

<https://doi.org/10.17116/profmed20192202182>

Неинвазивные методы выявления прогрессирующего фиброза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

О.М. ДРАПКИНА¹, Р.Н. ШЕПЕЛЬ^{1*}, Э.П. ЯКОВЕНКО², Е.В. ЗЯТЕНКОВА¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

В обзоре представлены основные неинвазивные методы выявления прогрессирующего фиброза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, которые используют с целью установления степени выраженности некрвоспалительных изменений и стадии фиброза печени при данной патологии.

Ключевые слова: НАЖБП, BARD, NFS, HAIR, FIB-4, BAAT, NICE, FLI, APRI, CDS, ELF, Nash Test.

Non-invasive methods for detection of progressive fibrosis in patients with nonalcoholic fat liver disease

O.M. DRAPKINA¹, R.N. SHEPEL¹, E.P. YAKOVENKO², E.V. ZYATENKOVA¹

¹National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia;

²The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

The review presents the main non-invasive methods for detecting progressive fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which are used to determine the degree of expression of necroinflammatory changes and the stage of liver fibrosis in this pathology.

Keywords: NAFLD, BARD, NFS, HAIR, FIB-4, BAAT, NICE, FLI, APRI, CDS, ELF, Nash Test.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — хроническое заболевание, объединяющее спектр клинико-морфологических изменений в печени у лиц, не употребляющих в чрезмерном количестве алкоголь (не более 40 г/сут чистого этанола для мужчин и не более 20 г/сут — для женщин) [1]. НАЖБП включает доброкачественный макроциркулярный стеатоз печени, стеатогепатит, фиброз и цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному. Распространенность НАЖБП даже в развивающихся странах имеет отчетливую тенденцию к росту — эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что частота выявления НАЖБП в США достигает 30%, в странах Ближнего Востока — 32%, в Южной Америке — 30%, в Азии — 27%, в Европе — 24% и в Африке — 13% [2].

В нашей стране, согласно результатам исследования DIREG-1 в 2007 г., распространенность НАЖБП у амбулаторных пациентов составляла 27%, при этом у 80,3% больных диагностирован стеатоз, у 16,8% — стеатогепатит, у 2,9% — цирроз печени [3]. В исследовании DIREG-2, завершившемся в 2015 г., показано, что распространенность НАЖБП достигала уже 37,3%, показав рост на 10% за 7 лет в сравнении с данными DIREG-1, при этом число больных с циррозом печени в исходе НАЖБП увеличилось до 5% [4].

Особенно остро стоит вопрос в отношении распространенности НАЖБП у детей. В связи с «эпидемией ожирения»

распространенность НАЖБП в мире среди лиц в возрасте от 2 до 19 лет после корректировки по возрасту, полу, расовой и этнической принадлежности составляет 9,6%, при этом у лиц с ожирением этот показатель достигает 38% [5].

Безусловно, распространенность НАЖБП недооценена в связи с тем, что диагноз, как правило, требует гистологического подтверждения. Несмотря на то что НАЖБП была описана еще в 1980 г., остается много вопросов в отношении диагностики, профилактики и терапии [6]. Имеются данные, что по меньшей мере 5% населения Земли могут иметь НАЖБП [7]. Поскольку распространенность заболевания растет, остро стоит вопрос о достоверных методах диагностики и лечения.

Биопсия печени: «золотой стандарт» диагностики НАЖБП?

В отечественных и зарубежных рекомендациях указано, что биопсия печени служит «золотым стандартом» диагностики стеатоза и стадии фиброза печени при НАЖБП [1, 8, 9]. В отечественных рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП обозначены показания к пункционной биопсии [1]:

— возраст старше 45 лет и хронический цитоллиз неустановленной этиологии;

— сочетание хронического цитоллиза неустановленной этиологии по крайней мере с двумя проявлениями метаболического синдрома (МС) независимо от возраста;

— невозможность другими методами исключить наличие конкурирующих этиологических факторов и сопутствующих хронических заболеваний печени;

— высокая вероятность наличия стеатогепатита и прогрессирующего фиброза печени;

— подозрение на НАЖБП в сочетании с устойчивым выраженным увеличением содержания железа и сывороточного ферритина на фоне гомозиготной или гетерозиготной мутации С282У в гене *HFE*.

Поскольку распространенность НАЖБП высока, рутинно использовать этот метод не представляется возможным. Прежде всего, биопсия печени — инвазивная процедура, которая сопровождается дискомфортом и болевым синдромом в 30% случаев [9]. Кроме того, крайне важно принимать во внимание редкие, но потенциально опасные осложнения — кровотечения и смерть, которые возникают в 0,3 и 0,01% случаев соответственно [10].

