



Г. Д. Фадеенко, И. Э. Кушнир, Я. В. Никифорова

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины»,
Харьков

Диагностика неалкогольной жировой болезни печени: возможности и перспективы

Освещены инвазивные и неинвазивные методы диагностики неалкогольной жировой болезни печени. Биопсия печени — единственный точный метод, позволяющий дифференцировать пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и без него, а также наличие фиброза, что имеет важное значение для определения тактики ведения и мониторинга пациентов. Рассмотрены шкалы и запатентованные панели, с помощью которых можно прогнозировать тяжесть фиброза. Одним из основных маркеров апоптоза гепатоцитов, определение которого входит в состав многих неинвазивных панелей для диагностики неалкогольного стеатогепатита, является содержание цитокератина-18 в плазме крови. Неинвазивные методы визуализации, такие как эластография на основе ультразвука (Фиброскан) и магнитного резонанса, — достаточно точные доступные исследования для определения тяжести фиброза, однако ни один из этих методов не может заменить биопсию печени. Поиск новых неинвазивных маркеров неалкогольной жировой болезни печени продолжается.

Ключевые слова: диагностика, НАЖБП, НАСГ, фиброз, фиброгенез, неинвазивные маркеры.

Клиническая картина неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) отличается длительным бессимптомным периодом и манифестацией на этапе прогрессирования заболевания и развития осложнений. В большинстве случаев больной не подозревает о наличии данной патологии. Впервые ее выявляют случайно во время ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП) или лабораторного скрининга по поводу других заболеваний (сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца (ИБС), ожирения, подагры, гипертонической болезни (ГБ), желчнокаменной болезни (ЖКБ)). На начальном этапе формирования жировой инфильтрации гепатоцитов НАЖБП часто не диагностируется, поскольку у большинства больных биохимические печеночные пробы остаются в пределах нормальных значений, а ультразвуковая методика не в состоянии выявить стеатоз в случаях, когда количество жира в печени не превышает 30 % [1]. На этой стадии заболевания, когда инфильтрация печеночных клеток липидами не нарушает це-

лостности мембраны гепатоцита, клинические симптомы отсутствуют.

По мере прогрессирования заболевания размер и площадь жировых вкраплений в гепатоцитах увеличиваются, происходит активация процессов свободнорадикального окисления липидов, что приводит к повреждению митохондрий, лизосом, клеточных мембран. На этапе стеатонекроза гепатоцитов в результате индукции воспалительного процесса и развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) больные могут ощущать общую слабость, утомляемость, снижение работоспособности, сонливость, тяжесть и дискомфорт в правом верхнем квадранте живота с переходом на эпигастрий.

В 27—32 % случаев НАСГ прогрессирует с развитием фиброза. При этом нарушается структурная целостность печени вследствие разрастания соединительной ткани. У 20 % больных в течение 20 лет формируется цирроз печени (ЦП) с трансформацией патоморфологических изменений в гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). У 2/3 пациентов при осмотре обнаруживают увеличение размеров печени, пальпаторную ее болезненность. Гепатомегалия в 25 % случаев со-

проводится увеличением селезенки. У больных с НАЖБП на стадии фиброза и ЦП нарушаются процессы желчевыделения, что сопровождается развитием желтушности кожных покровов и слизистых оболочек, наличием кожного зуда, диспепсического синдрома, анорексией, тошнотой. Появление отеочно-асцитического синдрома, кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, печеночной энцефалопатии (ПЭ) свидетельствует о декомпенсированной стадии ЦП в исходе НАСГ.

НАЖБП наиболее подвержены лица женского пола (65–80 %) среднего возраста (старше 50 лет). Большинство пациентов имеет избыточную массу тела или разную степень ожирения, у 25–75 % больных диагностируют СД 2 типа, гипертриглицеридемию, артериальную гипертензию (АГ). В последние годы отмечается увеличение частоты НАЖБП среди детей и подростков — в среднем у 3 % общей детской популяции и у 53 % детей с ожирением [1, 4]. Клиническая симптоматика, как правило, отсутствует. Патологически изменения являются случайной находкой при лабораторно-инструментальных обследованиях детской и подростковой возрастной популяции, особенно у лиц с избыточной массой тела и ожирением.

Генетические факторы риска стеатоза, стеатогепатита и фиброза. Доказана четкая связь между некоторыми генами и риском развития и прогрессирования НАЖБП. Наиболее характерная для НАЖБП ассоциация с геном *PNPLA3* была выявлена при полногеномных анализах ассоциаций и подтверждена для разных когорт и этнических групп как модификатор тяжести заболевания относительно всего гистологического спектра. Установлено, что ген *PNPLA3* rs738409 C/G ассоциирован с риском развития АГ, НАЖБП, фиброза и ГЦК [22, 34, 35]. Недавно выявлено, что носители гена *TM6SF2* rs10401969 (C), rs58542926 (C/T) имеют аналогичные риски за исключением развития ГЦК [13, 24].

Диагностический алгоритм при НАЖБП предусматривает тщательный сбор анамнеза пациента, прежде всего наличие вредных привычек, количество и частоту употребления спиртных напитков. Минимальной гепатотоксической дозой чистого этанола для мужчин считают 40 г/сут, для женщин — 20 г/сут. Употребление алкоголя в дозах, не обладающих гепатотоксическим эффектом, а также наличие ожирения, СД 2 типа, дислипидемии, АГ, синдрома обструктивного апноэ сна дают основания заподозрить у больного НАЖБП. Альтернативные диагнозы, которые должны быть исключены путем сероло-

гического тестирования, включают: вирусные гепатиты (определение HBsAg, анти-HCV); алкогольную жировую болезнь печени (отсутствие физикальных стигм алкоголизма, увеличения среднего объема эритроцитов, уровня железа в сыворотке крови, лейкоцитоза, γ -глутамил-транспептидазы, иммуноглобулина А, углеводдефицитного (десилизированного) трансферрина в сыворотке крови и ацетальдегидмодифицированного гемоглобина); гемохроматоз (исследование уровня железа в сыворотке крови, процента насыщения трансферрина железом/общей железосвязывающей способности сыворотки и ферритина, генетическое исследование — мутации в гене HFE, окраска на железо по Перлсу при морфологическом исследовании печени); недостаточность α_1 -антитрипсина (уровень α -глобулинов при электрофорезе белков сыворотки крови, α_1 -антитрипсина в сыворотке крови, генетическое исследование — мутации в гене *A1AT*); болезнь Коновалова—Вильсона (исследование церулоплазмينا в сыворотке крови, суточной экскреции меди с мочой, осмотр офтальмологом для выявления кольца Кайзера—Флейшера, генетическое исследование — мутации в гене *ATP7B*); аутоиммунный гепатит и первичный билиарный цирроз (ПБЦ) (определение антинуклеарных антител, антител к микросомам печени и почек 1 типа, уровня γ -глобулинов в сыворотке крови и иммуноглобулина G, антител к гладкой мускулатуре, антимитохондриальных M2-антител); медикаментозное поражение печени (тщательный анализ возможной связи признаков заболевания печени с предшествующим приемом лекарств и вероятности развития отсроченных реакций через 2 мес и больше от момента их приема). Протокол комплексной оценки пациентов с подозрением на НАЖБП согласно последним рекомендациям Европейской организации по изучению печени/Европейской организации по изучению диабета/Европейской организации по изучению ожирения (2016) [14] представлен в табл. 1.

