



## НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ СТЕАТОЗА И ФИБРОЗА ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Ройтберг Г.Е.<sup>1</sup>, Лазебник Л.Б.<sup>2</sup>, Звенигородская Л.А.<sup>3</sup>, Шархун О.О.<sup>1</sup>, Ушакова Т.И.<sup>4</sup>, Платонова О.Е.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

<sup>3</sup> Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ГБУ Медицинский научно-практический центр ДМЗ

<sup>4</sup> ОАО «Медицина»

Шархун Ольга Олеговна

E-mail: olga\_sharkhun@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

Диагностика неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) представляет одну из наиболее актуальных проблем современной гепатологии. Кроме традиционных методов перспективным является определение плотности печеночной ткани методом ультразвуковой эластометрии. Эффективность метода подтверждается большим количеством данных в проведенных контролируемых исследованиях у больных с вирусными гепатитами. Однако диагностическая ценность эластометрии недостаточно изучена у пациентов на ранних стадиях НАЖБП.

*Цель исследования:* изучить диагностические возможности неинвазивных инструментальных методов обследования в комплексной оценке состояния печени у больных с НАЖБП.

*Материалы и методы:* была рандомизирована группа из 24 пациентов с признаками НАЖБП и стойким повышением уровня аминотрансфераз в сыворотке. Всем им была выполнена пункционная биопсия печени и проведен сравнительный анализ результатов морфологического исследования ткани печени с показателями ультразвуковой эластометрии, компьютерной томографии, биохимического анализа крови.

*Результаты и обсуждение.* При анализе биохимических тестов показатель АЛТ являлся маркером НАЖБП, характеризую трансформацию стеатоза печени в стеатогепатит, а сочетанное повышение АЛТ и ГГТП отражало высокую активность воспаления в ткани печени. Результаты эластометрии печени были сопоставимы с гистологической картиной во всех стадиях фиброза печени, однако максимальная диагностическая точность наблюдалась на поздних стадиях фиброза заболевания. При анализе площади под ROC-кривыми наибольшая информативность была отмечена при стадии F2 F3, наименьшее значение — при стадии F1. Погрешность метода на ранних стадиях фиброза может быть обусловлена наличием и степенью выраженности стеатоза печени при НАЖБП, а также высокой биохимической активностью процесса с признаками холестаза. Пациентам с начальной стадией фиброза печени, диагностированной с помощью эластометрии, необходимо дообследование и проведение других уточняющих методов неинвазивной диагностики.

**Ключевые слова:** фиброз печени; диагностика; эластометрия

## SUMMARY

Diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most actual problems of modern hepatology. Ultrasound elastometry is alternative method to determine the density of the liver tissue. The efficiency of the method was confirmed by a large amount of data in patients with viral hepatitis. However, the diagnostic value of elastometry was not studied enough in patients with NAFLD.

*The aim of the research:* to study the possibility of non-invasive diagnostic methods of examination in a complex assessment of the liver in patients with NAFLD.

*Materials and methods:* We studied 24 patients with signs of NAFLD and a long persistent elevation of liver enzymes. All patients underwent a needle biopsy of the liver. We conducted a comparative analysis of the results of the morphological study of the liver tissue with ultrasound elastometry, computed tomography of the liver, biochemical blood tests.

*Results and discussion.* Among biochemical liver enzymes ALT was a marker of NAFLD which characterized the transformation of steatosis to steatohepatitis. The combined ALT and GGT increase reflected the high activity of inflammation in the liver tissue. Elastometry results were comparable to the histological features in all liver fibrosis stages, but the maximum diagnostic accuracy was observed at the late stages. The area under the ROC-curves showed the highest precision in the F2–F3 stages, the lowest value — in the F1 stage. Imprecision of the method in the early stages of fibrosis may be due to the hepatic steatosis in NAFLD and high biochemical activity with cholestasis signs. Patients with early-stage liver fibrosis diagnosed with elastometry need additional examination using other methods of noninvasive diagnostic tools.

