

Получена: 07 Января 2024 / Принята: 11 Июня 2024 / Опубликовано online: 30 Июня 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.001

УДК 616.37-002+616.36-002

ОЦЕНКА ОБРАЗОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ С ПОМОЩЬЮ НЕИНВАЗИВНЫХ ИНДЕКСОВ АСТ/АЛТ, APRI INDEX, FIB4 SCORE

Айжан Т. Шаханова¹, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>

Зауреш К. Жумадилова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6211-6154>

Алида Ш. Каскабаева¹, <http://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

Тунгышхан Е. Шаханов¹, <http://orcid.org/0000-0002-8698-7541>

Жанна Е. Муздубаева¹, <http://orcid.org/0000-0002-9058-1878>

Айнур К. Узбеканова²,

Асель Ж. Козыбаева²,

Ясмин Е. Байбакирова¹, <http://orcid.org/0009-0002-1169-3706>

Аяжан Н. Ахан¹, <http://orcid.org/0009-0007-0284-963X>

¹ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

² Университетский Госпиталь НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Введение: Рост мирового населения, миграция населения, увеличение употребления алкоголя, табака, губительные диеты, рост ожирения и метаболического синдрома среди молодого поколения добавляет свой вклад в эпидемиологию хронического панкреатита. Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МЖБП) является одной из хронических метаболических заболеваний, которая чаще всего развивается на фоне сахарного диабета (СД) 2 типа, ожирения и артериальной гипертензии. Развитие МЖБП у пациентов с хроническим панкреатитом провоцируется несбалансированным питанием, стрессами, употреблением алкоголя и курением, а также наличие избыточного веса или ожирения у пациента и другие факторы внешней среды и образа жизни способствуют прогрессированию МЖБП.

Цель: изучить диагностическое значение неинвазивных индексов АСТ/АЛТ, APRI index (Aminotransferase to platelet ratio index) и Fibrosis-4 Score (FIB-4 Score) Index у пациентов с хроническим панкреатитом для оценки образования фиброза печени.

Материалы и методы: Наше исследование было одномоментным поперечным ретроспективным. В нем участвовали пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет, с подтвержденным диагнозом «Хронический панкреатит», получавших стационарное лечение в отделении Гастроэнтерологии Университетского госпиталя НАО «Медицинский университет Семей» в период с 01.01.2021 по 31.12.2023 гг. Из исследования исключались пациенты, имевшие злокачественные новообразования, беременность, лактацию. Неинвазивными индексами - АСТ/АЛТ, APRI index (Aminotransferase to platelet ratio index) и Fibrosis-4 Score (FIB-4 Score) Index были оценены образование фиброза печени.

Результаты: Нами были отобраны 331 истории болезней пациентов с хроническим панкреатитом, из них 218 женщин и 113 мужчин. При изучении средних величин соотношения АСТ/АЛТ была выявлена разница по полу ($p=0,001$), ИМТ ($p=0,04$). Более высокие средние значения АСТ/АЛТ встречались чаще у мужчин по сравнению с женщинами. Высокие показатели АСТ/АЛТ встречались чаще у пациентов с избыточным весом и ожирением. Разница в средних величинах APRI index была выявлена только по группам ИМТ ($p=0,03$). Высокие показатели APRI index также чаще встречались при избыточном весе и ожирении. При изучении распределения факторов риска образования фиброза печени по соотношению АСТ/АЛТ шанс развития фиброза печени был на 1,82 раза выше у мужчин по сравнению с женщинами ($p=0,001$). Также, согласно данным соотношения АСТ/АЛТ, шанс развития фиброза печени повышался при избыточном весе и ожирении ($p=0,04$). Тогда как, средние величины FIB-4 Score отличались по полу ($p=0,02$) и у пациентов с СД 2 типа и без СД 2 типа ($p=0,006$).

Выводы: Таким образом, применение в практике диагностических неинвазивных индексов АСТ/АЛТ, APRI index, FIB4 Score у пациентов с хроническим панкреатитом может помочь в ранней диагностике и оценке образования фиброза печени.

Ключевые слова: панкреатит, стеатоз, фиброз печени, АСТ/АЛТ, APRI index, FIB4 Score.

Abstract

**EVALUATION OF LIVER FIBROTIC FORMATION
IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS USING
NON-INVASIVE AST/ALT INDEX, APRI INDEX, FIB4 SCORE****Aizhan T. Shakhanova**¹, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>**Zauresh K. Zhumadilova**¹, <https://orcid.org/0000-0001-6211-6154>**Alida Sh. Kaskabaeva**¹, <http://orcid.org/0000-0002-5184-214X>**Tungyshkhan E. Shakhanov**¹, <http://orcid.org/0000-0002-8698-7541>**Zhanna E. Muzdubaeva**¹, <http://orcid.org/0000-0002-9058-1878>**Ainur K. Uzbekanova**²,**Asel Zh. Kozybaeva**²,**Yasmin E. Baybakirova**¹, <http://orcid.org/0009-0002-1169-3706>**Ayazhan N. Akhan**¹, <http://orcid.org/0009-0007-0284-963X>¹ NJSC «Semey medical university», Semey, Republic of Kazakhstan;² University Hospital of NJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan.

Introduction: Increasing world population, population migration, changes in alcohol use, tobacco use, diet, increasing obesity and metabolic syndrome among the younger generation adds to the epidemiology of chronic pancreatitis. Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) is one of the chronic metabolic diseases that most often develops against a background of type 2 diabetes mellitus (DM), obesity and arterial hypertension. The development of MAFLD in patients with chronic pancreatitis is provoked by unbalanced diet, stress, alcohol consumption and smoking, as well as the presence of overweight or obesity in the patient and other environmental and lifestyle factors contribute to the progression of MAFLD.

Objective: To study the diagnostic value of non-invasive indices AST/ALT, APRI index (Aminotransferase to platelet ratio index) and Fibrosis-4 Score (FIB-4 Score) Index in patients with chronic pancreatitis for assessment of liver fibrosis.