В настоящее время отсутствует специфический биохимический маркер, позволяющий подтвердить диагноз НАЖБП или помочь дифференцировать стеатоз, НАСГ и ЦП [1, 20]. Несмотря на то, что более чем у 50 % больных с НАЖБП отсутствуют жалобы, у них обнаруживают увеличение размеров печени и незначительное повышение уровня трансаминаз (в 2–4 раза от верхней границы нормы). Умеренная гиперферментемия свидетельствует о нарушении функции печени при НАЖБП и является критерием ее прогрессирования, коррелирует со степенью

Таблица 1. Клинические практические рекомендации по диагностике неалкогольной жировой болезни печени (2016)

Уровень	Признак
Начальный	Потребление алкоголя < 20 г/сут (женщины), < 30 г/сут (мужчины)
	Личный или семейный анамнез сахарного диабета, артериальной гипертензии или кардиоваскулярных заболеваний
	Индекс массы тела, окружность талии, изменения массы тела
	Гепатит С/гепатит В, вирусная инфекция
	Прием препаратов, вызывающих стеатоз
	Печеночные ферменты (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, γ -глутамилтранспептидаза)
	Глюкоза в крови, гликозилированный гемоглобин, глюкозотолерантный тест (инсулин, НОМА-IR)
	Общий анализ крови
	Общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды, мочевая кислота
	Ультрасонография (если есть подозрение на повышение уровня печеночных ферментов)
Расширенный	Ферритин и насыщение трансферрина железом
	Тесты на целиакию, синдром поликистозных яичников, заболевания щитовидной железы
	Тесты на редкие болезни печени (болезнь Коновалова – Вильсона, недостаточность α_1 -антитрипсина, аутоиммунный гепатит)

инсулинорезистентности (ИР) и внутрипеченочным содержанием жира. У большинства больных уровень сывороточных аминотрансфераз может оставаться нормальным при разных гистологических стадиях заболевания [14], что свидетельствует о низкой чувствительности (45 %) и специфичности (85 %) определения печеночных ферментов для диагностики НАЖБП. Отношение аспартатаминотрансфераза (АСТ)/аланинаминотрансфераза (АЛТ) (**индекс де Ритиса**), как правило, меньше 1 у пациентов, не имеющих фиброз или с минимальным фиброзом. Значение индекса де Ритиса больше 1 является неблагоприятным прогностическим признаком развития ЦП [33]. Предиктор прогрессирующего течения заболевания – повышение активности АЛТ более чем в 2 раза.

Часто у пациентов с НАЖБП отмечают незначительное повышение маркеров холестаза – щелочной фосфатазы (ЩФ), уровня γ -глутамилтранспептидазы (ГТП) и билирубина в сыворотке крови. Гипербилирубинемия (25–35 ммоль/л) имеет место в 12–17 % случаев, значительно чаще уровень сывороточного билирубина сохраняется в пределах нормы. Активность ЩФ умеренно повышена у 40–60 % пациентов [31]. Повышенный уровень ГТП в сыворотке крови свидетельствует о прогрессирующем течении

НАЖБП с развитием фиброза. По данным исследования [16], проведенного на 50 пациентах с НАЖБП, при использовании в качестве диагностического критерия повышения уровня ГТП более 96,5 ЕД/л с 83 % чувствительностью и 69 % специфичностью можно прогнозировать формирование фиброза печени. В других исследованиях сообщалось о связи увеличения содержания ГТП у больных НАЖБП с повышенной смертностью [3, 14].

Диагностическую и прогностическую значимость имеют дислипидемия, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) (< 0,9 ммоль/л у мужчин и < 1,0 ммоль/л у женщин) и гипертриглицеридемия (превышение порогового уровня триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л), которые являются предикторами прогрессирующего течения НАЖБП. Также предиктором прогрессирования НАЖБП является выявление ИР.

При прогрессирующем течении НАЖБП с развитием печеночно-клеточной недостаточности имеют место гипоальбуминемия, тромбоцитопения, удлинение протромбинового времени [2, 14, 17]. У половины больных НАЖБП отмечают повышенный уровень ферритина, у 10 % – насыщенности трансферрина железом [3, 6]. Однако эти данные не коррелируют с повышенной концентрацией

железа в печени и роль печеночного железа в патогенезе НАСГ остается неясной [1, 3].

Для подтверждения диагноза НАЖБП ряд авторов предложили измерять другие биомаркеры, однако эти исследования были ограничены либо невозможностью их воспроизводимости, либо неспособностью дифференцировать стеатоз от стеатогепатита и фиброза.

В идеале биомаркеры должны обладать высокой специфичностью и чувствительностью, быть пригодными для мониторинга прогрессирования НАЖБП в течение долгого времени, оценки ответа на терапевтическое вмешательство, определения прогноза заболевания. Такие биомаркеры в настоящее время не существуют.

В качестве потенциальных диагностических маркеров НАЖБП исследовали медиаторы системного воспаления. Показано, что развитие воспалительного процесса в печени связано с увеличением содержания фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и снижением уровня адипонектина. Этот дисбаланс цитокинов может играть важную роль в развитии НАСГ [7, 14, 15]. Установлена корреляционная связь между уровнем ФНО- α и тяжестью воспаления и фиброза [5, 7]. Однако данных о точности и клинической пользе этих маркеров для неинвазивной диагностики НАСГ недостаточно [3, 5].

Уровень адипонектина в сыворотке крови был значительно ниже у пациентов с ранними стадиями НАСГ по сравнению с пациентами со стеатозом печени. Содержание адипонектина $\leq 4,0$ г/мл является предиктором ранней стадии развития НАСГ (чувствительность — 68 %, специфичность — 79 %). В этом исследовании использовали индекс Шимада (Shimada index) — сочетание сывороточного уровня адипонектина с индексом НОМА-IR $\geq 3,0$ и IV типом коллагена 7S ($\geq 5,0$ нг/мл). Продемонстрирована чувствительность 94 % и специфичность 74 % для диагностики НАСГ [14]. Однако взаимосвязь между уровнем адипонектина и тяжестью фиброза печени не установлена.

Противоречивую роль С-реактивного белка в индукции воспалительного процесса в ткани печени продемонстрировали результаты нескольких исследований. Так, сообщалось о повышении уровня интерлейкина-6 при НАСГ и возможности использования данного биомаркера для дифференцирования НАСГ от стеатоза печени [4] и фиброза [34]. Описано повышение уровня лептина у пациентов со стеатозом и стеатогепатитом, однако связь данного гормона жировой ткани со степенью стеатоза и фиброза печени не установлена. Некоторые авторы в качестве

дифференциально-диагностических критериев НАСГ и стеатоза предложили комбинацию НОМА-IR с соотношением адипонектин/лептин [17, 26]. Изучены другие воспалительные маркеры, например, лиганд хемокиновых рецепторов-2 и гиалуроновая кислота, уровень которых повышен у пациентов с НАСГ [14, 16].