**Keywords:** liver fibrosis; diagnosis; elastometry

Диагностика неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) представляет одну из наиболее актуальных проблем современной гепатологии [1–3]. Основным путем прогрессирования этого заболевания — развитие последовательных стадий фиброза с высокой степенью вероятности формирования в итоге цирроза и рака печени, что во многом предопределяет прогноз и сроки выживаемости этой категории больных [4; 5]. Фиброгенез, который является универсальным патофизиологическим процессом в ответ на печени, характеризуется избыточным отложением экстрацеллюлярного матрикса в результате усиления синтеза его компонентов и ослабления темпов их разрушения [6]. Патогенез фиброза печени при НАЖБП связан с гипергликемией и инсулинорезистентностью, ведущих к повышению уровня свободных жирных кислот и стеатозу печени, а свободные радикалы и провоспалительные цитокины — к апоптозу гепатоцитов и активации воспалительных клеток с прогрессированием фиброза печени [7; 8]. Уточнение стадии фиброза печени наряду с оценкой клинических и лабораторных показателей имеет большое значение для оценки прогноза заболевания, трактовки обратимости и определения тактики.

«Золотым стандартом» диагностики диффузных заболеваний печени является гистологическое исследование субстрата печеночной ткани, полученной при прижизненной пункционной биопсии [1; 9; 10], которое позволяет оценить три основных морфологических феномена:

- индекс гистологической активности (ИГА) Кноделя;
- стадию фиброза;
- индекс стеатоза (при НАЖБП).

Однако как сама процедура пункционная биопсия печени, так и трактовка исследования

полученного субстрата оцениваются неоднозначно [11].

Существуют определенные ограничения для проведения пункционной биопсии печени, как то: риски осложнений и вероятность неполной трактовки морфологического субстрата.

Необходимость получения информированного согласия больного включает в себя обязательный рассказ о наличии противопоказаний (портальная гипертензия, острое фаза гепатита, гипокоагуляция). Наконец, непредвиденные осложнения, в том числе анатомические особенности больного или невидимые дефекты используемого инструментария, значительно ограничивают возможности применения метода.

Кроме того, малый объем биоптата, который при наличии неравномерно-диффузного поражения печени может включать части печеночной ткани в разных стадиях фиброза и степени воспалительных изменений, может привести к различной трактовке гистологической картины. При оценке разными специалистами-морфологами различия могут наблюдаться в 20% случаев [9].

Все это сделало необходимым поиск надежных неинвазивных методов диагностики состояния печени при первичном обследовании и последующем мониторинге.

Кроме традиционных методов диагностики (клинические, лабораторные, стандартные ультразвуковые исследования, компьютерная томография) перспективным является определение плотности (эластичности) печеночной ткани методом ультразвуковой эластометрии (ЭМ) [6; 7; 13]. К достоинствам ультразвуковой ЭМ следует отнести простоту, неинвазивность, низкую стоимость, а также высокую клиническую значимость. Ограничениями метода являются наличие асцита,



избыточная жировая клетчатка, узкие межреберные промежутки у пациента.

Эффективность ЭМ подтверждается большим количеством данных в проведенных контролируемых исследованиях у больных с вирусными гепатитами [6; 13].

Вместе с тем диагностические возможности метода у больных с ранними стадиями НАЖБП еще недостаточно изучены.

*Цель исследования* — изучить диагностические возможности неинвазивных инструментальных методов обследования в комплексной оценке состояния печени у больных с НАЖБП.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено совместно кафедрой терапии и семейной медицины ФУВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова на базе ОАО «Медицина» и Центральным научно-исследовательским институтом гастроэнтерологии.

Проспективно было обследовано 627 пациентов обоего пола в возрасте 25–55 лет с признаками НАЖБП согласно заключению ультразвукового исследования.

С целью рандомизации выборки и для верификации прочих «сопутствующих» хронических заболеваний печени всем пациентам было проведено более полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

Критериями исключения I порядка стали следующие выявленные синдромы или заболевания: наличие очаговых поражений любого генеза; вирусные гепатиты без или с трансформацией в цирроз, алкогольное или токсическое (в том числе лекарственное) поражение печени; аутоиммунные заболевания печени; болезни накопления; врожденные болезни обмена.

Критериями исключения II порядка явились общесоматические заболевания: ожирение 2–4-й степени; гипертоническая болезнь 2–3-й стадии; дислипидемии, требующие медикаментозной терапии; ишемическая болезнь сердца; сахарный диабет 1-го и 2-го типов; а также и другие, реже встречаемые хронические неинфекционные заболевания в стадии декомпенсации или обострения.

В итоге была сформирована однородная группа, состоявшая из 24 пациентов (20 женщин и 4 мужчин со средним возрастом  $46,8 \pm 1,9$  года и ИМТ  $28,5 \pm 2,2$  кг/м<sup>2</sup>) с признаками НАЖБП, которая характеризовалась стойким повышением уровня аминотрансфераз, сохранявшимся в течение длительного времени.

