



Степанов Ю.М., Недзвецька Н.В., Ягмур В.Б., Кленіна І.А., Ошмянська Н.Ю.  
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

## Неінвазивна діагностика фіброзу печінки у хворих із неалкогольною жирОВОЮ хворобою печінки

For cite: *Hastroenterolohiya*. 2017;51:188-95. doi: 10.22141/2308-2097.51.3.2017.112635

**Резюме. Актуальність.** Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — хронічна дифузна патологія печінки, що пов'язана з інсулінорезистентністю та метаболічними порушеннями, серед яких ожиріння, цукровий діабет 2 типу та дисліпідемія. НАЖХП охоплює простий стеатоз, який має доброякісний перебіг, неалкогольний стеатогепатит, що може прогресувати до цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. Морфологічне дослідження печінки залишається золотим стандартом для оцінки ступеня стеатозу, печінкового запалення і фіброзу, однак все більший інтерес останнім часом викликають неінвазивні методи, серед яких оцінка різних індексів, заснованих на сироваткових маркерах. **Мета.** Оцінка показників діагностичної точності сироваткових маркерів та неінвазивних лабораторних індексів у визначенні морфологічних змін печінки у хворих на НАЖХП. **Матеріали та методи.** У дослідження включені 60 пацієнтів із НАЖХП, які проходили обстеження й лікування у відділенні захворювань печінки та підшлункової залози ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Серед досліджених 26 (42,3 %) чоловіків та 34 (56,7 %) жінки, середнім віком (37,1 ± 12,4) та (44,3 ± 7,3) року відповідно. Усім пацієнтам була проведена черезшкірна пункційна трепан-біопсія печінки з подальшим морфологічним дослідженням пунктату; виконано визначення вмісту гіалуронової кислоти, α2-макроглобуліну, аполіпопротеїну А1, фібронектину, гаптоглобіну в сироватці крові, був проведений розрахунок неінвазивних маркерів фіброзу печінки: AAR, APRI, FIB-4. **Результати.** У хворих на НАЖХП встановлено високу діагностичну точність сироваткових маркерів фіброзу як при розмежуванні різних стадій фіброзу, так і при виключенні саме наявності фіброзу. **Висновки.** Визначення сироваткових маркерів має значення для вирішення питання про необхідність медикаментозного лікування та його тактику, а відповідність неінвазивних маркерів золотому стандарту — морфологічному дослідженню дозволяє уникати біопсії печінки як методу з потенційно можливими ускладненнями внаслідок своєї інвазивності. **Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки; фіброз печінки; біопсія печінки; неінвазивні методи діагностики

### Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) охоплює спектр захворювань, тісно пов'язаних із метаболічними факторами ризику. Іншими словами, вона є печінковим проявом метаболічного синдрому. НАЖХП включає стеатоз, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) з цирозом або без нього та гепатоцелюлярну карциному за відсутності зловживання алкоголем, що визначається як добове споживання алкоголю в перерахунок на чистий спирт більше ніж 30 г для чоловіків та більше ніж 20 г для жінок [1]. Стеатоз печінки має сприятливий клінічний перебіг, оскільки запальне пошкодження печінки не розвивається. Необхідно

розрізнити цю форму НАЖХП, що пов'язана зі сприятливим довгостроковим прогнозом, і НАСГ, для якого характерно прогресування: приблизно у 20 % пацієнтів із НАСГ розвиваються криптогенний цироз і гепатоцелюлярна карцинома [2].

Актуальність проблеми полягає в тому, що НАЖХП є найбільш поширеним захворюванням печінки в західних країнах; патологія охоплює 17–46 % дорослого населення з відмінностями залежно від методу діагностики, віку, статі та етнічної приналежності [1]. За даними УЗД, поширеність НАЖХП серед дорослого населення в цілому становить приблизно 25–30 % у Європі і Сполучених Штатах Америки. Найвища

поширеність захворювання спостерігається в країнах Південної Америки і Близького Сходу, а найнижча — в Африці [3]. Інвертована U-подібна крива описує поширеність НАЖХП як функцію збільшення віку, що дозволяє припустити, що молоді й літні люди відносно більш захищені від НАЖХП [4]. Коефіцієнти захворюваності на НАЖХП оцінювалися між 52/1000 людино-років в Азії і 28/1000 людино-років в Ізраїлі [5]. Показники захворюваності на НАЖХП у Сполучених Штатах Америки, що засновані на визначенні рівня трансаміназ та даних сонографії, становили 20–86 на 1000 відповідно, а за даними магнітно-резонансної спектроскопії — 34 на 1000 людино-років [6]. Разом із цим дуже мало відомо про показники захворюваності на НАЖХП у Європі. У новаторському дослідженні в північній Італії на вибірці жінок, яким проводили гістеректомію, було встановлено, що захворюваність на НАЖХП становила приблизно 2/1000 людино-років [7]. Крім метаболічних предикторів та віку, на захворюваність НАЖХП впливає також стать та гормональний фон пацієнтів [8]. За даними більшості опублікованих досліджень, у чоловіків більш високий ризик розвитку НАЖХП, ніж у жінок [3], але після менопаузи через дефіцит естрогенів їх шанси дорівнюють [4].