В качестве прогностических маркеров фиброобразования предложены коллаген IV типа 7S домен и гиалуроновая кислота. Сообщается, что эти два биомаркера позволили исключить прогрессирование фиброза с прогностической ценностью 84 и 78 % (соответственно) в когорте из 112 случаев НАЖБП. Эти проколлагеновые маркеры продемонстрировали также прогностическую ценность для дифференциации НАСГ и стеатогепатоза (86 и 92 % соответственно) [7, 26]. У пациентов с НАЖБП обнаружена предикторная роль уровня гиалуроновой кислоты более 46,1 мкг/л для диагностики прогрессирования фиброза (чувствительность — 85 %, специфичность — 80 %).

Сывороточный ламинин, который представляет собой внеклеточный матричный компонент, также продемонстрировал возможность прогнозирования фиброза при НАЖБП с точностью 87 %, чувствительностью 82 % и специфичностью 89 % [20].

В последнее время изучается роль маркеров апоптоза в развитии и прогрессировании НАЖБП. Выявлено статистически значимое повышение содержания специфического побочного продукта апоптоза гепатоцитов — цитокератина-18 (ЦК-18) у больных НАСГ по сравнению с пациентами со стеатозом или здоровыми лицами (контрольная группа) [34]. С помощью исследования **панели апоптоза** показано, что уровень ЦК-18 в плазме был значительно выше у пациентов с НАСГ, подтвержденным биопсией, по сравнению с пациентами с пограничным диагнозом и контрольной группой. Кроме того, ЦК-18 был независимым предиктором как НАСГ, так и тяжести заболевания [6]. Результаты других исследований [15] позволяют предположить, что ЦК-18 может быть потенциально полезным биомаркером для диагностики и дифференциации НАСГ от простого стеатогепатоза. Отмечено снижение уровня ЦК-18 после бариатрической хирургии у больных стеатогепатитом [33], что может быть использовано для оценки ответа на терапию НАСГ. Кривая AUROC в данных исследования оценена как 0,83: содержание ЦК-18 в плазме около 250 ЕД/л имело чувствительность 75 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 64–83 %) и специфичность 81 % (95 % ДИ 61–93 %) [31].

Обсуждается роль уровня гомоцистеина в плазме, активность пролидаз в сыворотке крови, уровня пентраксина-3 в плазме крови, тканевого полипептида – специфического антигена, протеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9), ферритина и других биомаркеров для диагностики НАСГ и фиброза [5, 7, 16, 23, 26, 35]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить их потенциал для клинического использования.

Ведется активный поиск неинвазивных диагностических панелей и счетных шкал для идентификации морфологических стадий НАЖБП, способных заменить инвазивную верификацию заболевания с помощью стандартной биопсии печени. Такие системы подсчета баллов могут обеспечить потенциально более точную оценку глобальной тяжести фиброзных изменений в органе, поскольку распределение коллагеновых волокон по печени при НАЖБП может быть неравномерным.

Для идентификации стеатоза печени предложен индекс жира печени (**NAFLD liver fat score**), объединяющий такие показатели, как наличие метаболического синдрома (МС) и СД 2 типа, уровень сывороточного инсулина, АСТ и АСТ/АЛТ. Формула для подсчета данного индекса [1, 5]:

$$\begin{aligned} \text{NAFLD liver fat score} = & -2,89 + \\ & + 1,18 \cdot \text{МС (да} = 1/\text{нет} = 0) + \\ & + 0,45 \cdot \text{СД 2 типа (да} = 2/\text{нет} = 0) + \\ & + 0,15 \cdot \text{Инсулин (мЕд/л)} + \\ & + 0,04 \cdot \text{АСТ(Ед/л)} - 0,94 \cdot \text{АСТ/АЛТ.} \end{aligned}$$

Значение индекса более $-0,64$ позволяет с высокой точностью (площадь под ROC-кривой – AUROC 0,86) прогнозировать стеатоз печени с чувствительностью 86 % и специфичностью 71 %. Для оценки процентного содержания жира в печени авторы предлагают такую формулу:

$$\text{Жир печени (\%)} = 10^k,$$

где

$$\begin{aligned} k = & -0,805 + 0,282 \cdot \text{МС (да} = 1/\text{нет} = 0) + \\ & + 0,078 \cdot \text{СД 2 типа (да} = 2/\text{нет} = 0) + \\ & + 0,525 \cdot \log(\text{инсулин (мЕд/л)}) + \\ & + 0,521 \cdot \log(\text{АСТ(Ед/л)}) - \\ & - 0,454 \cdot \log(\text{АСТ/АЛТ}) \end{aligned}$$

Индекс жирной печени (**fatty liver index (FLI)**) был предложен G. Vedogni и соавт. [8]. В качестве предикторных маркеров стеатоза использованы индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), уровень ТГ и ГТТ в общей популяции с низкой распространенностью СД 2 типа. Применение данного индекса позволяет с высокой точностью (AUROC – 0,84) прогнозировать стеатоз печени. В более поздних работах показа-

но, что продукт накопления липидов (LAP), основанный на измерении ОТ и уровня ТГ и предложенный как маркер кардиометаболического риска, оказался простым и достаточно точным предиктором стеатоза. Это позволяет врачам первичного звена отобрать пациентов для проведения ультразвукового скрининга печени [5, 8].

J. H. Lee и соавт. предложили индекс стеатоза печени (**Hepatic steatosis index (HSI)**). Данная модель с чувствительностью 93,1 % и специфичностью 92,4 % позволяет оценить наличие стеатоза печени, используя следующую формулу:

$$\begin{aligned} \text{HSI} = & 8 \cdot \text{АЛТ/АСТ} + \text{ИМТ} + \\ & + 2 \text{ (если женщина)} + 2 \text{ (если имеется СД)}. \end{aligned}$$

Значение $\text{HSI} > 36,0$ позволяет с высокой точностью диагностировать у пациента жировой гепатоз [19].

Индекс висцеральной жировой ткани (**visceral adipose index (VAI)**), в котором использованы ИМТ, ОТ, уровни ТГ и ХС ЛПВП, является выражением как качественной, так и количественной дисфункции висцеральной жировой ткани (ВЖТ). Этот показатель связан со стеатозом печени у пациентов с хроническим гепатитом С, что позволяет считать его прогностическим маркером НАЖБП. У пациентов с НАЖБП VAI вместе с резистентностью к инсулину независимо коррелирует со значительным фиброзом [27].

$$\begin{aligned} \text{Мужчины: VAI} = & (\text{ОТ}/(39,68 + (1,88 \cdot \text{ИМТ})) \cdot \\ & \cdot (\text{ТГ}/1,03) \cdot (1,31/\text{ХС ЛПВП}). \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Женщины: VAI} = & (\text{ОТ}/(36,58 + (1,89 \cdot \text{ИМТ})) \cdot \\ & \cdot (\text{ТГ}/0,81) \cdot (1,52/\text{ХС ЛПВП}). \end{aligned}$$

Для диагностики НАСГ было предложено ряд прогностических моделей. Шкала NAIR (Nurgentension, ALT and Insulin Resistance) включает наличие у больного АГ, повышенного уровня АЛТ и ИР. Обнаружение по меньшей мере двух факторов позволяет прогнозировать НАСГ у пациента с НАЖБП с высокой чувствительностью и специфичностью [16].