Достаточно часто возникают вопросы о точности результатов биопсии печени. Размер образца, который изымается при пункции печени, составляет от 10 до 30 мм в длину и от 1,2 до 2,0 мм в диаметре (1/50 000 массы печени). Образец анализируемой ткани печени не всегда в полной мере отражает истинную степень воспаления, фиброза или цирроза. Это подтверждают результаты исследований: правильный диагноз при биопсии печени имеет место лишь в 65% случаев анализа биоптата размером 15 мм и в 75% — размером 25 мм [11]. Очевидно, что увеличение размеров исследуемой ткани снижает риск диагностических ошибок, но увеличивает риск осложнений [12]. Вместе с тем важно и место забора образца. Существуют данные, что при анализе биоптата из левой и правой долей печени различия в стадии фиброза встречались в 30% случаев [13]. Более того, при биопсии фиброз при наличии такового не визуализируется в 10—30% случаев [14]. Безусловно, говоря о диагностике НАЖБП путем проведения биопсии, всегда стоит принимать во внимание стаж и практический опыт специалиста/патологоанатома, проводящего гистологический анализ биологического материала.

Диагностика НАЖБП: есть ли альтернатива?

В последнее время большой интерес вызывают альтернативные пути неинвазивной диагностики НАЖБП. Один из вариантов основан на измерении и оценке уровня биомаркеров в сыворотке крови. Ниже представлены наиболее известные к настоящему времени методы выявления НАЖБП и скрининга фиброза печени при данной патологии.

А. Неинвазивные методы скрининга НАЖБП.

1. **Шкала NAIR** (англ. Hypertension, ALT and Insulin Resistance) позволяет прогнозировать НАЖБП у пациентов с морбидным ожирением (индекс массы тела [ИМТ] не менее 35 кг/м²). Метод основан на оценке трех показателей:

- артериальная гипертензия (АГ) — 1 балл;
- аланинаминотрансфераза (АЛТ) более 40 Ед/л — 1 балл;
- индекс резистентности к инсулину более 5,0 — 1 балл.

Наличие минимум двух параметров имеет высокую диагностическую чувствительность (80%) и специфичность (89%) для НАЖБП. Наличие всех трех факторов позволяет говорить о наличии НАЖБП у пациента [15].

2. **Шкала NICE** основана на анализе компонентов МС, уровней аспаратаминотрансферазы (АСТ) и цитокератина-18 [16]. Диагноз МС устанавливался на основе критериев,

разработанных Международной Федерацией по сахарному диабету (СД), при наличии ожирения абдоминального типа (окружность талии — ОТ не менее 94 см у мужчин, не менее 80 см у женщин) и наличии двух факторов из нижеперечисленных и более:

— повышенный уровень триглицеридов — не менее 1,7 ммоль/л;

— пониженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) — менее 1,03 ммоль/л у мужчин и 1,29 ммоль/л у женщин;

— АГ — уровень систолического артериального давления (САД) более 130 мм рт.ст., диастолического (ДАД) — более 85 мм рт.ст.;

— повышенный уровень глюкозы в плазме крови натощак — более 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) или ранее диагностированный СД 2-го типа [17].

Показатель рассчитывают по формуле:
 $5,654 + 3,78E^{-02} \cdot \text{уровень АСТ (Ед/л)} + 2,215E^{-03} \cdot \text{уровень цитокератина-18 (Ед/л)} + 1,825 \cdot (1 - \text{МС есть}; 0 - \text{МС нет}).$

Результат по шкале NICE не менее 5 позволяет достоверно диагностировать НАЖБП у пациентов с ожирением.

3. **Индекс стеатоза печени FLI** (англ. Fatty Liver Index) признан суррогатным маркером НАЖБП и включает оценку уровня триглицеридов (ТГ) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) в плазме крови, ИМТ и ОТ [18]. Формула для расчета индекса включает сложные логарифмические вычисления, поэтому для удобства можно использовать компьютерные калькуляторы (например, <https://www.mdapp.co/fatty-liver-index-fl-i-calculator-356/>).

Значение FLI менее 30 исключает (чувствительность метода 87%), а показатель не менее 60 свидетельствует (специфичность 86%) о наличии стеатоза печени. Кроме того, у больных с МС выявлены корреляции между значением FLI и толщиной эпикардального жира ($r=0,52$; $p=0,0001$), а также показателями ремоделирования миокарда — толщиной задней стенки левого желудочка (ЛЖ) ($r=0,34$; $p=0,004$), толщиной межжелудочковой перегородки ($r=0,28$; $p=0,017$), массой миокарда ЛЖ ($r=0,48$; $p=0,0001$).