Патогенез НАЖХП, і особливо НАСГ, повністю не вивчений. Однак було запропоновано кілька механізмів для пояснення пошкодження печінки, пов'язаного з метаболічним синдромом [9]. Вважається, що центральну роль у розвитку хвороби відіграє інсулінорезистентність. Вона є основною особливістю метаболічного синдрому, який, крім неї, включає ожиріння, гіпертонію, діабет та дисліпідемію [10]. У даний час НАЖХП розглядається як печінковий прояв метаболічного синдрому [11, 12]. Хоча надмірна вага й ожиріння наявні в більшості пацієнтів, у рідкісних випадках стеатогепатит може виникати навіть у пацієнтів із нормальною масою тіла [13]. Інсулінорезистентність сприяє порушенням ліпідного обміну, збільшенню надходження вільних жирних кислот у печінку, порушенню їх β-окислення в мітохондріях, збільшенню ліпогенезу *de novo*, що призводить до накопичення жиру в паренхімі [14]. Перевантаження печінки ліпідами ініціює множинні патологічні шляхи, включаючи активізацію перекисного окислення ліпідів, утворення активних форм кисню, оксидативний стрес і продукцію прозапальних цитокінів. Насправді, оксидативний стрес є пусковим механізмом для перекисного окислення ліпідів у гепатоцитах, із подальшою секрецією прозапальних цитокінів та активацією фіброзуючих зірчастих клітин, які є основними медіаторами фіброзу печінки. Прозапальні цитокіни, зокрема фактор некрозу пухлин α (TNF-α), інтерлейкіни-2, -6, збільшуються у пацієнтів із НАЖХП і відіграють центральну роль у пошкодженні печінки і прогресуванні захворювання від простого стеатозу до стеатогепатиту і фіброзу печінки шляхом активації як клітин Купфера, так і зірчастих клітин [9, 15].

Інша концепція патогенезу включає роль специфічних цитокінів — адипокінів, що секретуються жиросою

тканиною, відомою як біла жирова тканина (white adipose tissue — WAT) та пов'язаною з вісцеральним ожирінням. WAT відповідає за секрецію декількох адипокінів та цитокінів, серед яких адипонектин, лептин, TNF-α і інтерлейкін-6 (IL-6), які беруть участь в інтенсифікації запального процесу в печінці [16].

Сучасна діагностика НАЖХП складається із всього спектра патології — простого стеатозу, стеатогепатиту, наявності різних ступенів фіброзу та цирозу.

Найбільш поширеним методом візуалізації, що використовується для діагностики НАЖХП, є ультрасонографія (УЗД). УЗД — це діагностичний захід першої лінії, що дозволяє оцінити наявність стеатозу. Чутливість методу коливається від 60 до 94 % [17] та залежить від ступеня стеатозу. Так, мінімальне значення цього показника при вмісту жиру в печінці менше за 30 % [18] та при морбідному ожирінні, тобто за умов, коли проведення сонографічного дослідження ускладнене [19]. Іншою проблемою є неможливість сонографічної ідентифікації запальних змін у печінці та диференціації простого стеатозу від стеатогепатиту. Також складно відрізнити стеатоз від фіброзу печінки, тому що вони мають схожу картину при УЗД. Але перевагами методу є низька вартість, загальнодоступність та легкість у проведенні, що дозволяє використовувати його для скринінгу та моніторингу НАЖХП. Специфічність методу у виявленні жирової інфільтрації печінки досить висока — близько 90 % [17].

Іншими альтернативами є комп'ютерна томографія (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ), але їх використання обмежене високою вартістю та наявністю тільки в лікувальних закладах високого рівня. Порівняно з УЗД сканування КТ та МРТ є кращими за наявності вогнищового відкладення жиру [17], в інших випадках УЗД є більш чутливим у діагностиці НАЖХП [17, 20]. Багатообіцяючим методом вважається магнітно-резонансна спектроскопія (MRS), що виміряє вміст протонної фракції жиру та рівень тригліцеридів (ТГ) у печінці, починаючи з 5 %, але цей метод використовується більше в рамках наукових досліджень [21, 22].

В останнє десятиліття інтенсивного розвитку зазнали неінвазивні та малоінвазивні методи визначення ступеня стеатозу, активності запального процесу та фіброзу печінки при НАЖХП. Серед них оцінка різних сироваткових маркерів [23, 24] та розрахункових індексів, серед яких відношення активності аспартат-амінотрансферази (АСТ) до числа тромбоцитів (APRI), відношення аспартат-амінотрансферази до аланінамінотрансферази — АЛТ (AAR), комерційні інтегральні показники — NAFLD fibrosis score (NFS), fibrosis 4 calculator (FIB-4) [25]. Наприклад, так званий коефіцієнт де Рітиса, або співвідношення АСТ і АЛТ, є предиктором тяжкості захворювання печінки, а його збільшення свідчить на користь цирозу або вираженого фіброзу [26]. Але треба зазначити, що більшість пацієнтів (приблизно 80 %) мають нормальні функціональні тести печінки та лише у невеликої частини є помірне підвищення амінотрансфераз [27], і не завжди печінкові ензими відображають наявність гістологічного

запалення та стадію хвороби. Так, Frascanzani et al. вивчили 455 пацієнтів із НАЖХП, розділених на дві групи залежно від рівня АЛТ у сироватці. Вони порівняли клінічні і гістологічні характеристики пацієнтів із збільшенням сироваткової АЛТ та без нього. НАСГ був діагностований у 62 і 74 % пацієнтів із нормальним та підвищеним рівнем АЛТ відповідно за відсутності істотних відмінностей у стадії фіброзу між двома групами [28].