Materials and methods: Our study was a single case retrospective cross-sectional study. It included male and female patients aged 18 to 75 years with a confirmed diagnosis of chronic pancreatitis, who received inpatient treatment in the Department of Gastroenterology of the University Hospital of 'Semey Medical University' during the period 01.01.2021 to 31.12.2023. Patients with malignant neoplasms, pregnancy, lactation were excluded from the study. Non-invasive indices - AST/ALT, APRI index (Aminotransferase to platelet ratio index) and Fibrosis-4 Score (FIB-4 Score) Index were used to assess fibrosis formation in the liver.

Results: We selected 331 case histories of patients with chronic pancreatitis, including 218 women and 113 men. When studying the mean values of AST/ALT ratio, we found a difference by sex ($p=0.001$), BMI ($p=0.04$). Higher mean AST/ALT values were found more often in men compared to women. High AST/ALT values were more frequent in overweight and obese patients. The difference in mean APRI index values was found only in BMI groups ($p=0.03$). High APRI index values were also more common in overweight and obesity. When we studied the distribution of risk factors for liver fibrosis according to AST/ALT ratio, the chance of developing liver fibrosis was 1.82 times higher in men compared to women ($p=0.001$). Also according to AST/ALT ratio data the chance of liver fibrosis development was increased in case of overweight and obesity ($p=0.04$). Whereas, the mean values of FIB-4 Score differed by gender ($p=0.02$) and in patients with and without type 2 DM ($p=0.006$).

Conclusions: Thus, the application in practice of diagnostic non-invasive indices AST/ALT, APRI index, FIB-4 Score in patients with chronic pancreatitis may help for early diagnosis and evaluation of liver fibrosis.

Keywords: pancreatitis, steatosis, liver fibrosis, AST/ALT, APRI index, FIB-4 Score.

Түйіндеме

**АСТ/АЛТ, АРРИ ИНДЕКС, FIB4 SCORE ИНВАЗИВТИ ЕМЕС
ИНДЕКСТЕРДІҢ КӨМЕГІМЕН СҮЛЕЛІ ПАНКРЕАТИТИ БАР НАУҚАС
АДАМДАРДА БАУЫР ФИБРОЗЫНЫҢ ТҮЗІЛУІН БАҒАЛАУ****Айжан Т. Шаханова**¹, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>**Зауреш К. Жумадилова**¹, <https://orcid.org/0000-0001-6211-6154>**Алида Ш. Каскабаева**¹, <http://orcid.org/0000-0002-5184-214X>**Тунгышхан Е. Шаханов**¹, <http://orcid.org/0000-0002-8698-7541>**Жанна Е. Мuzдубаева**¹, <http://orcid.org/0000-0002-9058-1878>**Айнур К. Узбеканова**²,**Асель Ж. Козыбаева**²,

Ясмин Е. Байбакирова¹, <http://orcid.org/0009-0002-1169-3706>

Аяжан Н. Ахан¹, <http://orcid.org/0009-0007-0284-963X>

¹ «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² «Семей медицина университеті» КеАҚ Университет госпиталі, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Дүние жүзі халық санының өсуі, халықтың миграциясы, диета, алкоголь мен темекіні қолданудың өзгеруі, жастарда семіздік пен метаболизмдік синдромның артуы созылмалы панкреатиттің эпидемиологиясына өз үлесін қосады. Бауырдың метаболизммен ассоциацияланған майлы ауруы (БМАМА) созылмалы метаболизмдік аурулардың біреуіне жатады, ол жиі 2 типті қант диабеті (ҚД), семіздік пен артериялық гипертензия негізінде дамиды. Созылмалы панкреатиті бар пациенттерде БМАМА дамуы балансты емес тамақтанумен, стресстермен, алкоголь мен темекі қолданумен қоздырады, сонымен қатар пациентте артық салмақ пен семіздіктің болуы және қоршаған ортаның басқа факторлары мен өмір сүру салты БМАМА үдеуіне әкеледі.

Мақсаты: Созылмалы панкреатиті бар пациенттерде бауыр фиброз түзілуін бағалау үшін АСТ/АЛТ, APRI index (Aminotransferase to platelet ratio index) және Fibrosis-4 Score (FIB-4 Score) Index инвазивиялық емес индекстердің диагностикалық маңыздылығын зерттеу.

Материалдар мен әдістер: Біздің зерттеу бір мезетті ретроспективті көлденең зерттеу болып келеді. Оған созылмалы панкреатит нақты диагнозы бар 18 жастан 75 жасқа дейінгі еркек пен әйел жынысты 01.01.2021 бастап 31.12.2023 аралығындағы кезеңде «Семей медицина университетінің» КеАҚ Университет госпиталінің Гастроэнтерология бөлімінде стационарлық ем қабылдаған пациенттер қатысты. Зерттеуден қатерлі ісіктердің бар пациенттер; жүктілік не лактация кезеңіндегі пациенттер қатыстырылмады. Инвазивиялық емес индекстер - АСТ/АЛТ, APRI index (Aminotransferase to platelet ratio index) және Fibrosis-4 Score (FIB-4 Score) Index арқылы бауырдың фиброз түзілуі бағаланды.

Нәтижелер: Біз созылмалы панкреатиті бар 331 ауру тарихын таңдап алдық, олардың ішінде 218 әйел мен 113 еркек болды. АСТ/АЛТ қатынасының орташа мөлшерлерін зерттеген кезде жыныс бойынша ($p=0,001$) және ДСИ ($p=0,04$) айырмашылық анықталды. АСТ/АЛТ жоғары орташа мөлшерлері әйелдермен салыстырғанда еркектерде жиірек кездесті. АСТ/АЛТ жоғары көрсеткіштері артық салмағы мен семіздігі бар пациенттерде жиірек кездесті. APRI index орташа мөлшерлерінің айырмашылығы тек ДСИ топтарында анықталды ($p=0,03$). APRI index жоғарғы көрсеткіштері жиі артық салмақ пен семіздік кезінде кездесті. АСТ/АЛТ қатынасы бойынша бауырдың фиброз түзілу қауіп факторларының таралуын зерттеген кезде бауырдың фиброз даму мүмкіндігі әйелдермен салыстырғанда еркектерде 1,82 есе жоғары болды ($p=0,001$). Сонымен қатар АСТ/АЛТ қатынасының мәліметтері бойынша бауыр фиброзының даму мүмкіндігі артық салмақ пен семіздік кезінде жоғарлады ($p=0,04$). Ал FIB-4 Score орташа мөлшерлері жыныс бойынша ($p=0,02$) және 2 типті ҚД бар пациенттерде ($p=0,006$) айырмашылығы болды.