4. **Nash Test**, в рамках которого анализируются следующие показатели: возраст, пол, рост, масса тела, уровень ТГ, общего холестерина (ОХС), альфа-2-макроглобулина, аполипопротеина-А1, гаптоглобина, ГГТ, АЛТ, АСТ и общего билирубина в сыворотке крови [19]. При расчете алгоритма, включающего вышеперечисленные показатели, можно говорить об отсутствии неалкогольного стеатогепатита, вероятном присутствии и достоверном стеатогепатите.

Б. Неинвазивные методы скрининга стадии фиброза печени при НАЖБП.

1. **Соотношение АСТ/АЛТ.** Как правило, у пациентов с НАЖБП уровень АЛТ в плазме крови выше, чем АСТ, однако при выраженном фиброзе соотношение АСТ/АЛТ превышает 1. Оценка этого показателя служит простейшей моделью анализа выраженности фиброза. Несмотря на свою простоту, это соотношение имеет хорошую отрицательную прогностическую ценность и может быть использовано для исключения наличия фиброза [20]. Соотношение АСТ/АЛТ используется в ряде многокомпонентных моделей прогнозирования НАЖБП.

2. **Шкала BARD** (англ. BMI, AST/ALT Ratio, and Diabetes Score) включает анализ суммы баллов трех показателей:
 — соотношение АСТ/АЛТ не менее 0,8 — 2 баллов;
 — ИМТ ≥ 28 кг/м² — 1 балл;

— наличие СД 2-го типа — 1 балл.

Количество баллов 0—1 с высокой вероятностью свидетельствует об отсутствии выраженного фиброза печени (прогностическая ценность отрицательного результата 96%) [21—23]. Наличие 2 баллов и более свидетельствует о минимальной (ОШ=17) вероятности III—IV стадии фиброза [22].

3. Шкала NFS (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score). Метод разработан в 2007 г. группой ученых во главе с Р. Angulo и основан на анализе возраста, уровня глюкозы в крови, ИМТ, количества тромбоцитов, уровня альбумина и соотношения АСТ/АЛТ. Расчет проводят по формуле:

$$-1,675 + 0,037 \times \text{возраст (годы)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + 1,13 \times \text{гипергликемия или СД (да=1, нет=0)} + 0,99 \times \text{АСТ/АЛТ} - 0,013 \times \text{тромбоциты} (\cdot 10^9/\text{л}) - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)} [24].$$

Значение индекса менее -1,455 с чувствительностью 90% и специфичностью 60% свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4, тогда как значение более 0,676 (чувствительность 67% и специфичность 97%) указывает на наличие выраженного фиброза печени [25]. Значения в интервале от -1,455 до 0,675 являются неопределенными (так называемая серая зона). Рекомендации по лечению и диагностике НАЖБП под эгидой Американской гастроэнтерологической ассоциации, Американской ассоциации по изучению заболеваний печени и Американской коллегии гастроэнтерологов подтверждают клиническую значимость шкалы NFS для скрининга фиброза среди пациентов с НАЖБП [26]. Основным недостатком этого показателя является то, что большая доля пациентов попадают в «серую зону» и не могут быть классифицированы как имеющие высокую или низкую вероятность фиброза.

4. Индекс FIB-4. Изначально данный показатель использовался для установления стадии фиброза у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, позже анализ данного индекса стали применять и при НАЖБП. При расчете FIB-4 оцениваются возраст, количество тромбоцитов, уровень АЛТ и АСТ [27]:

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{возраст (годы)} \cdot \text{АСТ} \left(\frac{\text{Ед}}{\text{л}}\right)}{\text{тромбоциты} \left(\frac{10^9}{\text{л}}\right) \cdot \sqrt{\text{АЛТ} \left(\frac{\text{Ед}}{\text{л}}\right)}}$$

При значении индекса FIB-4 $\geq 2,67$ с достоверностью 80% можно утверждать о наличии выраженного фиброза, при уровне FIB-4 $\leq 1,30$ с достоверностью 90% — об отсутствии значимого фиброза [21]. Интервал значений индекса FIB-4 от 1,3 до 2,67 попадает в «слепую зону», что не позволяет отнести его к универсальным методам оценки фиброза при НАЖБП.

5. Шкала ВААТ включает анализ четырех компонентов, выраженных в баллах, и позволяет исключить наличие фиброза при НАЖБП:

- ИМТ ≥ 28 кг/м² — 1 балл;
- возраст не моложе 50 лет — 1 балл;
- уровень АЛТ в 2 раза и более превышает верхнюю границу нормы — 1 балл;
- ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл) — 1 балл.