Крім того, кількість ліпідів, що накопичуються в печінці, не можна оцінити за допомогою функціональних тестів. Однак ступінь інфільтрації печінки жиром може бути діагностований із використанням різних методів візуалізації.

Жоден цей метод не дає можливості відрізнити простий стеатоз від стеатогепатиту. Біопсія печінки залишається золотим стандартом для діагностики стадії НАЖХП. Це єдиний метод, що надійно відрізняє НАЖХП від НАСГ, визначає тяжкість ураження печінки, стадію запалення і фіброзу [19, 29]. Крім того, морфологічне дослідження дозволяє лікарю виключити інші причини патології печінки, особливо в разі значного її пошкодження, коли використання лише сонографічного методу недостатньо.

Гістологічна картина НАЖХП може відображатись:

- а) простим стеатозом;
- б) стеатозом із вогнищевим або порталним запаленням без балонування;
- в) стеатозом із балонною дистрофією гепатоцитів, але без запалення.

Діагноз НАСГ вимагає одночасної наявності усіх трьох компонентів: стеатозу, балонної дистрофії ге-

патоцитів та часточкового запалення [30–32]. Інші гістологічні ознаки: порталне запалення, перисинусоїдальний фіброз, апоптоз, поліморфні інфільтрати, тільця Меллорі, вакуолізовані ядра, збільшені мітохондрії — також можуть виявлятися при НАСГ, але вони не є необхідними для його діагностики. Для більшої точності, а також уніфікації морфологічної діагностики НАЖХП було розроблено декілька шкал, серед яких NAS, Brut score, SAF тощо.

Найбільш часто використовують систему, що запропонована Е.М. Brunt у 1999 р. та модифікована у 2002 році (табл. 1, 2) [33].

Широкому використанню золотого стандарту заважає інвазивність методу, небезпека розвитку ускладнень та неможливість його використання як скринінгу й динамічного спостереження за хворими.

**Метою** нашого дослідження було провести оцінку діагностичної точності сироваткових маркерів та лабораторних індексів для визначення морфологічних змін печінки у хворих на НАЖХП.

## Матеріали та методи

У дослідження увійшли пацієнти з НАЖХП, які проходили обстеження та лікування у відділенні захворювань печінки та підшлункової залози ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Пацієнти з іншою патологією печінки, а саме вірусними, лікарськими, автоімунними та алкогольними гепатитами, з дослідження виключалися.

Діагноз ґрунтувався на морфологічному дослідженні тканин печінки, отриманих за допомогою черезшкірної пункційної трепан-біопсії печінки (ЧПТБП).

**Таблиця 1 — Оцінка стеатозу печінки та гістологічної активності НАЖХП за Е.М. Brunt 1999 р., у модифікації 2002 р.**

Ступінь активності	Ступінь стеатозу	Балонна дистрофія	Запалення
I — м'який	< 33 %, великокраплинний	Мінімальна, у 3 зоні ацинуса	Лобулярне — розсіяна або мінімальна інфільтрація поліморфноядерними лейкоцитами (ПЯЛ) і мононуклеарами; порталне — відсутнє або мінімальне
II — помірний	33–66 %, великокраплинний, дрібнокраплинний	Помірна, у 3 зоні ацинуса	Лобулярне — помірна інфільтрація ПЯЛ і мононуклеарами (може не поєднуватися з балонною дистрофією або перицелюлярним фіброзом); порталне — відсутнє або м'яке (помірне)
III — тяжкий	> 66 %, 3 зона або панацинарно, великокраплинний, дрібнокраплинний	Домінує у 3 зоні ацинуса, представлена панацинарно	Лобулярне — виражена дифузна інфільтрація ПЯЛ і мононуклеарами (максимально виражено в 3 зоні ацинуса, поряд із балонною дистрофією або перисинусоїдальним фіброзом); порталне — м'яке (помірне)

**Таблиця 2 — Оцінка фіброзу печінки у хворих із НАЖХП за Е.М. Brunt 1999 р., у модифікації 2002 р.**

Стадія фіброзу	Гістологічні зміни
I	Перисинусоїдальний/перицелюлярний фіброз у 3 зоні ацинуса, вогнищевий/поширений
II	I стадія + вогнищевий/поширений перипортальний фіброз
III	Утворення портоцентральних септ
IV	Циротична трансформація (утворення несправжніх часточок)

Одноразово в кожного пацієнта були взяті 3 біоптати з різних зон печінки (V, VII сегменти). ЧПТБП виконували під безперервним УЗ-контролем під місцевою анестезією голкою 16 G. Опис морфологічних змін проводився за шкалою Brunt.