Американскими учеными была разработана клиническая модель дифференциальной диагностики НАСГ от стеатоза путем объединения 6 переменных (возраст, пол, АСТ, ИМТ, АСТ/АЛТ, уровень гиалуроновой кислоты в сыворотке крови) [3, 14]. AUROC для данной модели составил 0,76. Наличие трех факторов или более имело чувствительность и специфичность для диагностики НАСГ 74 и 66 % соответственно.

Для определения независимых предикторов НАСГ использовали одномерный и многофакторный анализ. Тремя независимыми прогностическими факторами, выделенными с помощью

многофакторного анализа, оказались адипонектин, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и уровень ЦК-18 (антигена М65), причем ЦК-18 демонстрировал максимальную значимость при стеатогепатите (AUROC 0,79). Сочетание двух биомаркеров существенно повышало прогностическую точность. Для М65 и ИЛ-6 она составила 0,83, для адипонектина и М65 — 0,84, для адипонектина и ИЛ-6 — 0,85. Наилучший результат с чувствительностью 84,5 %, специфичностью 85,7 % и точностью AUROC 0,90 был получен с помощью тройной комбинации: адипонектин, М65 и ИЛ-6, на основании чего авторы предлагают данную модель для прогнозирования НАСГ [29].

Тест Nash (**Nash Test**) объединяет 13 биохимических и клинических переменных (возраст, пол, рост, масса тела, уровень в сыворотке ТГ, холестерина, α -2-макроглобулина, аполипопротеина А-1, гаптоглобина, ГГТП, АСТ, АЛТ, общий билирубин) в качестве предиктивных критериев НАСГ со специфичностью 94 %, чувствительностью 33 %, положительным прогностическим значением (PPV) 66 % и негативным прогностическим значением (NPV) 81 % [3, 14]. Позже в качестве дополнительных критериев Nash-теста использовали 8-эпи-простагландин F2 α (PGF2 α), трансформирующий фактор роста (TGF- β), гиалуоновую кислоту и адипонектин в модели, которая прогнозировала развитие НАСГ у больных НАЖБП с чувствительностью 73,7 %, специфичностью 65,7 %, PPV 68,2 %, и NPV 68,2 % [19].

С целью неинвазивной диагностики фиброза печени у больных НАЖБП предложен ряд биохимических индексов. Шкала оценки фиброза при НАЖБП (**NAFLD fibrosis score**) [6] основана на шести показателях: возраст (лет), нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ; да = 1, нет = 2), ИМТ (кг/м²), количество тромбоцитов (10⁹/л), уровень альбумина (г/дл), значение АСТ/АЛТ. Формула для оценки наличия фиброза печени:

$$-1,675 + 0,037 \cdot \text{возраст} + 0,094 \cdot \text{ИМТ} + \\ + 1,13 \cdot \text{НТГ} + 0,99 \cdot \text{АСТ/АЛТ} - \\ - 0,013 \cdot \text{тромбоциты} - 0,66 \cdot \text{альбумин.}$$

Значение менее -1,455 свидетельствует об отсутствии фиброза, а более 0,676 — о наличии выраженного фиброза. Данная шкала позволяет предположить наличие или отсутствие фиброза у 90 % больных с НАЖБП.

По данным исследования N. Alkhoufi и соавт. [5], величина АСТ/АЛТ более 1 может свидетельствовать о наличии у пациента с НАЖБП тяжелого фиброза или ЦП. По мнению авторов,

предикторами быстрого развития и прогрессирования фиброза при НАЖБП являются возраст старше 45 лет и метаболические нарушения (ожирение, СД 2 типа, АГ, гиперлипидемия). Прогностическая ценность отрицательного результата теста АСТ/АЛТ составляет 93 %, следовательно, этот индекс с высокой степенью достоверности помогает исключить наличие тяжелого фиброза/цирроза печени у пациентов с НАЖБП [3, 5, 16].

Соотношение АСТ/АЛТ используют не только в качестве отдельного маркера, но и как компонент других систем подсчета индекса фиброза, в том числе индексов NFS и BARD.

Индекс фиброза (**NFS**) рассчитывают с помощью панели, учитывающей шесть переменных: возраст, гипергликемию, ИМТ, количество тромбоцитов, альбумина, АСТ/АЛТ [6]. Высокая диагностическая ценность индекса фиброза продемонстрирована в исследовании: площадь под ROC-кривой для умеренного фиброза составила 0,884, для выраженного фиброза и цирроза — 0,932 и 0,902 соответственно. В недавнем метаанализе установлена возможность использования индекса фиброза для выявления НАСГ с выраженным фиброзом (AUROC — 0,85, чувствительность — 90 %, специфичность — 0,97 %) [14].

Шкала **BARD** представляет собой простую систему подсчета баллов, которая может быть использована в качестве предиктора для оценки развития фиброза печени у больных НАЖБП. Она сочетает три переменные: ИМТ, АСТ/АЛТ и наличие СД [17]. Изучение шкалы BARD на 138 пациентах с НАЖБП, подтвержденной биопсией печени, продемонстрировало AUROC 0,67, чувствительность 51 %, специфичность 77 %, PPV 45 % и NPV 81 %.

ФиброТест (**FibroTest**) — проверенный набор маркеров для количественной оценки фиброза. Тест состоит из 2 расчетных алгоритмов и выполняется по результатам математической обработки 6 биохимических параметров крови: α ₂-макроглобулина, аполипопротеина А-I, гаптоглобина, общего билирубина, ГГТП и АЛТ [20]. Расчетные коэффициенты позволяют диагностировать степень тяжести фиброза печени с переводом в систему METAVIR — ФиброТест (FibroTest) и определить активность некровоспалительного процесса в печени — АктиТест (ActiTest). В метаанализе 30 исследований, оценивавших ценность ФиброТеста при различных хронических заболеваниях печени [1, 3, 16] средняя стандартизованная AUROC для фиброза у больных НАЖБП составила 0,84. Авторы сделали вывод о том, что ФиброТест явля-

ется эффективной альтернативой биопсии у больных НАЖБП. Диагностическое значение ФиброТеста было одинаково высоким для промежуточных (F2 и F1) и выраженных (F3 и F4) стадий фиброза.

Оригинальный **ELF** (European Liver Fibrosis) тест представляет собой стандартизованную иммуноферментную панель для определения трех маркеров: гиалуроновой кислоты, тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1) и аминотерминального пептида проколлагена III (P3NP) [25]. Добавление пяти маркеров, в том числе ИМТ, наличие СД/повышенного уровня глюкозы натощак, АСТ/АЛТ, количества тромбоцитов и концентрации альбумина, к индексу ELF улучшило диагностическую точность, с AUROC 0,98, 0,93 и 0,84 для диагностики выраженного (F3), умеренного фиброза (F2) и его отсутствия (F0) соответственно [17]. Использование ELF-теста позволило диагностировать фиброз печени высоких градаций (\geq F3) у больных НАЖБП с высокой точностью (AUROC > 0,9).