Значение 0—1 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4, не менее 2 — о фиброзе F3 и F4, имеет 100% отрицательное прогностическое значение в отношении септального фиброза или цирроза печени (100% чувствительность и 46% специфичность) [28].

6. Индекс APRI рассчитывается по формуле:

$$\text{APRI} = \text{АСТ (Ед/л)} / (\text{верхний предел нормы АСТ в Ед/л}) \times 100 / \text{тромбоциты} (10^9/\text{л}) [29].$$

Если показатель не более 0,5 — вероятность фиброза печени низка (отрицательное прогностическое значение 83%), если показатель превышает 1,5, с высокой вероятностью можно говорить о фиброзе печени (положительное прогностическое значение 68,4%). Промежуточный результат (от 0,5 до 1,5) соответствует «серой зоне». Достоверность указанного метода не очень высока, но тест позволяет предположить выраженный фиброз печени и цирроз, не прибегая к биопсии печени.

7. Шкала CDS (англ.: cirrhosis discriminant score) анализирует уровень тромбоцитов в крови, отношение АЛТ/АСТ и показатель свертываемости крови (МНО), значения полученных показателей выражаются в баллах [30]:

— уровень тромбоцитов более $340 \cdot 10^9/\text{л}$ — 0 баллов; $280-339 \cdot 10^9/\text{л}$ — 1 балл; $220-279 \cdot 10^9/\text{л}$ — 2 балла; $160-219 \cdot 10^9/\text{л}$ — 3 балла; $100-159 \cdot 10^9/\text{л}$ — 4 балла; $40-99 \cdot 10^9/\text{л}$ — 5 баллов; менее $40 \cdot 10^9/\text{л}$ — 6 баллов;

— соотношение АЛТ/АСТ более 1,7 — 0 баллов; 1,2—1,7 — 1 балл; 0,6—1,19 — 2 балла; менее 0,6 — 3 балла;

— МНО менее 1,1 — 0 баллов; 1,1—1,4 — 1 балл; более 1,4 — 2 балла.

Итоговая величина варьирует от 0 до 11 баллов. При общем балле CDS не менее 8 можно говорить о наличии выраженного фиброза (чувствительность 46% и специфичность 98%). Лица, у которых количество баллов по CDS не более 7, попадают в «серую зону».

8. Шкала ELF (англ.: European Liver Fibrosis Test). В формулу для ее расчета входят значения уровней следующих белков сыворотки крови: гиалуриновой кислоты, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) и аминоконцевого пропептида проколлагена типа III (P3NP):

$$\text{ELF} = -7,412 + (\ln[\text{гиалуриновая кислота}] \cdot 0,681) + (\ln[\text{P3NP}] \cdot 0,775) (\ln[\text{TIMP-1}] \cdot 0,494) [24].$$

Значение AUROC для обнаружения прогрессирующего фиброза с помощью данного теста равнялось 0,90; чувствительность и специфичность составили 89 и 96% соответственно. С высокой точностью фиброз печени можно исключить при ELF = -1,455 (отрицательное прогностическое значение 98%). ELF $\geq 0,676$ свидетельствует о наличии выраженного фиброза (положительное прогностическое значение 80%).

Клинический пример

Пациентка Л., 56 лет, обратилась в ФГБУ НИИЦ ПМ Минздрава России с жалобами на общую слабость, снижение работоспособности, дискомфорт в правом подреберье, тошноту в утренние часы, горький привкус во рту при употреблении жирного, головную боль, повышение АД до 160/100 мм рт.ст. в течение последних 4 нед.

Из анамнеза известно, что пациентка в течение последних 3 лет отмечает увеличение массы тела на 15 кг. Около 6 мес до настоящего обращения (при диспансеризации) диагностировано повышение маркеров: АЛТ=160 Ед/л, АСТ=150 Ед/л, ОХС=7,0 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) — 5,0 ммоль/л. При УЗИ брюшной полости установлен стеатоз печени и поджелудочной железы.

При объективном осмотре: состояние удовлетворительное, сознание ясное, избыточно развитая подкожная жировая клетчатка с преимущественным отложением в области живота. Масса тела 81 кг, рост — 156 см, ОТ=110 см,



Внешний вид пациентки с НАЖБП.
The appearance of the patient with NAFLD.

отношение ОТ к окружности бедер — 1,10, ИМТ=34 кг/м² (см. рисунок).

Кожа и видимые слизистые оболочки чистые. Костно-мышечная система без изменений. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 16 в 1 мин. Тоны сердца при аускультации ясные, ритмичные, выслушивается акцент 2-го тона над аортой. АД 150/90 мм рт.ст., частота сердечных сокращений — 79 ударов в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул, диурез в норме. Периферических отеков нет.