После получения информационного согласия всем 24 пациентам была выполнена пункционная биопсия печени с последующей морфологической оценкой ИГА, стадии фиброза и индекса стеатоза в гепатобиоптатах. Используются наиболее распространенные и общепринятые полуколичественные

способы оценки ИГА и выраженности индекса фиброза по шкале METAVIR [7; 14]. Составными компонентами ИГА, оцениваемыми по балльной системе, являются перипортальные и лобулярные некрозы, лимфоплазмочитарная инфильтрация портальных трактов, дистрофия гепатоцитов. На основании суммарного индекса согласно шкале METAVIR были определены степени активности (A) воспалительно-некротических изменений в печени: A0 — изменения отсутствуют (ИГА 0–3 балла); A1 — минимальная активность (ИГА 4–8 баллов); A2 — умеренная активность (ИГА 9–12 баллов); A3 — выраженная активность (ИГА 13–18 баллов).

Стадия фиброза (F) также определялась по системе METAVIR со шкалой от 0 до 4, где F0 — отсутствие морфологических признаков фиброза в биоптатах печени, F1 — портальный фиброз без формирования септ, F2 — портальный фиброз и единичные септы, F3 — портальный фиброз и множественные септы без признаков цирроза, F4 — цирроз [13].

Выраженность стеатоза (S) печени в биоптатах оценивали по системе D.E. Kleiner (2005) в соответствии с процентом гепатоцитов, содержащих цитоплазматические вакуоли с жиром: S0 (отсутствие стеатоза) — менее 5% клеток в биоптате; S1 (минимальная степень выраженности) — 5–33%; S2 (умеренная степень выраженности) — 33–66%; S3 (выраженный стеатоз) — более 66% [15].

Полученные морфологические характеристики печени были сопоставлены с данными лабораторных и инструментальных методов обследования.

Биохимические критерии функционального состояния печени определяли на автоматическом биохимическом анализаторе *BioChem* оптическим тестом. При этом лабораторная панель включала в себя общепринятые показатели, такие как уровень общего билирубина и его фракции, индикаторные ферменты цитолитического синдрома — аланиновая и аспарагиновая аминотрансферазы (АЛТ и АСТ соответственно), биохимические маркеры холестаза — щелочная фосфатаза (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП). Диагностическая значимость степени выраженности ферментемии определялась по кратности повышения указанных показателей: минимальная степень активности соответствовала 2–3-кратному повышению аминотрансфераз и ГГТП и 2-кратному повышению ЩФ; умеренная степень активности определялась при повышении показателей от 3 до 10 норм для АЛТ, АСТ и ГГТП и до 5 норм для ЩФ; высокая степень активности соответствовала более чем 10-кратному повышению АЛТ, АСТ, ГГТП и более чем 5-кратному повышению ЩФ.

Исследование плотности печеночной ткани выполнялось методом ультразвуковой ЭМ на аппарате «Фиброскан» (*Echosens*, Франция) [16]. Для

оценки выраженности фиброза использовались референсные значения эластичности печени, основанные на данных L. Castera [17] и предложенные к применению производителем: до 5,8 кПа — фиброза нет — стадия F0; от 5,9 до 7,2 кПа — стадия F1; от 7,3 до 9,5 кПа — стадия F2; от 9,6 до 12,5 кПа — стадия F3; более 12,5 кПа — стадия F4. Допустимый интерквартильный коэффициент — IQR составлял не более  $\frac{1}{4}$  показателя.

Компьютерная томография (КТ) печени была выполнена на мультиспиральном компьютерном томографе фирмы **Siemens со 128 спиралями сканирования**. Основными общепринятыми КТ-признаками НАЖБП являлись следующие параметры: снижение рентгенологической плотности печени на 3–5 единиц по шкале Хаунсфилда — HU (норма 50–75 HU); рентгенологическая плотность печени меньше рентгенологической плотности селезенки; более высокая плотность внутрипеченочных сосудов, воротной и нижней полой вен по сравнению с плотностью печеночной ткани [18].