Тұжырымдар: Осылайша, созылмалы панкреатиті бар пациенттерде АСТ/АЛТ, APRI index, FIB4 Score диагностикалық инвазивиялық емес индекстерді тәжірибеде қолдану бауырдың фиброз түзілуін ерте анықтауға және бағалауға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: панкреатит, стеатоз, бауыр фиброзы, АСТ/АЛТ, APRI index, FIB4 Score.

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Шаханова А.Т., Жумадилова З.К., Каскабаева А.Ш., Шаханов Т.Е., Муздубаева Ж.Е., Узбеканова А.К., Козыбаева А.Ж., Байбакирова Я.Е., Ахан А.Н. Оценка образования фиброза печени у пациентов с хроническим панкреатитом с помощью неинвазивных индексов АСТ/АЛТ, APRI index, FIB4 Score // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (3). С. 7-15. doi 10.34689/SH.2024.26.3.001

Shakhanova A.T., Zhumadilova Z.K., Kaskabaeva A.Sh., Shakhanov T.E., Muzdubaeva Zh.E., Uzbekanova A.K., Kozybaeva A.Zh., Baybakirova Y.E., Akhan A.N. Evaluation of liver fibrotic formation in patients with chronic pancreatitis using non-invasive AST/ALT index, APRI index, FIB4 Score // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (3), pp. 7-15. doi 10.34689/SH.2024.26.3.001

Шаханова А.Т., Жумадилова З.К., Каскабаева А.Ш., Шаханов Т.Е., Муздубаева Ж.Е., Узбеканова А.К., Козыбаева А.Ж., Байбакирова Я.Е., Ахан А.Н. АСТ/АЛТ, APRI index, FIB4 Score инвазивті емес индекстердің көмегімен сүлелі панкреатиті бар науқас адамдарда бауыр фиброзының түзілуін бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (3). Б. 7-15. doi 10.34689/SH.2024.26.3.001

Введение.

Заболееваемость хроническим панкреатитом (ХП) в современном мире составляет около 10 случаев на 100 тысяч населения в год, заболееваемость ХП чаще встречается в странах Европы по сравнению с Американскими регионами [13]. И отмечается тенденция роста заболееваемости ХП, так как мировые тренды употребления легко усваиваемых углеводов и жиров сохраняется [4, 13]. Рост мирового населения,

миграция населения, изменения в сторону увеличения употребления алкоголя, табака, губительные диеты, рост ожирения и метаболического синдрома среди молодого поколения добавляет свой вклад в эпидемиологию ХП [4, 13].

Распространенность метаболически-ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) среди взрослого населения составляет около 20-33% [1,3]. МАЗБП является одной из хронических метаболических

заболеваний, которая чаще всего развивается на фоне сахарного диабета (СД) 2 типа, ожирения и артериальной гипертензии [2]. Развитие МАЖБП у пациентов с хроническим панкреатитом провоцируется несбалансированным питанием, стрессами, употреблением алкоголя и курением, а также наличие избыточного веса или ожирения у пациента и другие факторы внешней среды и образа жизни способствуют прогрессированию МАЖБП [6]. Сочетание панкреатита с МАЖБП встречается с частотой 18-43% [12]. У пациентов, которые имели сочетание панкреатита и МАЖБП, имели более тяжёлое течение панкреатита по сравнению с пациентами, которые не имели МАЖБП [12]. Поэтому **целью** нашего исследования является изучение диагностического значения неинвазивных индексов АСТ/АЛТ, APRI index, FIB4 Score у пациентов с хроническим панкреатитом в оценке образования фиброза печени.

Материалы и методы:

Исследование было одномоментное поперечное ретроспективное. В период с 01.01.2021 по 31.12.2022 гг. нами проанализированы истории болезни пациентов с хроническим панкреатитом, получавших стационарное лечение в отделении Гастроэнтерологии Университетского госпиталя (УГ) НАО «Медицинский университет Семей» (МУС). *Критерии включения:* лица мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет, с подтвержденным диагнозом «Хронический панкреатит», получавших стационарное лечение в отделении Гастроэнтерологии УГ НАО «МУС» в период с 01.01.2021 по 31.12.2022 гг. *Критерии исключения:* наличие злокачественных новообразований; беременность, лактация. Истории болезни пациентов, отвечающие критериям включения, и не имеющие критериев исключения были отобраны для дальнейшего анализа.

Фиброзные изменения в печени были оценены неинвазивными индексами - АСТ/АЛТ, Aminotransferase to platelet ratio index (APRI index) и Fibrosis-4 Score (FIB-4 Score) Index, которые были посчитаны с помощью онлайн калькулятора <https://www.mdcalc.com/calc/3094/ast-platelet-ratio-index-apri> и <https://www.mdcalc.com/calc/2200/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis>. Для подсчета этих индексов были взяты данные по возрасту, по уровню АЛТ, АСТ, количеству тромбоцитов. Результаты соотношения АСТ/АЛТ превышающие 1, считались как выраженный фиброз. Показатель APRI index не более 0,5 расценивался как низкая вероятность фиброза; показатель в пределах с 0,5 до 1,5 считался как «серая зона» или умеренная вероятность фиброза и показатель выше 1,5 – высокая вероятность фиброза печени. Значение FIB-4 Score $\leq 1,30$ расценивали как отсутствие фиброза печени, значение в пределах 1,3 – 2,67 считалось как «слепая зона», а значение $\geq 2,67$ - как выраженный фиброз печени.