Усім хворим виконувалось УЗД органів черевної порожнини, проводилися стандартні біохімічні дослідження та визначення в сироватці крові гіалуринової кислоти,  $\alpha 2$ -макроглобуліну, аполіпопротеїну А1, фібронектину, гаптоглобіну.

Для кожного пацієнта було визначено співвідношення АСТ/АЛТ (AAR). Індекси APRI та FIB-4 розраховувались так:

$$APRI = ACT (Од/л) \times 100 / \text{верхня границя норми } ACT (Од/л) \times \text{тромбоцити } (Г/л);$$

$$FIB-4 = \text{вік (роки)} \times ACT (Од/л) / \text{тромбоцити } (Г/л) \times \sqrt{АЛТ (Од/л)}.$$

Статистичний аналіз проводився за допомогою прикладних програм Statistica for Windows 6.0. Оскільки більшість даних мали нормальний розподіл, використовувалися показники параметричної статистики — середнє (M) і стандартне відхилення (SD). Для виявлення взаємозв'язків між різними значеннями до-

Таблиця 3 — Антропометричні дані пацієнтів

Стать	Вага, кг	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>
Чоловіки	91,4 ± 12,9	28,2 ± 3,6
Жінки	84,4 ± 12,7	29,0 ± 4,5

сліджуваних показників застосовувався кореляційний аналіз. Для визначення значущості відмінностей між інтегральними показниками фіброзу AAR, APRI і FIB-4 та сироватковими маркерами відповідно до стадії фіброзу використовували t-критерій Стьюдента. Різниця вважалася вірогідною при  $p < 0,05$ . Для кореляційного аналізу використовували метод Спірмена.

### Результати

Обстежені 60 хворих із НАЖХП, серед яких 26 (42,3 %) чоловіків та 34 (56,7 %) жінки, середній вік обстежених становив (37,1 ± 12,4) та (44,3 ± 7,3) року відповідно. Антропометричні дані пацієнтів наведені в табл. 3.

При морфологічному дослідженні встановлено відсутність фіброзу у 24 (40 %), слабкий фіброз (F1) мав місце у 23 (38,3 %), помірний (F2) — у 5 (8,3 %), виражений (F3) — у 4 (6,7 %), цироз (F4) виявлявся у 4 (6,7 %) хворих. Відповідно до стадії фіброзу хворі були розподілені на п'ять груп.

Таблиця 4 — Результати морфологічного дослідження

Кількість пацієнтів	Ступінь стеатозу (S)			Ступінь активності (A)			
	1	2	3	0	1	2	3
N	17	25	18	8	26	23	3
%	28,3	41,7	30	13,3	43,3	38,3	5

Таблиця 5 — Рівні трансаміназ залежно від стадії фіброзу

Показники	Група				
	I (n = 24)	II (n = 23)	III (n = 5)	IV (n = 4)	V (n = 4)
АЛТ (Од/л)	67,7 ± 77,5	54,8 ± 35,1	109,2 ± 111,1	94,9 ± 65,4	66,8 ± 52,1
АСТ (Од/л)	42,7 ± 47,8	35,3 ± 16,2	53,0 ± 36,9	56,0 ± 13,0*	90,7 ± 76,1**

Примітки: \* —  $p < 0,05$  — вірогідність розбіжностей між показниками II та IV груп; \*\* —  $p < 0,05$  — вірогідність розбіжностей між показниками II та V груп.

Таблиця 6 — Чутливість неінвазивних тестів залежно від стадії фіброзу

Неінвазивні тести	Група				
	I (n = 24)	II (n = 23)	III (n = 5)	IV (n = 4)	V (n = 4)
FIB-4 (результат/чутливість (%))	0,82 ± 0,52*	0,79 ± 0,35**	0,80 ± 0,35	1,05 ± 0,28	1,46 ± 0,66
APRI (результат/чутливість (%))	0,40 ± 0,43	0,32 ± 0,14**	0,45 ± 0,30	0,70 ± 0,34***	0,84 ± 0,53
AAR (результат/чутливість (%))	0,76 ± 0,25*	0,74 ± 0,24**	0,62 ± 0,21	0,74 ± 0,31	1,32 ± 0,65

Примітки: вірогідність розбіжностей між показниками: \* —  $p < 0,05$  — I та V групи; \*\* —  $p < 0,005$  — II та V групи; \*\*\* —  $p < 0,005$  — IV та V групи.

Дані щодо ступеня активності та стеатозу наведені в табл. 4.

За результатами дослідження печінкових трансаміназ (табл. 5) не виявлено кореляції зі ступенем фіброзу та біохімічної активності, вірогідні відмінності спостерігались між II і IV та II і V групами.

Специфічність неінвазивних методів виявилася досить високою: для APRI, AAR — 87,5 % та 95,8 % — для FIB-4. Але чутливість цих тестів була недостатньою навіть при вираженому фіброзі.

Дані тестів залежно від стадії фіброзу, а також вірогідність відмінностей показників між групами наведені в табл. 6.

Кореляційний аналіз виявив слабкий позитивний зв'язок між ступенем фіброзу та FIB-4 і APRI ( $r = 0,26$  і  $0,27$  при  $p < 0,05$  для Spearman кореляції відповідно).

