$  8 г/л и 95,7  $\pm$  16,6% соответственно.

В результате оценки уровня фиброза по шкале NAFLD FS у 30% пациентов определялись признаки фиброза умеренной степени, а у 17% рассчитанные значения служили предиктором значительного фиброза. В 53% случаев фиброз не выявлялся. По шкале FIB-4 фиброз был зафиксирован в 22% случаев, что свидетельствует о большей чувствительности шкалы NAFLD FS.

*Заключение.* Таким образом, НАСГ характеризовался малосимптомным субклиническим течением с минимально выраженными субъективными и физикальными признаками. В диагностике данного заболевания

первостепенное значение имела оценка показателей апоптоза (ФЦК-18) и некроза гепатоцитов (АЛТ), воспаления (провоспалительный цитокинФНО-а) и дислипидемии. Традиционные маркеры воспалительного процесса (СОЭ, СРБ и лейкоциты) и белково-синтетической функции печени (альбумин и протромбин) при НАСГ не изменялись. Умеренный и значительный фиброз выявлялся у 47% пациентов по шкале NAFLD fibrosis score, которая оказалась более информативной, чем FIB-4.

#### Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О. 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; 2: 24—42.
2. Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Голованова Е. В., Звенигородская Л. А., Конев Ю. В., Селиверстов П. В. И соавт. НАЖБП: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации утверждены XV съездом НОГР в 2015 году // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – Т. 119, № 7. – С. 85–97.
3. Шиповская А.А., Курбатова И.В., Дуданова О.П. Диагностическая роль фрагментов цитокератина-18 при неалкогольной жировой болезни печени // Клиническая медицина. 2017. №10.
4. Piazzolla VA, Mangia A. Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH. Cells. 2020 Apr 17;9(4):1005. doi: 10.3390/cells9041005. PMID: 32316690; PMCID: PMC7226476.
5. 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;64:73–84. doi: 10.1002/hep.28431.

#### Clinical medicine

ANISIMOVA Anna

Petrozavodsk State University (Petrozavodsk, Russian Federation),  
[tiny\\_d0ll@mail.ru](mailto:tiny_d0ll@mail.ru)

## The features of diagnosis and clinical course of non-alcoholic steatohepatites

#### Scientific adviser:

Dudanova Olga Petrovna

Paper submitted on: 12/14/2020;

Accepted on: 12/23/2020;

**Abstract:** Nowadays there is a great amount of undiagnosed cases of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) due to lack of clear subjective and objective symptoms. At the same time, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), the most progressive form of NAFLD, can cause the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. This article examines the clinical status of NASH, traditional laboratory methods, which are used to recognize the liver damage degree, and fibrosis scales, NAFLD fibrosis score and FIB-4, which are limiting biopsy. Actually the clinic status of NASH is still oligosymptomatic and the main objective symptom is moderate increase in liver size and changes of echo-structure. The most informative laboratory indicators are alanin aminotransferase, cytokeratin – 18 fragments, tumor necrosis factor – alpha and triglycerides. It is important to note that NAFLD fibrosis score is proved to be the most informative in assessing liver fibrosis degree.

**Keywords:** non-alcoholic steatohepatites, alaninaminotransferase (ALT), cytokeratin – 18 fragments (CKF-18), tumor necrosis factor – alpha (TNF-a), liver fibrosis

#### Bibliography

1. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Tikhonov I.N., Shirokova Y.N., Buyeverov A.O., Drapkina O.M., Shulpekova Yu.O., Tsukanov V.V., Mammayev S.N., Mayev I.V., Palgova L.K. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016;26(2):24-42.

2. Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Golovanova E.V., Zvenigorodskaya L.A., Konev Yu.V., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Avaluyeva E.B., Aylamazyan E.K., Vlasov N.N., Grinevich V.B., Korniyenko E.A., Novikova V.P., Khoroshinina L.P., Zhestkova N.V., Oreshko L.S., Dudanova O.P., Dobritsa V.P., Tur'Yeva L.V., Tirikova O.V., Kozlova N.M., Yelisseyev S.M., Gumerov R.R., Ventsak E.V., Aleshina E.I., Gurova M.M., Goryacheva L.G. NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: CLINIC, DIAGNOSTICS, TREATMENT (Recommendations for therapists, 2nd edition). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(2):22-37. (In Russ.)

3. Shipovskaya A.A., Kurbatova I.V., Dudanova O.P. The use of cytokeratin-18 fragments in diagnostics of non-alcohol fatty liver disease *Klin. med.* 2017; 95 (10): 923—927. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-10-923-927>

4. Piazzolla VA, Mangia A. Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH. *Cells*. 2020 Apr 17;9(4):1005. doi: 10.3390/cells9041005. PMID: 32316690; PMCID: PMC7226476.

5. 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;64:73–84. doi: 10.1002/hep.28431.