Во время поступления в стационар у всех пациентов измерялись рост, вес, рассчитывался ИМТ. При ИМТ $<24,9$ кг/м² расценивался как нормальный вес; при ИМТ $\geq 25,0$ кг/м² до $<30,0$ кг/м² считался как избыточный вес; при ИМТ ≥ 30 кг/м² - как «ожирение» (ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias, 2016) [1].

С использованием IBM SPSS Statistics Version 20 (International Business Machines Corp., Армонк, Нью-Йорк, США, 2011 год) проведен статистический анализ данных. Для проверки на нормальность распределения для всех переменных применялись гистограммы и статистический критерий Шапиро-Уилка. Учитывая распределение отличное от нормального типа мы применяли непараметрические методы статистического анализа. В наших результатах количественные непрерывные переменные представлены в виде медианы и процентилей, а дихотомические переменные - в виде долей (абсолютное число). Статистически значимыми результатами считались значение $p < 0,05$. Для сравнения средних величин двух независимых групп применялся критерий Манна-Уитни, при более двух независимых групп - критерий Краскела-Уоллиса для количественных непрерывных переменных [4]. Потенциальными факторами риска были пол, ИМТ, наличие СД 2 типа. Для изучения ассоциативной связи между степенью фиброза печени был рассчитан χ^2 (Хи-квадрат) Пирсона. Для оценки качества диагностической эффективности прогностической модели, а также для нахождения оптимальной точки (точка cut-off) значения порога классификации степени фиброза печени, мы применили ROC-анализ с построением ROC-кривой. Для анализа связи факторов риска со степенью фиброза печени и полом, ИМТ, наличие СД 2 типа была использована перекрестная таблица для выявления распределения факторов риска и исходов; рассчитывался показатель «отношения шансов» (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) и коэффициента статистической значимости «р».

Результаты исследования

331 истории болезни пациентов с хроническим панкреатитом были отобраны для анализа. Общее количество женщин составило 218, а мужчин - 113. Средний возраст у женщин составил 59 лет (48-66 лет), а у мужчин 49 лет (37-61 лет) ($p=0,0001$). Подтвержденный диагноз СД 2 типа имели 15 женщин и 5 мужчин ($p=0,33$). Различий по полу в группах ИМТ не выявлено ($p=0,24$). 45 мужчин (13,59%) имели нормальный вес, 46 мужчин (13,9%) были с избыточным весом и 22 мужчин (6,65%) страдали ожирением. 83 женщины (25,07%) имели нормальный вес, а 75 женщин (22,66%) были с избыточным весом, 60 женщин (18,13%) страдали ожирением.

Распределение средних величин АСТ/АЛТ, APRI index и FIB-4 Score по полу, по группам ИМТ и наличие СД 2 типа представлено в таблице 1. При изучении средних величин соотношения АСТ/АЛТ более высокие значения встречались чаще у женщин по сравнению с мужчинами ($p=0,001$). Высокие показатели АСТ/АЛТ встречались чаще у пациентов с избыточным весом и ожирением ($p=0,04$). При изучении средних величин APRI index статистически значимая разница была выявлена только по группам ИМТ ($p=0,03$). Высокие показатели APRI index также чаще встречались у пациентов с избыточным весом и с ожирением. Согласно FIB-4 Score статистически значимая разница средних величин была обнаружена по полу ($p=0,02$). Высокие показатели FIB-4 Score чаще

встречались у пациентов с СД 2 типа по сравнению с пациентами без СД 2 типа ($p=0,006$).

При изучении средних величин возраста было выявлено, что выраженный фиброз печени согласно соотношению АСТ/АЛТ встречался в возрасте 59 лет (46 - 68 лет); и отсутствие фиброза – в возрасте 54 лет (43 - 62 лет) ($p=0,01$). При изучении средних величин возраста было выявлено, что согласно FIB-4 Score стадия без

фиброза печени встречалась в возрасте 53 лет (40 - 61 лет); промежуточная стадия или «слепая зона» встречалась в возрасте 66 лет (59 - 71 лет), а выраженный фиброз печени – в возрасте 68,5 лет (63,25 - 73 года) ($p=0,0001$). А по стадии APRI index в возрасте не была выявлена разница. Эти данные показывают, что развитие фиброза печени увеличивается с возрастом согласно данным соотношения АСТ/АЛТ и FIB-4 Score.

Таблица 1.

Распределение средних величин показателей АСТ/АЛТ, APRI index и FIB-4 Score по группам факторов рисков (n=331).

(Table 1. Distribution of mean values AST/ALT, APRI index and FIB-4 Score by groups of risk factors (n=331)).

Параметры		АСТ/АЛТ		APRI index		FIB-4 Score	
		Me (Q1-Q3)		Me (Q1-Q3)		Me (Q1-Q3)	
Пол	Муж	0,28 (0,21-0,38)	0,0001*	0,28 (0,21-0,38)	0,17*	1,0 (1,0-1,0)	0,02*
	Жен	0,26 (0,2-0,35)		0,26 (0,21-0,35)		1,0 (1,0-1,5)	
ИМТ (кг/м ²)	НВ	0,25 (0,19-0,33)	0,004**	0,25 (0,19-0,33)	0,32**	1,0 (1,0-1,03)	0,17**
	ИВ	0,29 (0,22-0,4)		0,29 (0,22-0,4)		1,0 (1,0-1,97)	
	Ож	0,27 (0,21-0,35)		0,27 (0,21-0,35)		1,0 (1,0 - 1,0)	
СД 2 типа	Есть	0,35 (0,17-0,54)	0,47*	0,35 (0,21-0,54)	0,16*	1,4 (1,0-2,0)	0,001*
	Нет	0,27 (0,21-0,35)		0,27 (0,17-0,35)		1,0 (1,0-1,03)	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; НВ – нормальный вес; ИВ – избыточный вес; Ож – ожирение; * Критерий Манна-Уитни; ** Критерий Краскела-Уоллиса; Me (Q1 – Q3) – Медиана (1 квартиль – 3 квартиль)

Согласно стадии фиброза печени по соотношению АСТ/АЛТ средние величины показателей ИМТ при отсутствии фиброза печени составил 27,34 (23,87-31,23); при выраженном фиброзе печени – 25,35 (22,86 – 28,93) ($p=0,004$). Это свидетельствует о том, что выраженный фиброз печени согласно соотношению АСТ/АЛТ чаще встречался при нормальном весе, по сравнению с пациентами с избыточным весом и ожирением. Средние величины ИМТ не отличались по группам APRI index ($p=0,97$) и FIB-4 Score ($p=0,72$).