Аналіз отриманих даних сироваткових маркерів фіброзу виявив вірогідні відмінності між кожною з груп за показником  $\alpha 2$ -макроглобуліну, для фібрoneктину вірогідна різниця виявлена між групою з відсутнім (група I), мінімальним (група II) фіброзом та іншими групами. Показники гіалуронової кислоти відрізнялися при відсутності фіброзу (група I) з групами з фіброзом від F1 до F4 (групи II–V) з  $p < 0,05$  та між групою

з мінімальним (група II) та вираженим (групи IV, V) фіброзом ( $p < 0,05$ ). Для гаптоглобіну вірогідність відмінностей визначалася лише між групою з вираженим фіброзом (група V) та іншими групами. Рівень аполіпропротеїну A1 вірогідно відрізнявся між групою з відсутнім (група I), мінімальним (група II) фіброзом та групами з помірним (група III) та вираженим (групи IV, V) фіброзом (рис. 1–5).

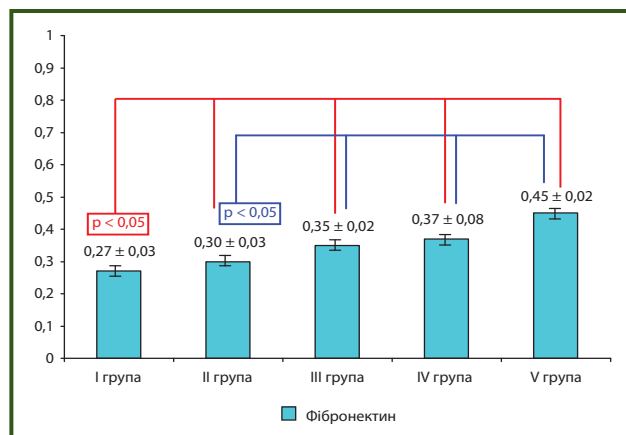


Рисунок 3 — Показники фібрoneктину залежно від стадії фіброзу

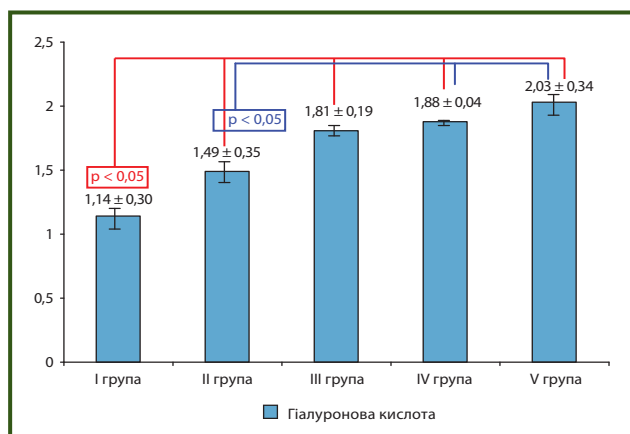


Рисунок 1 — Показники гіалуронової кислоти залежно від стадії фіброзу

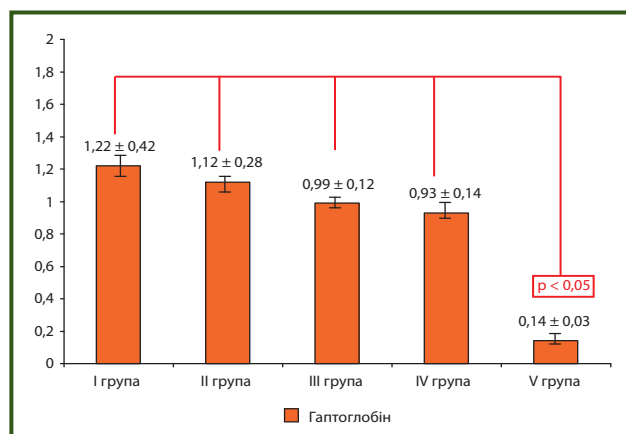


Рисунок 4 — Показники гаптоглобіну залежно від стадії фіброзу

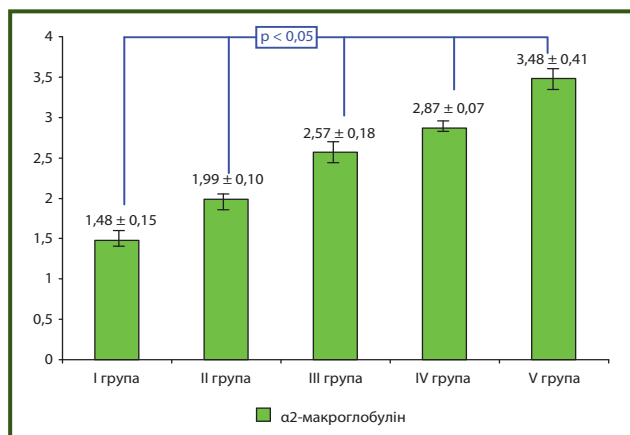


Рисунок 2 — Показники  $\alpha 2$ -макроглобуліну залежно від стадії фіброзу

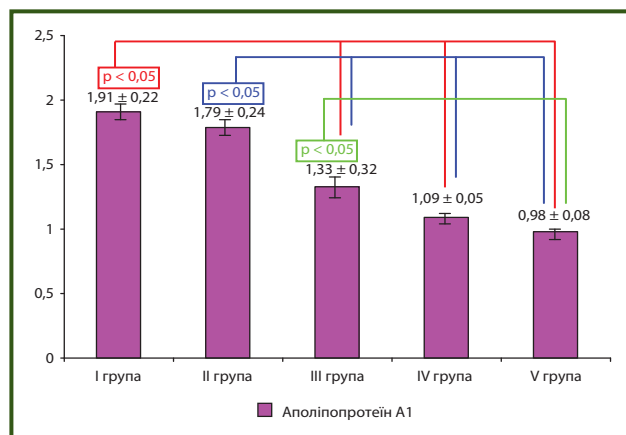


Рисунок 5 — Показники аполіпропротеїну A1 залежно від стадії фіброзу

**Таблиця 7 — Коефіцієнти кореляції між стадією фіброзу, ступенем активності та сироватковими маркерами**

Сироваткові маркери фіброзу	Стадія фіброзу	Ступінь активності
	Коефіцієнт кореляції	Коефіцієнт кореляції
Гіалуронова кислота	0,72*	0,54*
Аполіпопротеїн А1	-0,61*	-0,56*
Альфа-2-макроглобулін	0,93*	0,67*
Гаптоглобін	-0,35*	-0,33*
Фібронектин	0,71*	0,55*

**Примітка.** \* —  $p < 0,05$ .

Кореляційний аналіз показав сильний прямий зв'язок між стадією фіброзу та рівнем гіалуронової кислоти,  $\alpha$ 2-макроглобуліну і фібронектину ( $r = 0,72, 0,93$  та  $0,71$  при  $p < 0,05$  для Spearman кореляції відповідно). Між показниками аполіпопротеїну А1, гаптоглобіну та стадією фіброзу виявлений зворотній зв'язок помірної сили ( $r = -0,61$  і  $-0,35$  при  $p < 0,05$  для Spearman кореляції відповідно). Між ступенем активності запального процесу визначено