Высокую чувствительность в диагностике разных стадий фиброза у пациентов с НАЖБП продемонстрировали сывороточные маркеры коллагенообразования — матричная металло-

протеиназа-1 (ММП-1) и трансформирующий фактор роста β (TGF- β). Показано статистически значимое отличие уровня TGF- β у пациентов с разными стадиями фиброза (чувствительность и специфичность теста для диагностики стадии фиброза F1—100,0 и 94,4 %, для стадии фиброза F2—100,0 и 93,9 %, для стадии фиброза F3—97,7 и 100 % соответственно). Аналогичная диагностическая значимость для F2 (чувствительность — 88 %, специфичность — 81,8 %) и F3 (чувствительность — 90,9 %, специфичность — 55,56 %) стадий фиброза показана для ММП-1, но для диагностики стадии F1 чувствительность данного маркера была низкой [3].

Индексы **APRI** (соотношение АСТ и тромбоцитов) и **FIB-4** (возраст, количество тромбоцитов, АЛТ, АСТ) первоначально были разработаны для оценки фиброзирующих реакций у больных с хроническим вирусным гепатитом С. Использование индекса APRI у пациентов с НАЖБП позволило с высокой точностью (AUROC 0,866) диагностировать выраженный фиброз/цирроз. Индекс FIB-4 продемонстрировал точность диагностики фиброза 0,86 с чувствительностью 85 % и специфичностью 65 % [3, 5].

В табл. 2 представлены основные шкалы и панели для неинвазивной идентификации НАЖБП.

Таблица 2. Идентификация стеатоза и стеатогепатита

	Шкала	Параметры	Точность AUROC	Чувствительность, %	Специфичность, %
Стеатоз	Шкала жира печени	МС, СД, инсулин, АСТ/АЛТ	0,87	86	71
	Индекс жирной печени	ИМТ, ТГ, ОТ, ГГТП	0,84	87	86
	Индекс стеатоза печени	АСТ/АЛТ, ИМТ, СД	0,81	93,1	92,4
	Стеатотест	АЛТ, АСТ, ApoA1, гаптоглобин, общий билирубин, ГГТП, общий ХС, ТГ, глюкоза, возраст, пол, ИМТ	0,80	85	80
Стеатогепатит	Индекс Шимада	Адипонектин сыворотки, НОМА-ИР, сывороточный коллаген IV типа 7S	Не определен	94	74
	Панель апоптоза	ЦК-18	0,83	75	81
	Индекс висцеральной жировой ткани	ИМТ, ОТ, ТГ, ХС ЛПВП, пол	0,89	87	89

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза; ApoA1 — аполипопротеин A1; АСТ — аспаргатаминотрансфераза; ГГТП — γ -глутамилтранспептидаза; ИМТ — индекс массы тела; МС — метаболический синдром; ОТ — окружность талии; ХС — холестерин; ТГ — триглицериды; ЦК-18 — цитокератин-18.

Неинвазивные инструментальные методы визуализации НАЖБП

Ультразвуковое исследование (УЗИ) в настоящее время — наиболее распространенный метод для скрининга бессимптомных пациентов с повышенным уровнем печеночных ферментов и подозрением на НАЖБП. УЗ-признаками жирной печени являются гепатомегалия, диффузные увеличение эхогенности паренхимы печени и обеднение сосудистого рисунка. В норме эхогенность печеночной ткани аналогична эхогенности почечной паренхимы и селезенки. При жировой инфильтрации гепатоцитов УЗ-картина печени становится ярче по сравнению с селезенкой и почками. Этот гепаторенальный контраст используют для обнаружения стеатоза печени. Изучение прогностической роли УЗИ при контроле с биопсией печени продемонстрировало возможность прогнозирования стеатоза не менее 30 % с чувствительностью 91 % и специфичностью 93 %. Однако гепаторенальный контраст в этом исследовании не ассоциировался с фиброзом [18].

УЗ-критерии степени стеатоза:

- легкий стеатоз (I степень) — наличие небольшого «яркого печеночного» или гепаторенального эхо-контраста с нормальной визуализацией внутрипеченочных сосудов и диафрагмы;
- умеренный стеатоз (II степень) — наличие умеренного диффузного повышения эхогенности паренхимы печени с незначительным нарушением визуализации внутрипеченочных сосудов и диафрагмы;
- тяжелый стеатоз (III степень) — наличие выраженного диффузного повышения эхогенности паренхимы печени. Визуализация внутрипеченочных сосудов, диафрагмы и задней части правой доли значительно нарушена или полностью отсутствует.

Преимуществами УЗИ являются безопасность, легкость и быстрота выполнения, низкая стоимость. В то же время данный метод имеет некоторые ограничения. Оценка УЗ-картины зависит от оператора и сопряжена с большим процентом субъективизма [20]. Чувствительность ультразвука относительно обнаружения стеатоза снижается со степенью инфильтрации жира менее 30 % [1, 3, 5]. У пациентов с ожирением чувствительность УЗИ для выявления стеатоза печени составляет менее 40 % [5, 18]. Диагностическая эффективность данного метода ограничена у пациентов с МС и СД 2 типа, особенностью которых является высокая частота поражения почек, что может привести к получению ложных результатов при использовании гепаторенального индекса.

УЗИ не продемонстрировало эффективность в определении воспаления и фиброза, поэтому его нельзя использовать для диагностики НАСГ и фиброза печени [1]. Однако при использовании контрастного вещества (Levovist) с целью дифференциации простого стеатоза и НАСГ было обнаружено, что поглощение контраста значительно снижалось у больных НАСГ, что коррелирует с фиброзом, а не со стеатозом [32]. Однако, чтобы оценить УЗИ с контрастированием для использования в диагностике НАСГ и фиброза, необходимо провести более крупные исследования.

Компьютерная томография (КТ) печени косвенно позволяет оценить степень стеатоза печеночной паренхимы. Предпочтение отдают не контрастному исследованию, поскольку контрастное усиление снижает диагностическую точность методики. Основными КТ-признаками НАЖБП являются: снижение рентгенологической плотности печени на 3–5 единиц Хаунсфилда (HU) (норма — 50–75 HU); меньшая рентгенологическая плотность печени по сравнению с плотностью селезенки; более высокая плотность внутрипеченочных сосудов, воротной и нижней полой вен по сравнению с плотностью печеночной ткани. Для диагностики ожирения печени иногда используют величину печеночно-селезеночного коэффициента менее 1 [1, 5]. Использование данного коэффициента может быть полезным для диагностики > 30 % случаев стеатоза. Метод имеет чувствительность 73–100 % и специфичность 95–100 % [1, 3, 5, 16]. Точность бесконтрастной КТ значительно снижается при меньшей степени стеатоза [14]. Другие заболевания, связанные с накоплением железа и меди (печеночный сидероз, болезнь Вильсона — Коновалова), могут изменять значения ослабления рентгенологического сигнала, что приводит к неправильному диагнозу [32]. Кроме того, высокая стоимость исследования и радиологическое облучение ограничивают применение данного метода.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) обладает высокой чувствительностью (80 %) и специфичностью (100 %), особенно при диагностике минимального и средневыраженного стеатоза печени.