При изучении распределения факторов риска по степеням фиброза печени согласно соотношению

АСТ/АЛТ (таблица 2) ассоциативная связь была обнаружена по полу ($p=0,0001$) и по группам ИМТ ($p=0,046$).

Шанс развития выраженного фиброза печени был ниже у мужчин в 0,42 раз (95% ДИ: 0,26-0,67) по сравнению с женщинами. Пол не был связан с фиброзом печени согласно данным групп APRI index ($p=0,4$) и FIB-4 Score ($p=0,22$). Согласно соотношению АСТ/АЛТ шанс развития фиброза печени понижался у пациентов с избыточным весом в 0,66 раза (95% ДИ: 0,4 – 1,1) и ожирением в 0,5 раза (95% ДИ: 0,28 – 0,88) по сравнению с теми, кто имел нормальные показатели ИМТ.

Таблица 2.

Распределение факторов риска по степени фиброза печени согласно соотношению АСТ/АЛТ (n=331).

(Table 2. Distribution of risk factors by degree of liver fibrosis according to AST/ALT ratio (n=331)).

Параметры		АСТ/АЛТ		p*
		Отсутствие фиброза печени, n=216	Выраженный фиброз печени, n=115	
Пол	Муж	136 (41,1%)	48 (14,5%)	0,0001
	Жен	80 (24,2%)	67 (20,2%)	
ИМТ (кг/м ²)	НВ	47 (14,2%)	81 (24,5%)	0,046
	ИВ	56 (17%)	64 (19,4%)	
	Ож	44 (13,3%)	38 (11,5%)	
СД 2 типа	Есть	12 (3,6%)	8 (2,4%)	0,15
	Нет	135 (40,8%)	176 (53,2%)	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; НВ – нормальный вес; ИВ – избыточный вес; Ож – ожирение; *Критерий χ^2 - квадрат;

При изучении распределения факторов риска по степеням фиброза печени согласно APRI index и FIB-4 Score были обнаружены ассоциативные связи в группе пациентов с СД 2 типа ($p=0,006$) и ($p=0,006$), соответственно. Шанс развития умеренного фиброза печени согласно APRI index у пациентов с СД 2 типа

повышался в 3,5 раза (95% ДИ: 1,25 – 9,78), а шанс развития выраженного фиброза печени – в 10,5 раз (95% ДИ: 0,89 – 123,4) (таблица 3). Согласно FIB-4 Score шанс развития выраженного фиброза печени у пациентов с СД 2 типа повышается в 6,6 раз (95% ДИ: 1,59 – 27,43) по сравнению с пациентами без СД 2 типа (таблица 4).

Таблица 3.

Распределение факторов риска по степени фиброза печени согласно соотношению APRI index (n=331).

(Table 3: Distribution of risk factors by degree of hepatic fibrosis according to APRI index ratio (n=331)).

Параметры		APRI index			p*
		Низкая вероятность фиброза, n=285	Умеренная вероятность фиброза, n=42	Выраженная вероятность фиброза, n=3	
Пол	Муж	99 (29,9%)	16 (4,8%)	0 (0%)	0,4
	Жен	187 (56,5%)	26 (7,9%)	3 (0,9%)	
ИМТ (кг/м ²)	НВ	111 (33,6%)	16 (4,8%)	1 (0,3%)	0,81
	ИВ	103 (31,2%)	15 (4,5%)	2 (0,6%)	
	Ож	71 (21,5%)	11 (3,3%)	0 (0%)	
СД 2 типа	Есть	13 (3,9%)	6 (1,8%)	1 (0,3%)	0,006
	Нет	273 (82,5%)	36 (10,9%)	2 (0,6%)	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; НВ – нормальный вес; ИВ – избыточный вес; Ож – ожирение;
* Критерий χ - квадрат;

Таблица 4.

Распределение факторов риска по степени фиброза печени согласно соотношению FIB-4 Score (n=331).

(Table 4: Distribution of risk factors by degree of liver fibrosis according to FIB-4 Score ratio (n=331)).

Параметры		FIB-4 Score			p*
		Отсутствие фиброза, n=251	«Слепая зона», n=65	Выраженный фиброз, n=14	
Пол	Муж	94 (28,4%)	18 (5,4%)	3 (0,9%)	0,22
	Жен	158 (47,43%)	46 (13,9%)	11 (3,32%)	
ИМТ (кг/м ²)	НВ	100 (30,21%)	23 (6,95%)	5 (1,51%)	0,73
	ИВ	86 (25,98%)	28 (8,46%)	6 (1,81%)	
	Ож	65 (19,64%)	14 (4,23%)	3 (0,91%)	
СД 2 типа	Есть	10 (3,02%)	7 (2,11%)	3 (0,9%)	0,006
	Нет	242 (73,11%)	58 (17,52%)	11 (3,32%)	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; НВ – нормальный вес; ИВ – избыточный вес; Ож – ожирение;
*Критерий χ - квадрат;

Для оценки диагностической эффективности данных индексов мы применили ROC-анализ с построением ROC-кривых. Площадь под ROC-кривой (рисунок 1, синяя линия), соответствующей взаимосвязи прогноза степени фиброза печени и пола согласно соотношению АСТ/АЛТ, у пациентов женского пола прогнозировался высокий риск развития фиброза печени. Полученная модель была статистической значимой $p=0,001$. Чувствительность и

специфичность метода составили 99,5% и 96,5%, соответственно. Площадь под ROC-кривой (рисунок 1, желтая линия), соответствующей взаимосвязи прогноза степени фиброза печени и пола согласно FIB-4 Score, у пациентов женского пола прогнозировала высокий риск развития фиброза печени. Полученная модель была статистически значимой $p=0,038$. Чувствительность и специфичность метода составили 94,4% и 87%, соответственно.