прямий зв'язок помірної сили для показників гіалуронової кислоти,  $\alpha$ 2-макроглобуліну і фібронектину ( $r = 0,54, 0,67$  та  $0,55$  при  $p < 0,05$  для Spearman кореляції відповідно) і зворотній помірний зв'язок для аполіпопротеїну А1 та гаптоглобіну ( $r = -0,56$  і  $-0,33$  при  $p < 0,05$  для Spearman кореляції відповідно). Дані щодо цих показників наведені у табл. 7.

## Обговорення

За результатами нашого дослідження, найбільш чутливим із розрахункових індексів виявився APRI, але його чутливість була достатньою тільки при розвинутому фіброзі (F3–4). Ці дані збігаються з іноземними дослідженнями.

Так, F.C. Kruger, C.R. Daniels, M. Kidd із колегами порівнювали чутливість і специфічність APRI з NFS і співвідношенням АЛТ/АСТ. Проведений аналіз показав, що для діагностики вираженого фіброзу APRI був більш точним, ніж NFS і АЛТ/АСТ. Показники NFS при стеатогепатиті були вірогідно нижче в групі з вираженим фіброзом. Позитивна прогностична цінність становила для APRI 54 %, тоді як для NFS — 34 %. Негативна прогностична цінність була 93 % для APRI і 94 % — для NFS [34].

Китайськими вченими Q. Li, C. Lu, W. Li було досліджено 131 пацієнта, серед яких 41 (31,3 %), 20 (15,3 %) і 10 (7,6 %) були віднесені до тих, хто має помірний фіброз, тяжкий фіброз і цироз відповідно. Було встановлено найбільшу точність APRI при важкому фіброзі (AUROC 0,77) та цирозі печінки (AUROC 0,86) [35].

Результати нашого дослідження сироваткових маркерів фіброзу печінки показали їх високу кореляцію зі стадією фіброзу та ступенем активності запалення. Використання комбінації цих показників може значно покращити діагностику НАЖХП. Так, за даними індійських вчених A. Shukla, S. Kapileswar, N. Gogtay із колегами було встановлено високу кореляцію комбінації кількості тромбоцитів, гамма-глутамілтранспептидази та аполіпопротеїну А з відсутністю фіброзу печінки у пацієнтів із НАЖХП (негативне прогностичне значення — 94,3 %) [23].

У дослідженні Sakugawa зі співавторами за допомогою рівня гіалуронової кислоти було можливо вірогідно розрізнити початковий (F0–2) та виражений фіброз (F3–4) (AUC = 0,97) [36]. Kaneda et al. виявили, що гіалуронова кислота була незалежним прогностичним фактором важкого фіброзу (F3–F4) (AUC = 0,97) [37].