В последние годы разрабатывают новые методы инструментальной неинвазивной диагностики НАЖБП, в частности метод **протонной магнитно-резонансной спектроскопии (МРС)**, который базируется на принципе определения сигналов протонного резонанса, характерных для запасов ТГ в гепатоцитах [1, 3]. Диагностиче-

ским критерием наличия стеатоза печени является повышение уровня ТГ более 55,6 мг/г [26].

Перспективным методом неинвазивной диагностики стеатоза у пациентов с НАЖБП является определение **параметра затухания ультразвуковой волны** (САР, controlled attenuation parameter) [29]. В данной методике используют ультразвуковой датчик Probe-M с частотой 3,5 МГц, интегрирующий волны на глубину от 25 до 65 мм. По результатам количественного определения затухания ультразвуковой волны, выраженного в дБ/м, можно одновременно измерить степень стеатоза и фиброза печени. Результаты исследования коррелируют со степенью стеатоза: S0 – отсутствие стеатоза, S1 – минимальный стеатоз, менее 5% гепатоцитов со стеатозом, S2 – умеренный стеатоз, 6–32% гепатоцитов со стеатозом, S3 – выраженный стеатоз, 33–100% гепатоцитов со стеатозом. Для минимального стеатоза показатели САР составляют 215 дБ/м, для умеренного стеатоза – 252 дБ/м, для выраженного стеатоза – 296 дБ/м.

Современным неинвазивным методом оценки фиброза печени является **транзиентная эластография**. Метод основан на оценке эластичности паренхимы печени по скорости прохождения ультразвуковой волны через участки с разной акустической плотностью [3, 14]. При формировании участков фиброза плотность паренхимы печени повышается, что выражается в более высоких показателях эластичности. Чувствительность и специфичность непрямо́й эластометрии составляют соответственно 70 и 84% [14]. Метод обладает более высокой диагностической

точностью при выраженных стадиях фиброза и ЦП. У больных с избыточной массой тела и ожирением, а также на ранних стадиях фиброза данный метод менее информативен.

Альтернативными неинвазивными инструментальными методиками определения фиброза печени можно считать **акустическую импульсно-волновую (ARFI)-эластографию** и **магнитно-резонансную эластографию (МРЭ)** [14].

В табл. 3 приведены основные характеристики наиболее известных инструментальных неинвазивных методов визуализации НАЖБП.

Инвазивная диагностика неалкогольной жировой болезни печени

Гистологический спектр НАЖБП – от простого стеатоза, стеатогепатита до фиброза и ЦП [1, 3, 5]. **Биопсия печени** – золотой стандарт для диагностики. Имеет дополнительное преимущество для дифференциальной диагностики НАСГ и стеатоза, оценки степени фиброза, что дает полезную информацию о прогнозе заболевания и может определить эффективность терапии НАЖБП [31]. Биопсия печени может также исключить другие заболевания печени (лекарственный гепатит, болезнь Вильсона и аутоиммунный гепатит). Хотя диагноз НАЖБП обычно может быть подтвержден только при сочетании данных анамнез, серологических анализов и томографии брюшной полости, проведение биопсии печени необходимо, чтобы определить тяжесть НАЖБП и исключить другие возможные заболевания печени [14].

Гистологические признаки НАСГ очень разнообразны: от слабовыраженного лобулярного

Таблица 3. Инструментальные неинвазивные методы визуализации неалкогольной жировой болезни печени

Метод	Чувствительность	Специфичность, %
Ультразвуковое исследование	При жировой инфильтрации более 30% – 60–94% При жировой инфильтрации 10–19% – менее 55% При ИМТ более 35 кг/м ² – менее 39%	88–95
Компьютерная томография	При жировой инфильтрации более 33% – 93% При жировой инфильтрации менее 30% – 50–86% При заболеваниях, связанных с накоплением меди, железа, – ниже 50%	75–87
Магнитно-резонансная томография	Высокочувствительные методы – более 85% при жировой инфильтрации более 5%	100
Магнитно-резонансная спектроскопия		

воспаления до мостовидного фиброза и цирроза. В большинстве случаев выявляется крупнокапельный стеатоз, преимущественно — в зоне 3 (центрилобулярно), характеризующийся наличием крупных одиночных липидных капель в цитоплазме, ядро смещено к периферии гепатоцитов. Мелкокапельный стеатоз характеризуется наличием множества мелких липидных капель, ядро располагается в центре клетки. Он является прогностически более неблагоприятным. Жировая дистрофия может быть диффузной или локализованной прежде всего в центральных зонах долек и сопровождается образованием жировых кист [1]. Выраженность стеатоза коррелирует со степенью ожирения [5]. Воспалительные изменения характеризуются баллонной дистрофией, дегенерацией гепатоцитов, наличием гиалиновых телец Мэллори. Фокальные центрилобулярные некрозы чаще развиваются при мелкокапельном стеатозе. Воспалительный инфильтрат представлен в основном нейтрофилами, лимфоцитами, мононуклеарными клетками [16]. Частота обнаружения гиалиновых телец Мэллори значительно варьирует (по разным данным, их выявляют в 9–90 % случаев [1]). Этих телец обычно немного, они имеют небольшой размер, менее заметны, чем при алкогольном гепатите.

Фиброз при НАСГ иногда отсутствует, в ряде случаев — выражен значительно. Он характеризуется ранним распространением вокруг синусоидов, в центре долек или в виде септ. Преобладание мягко и умеренно выраженных фиброзных изменений наблюдается у 76–100 % пациентов, выраженных — у 15–50 %. Цирроз выявляют у 7–16 % взрослых. Он не характерен для детского возраста [20].

В ряде случаев НАСГ сопровождался повышенным накоплением железа в печени, но его содержание не коррелировало со степенью фиброзных изменений или признаками, характеризующими агрессивное течение болезни.

Необходимо введение более строгих критериев для гистологического диагноза НАСГ, что позволит отличать его от других форм стеатогепатита, вызываемых определенными факторами (алкоголь, вирус гепатита С).

Фиброз печени гистологически оценивают по шкале от 0 (без фиброза) до 4 (ЦП). Для более точной гистологической оценки НАЖБП относительно недавно в практику была введена **шкала гистологической активности SAF** (табл. 4), представляющая собой дифференцированную гистологическую оценку стеатоза, активности воспаления и фиброза [14]. При показателе ак-

Таблица 4. **Шкала гистологической активности SAF (2012 г.)**

Стеатоз (S)	
S0	< 5 %
S1	5–33 %
S2	34–66 %
S3	> 67 %
Активность воспаления (A)	
A0	Рассчитывают по сумме баллов баллонной дистрофии (0 — нормальные гепатоциты,
A1	1 — кластеры гепатоцитов с признаками баллонной дистрофии, 2 — кластеры
A2	гепатоцитов с увеличенными клетками (≥ 2 раза) с признаками баллонной дистрофии)
A3 (≥ 3 баллов)	и лобулярного воспаления (0 — нет; 1 — ≤ 2 очагов в поле зрения при × 20; 2 — > 2 очагов в поле зрения при × 20)
Фиброз (F)	
F0	Нет
F1	Слабовыраженный и умеренный перисинусоидальный 3-й зоны или порталный
F2	Перисинусоидальный и перипортальный без «мостиков»
F3	«Мостовидный»
F4	Цирроз

тивности воспаления А 2 балла и более диагноз НАСГ становится достоверным.