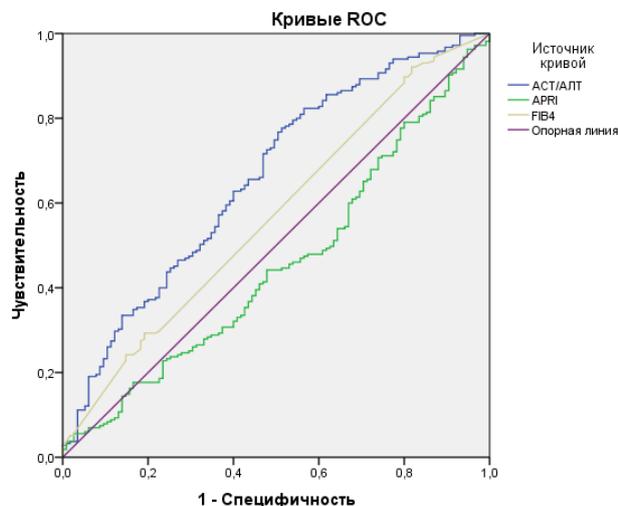


Рисунок 1. Результаты ROC-анализа согласно полу.
(Figure 1 Results of ROC analysis according to gender).

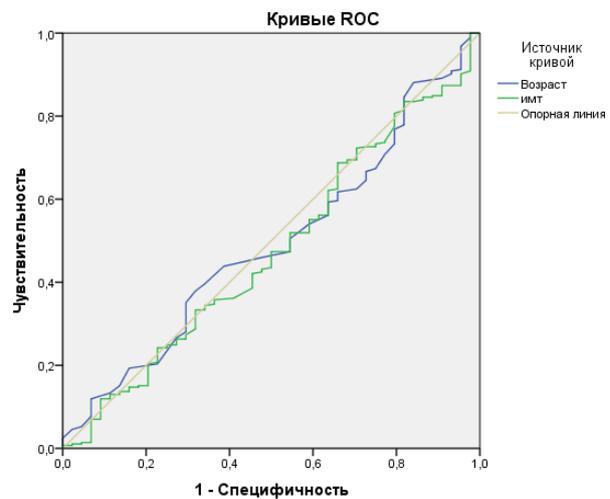


Рисунок 2. Результаты ROC-анализа согласно соотношению АСТ/АЛТ (возраст, показатели ИМТ).
(Figure 2: Results of the ROC analysis according to the AST/ALT ratio (age, BMI)).

Площадь под ROC-кривой (рисунок 2, синяя линия), соответствующей взаимосвязи прогноза степени фиброза печени и возраста согласно группам соотношения АСТ/АЛТ, составила $0,42 \pm 0,032$ 95% ДИ: (0,36 - 0,48). Полученная модель была статистически значимой $p=0,01$. Пороговое значение возраста в точке cut-off равно 21,5 лет. При равном возрасте или превышающем возрасте прогнозировался высокий риск развития фиброза печени. Чувствительность и специфичность метода составили 99,3% и 99,4%, соответственно.

Площадь под ROC-кривой (рисунок 2, синяя линия), соответствующей взаимосвязи прогноза степени фиброза печени и показателей ИМТ согласно группам соотношения АСТ/АЛТ, составила $0,59 \pm 0,031$ 95% ДИ: (0,53-0,65). Полученная модель была статистически значимой $p=0,004$. Пороговое значение ИМТ в точке cut-off равно 16,5. При равном показателе ИМТ или превышающем прогнозировался высокий риск развития фиброза печени. Чувствительность и специфичность метода составили 99,3% и 99,4%, соответственно.

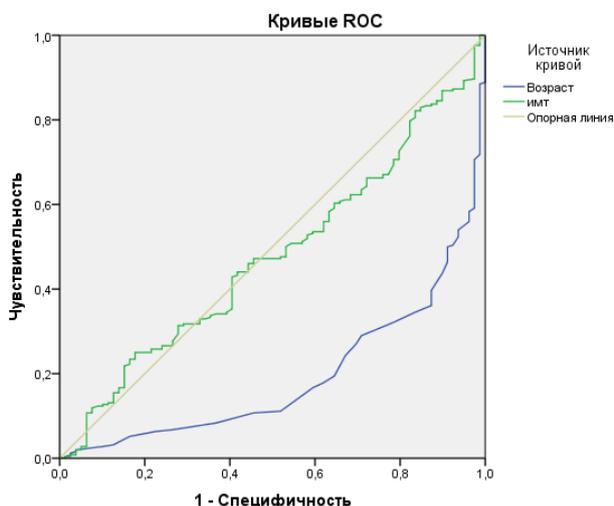


Рисунок 3. Результаты ROC-анализа согласно данным FIB-4 Score (возраст и показатели ИМТ).
(Figure 3: Results of the ROC analysis according to the FIB-4 Score data (age and BMI)).

Площадь под ROC-кривой (рисунок 3, синяя линия), соответствующей взаимосвязи прогноза степени фиброза печени и возраста согласно группам FIB-4 Score, составила $0,19 \pm 0,026$ 95% ДИ: (0,14 - 0,24). Полученная модель была статистической значимой $p=0,0001$. Пороговое значение возраста в точке cut-off равно 20,5 лет. При равном возрасте или превышающем возрасте прогнозировался высокий риск развития фиброза печени. Чувствительность и специфичность метода составили 99,6% и 99,9%, соответственно.

Площадь под ROC-кривой (рисунок 4, желтая линия), соответствующей взаимосвязи прогноза степени фиброза печени и наличие СД 2 типа согласно FIB-4 Score, при наличии СД 2 типа прогнозировался высокий риск развития фиброза печени. Полученная модель была статистической значимой $p=0,004$. Чувствительность и специфичность метода составили 91,3% и 99,9%, соответственно.