## Висновки

Таким чином, результати проведеного дослідження вказують на високу діагностичну точність комбінації сироваткових маркерів для діагностики як наявності фіброзу, так і його стадії в пацієнтів із НАЖХП. Малоінвазивність, доступність та можливість повторного використання цих маркерів дозволить визначати більш ефективну тактику лікування та скринінг динаміки стану цієї категорії хворих.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

- Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med.* 2000 Jan 18;132(2):112-7. PMID: 10644271.
- Powell EE, Jonsson JR, Clouston AD. Dangerous liaisons: the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med.* 2005 Nov 15;143(10):753-4. PMID: 16287799.
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Aug;34(3):274-85. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.
- Turola E, Petta S, Vanni E, et al. Ovarian senescence increases liver fibrosis in humans and zebrafish with steatosis. *Dis Model Mech.* 2015 Sep 1;8(9):1037-46. doi: 10.1242/dmm.019950.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016 Jul;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431.
- Marchesini G, Mazzotti A. NAFLD incidence and remission: only a matter of weight gain and weight loss? *J Hepatol.* 2015 Jan;62(1):15-7. doi: 10.1016/j.jhep.2014.10.023.
- Bruno S, Maisonneuve P, Castellana P, et al. Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: prospective study of 5408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial. *BMJ.* 2005 Apr 23;330(7497):932. doi: 10.1136/bmj.38391.663287.E0.

8. Lonardo A, Trande P. Are there any sex differences in fat-liver? A study of glucose metabolism and body fat distribution. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000 Jul;15(7):775-82. PMID: 10937684.
9. Carter-Kent C, Zein NN, Feldstein AE. Cytokines in the pathogenesis of fatty liver and disease progression to steatohepatitis: implications for treatment. *Am J Gastroenterol.* 2008 Apr;103(4):1036-42. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01709.x.
10. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med.* 1999 Nov;107(5):450-5. PMID: 10569299.
11. Younossi ZM. Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Jul;28(1):2-12. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03710.x.
12. Tarantino G. Should nonalcoholic fatty liver disease be regarded as a hepatic illness only? *World J Gastroenterol.* 2007 Sep 21;13(35):4669-72. doi: 10.3748/wjg.v13.i35.4669.
13. Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002 Nov;123(5):1705-25. PMID: 12404245.
14. Edmison J, McCullough AJ. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clin Liver Dis.* 2007 Feb;11(1):75-104, ix. doi: 10.1016/j.cld.2007.02.011.
15. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2000 Nov 16;343(20):1467-76. doi: 10.1056/NEJM200011163432007.
16. Abenavoli L, Peta V. Role of adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Rev Recent Clin Trials.* 2014;9(3):134-40. PMID: 25514909.
17. Sanyal AJ, American Gastroenterological Association. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002 Nov;123(5):1705-25. PMID: 12404245.
18. Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002 Dec;8(12):1114-22. doi: 10.1053/jlts.2002.36740.
19. Rifai K, Cornberg J, Mederacke I, et al. Clinical feasibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI). *Dig Liver Dis.* 2011 Jun;43(6):491-7. doi: 10.1016/j.dld.2011.02.011.
20. Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci.* 2010 Mar;55(3):560-78. doi: 10.1007/s10620-009-1081-0.
21. Bril F, Barb D, Portillo-Sanchez P, et al. Metabolic and histological implications of intrahepatic triglyceride content in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2017 Apr;65(4):1132-44. doi: 10.1002/hep.28985.
22. Di Martino M, Pacifico L, Bezzi M, et al. Comparison of magnetic resonance spectroscopy, proton density fat fraction and histological analysis in the quantification of liver steatosis in children and adolescents. *World J Gastroenterol.* 2016 Oct 21;22(39):8812-9. doi: 10.3748/wjg.v22.i39.8812.
23. Shukla A, Kapileswar S, Gogtay N, et al. Simple biochemical parameters and a novel score correlate with absence of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Indian J Gastroenterol.* 2015 Jul;34(4):281-5. doi: 10.1007/s12664-015-0580-5.
24. Rossi E, Adams LA, Ching HL, Bulsara M, MacQuillan GC, Jeffrey GP. High biological variation of serum hyaluronic acid and Hepascore, a biochemical marker model for the prediction of liver fibrosis. *Clin Chem Lab Med.* 2013 May;51(5):1107-14. doi: 10.1515/cclm-2012-0584.
25. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016 Jun;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
26. Oh MK, Winn J, Poordad F. Review article: diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Sep 1;28(5):503-22. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03752.x.
27. Adams LA, Angulo P. Role of liver biopsy and serum markers of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2007 Feb;11(1):25-35, viii. doi: 10.1016/j.cld.2007.02.004.
28. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology.* 2008 Sep;48(3):792-8. doi: 10.1002/hep.22429.
29. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American association for the study of liver diseases, American college of gastroenterology, and the American gastroenterological association. *Hepatology.* 2012 Jun;55(6):2005-23. doi: 10.1002/hep.25762.
30. Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. *Annu Rev Pathol.* 2010;5:145-71. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102132.
31. Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 Apr;7(4):195-203. doi: 10.1038/nrgastro.2010.21.
32. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: inter protocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology.* 2011 Jun;53(6):1874-82. doi: 10.1002/hep.24268.
33. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol.* 1999 Sep;94(9):2467-74. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x.
34. Kruger FC, Daniels CR, Kidd M, et al. APRI: a simple bedside marker for advanced fibrosis that can avoid liver biopsy in patients with NAFLD/NASH. *S Afr Med J.* 2011 Jun 27;101(7):477-80. PMID: 21920102.
35. Li Q, Lu C, Li W, Huang Y, Chen L. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio for non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B and non-alcoholic fatty liver disease. *Oncotarget.* 2017 Apr 25;8(17):28641-9. doi: 10.18632/oncotarget.16162.
36. Shukla A, Kapileswar S, Gogtay N, et al. Simple biochemical parameters and a novel score correlate with absence of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Indian J Gastroenterol.* 2015 Jul;34(4):281-5. doi: 10.1007/s12664-015-0580-5.
37. Sakugawa H, Nakayoshi T, Kobashigawa K, et al. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2005 Jan 14; 11(2): 255-9. doi: 10.3748/wjg.v11.i2.255.
38. Kaneda H, Hashimoto E, Yatsui S, Tokushige K, Shiratori K. Hyaluronic acid levels can predict severe fibrosis and platelet counts can predict cirrhosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Sep;21(9):1459-65. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04447.x.