Клинический анализ крови: гемоглобин 131 г/л; цветовой показатель 0,92; гематокрит 42%; эритроциты $4,6 \cdot 10^{12}$ /л; лейкоциты $5,3 \cdot 10^9$ /л; нейтрофилы 48%; эозинофилы 1%; лимфоциты 37%; моноциты 11%; скорость оседания эритроцитов 23 мм/ч; тромбоциты $165 \cdot 10^9$ /л.

Общий анализ мочи: удельный вес 1010; pH 5; цвет соломенно-желтый; белка и глюкозы нет. Эпителий плоский — незначительное количество; цилиндров нет; лейкоциты 0—2 в поле зрения; эритроциты 0 в поле зрения;

соли аморфные, фосфаты — немного; слизь — незначительное количество.

Биохимический анализ крови: Na 146 ммоль/л; K 5,4 ммоль/л; АСТ 185 Ед/л; АЛТ 152 Ед/л; ГГТ 30 Ед/л, холинэстераза 9716 д/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) 56 ед/л, общий белок 76 г/л; альбумин 39 г/дл; общий билирубин 1,2 мг/дл; прямой билирубин 0,2 мг/дл; креатинин 73 мкмоль/л; мочевая кислота 4,8 мг/дл; скорость клубочковой фильтрации 96 мл/мин/1,73 м²; железо 133 мкг/дл; ферритин 42 нг/мл.

Углеводный обмен: глюкоза 6,9 ммоль/л; гликозилированный гемоглобин 5,5 %; инсулин 9 мкМЕ/мл; индекс НОМА-IR 2,76.

Липидный обмен: ОХС 6,8 ммоль/л, липопротеиды очень низкой плотности 0,3 ммоль/л, ЛПНП 4,8 ммоль/л; ЛПВП 1,6 ммоль/л; ТГ 1,8 ммоль/л.

Маркеры вирусных гепатитов: HBsAg и HCV Ab отрицательные. Антитела к ВИЧ отрицательные, тесты на сифилис отрицательные.

Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время 0,91; протромбиновое время 102%; фибриноген 4,91 г/л, МНО=1,1.

Электрокардиография: синусовый ритм, частота сердечных сокращений 86 в 1 мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Гипертрофия ЛЖ с изменениями миокарда в заднебоковой стенке.

Ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий: справа в устье и проксимальном сегменте внутренней сонной артерии (СА) гетерогенная атеросклеротическая бляшка (АСБ) с включениями мелких кальциатов, с ровной поверхностью — стеноз 25%. Слева в среднем сегменте общей СА АСБ однородной структуры — стеноз 25%. В бифуркации общей СА и устье внутренней СА мелкие кальцинированные АСБ — стенозы менее 20%. Подключичные и позвоночные артерии проходимы. Заключение: атеросклеротические изменения ветвей дуги аорты без признаков локальных гемодинамических нарушений.

Трансторакальная эхокардиография: уплотнение аорты и створок аортального клапана. Увеличение размеров левого предсердия. Гипертрофия задней стенки ЛЖ. Митральная регургитация I степени. Фракция выброса ЛЖ 65%. Диастолическая дисфункция 1-го типа. Систолическое давление в легочной артерии 23 мм рт.ст. Толщина эпикардального жира 6 мм.

УЗИ органов брюшной полости: печень увеличена, левая доля 65 мм, правая доля 127 мм, контуры ровные, паренхима высокой эхогенности, изменена по типу стеатоза. Внутривенные протоки и сосуды не расширены, воротная вена 11 мм. Желчный пузырь 78×28 мм, стенки плотные, просвет неоднородный. Поджелудочная железа 25×13×21 мм, контуры ровные, паренхима гиперэхогенная, диффузно-неоднородная. Вирсунгов проток не расширен. Селезенка 105×37 мм, контуры ровные, паренхима средней эхогенности. Селезеночная вена в воротах 6 мм. Заключение: жировая инфильтрация печени. Диффузные изменения поджелудочной железы.