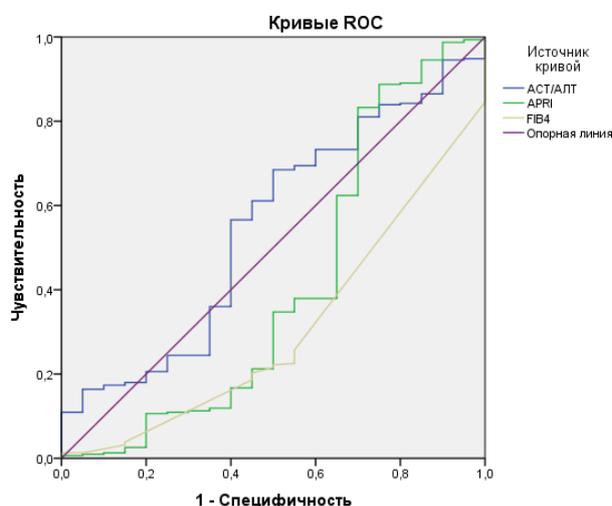


Рисунок 4. Результаты ROC-анализа по наличию СД 2 типа.
(Figure 4: Results of ROC analysis on the presence of type 2 DM).

Обсуждение результатов.

Согласно нашим результатам 60% пациентов с хроническим панкреатитом имели избыточный вес или ожирение. Наши данные согласуются с данными других авторов [10]. Сочетание избыточного веса или ожирения у пациентов с хроническим панкреатитом часто усугубляет течение панкреатита и способствует развития жировой дистрофии печени. Влияния избыточного содержания жира в организме на развитие панкреатита до конца не исследовано. В нашем исследовании высокие показатели АСТ/АЛТ и APRI index встречались чаще у пациентов с избыточным весом и ожирением ($p=0,04$). По данным других исследователей развитие МАЖБП у пациентов с СД 2 типа прогрессировала при увеличении массы тела [7]. Также согласно соотношению АСТ/АЛТ выраженный фиброз печени чаще встречался у пациентов с нормальным весом по сравнению с пациентами, которые имели избыточный вес и ожирение. Схожие результаты были описаны и в других исследованиях. В

исследовании, которое проводилось в Индии, было выявлено, что жировая дистрофия печени часто встречалась у азиатов не страдающих ожирением [8]. В данном исследовании средние показатели соотношения АСТ/АЛТ, APRI index, FIB-4 Score не отличались в разных группах ИМТ [8]. Но, как известно, часто азиаты могут иметь абдоминальное ожирение, даже при нормальном показателе ИМТ. В другом исследовании было обнаружено, что шанс развития жировой дистрофии печени был в 2 раза выше у пациентов, которые имели нормальные показатели ИМТ по сравнению с пациентами, которые имели избыточный вес или ожирение [5]. Авторы данного исследования объясняют это тем, что пациенты с жировой дистрофией печени, имеющие нормальные показатели ИМТ имели большую толщину подкожной складки и более высокий процент жира в организме при биоэлектрическом импедансном анализе по сравнению с контрольной группой [5]. Также это может быть связано с тем, что из года в год увеличивается

распространенность дислипидемии и инсулинорезистентности, а дополнительно могут влиять такие факторы риска, как этническая принадлежность, генетическая предрасположенность или факторы окружающей среды у пациентов с нормальным весом [11]. В исследовании *Succurro E. и его соавторов* было выявлено, что у азиатских индейцев, которые имели нормальные показатели ИМТ, не употребляли алкоголь и не курили показатель инсулинорезистентности был выше в 2-3 раза и прогрессирование встречалось в 2 раза чаще, по сравнению с европейцами, выходцами из Латинской Америки, афроамериканцев и жителей Восточной Азии, которые были приблизительно одного возраста, пола и ИМТ [11].

Также высокие средние значения соотношения АСТ/АЛТ чаще встречались у женщин, по сравнению с мужчинами. А по данным значения FIB-4 Score высокие значения чаще встречались у женщин и у пациентов с СД 2 типа. Согласно данным по соотношению АСТ/АЛТ выраженный фиброз печени часто встречался в пожилом возрасте. По результатам FIB-4 Score в нашем исследовании стадия фиброза печени прогрессировала с возрастом. Тогда как, по результатам APRI index разница в возрасте не было выявлена. Согласно данным APRI index и FIB-4 Score сочетание хронического панкреатита с СД 2 типа способствовало прогрессированию фиброза печени. По данным соотношения АСТ/АЛТ фиброза печени понижался у пациентов с избыточным весом и ожирением по сравнению с нормальными показателями ИМТ. Согласно данным метаанализа по 4 исследованиям у пациентов, которые одновременно имели панкреатит и жировую дистрофию печени независимо от степени ИМТ, часто течение панкреатита протекало тяжелее по сравнению с пациентами, у которых не было жировой дистрофии печени [6].

Согласно нашим результатам по ROC-анализу по соотношению АСТ/АЛТ и FIB-4 Score у пациентов женского пола с хроническим панкреатитом прогнозировался высокий риск развития фиброза печени. И по данным FIB-4 Score наличие СД 2 типа давал прогноз высокого риска развития фиброза печени. Высокий риск развития фиброза печени прогнозировался в возрасте 20,5 – 21,5 лет по данным FIB-4 Score и соотношения АСТ/АЛТ, соответственно. Также независимо от показателя ИМТ не исключался высокий риск развития фиброза печени у пациентов с хроническим панкреатитом. В одном исследовании было выявлено, что диагностическая точность соотношения АСТ/АЛТ и FIB-4 Score отличалась в зависимости от возраста [9]. Диагностическая точность соотношения АСТ/АЛТ была ниже у лиц моложе 35 лет, а в группе старше 35 лет схожа с FIB-4 Score. Но специфичность FIB-4 Score на поздней стадии фиброза снижалась после возраста 65 лет.

Ограничения исследования.