Степанов Ю.М., Недзвецкая Н.В., Ягмур В.Б., Кленина И.А., Ошмянская Н.Ю.  
 ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр, Украина

### Неинвазивная диагностика фиброза печени у больных с неалкогольной жировой болезнью печени

**Резюме. Актуальность.** Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает в себя спектр заболеваний, связанных с инсулинорезистентностью и метаболическими нарушениями, таких как ожирение, сахарный диабет 2 типа и дислипидемия. НАЖБП охватывает простой стеатоз, который имеет доброкачественное течение, неалкогольный стеатогепатит, который может прогрессировать до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Биопсия печени остается золотым стандартом для оценки степени стеатоза, печеночного воспаления и фиброза; однако все больший интерес в последнее время вызывают неинвазивные методы исследования, среди которых оценка различных индексов, основанных на сывороточных маркерах. **Цель.** Оценка сывороточных маркеров и неинвазивных лабораторных индексов в определении морфологических изменений печени у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты с НАЖБП, которые проходили обследование и лечение в отделении заболеваний печени и поджелудочной железы ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины». Обследовано 60 больных с НАЖБП, среди которых 26 (42,3 %) мужчин и 34 (56,7 %)

женщины, средний возраст обследованных составил  $(37,1 \pm 12,4)$  и  $(44,3 \pm 7,25)$  года соответственно. Всем пациентам были выполнены исследование в сыворотке крови гиалуроновой кислоты,  $\alpha 2$ -макроглобулина, аполипопротеина А1, фибронектина, гаптоглобина, расчет неинвазивных маркеров фиброза печени AAR, APRI, FIB-4, проведена чрескожная пункционная трепан-биопсия печени с последующим морфологическим исследованием ее тканей. **Результаты.** У больных НАЖБП установлена высокая диагностическая точность сывороточных маркеров фиброза как при разграничении различных стадий фиброза, так и при исключении именно наличия фиброза. **Выводы.** Определение сывороточных маркеров имеет значение для решения вопроса о необходимости медикаментозного лечения и его тактики, а соответствие неинвазивных маркеров золотому стандарту — морфологическому исследованию позволяет избежать биопсии печени как метода с потенциально возможными осложнениями вследствие своей инвазивности.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени; фиброз печени; биопсия печени; неинвазивные методы диагностики

Yu.M. Stepanov, N.V. Nedzvetskaya, V.B. Yagmur, I.A. Klenina, N.Yu. Oshmyanskaya  
 State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

### Noninvasive diagnosis of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease

**Abstract. Background.** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) includes a spectrum of diseases associated with insulin resistance and metabolic disorders, such as obesity, type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia. NAFLD includes simple steatosis, which has a benign course, nonalcoholic steatohepatitis, which can progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Liver biopsy is the gold standard for assessing the degree of steatosis, liver inflammation and fibrosis; however, a growing interest in recent years is caused by noninvasive methods, including evaluation of various indices based on serum markers. The purpose of the study was the evaluation of serum markers and noninvasive laboratory indices in identifying morphological changes in the liver of patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Materials and methods.** The study included patients with NAFLD, who underwent examination and treatment in the SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". The study involved 60 patients

with NAFLD, including 26 (43 %) men and 34 (57 %) women, average age of the patients was  $(37.1 \pm 12.4)$  and  $(44.30 \pm 7.25)$  years, respectively. All patients had completed the study of serum hyaluronic acid,  $\alpha 2$ -macroglobulin, apolipoprotein A1, fibronectin, haptoglobin, calculation of noninvasive indices of liver fibrosis: AAR, APRI, FIB-4, percutaneous core needle liver biopsy with subsequent morphological study of tissues. **Results.** In patients with NAFLD, we have established a high diagnostic accuracy of serum markers of fibrosis, both in differentiation of various stages of fibrosis and the exclusion of fibrosis presence. **Conclusions.** Determination of serum markers is important in the choice of treatment, and the correspondence of non-invasive markers to the gold standard — morphological study allows to avoid liver biopsy as a method with potential complications due to its invasiveness.

**Keywords:** nonalcoholic fatty liver disease; liver fibrosis; liver biopsy; noninvasive diagnostic methods