Биопсия печени: дольковое и балочное строение сохранено. Гепатоциты с крупнопочечной жировой дистрофией (до 50%). На границе с портальным трактом единичные гепатоциты с просветленной зернистой цитоплазмой. Отдельные гепатоциты и гистиоциты в этой зоне с коричневым пигментом в цитоплазме. Портальный и перипортальный фиброз. Фокальные внутривенные инфильтраты, занимающие менее 50% объема дольки, представлены лим-

Таблица 1. Показатели, анализируемые в различных шкалах скрининга НАЖБП

Table 1. The indicators analyzed in various scales of screening NAFLD

Показатель	АЛТ/АСТ	BARD	NFS	HAIR	FIB-4	BAAT	NICE	FLI	APRI	CDS	ELF	Nash Test
Возраст, годы			+		+	+					+	+
ИМТ, кг/м ²		+	+			+		+				
АСТ	+	+	+		+				+	+		+
АЛТ	+	+	+	+	+	+	+			+		+
Тромбоциты			+		+				+	+		
Альбумин			+									
A2-макроглобулин												+
Общий билирубин												+
Аро А1												+
ГГТ								+				+
P3NP											+	
Гиалуроновая кислота											+	
ТИМР-1											+	
СД 2-го типа		+										
МС							+					
Цитокератин-18							+					
Пол												+
Рост												+
Масса тела												+
Гаптоглобин												+
ТГ						+		+				+
ОХС												+
АГ				+								
Показатель свертываемости крови											+	
ОТ								+				
Индекс резистентности к инсулину				+								

фоцитами и гистиоцитами. Заключение: морфологическая картина соответствует поражению печени при стеатогепатите умеренной гистологической активности, выраженный фиброз (F3).

Диагноз: неалкогольный стеатогепатит, умеренной степени активности, ассоциированный с метаболическим синдромом. Нарушение толерантности к глюкозе. Экзогенно-конституциональное ожирение I ст. Гиперлипидемия 2 Б типа. Гипертоническая болезнь 2 ст., 2 степ., риск 4. Атеросклероз аорты, мозговых артерий.

На основании представленных данных нами была выполнена оценка фиброза печени с использованием различных методик и получены следующие результаты:

Неинвазивные методы скрининга стадии фиброза печени при НАЖБП

1. Соотношение АСТ/АЛТ: 185/152=1,22. Значение больше 1 свидетельствует о выраженном фиброзе печени.

2. Шкала BARD: 2 (АСТ/АЛТ — 1,22) + 1 (ИМТ — 34 кг/м²) + 0 (отсутствие СД) = 3 балла; вероятность развития фиброза печени III—IV стадии.

3. Шкала NFS: -1,675 + 0,037 · 56 лет + 0,094 · 34 кг/м² + 1,13 · 1 (есть гипергликемия) + 0,99 · 1,22 — 0,013 · 165 · 10⁹ /л — 0,66 · 39 г/дл = 1,157; показатель включен в «серую зону».

4. Индекс FIB-4:

$$\frac{56 \text{ лет} \cdot 185 \left(\frac{\text{Ед}}{\text{л}}\right)}{165 \cdot 10^9 / \text{л} \cdot \sqrt{152 \left(\frac{\text{Ед}}{\text{л}}\right)}} = 5,09;$$

показатель свидетельствует о наличии выраженного фиброза печени.

5. Шкала ВААТ: 1 (ИМТ=32 кг/м²) + 1 (возраст 56 лет) + 1 (АЛТ=152 Ед/л) + 1 (ТГ=1,8 ммоль/л) = 4 балла; результат свидетельствует о выраженном фиброзе печени.

6. Индекс APRI: 185 (Ед/л)/185 × 100/165 · 10⁹/л = 0,61; значение индекса в «серой зоне».

7. Шкала CDS: 3 (уровень тромбоцитов — 160 · 10⁹/л) + 1 (АЛТ/АСТ=1,22) + 1 (МНО=1,1) = 5 баллов; значение шкалы в «серой зоне».

8. Шкала ELF: оценка не приводилась, так как отсутствовали данные об уровне некоторых показателей, используемых для расчета теста.

Неинвазивные методы скрининга пациентов с НАЖБП

1. Шкала HAIR: 1 (АГ) + 1 (АЛТ>40 Ед/л) + 1 (индекс резистентности к инсулину более 5,0) = 3 балла; наличие всех трех факторов свидетельствует о НАЖБП у пациентки.

2. Шкала NICE: оценка не приводилась, так как отсутствовали данные об уровне цитокератина-18.

3. Индекс стеатоза печени FLI:
 $(e^{0,953 \cdot \log_e(180 \text{ мл/дл})} + 0,139 \cdot 34 \text{ кг/м}^2 + 0,718 \cdot \log_e(30 \text{ Ед/л}) + 0,053 \cdot 110 \text{ см} - 15,745) / (1 + e^{0,953 \cdot \log_e(180 \text{ мл/дл})} + 0,139 \cdot 34 \text{ кг/м}^2 + 0,718 \cdot \log_e(30 \text{ Ед/л}) + 0,053 \cdot 110 \text{ см} - 15,745) \cdot 100 = 80.$

Полученный показатель не менее 60, что свидетельствует о наличии стеатоза печени у пациентки.