Гистологическая оценка биоптатов печени является золотым стандартом диагностики НАЖБП с высокой точностью и специфичностью. Однако риск осложнений (болезненность, возможность развития кровотечений), погрешностей, связанных с ограниченным количеством биоптатной печеночной ткани (1/50 000 от общей массы печени) [31], субъективность оценки специалиста-морфолога снижают точность и ограничивают широкое клиническое применение данного диагностического метода.

Новые неизвазивные биомаркеры

Несмотря на рост заболеваемости НАЖБП, в настоящее время нет надежного метода для диагностики, кроме высокоинвазивной биопсии печени. Это ограничение привело к изучению новых циркулирующих маркеров в качестве потенциальных кандидатов. Одними из наиболее пер-

спективных биомаркеров являются внеклеточные везикулы и микроРНК [29].

Экстрацеллюлярные везикулы (EVs) представляют собой субмикронные мембранные структуры, которые секретируются стресс-активированными клетками или образуются при апоптозе клеток. Они участвуют в межклеточной коммуникации. У здорового человека существует баланс между образованием и выведением EVs из кровотока. При заболеваниях количество EVs резко увеличивается. Вес EVs зависит от родительской клетки и, как было показано в исследованиях, изменяется при заболеваниях, так же, как и их количество. Ранее роль EVs в регуляции иммунитета и эпигенетической регуляции была широко исследована и подтверждена. Была доказана корреляция количества EVs с тяжестью заболевания, что позволило считать эти микроструктуры актуальной мишенью для диагностических и терапевтических целей [4, 7]. Заболевания печени также приводят к увеличению выброса EVs. Повышенный уровень циркулирующих EVs обнаружен при НАЖБП, вирусных гепатитах, эндотоксинемии, связанных с повышенным апоптозом клеток. Поскольку количество EVs не фиксировано и постоянно изменяется, оно может отражать основное заболевание, а сами циркулирующие EVs могут быть использованы для диагностических и прогностических целей в качестве «жидкой» биопсии. Кроме того, модифицированные или синтезированные EVs *ex vivo* могут быть спроектированы как терапевтические нано-шаттлы. Запланированы исследования того, как EVs регулируют патогенез указанных заболеваний печени [28].

МикроРНК (miRNA). МикроРНК представляют собой малые некодирующие молекулы РНК длиной 18–25 нуклеотидов (в среднем – 22), которые участвуют в подавлении активности генов: они комплементарно связываются с участками мРНК и ингибируют их трансляцию. Исследование последних лет показали связь между увеличением копий микроРНК и развитием заболеваний печени [9, 10]. В частности, микроРНК 122 (*MIR122*) вырабатывается только в печени, где она регулирует липидный обмен. С. Chai (2017) [10] был изучен механизм, с помощью которого свободные жирные кислоты (СЖК) регулируют экспрессию *MIR122*, и то, как *MIR122* влияет на синтез ТГ. Уровень

микроРНК и мРНК измеряли с помощью количественного анализа полимеразной цепной реакции РНК, экстрагированной из плазменных, печеночных, мышечных и жировых клеток мышей C57BL/6 с помощью СЖК-индуктора CL316243, в режиме реального времени. Установлена прямо пропорциональная корреляция между уровнями СЖК и *MIR122* в образцах плазмы 6 здоровых лиц, отобранных до и во время голодания. В биохимических и гистологических исследованиях мышей (печени, мышц и жировой ткани) выявлено, что СЖК увеличивали экспрессию и секрецию *MIR122* печени, которая регулирует накопление энергии по сравнению с расходами в печени и периферических тканях. Авторы сделали вывод, что для лечения МС могут быть разработаны стратегии снижения уровня ТГ путем увеличения *MIR122* [14].

Более специфичной микроРНК для НАЖБП является *miRNA 34a* [12]. В исследовании образцов от 28 пациентов с диагностированной клинически и гистологически подтвержденной НАЖБП и контрольных образцов от 36 здоровых пациентов сравнивали относительные уровни экспрессии циркулирующих *miR-21*, *miR-34a*, *miR-122*, *miR-125b* и *miR-375*, а также оценивали возможность использования микроРНК в качестве потенциальных биомаркеров НАЖБП. Анализ кривой ROC показал, что *miR-34a* и *miR-122* являются потенциальными маркерами для выявления пациентов с НАЖБП среди здоровых лиц с областью кривой (AUC), равной 0,781 и 0,858 соответственно. Уровни сывороточных *miR-34a* и *miR-122* оказались значительно выше у пациентов с НАЖБП и прямо пропорционально коррелировали с уровнями ХС ЛПНП и ТГ. Однако уровни экспрессии *miR-34a* и *miR-122* не коррелировали с гистологическими особенностями НАЖБП. Таким образом, циркулирующие *miR-34a* и *miR-122* могут быть использованы как потенциальные биомаркеры для выявления пациентов с НАЖБП как скрининговый метод [12, 21]. Для подтверждения чувствительности и специфичности скринингового метода определения *miR-34a* и *miR-122* в сыворотке крови с целью эффективного мониторинга повреждений печени необходимо провести когортные исследования.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста — И. К., Я. Н.; редактирование — Г. Ф.