Наше одномоментное поперечное ретроспективное исследование не позволяет в полной мере охватить частоту МАЖБП в виде фиброза печени у пациентов с диагнозом хронический панкреатит, так как мы брали данные только пациентов, получавших стационарное лечение в Гастроэнтерологическом отделении УГ НАО

МУС и учитывали данные пациентов с хроническим панкреатитом в условиях ПМСП.

Заключение.

Риск фиброобразования печени у пациентов с хроническим панкреатитом увеличивается с присоединением МАЖБП, увеличением ИМТ и с возрастом. Применение в практике таких индексов, АСТ/АЛТ, APRI index и FIB-4 Score позволит своевременно недорого выявить наличие фиброза печени у пациентов с хроническим панкреатитом. Учитывая тот факт, что МАЖБП в стадии стеатоза чаще протекает бессимптомно, и может привести к позднему выявлению фиброза печени. У врачей общей практики, терапевтов и эндокринологов должна быть настороженность на риск образования фиброза печени даже при нормальном весе пациента с хроническим панкреатитом. Это позволит в будущем повысить результативность терапии и профилактики такого осложнения, как цирроз печени.

Источник финансирования

Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторов.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

Выражение признательности

Выражаем благодарность руководству НАО «Медицинский университет Семей», Республика Казахстан, за предоставленную материально-техническую базу для проведения исследования и поддержку на всех этапах проведения работы.

Литература:

1. *Есина М.В. и др.* Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Материалы XXII научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва. 2019. С. 294–297.
2. *Раимкулова Н.Р., Мамадалиева Н.И., Обидова Д.Д.* Распространенность неалкогольной жировой болезни печени и желчекаменной болезни. International Journal of Discourse on Innovation, Integration and Education. 2020. № 5 (1). С. 58–60.
3. *Araújo A.R. et al.* Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future. Liver International. 2018. № November. 2017 (38). P. 47–51.
4. *Beyer G. et al.* Chronic pancreatitis. Lancet (London, England). 2020. № 10249 (396). P. 499–512.
5. *Das K. et al.* Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease. Hepatology. 2010. № 5 (51). P. 1593–1602.
6. *Hou S. et al.* Fatty liver disease is associated with the severity of acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. International journal of surgery (London, England). 2019. (65). P. 147–153.
7. *Kabir M.A. et al.* Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Its Biochemical Predictors in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus. Mymensingh medical

journal : MMJ. 2018. № 2 (27). P. 237–244.

8. Kumar R. et al. Clinicopathological characteristics and metabolic profiles of non-alcoholic fatty liver disease in Indian patients with normal body mass index: Do they differ from obese or overweight non-alcoholic fatty liver disease? Indian journal of endocrinology and metabolism. 2013. № 4 (17). P. 665–71.

9. McPherson S. et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. The American journal of gastroenterology. 2017. № 5 (112). P. 740–751.

10. Petrov M.S. Editorial: abdominal fat: a key player in metabolic acute pancreatitis. The American journal of gastroenterology. 2013. № 1 (108). P. 140–2.

11. Succuro E. et al. Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals. Obesity. 2008. № 8 (16). P. 1881–1886.

12. Wu D. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Aggravated the Severity of Acute Pancreatitis in Patients. BioMed research international. 2019. (2019). P. 9583790.

13. Xiao A.Y. et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis,

and meta-regression of population-based cohort studies. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 2016. № 1 (1). P. 45–55.

References: [1-2].

1. Esina M.V. i dr. Rasprostranennost' Nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni sredi pacientov s serdechno-sosudistymi zabolevanijami [Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among patients with cardiovascular diseases]. *Materialy XXII nauchno-prakticheskoy konferencii molodyh uchennyh, aspirantov i studentov Nacional'nogo issledovatel'skogo Mordovskogo gosudarstvennogo universiteta im. N.P. Ogarjova* [Materials of the XXII scientific-practical conference of young scientists, graduate students and students of the National Research Mordovian State University. N.P. Ogareva]. 2019. pp. 294–297. [in Russian]

2. Raimkulova N.R., Mamadalieva N. I., Obidova D. D. Rasprostranennost' Nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni i zhelchekamennoj bolezni [Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis]. *International Journal of Discourse on Innovation, Integration and Education* 2020. № 5 (1). pp. 58–60. [in Russian]

Информация об авторах:

Жумадилова Зауреш Кенжекановна, профессор кафедры внутренних болезней и ревматологии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая 103. E-mail: zauresh.z@mail.ru; Телефон: 8 777 153 99 10

Каскабаева Алида Шариповна, заведующая кафедры внутренних болезней и ревматологии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая 103; E-mail: alida.71@mail.ru; Телефон: 8 777 267 55 21

Шаханов Тунгышхан Егизханович, доцент кафедры внутренних болезней и ревматологии, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан; Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая 103; E-mail: tungyshkhan.shakhanova@smu.edu.kz; Телефон: 8 708 168 28 31

Муздубаева Жанна Ергалиевна, асс. профессор кафедры внутренних болезней и ревматологии, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан; Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая 103; E-mail: muzduba@mail.ru; Телефон: 8 707 156 73 94

Узбеканова Айнура Каныбековна, врач отделения Гастроэнтерологии, Университетский Госпиталь НАО «Медицинского университета Семей»; г. Семей, Республика Казахстан; Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Сеченова 1. Телефон: 8 775 551 19 79

Козыбаева Асель Женисовна, врач отделения Гастроэнтерологии, Университетский Госпиталь НАО «Медицинского университета Семей», г. Семей, Республика Казахстан; Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Сеченова 1; Телефон: 8 708 417 52 30;

Байбакирова Ясмин Ержановна, интерн НАО «Медицинский университета Семей»; Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая 103; E-mail: ybaibakirova@bk.ru; Телефон: 8 777 994 49 11.

Ахан Аяжан Нұржанқызы, студент НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан; Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая 103; E-mail: ayazhanakhan@gmail.com; Телефон: 8 747 200 24 67

Контактная информация:

Шаханова Айжан Тунгышхановна, и.о. доцента кафедры внутренних болезней и ревматологии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая 103.

E-mail: aizhanshat@mail.ru

Телефон: 8 747 685 81 15