4. Nash Test: оценка не приводилась, так как отсутствовали данные об уровне некоторых показателей, используемых для расчета теста.

Таблица 2. Статистический анализ различных методов скрининга НАЖБП [31]

Table 1. Statistical analysis of various screening methods for NAFLD [31]

Показатель	NFS	FIB-4	ELF	BARD	NICE	NashTest
AUROC	0,84	0,86	0,87	0,81	0,88	0,79
Чувствительность, %	82	85	89	—	84	33
Специфичность, %	98	65	96	—	86	94
Положительное прогностическое значение, %	90	36	80	43	44	66
Отрицательное прогностическое значение, %	93	95	98	96	98	81

Таким образом, при оценке степени выраженности фиброза печени четыре (соотношение АЛТ/АСТ, шкала BARD, FIB-4, шкала BAAT) из восьми анализируемых шкал и индексов стадии фиброза печени показали положительный результат; показатели трех (шкала NFS, Шкала APRI, шкала CDS) шкал и индексов были отнесены к «серой зоне» и не позволили оценить степень фиброза; анализ выраженности фиброза печени по шкале ELF не проводили, так как отсутствовали данные об уровне некоторых показателей, используемых для расчета теста.

При оценке методов скрининга пациентов с НАЖБП шкала HAIR и индекс стеатоза печени FLI показали положительный результат; шкала NICE и Nash Test не оценивались, так как отсутствовали данные об уровне некоторых показателей, используемых для расчета тестов.

Заключение

Каждая из перечисленных моделей скрининга НАЖБП включает различные значения лабораторных и антропометрических показателей пациентов. Ряд авторов высказывают мнение, что NFS является наиболее применимой моделью скрининга НАЖБП в клинической практике и существенно сокращает количество планируемых биопсий

печени в связи с высокой диагностической ценностью. Это обусловлено высокими показателями чувствительности и специфичности метода (табл. 1, 2). Однако не стоит забывать, что остальные методы анализировались на небольшой выборке, и более детальное изучение данного вопроса может внести коррективы в сложившуюся ситуацию. Безусловно, необходимы крупномасштабные исследования для оценки каждого из описанных методов на российской популяции. Несмотря на то что большинство из представленных методов имеет «серые зоны», использование перечисленных методов будет способствовать лучшему выявлению лиц с вероятным фиброзом печени, избегая при этом нецелесообразного выполнения биопсии печени для дифференциальной диагностики и подтверждения диагноза НАЖБП. Это в свою очередь позволит обеспечить своевременное лечение и предотвратит возможные осложнения у пациентов с НАЖБП.

Участие авторов:

Написание текста — Р.Ш.

Предоставление клинического примера — Е.З.

Редактирование — О.Д., Э.Я.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В., Звенигородская Л.А., Конев Ю.В., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Айламазян Э.К., Власов Н.Н., Гриневич В.Б., Корниенко Е.А., Новикова В.П., Хорошинина Л.П., Жесткова Н.В., Орешко Л.С., Дуданова О.П., Добрица В.П., Турьева Л.В., Тирикова О.В., Козлова Н.М., Елисеев С.М., Гумеров Р.Р., Венцак Е.В., Алешина Е.И., Гурова М.М., Горячева Л.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия). *Терапия*. 2017;3(13):6-23. Lazebnik LB, Radchenko VG, Golovanova EV, Zvenigorodskaya LA, Konev YuV, Seliverstov PV, Sitkin SI, Tkachenko EI, Avaluyeva EB, Aylamazyan EK, Vlasov NN, Grinevich VB, Korniyenko EA, Novikova VP, Khoroshinina LP, Zhestkova NV, Oreshko LS, Dudanova OP, Dobritsa VP, Tur'yeva LV, Tirikova OV, Kozlova NM, Yeliseyev SM, Gumerov RR, Ventsak EV, Aleshina EI, Gurova MM, Goryacheva LG. Nonalcoholic fatty liver disease: clinic, diagnostics, treatment (recommendations for therapists, 2nd version). *Terapiya*. 2017;3(13):6-23. (In Russ.).
2. Carr RM, Oranu A, Khungar V. Nonalcoholic fatty liver disease: pathophysiology and management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45:639-652. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.07.003>
3. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG 1 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(4):32-38. Drapkina OM, Ivashkin VT. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (results of an open multicenter prospective study-observation direg 1 01903). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014;24(4):32-38. (In Russ.).
4. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К., Цуканов В.В., Ушакова Т.И. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;6:31-41. Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayev IV, Trukhmanov AS, Blinov DV, Pal'gova LK, Tsukanov VV, Ushakova TI. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients of out-patient clinic practice in the Russian Federation: results of the DIREG study 2. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2015;6:31-41. (In Russ.).
5. Schwimmer JB, Behling Z, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;42:641-649. <https://doi.org/10.1002/hep.20842>
6. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55:434-438.
7. Adams L. Transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease: making sense of echoes. *Hepatology*. 2010;51:370-372. <https://doi.org/10.1002/hep.23422>
8. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
9. Castera L, Negre I, et al. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatology*. 1999;30:1529-1530. <https://doi.org/10.1002/hep.510300624>