Список литературы

- Ивашкина В.Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: Метод. рекомендации. — М., 2015. — С. 29 (<http://www.rsls.ru/files/Guidelines-RSLs-NASH-2015-09-21.pdf>).
- Степанов Ю.М. Сетатоз печени и стеатогепатит — неизбежность смешанного генеза // Гастроэнтерол. — 2014. — № 4. — С. 136—142.
- Шептулина А.Ф., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Неинвазивная диагностика фиброза печени: роль сывороточных маркеров // РЖГТК. — 2015. — № 2. — С. 28—40.
- Alba V., Guiu-Jurado E., Porrás J., Auguet T. Molecular pathways in non-alcoholic fatty liver disease // *Clin. Exp. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 7. — P. 221—239.
- Alkhoury N., McCullough A.J. Noninvasive diagnosis of NASH and liver fibrosis within the spectrum of NAFLD // *Gastroenterol. Hepatol (N Y)*. — 2012. — Vol. 8 (10). — P. 661—668.
- Angulo P., Hui J.M., Marchesini G. et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD // *Hepatol.* — 2007. — Vol. 45, N 4. — P. 846—854.
- Ban L.A., Shackel N.A., McLennan S.V. Extracellular vesicles: a new frontier in biomarker discovery for non-alcoholic fatty liver disease // *Int. J. Mol. Sci.* — 2016. — Vol. 17 (3). — P. 376. doi: 10.3390/ijms17030376/
- Bedogni G., Kahn H.S., Bellentani S., Tiribelli C. A simple index of lipid overaccumulation is a good marker of liver steatosis // *BMC Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 10. — Article 98.
- Cermelli S., Ruggieri A., Marrero J.A. et al. Circulating microRNAs in patients with chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease // *PLoS One*. — 2011. — N 6 (8). — e23937. doi: 10.1371/journal.pone.0023937. Epub. 2011 Aug 23
- Chai C., Rivkin M., Berkovits L. et al. Metabolic circuit involving free fatty acids, microRNA 122, and triglyceride synthesis in liver and muscle tissues // *Gastroenterol.* — 2017. — Vol. 153 (5). — P. 1404—1415.
- Cocciolillo S., Parruti G., Marzio L. CEUS and Fibroscan in non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis // *World J. Hepatol.* — 2014. — Vol. 6 (7). — P. 496—503.
- Ding J., Li M., Wan X. et al. Effect of miR-34a in regulating steatosis by targeting PPAR α expression in nonalcoholic fatty liver disease // *Sci. Rep.* — 2015. — Sep 2. — Vol. 5. — P. 13729. doi: 10.1038/srep13729.
- Dongiovanni P., Petta S., Maglio C. et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease // *Hepatol.* — 2015. — Vol. 61. — P. 506—514.
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease // *Obes. Facts.* — 2016. — Vol. 9, N 2. — P. 65—90.
- Feldstein A.E., Wieckowska A., Lopez A.R. et al. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study // *Hepatol.* — 2009. — Vol. 50. — P. 1072—1078.
- Fitzpatrick E., Dhawan A. Noninvasive biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease: Current status and a glimpse of the future // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20 (31). — P. 10851—10863.
- Fitzpatrick E., Dhawan A. Noninvasive biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease: Current status and a glimpse of the future // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20 (31). — P. 10851—10863.
- Haring R., Wallaschofski H., Nauck M. et al. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels // *Hepatol.* — 2009. — Vol. 50, N 5. — P. 1403—1411.
- Lee J.H., Kim D., Kim H.J. et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease // *Dig. Liver. Dis.* — 2010. — Vol. 42 (7). — P. 503—508.
- Lewis J.R., Mohanty S.R. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update // *Dig. Dis. Sci.* — 2010. — Vol. 55, N 3. — P. 560—578.
- Liu X.L., Pan Q., Zhang R.N. et al. Disease-specific miR-34a as diagnostic marker of non-alcoholic steatohepatitis in a Chinese population // *World J. Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 22 (44). — P. 9844—9852.
- Liu Y.L., Patman G.L., Leathart J.B. et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C>G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol.* — 2014. — Vol. 61. — P. 75—81.
- Liu Y.L., Patman G.L., Leathart J.B. et al. I148M patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene variant and severity of pediatric nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatol.* — 2010. — Vol. 52. — P. 1274—1280.
- Liu Y.L., Reeves H.L., Burt A.D. et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Nat. Commun.* — 2014. — Vol. 5. — P. 4309.
- Lombardi R., Pisano J., Fargion S. Role of serum uric acid and ferritin in the development and progression of NAFLD // *Int. J. Mol. Sci.* — 2016. — Vol. 17. — P. 548.
- Mikako Obika, Hirofumi Noguchi. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease // *Exp. Diab. Res.* — 2012. — Vol. 2012. — Article ID 145754. doi:10.1155/2012/145754.
- Petta S., Amato M., Cabibi D. et al. Visceral adiposity index is associated with histological findings and high viral load in patients with chronic hepatitis C due to genotype 1 // *Hepatol.* — 2010. — Vol. 52, N 5. — P. 1543—1552.
- Povero D., Eguchi A., Hongying Li. et al. Circulating extracellular vesicles with specific proteome and liver MicroRNAs are potential biomarkers for liver injury in experimental fatty liver disease. — <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113651>.
- Renelus B., Foster T. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease // *Clin Liver Disease.* — 2016. — Vol. 7, N 3. — P. 45—47.
- Smith B.W., Adams L.A. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 7. — P. 456—465.
- Tarantino G., Conca P., Pasanisi F. et al. Could inflammatory markers help diagnose nonalcoholic steatohepatitis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 21. — P. 504—511.
- Townsend S.A., Newsome P.N. Mistakes in nonalcoholic fatty liver disease and how to avoid them // *UEG Education.* — 2017. — Vol. 17. — P. 39—41.
- Tsutsui M., Tanaka N., Kawakubo M. et al. Serum fragmented cytokeratin 18 levels reflect the histologic activity score of nonalcoholic fatty liver disease more accurately than serum alanine aminotransferase levels // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 44. — P. 440—447.
- Valenti L., Alisi A., Galmozzi E., Bartuli A. et al. I148M patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene variant and severity of pediatric nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatol.* — 2010. — Vol. 52. — P. 1274—1280.
- Valenti L., Al-Serri A., Daly A.K. et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatol.* — 2010. — Vol. 51. — P. 1209—1217.

Г. Д. Фадеєнко, І. Е. Кушнір, Я. В. Нікіфорова

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

Діагностика неалкогольної жирової хвороби печінки: можливості і перспективи

Висвітлено інвазивні та неінвазивні методи діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки. Біопсія печінки — єдиний точний метод, який дає змогу диференціювати пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом чи без нього, а також встановити наявність фіброзу, що має важливе значення для визначення тактики ведення та моніторингу пацієнтів. Розглянуто шкали і запатентовані панелі, за допомогою яких можна прогнозувати тяжкість фіброзу. Одним з основних маркерів апоптозу гепатоцитів, визначення якого передбачено багатьма неінвазивними панелями для діагностики неалкогольного стеатогепатиту, є вміст цитокератину-18 у плазмі крові. Неінвазивні методи візуалізації, такі як еластографія на основі ультразвуку (Фіброскан) та магнітного резонансу, — досить точні доступні дослідження для визначення тяжкості фіброзу, однак жоден з них не може замінити біопсію печінки. Пошук нових неінвазивних маркерів неалкогольної жирової хвороби печінки триває.

Ключові слова: діагностика, НАЖХП, НАСГ, фіброз, фіброгенез, неінвазивні маркери.

G. D. Fadiencko, I. E. Kushnir, Y. V. Nikiforova

SI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: real opportunities and prospects

The article presents the main invasive and non-invasive methods for diagnosing nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Although liver biopsy is the only accurate method for differentiating patients with nonalcoholic fatty steatohepatitis (NASH) and without it, as well as fibrosis, which is important for determining the tactics of patient management and monitoring, several existing scales and patented panels that also predict the severity of fibrosis. One of the main markers of hepatocyte apoptosis, the definition of which is included in many non-invasive panels for the diagnosis of NASH, is blood plasma cytokeratin -18. Non-invasive imaging techniques, such as ultrasound-based elastography (Fibroscan) and magnetic resonance imaging, are sufficiently accurate studies available to determine the severity of fibrosis in NAFLD, but none of them can replace liver biopsy. The search for the new non-invasive NAFLD markers is ongoing.

Key words: diagnostics, NAFLD, NASH, fibrosis, fibrogenesis, non-invasive markers.

Контактна інформація

Фадеєнко Галина Дмитрівна, д. мед. н., проф.,
директор ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»
61039, м. Харків, просп. Любові Малої, 2а. Тел. (572) 373-90-32

Стаття надійшла до редакції 26 листопада 2017 р.