10. Piccinino F, Sagnelli E, et al. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol.* 1986;2:165-173.
11. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:1449-1457. <https://doi.org/10.1016/j.hep.2003.09.022>
12. Colloredo G, Guido M, et al. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol.* 2003;39:239-244. [https://doi.org/10.1016/S1590-8658\(11\)60589-6](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(11)60589-6)
13. Regev A, Berho M, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2614-2618. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.06038.x>
14. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, et al. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet.* 1986;1:523-525.
15. Ratziu V, Giral P, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology.* 2000;118:1117-1123. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(00\)70364-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(00)70364-7)
16. Ulitsky A, Ananthkrishnan AN, et al. A noninvasive clinical scoring model predicts risk of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Obes Surg.* 2010;20:685-691. <https://doi.org/10.1007/s11695-010-0118-y>
17. Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome — a new worldwide definition from the International Diabetes Federation Consensus. *Lancet.* 2005;366:1059-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67402-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67402-8)
18. Bedogni G, Bellentani S, et al. The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:33. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-6-33>
19. Poynard T, Ratziu V, et al. Diagnostic value of biochemical markers (NashTest) for the prediction of nonalcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:34. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-6-34>
20. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2010;59:1265-1269. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.216077>
21. Shah AG, Lydecker A, Murray K. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:1104-1112. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.05.033>
22. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL. Development and validation of a simple NALFD clinical scoring system for identifying patient without advanced diseases. *Gut.* 2008;57:1441-1447. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.146019>
23. L-ALEH Clinical Practice Guidelines: Noninvasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63(1):237-264. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>
24. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a non-invasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45:846-854. <https://doi.org/10.1002/hep.21496>
25. Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med.* 2011;43(8):617-649. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S144368>
26. Chalasani N, Younossi Z, et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology.* 2012;142:1592-1609. <https://doi.org/10.1002/hep.25762>
27. Vallet-Pichard A, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology.* 2007;46(1):32-36. <https://doi.org/10.1002/hep.21669>
28. Anty R, Iannelli A, et al. A new composite model including metabolic syndrome, alanine aminotransferase and cytokeratin-18 for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:1315-1322. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04480.x>
29. Ahmed M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. *World J Hepatol.* 2015;7:1450-1459. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i11.1450>
30. Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay KL. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(8):1302-1304.
31. Hassan K, Bhalla V, El Regal ME, A-Kader HH. Nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of a growing epidemic. *World J Gastroenterol.* 2014;20(34):12082-12101. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i34.12082>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Драпкина Оксана Михайловна, член-корреспондент РАН, д.м.н., проф. директор ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава России [Oxana M. Drapkina, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor]; адрес: 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3. [address:10, b.3, Petroverigsky Lane, Moscow, Russian Federation, 101990]; <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>; e-mail: drapkina@bk.ru

***Шепель Руслан Николаевич** [Ruslan N. Shepel]; руководитель отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи, н.с. отдела функциональных и прикладных аспектов ожирения, помощник директора по региональному развитию, ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-8984-9056>; e-mail: r.n.shepel@mail.ru

Яковенко Эмилия Прохоровна, академик РАН, д.м.н., проф. кафедры гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; адрес: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; [Emiliya P. Yakovenko, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor]; <https://orcid.org/0000-0002-9730-2587>; e-mail: yaep2@mail.ru

Зятенкова Елена Витальевна, к.м.н., врач-кардиолог ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава России [Elena V. Zyatenkova, PhD]; e-mail: elena1312@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 29.05.18. Принята к публикации: 18.04.19.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Яковенко Э.П., Зятенкова Е.В. Неинвазивные методы выявления прогрессирующего фиброза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Профилактическая медицина.* 2019;22(2):82-88. <https://doi.org/10.17116/profmed20192202182>

TO CITE THIS ARTICLE:

Drapkina OM, Shepel RN, Yakovenko EP, Zyatenkova EV. Non-invasive methods for detection of progressive fibrosis in patients with nonalcoholic fat liver disease. *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2019;22(2):82-88. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20192202182>