В ходе исследования был проведен сравнительный анализ результатов морфологического исследования ткани печени с показателями ультразвуковой ЭМ, КТ, биохимического анализа крови. Статистическая обработка данных проведена с помощью статистической программы SPSS 20.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При биохимическом исследовании крови у всех пациентов были повышены уровни АЛТ, составляя в среднем  $146,3 \pm 26,3$  ммоль/л в диапазоне от 44,4 до 449,7 ммоль/л. При этом минимальное повышение АЛТ было отмечено у 16 пациентов (66,7%), умеренное — у 6 (25%) и выраженное — у 2 (8,3%) пациентов. Уровень АСТ у 4 (16,7%) пациентов оставался в пределах нормы, повышение было минимальным у 13 (54,1%) и умеренным — у 7 (29,2%) пациентов. Выраженного повышения этого показателя ни у одного пациента не выявлено. Как признаки внутрипеченочного холестаза у 20 (83,3%) пациентов отмечалось повышение фермента ГГТП: минимальное — у 13 (54,1%), умеренное — у 4 (16,7%) и выраженное — у 3 (12,5%) пациентов. Уровень ЩФ у 19 пациентов (79,2%) оставался нормальным, у 5 (20,8%) — наблюдалось минимальное повышение.

Уровень общего билирубина лишь у 3 пациентов (12,5%) незначительно превышал норму максимум до 29,1 мкмоль/л за счет обеих фракций, у остальных пациентов имел нормальные значения.

При проведении морфологического анализа у 100% больных была верифицирована крупноклеточная жировая дистрофия гепатоцитов, главным образом в 3-й зоне (центролобулярно), которая характеризовалась наличием крупных липидных капель в цитоплазме гепатоцитов со смещением ядра к периферии клетки. Кроме жировой инфильтрации основные морфологические изменения

у обследованных больных характеризовались повреждением гепатоцитов преимущественно в центролобулярной зоне, появлением в них вакуолярных изменений, нередко отмечалось накопление липофусцина в цитоплазме клеток. Кроме того, нередко отмечалась выраженная гиперплазия клеток ретикулоэндотелиальной системы, наблюдались двуядерные гепатоциты, появление которых могло свидетельствовать о нарушении пролиферативных процессов. Воспалительные изменения паренхимы и стромы печени встречались во всех изученных биоптатах и характеризовались различной степенью выраженности внутريدольковой и перипортальной инфильтрации. В клеточном инфильтрате преобладали лимфоциты, макрофаги, а также плазматические клетки. Формирование фокальных некрозов клеток печени отмечалось в биоптатах 11 пациентов (45,8%), в то время как мостовидные некрозы, характеризующие высокую активность воспалительно-некротической реакции в печени, встречались лишь в биоптатах 2 пациентов (8,3%).

При полуколичественной оценке изменений минимальная степень активности воспалительно-некротических изменений была отмечена у 13 (54,1%) человек, умеренная активность — у 6 (25%) и выраженная степень активности — в биоптатах 5 (20,8%) пациентов.

При сопоставлении лабораторных показателей крови и морфологической картины в ткани печени минимальные проявления активности воспалительных изменений в гепатобиоптатах соответствовали минимальной лабораторной активности. При умеренном и высоком ИГА степень повышения аминотрансфераз была различной. У 6 пациентов (25%) гистологическая активность была выше биохимической, а у 3 пациентов (12,5%) показатели цитолиза были выше гистологической активности процесса в печени. Было отмечено, что сочетанное выраженное повышение в крови АЛТ и ГГТП соответствовало в 80% случаев высокой степени активности воспаления в гепатобиоптатах. Таким образом, наиболее чувствительным биохимическим маркером НАЖБП являлся показатель АЛТ. Его значения были повышены у всех пациентов исследуемой группы, в биоптатах печени которых выявлялась морфологическая картина стеатогепатита. При этом сочетанное повышение АЛТ и ГГТП соответствовало высокой активности воспалительного процесса.

По результатам эластометрии показатели эластичности печени варьировали от 4,3 до 11,8 кПа. Фиброзные изменения зарегистрированы у 21 больного, из них в 14 (58,4%) случаях установлены начальные фиброзные изменения печеночной паренхимы (F1), у 5 (20,8%) больных фиброзные изменения характеризовались как умеренно выраженные (F2) и у 2 (8,3%) больных установлена выраженная стадия фиброза F3. Тяжелый фиброз печени, соответствующий стадии цирроза (F4), у пациентов не определялся.



По результатам биопсии печени фиброзные изменения в гепатобиоптатах были зарегистрированы у 16 больных (66,6%). При этом у 10 (41,6%) больных имелись морфологические признаки начального портального фиброза (стадия F1) с сохраненными или незначительно расширенными портальными трактами и участками перигепатоцеллюлярного фиброза, у 4 (16,7%) пациентов — фиброзные изменения носили умеренно выраженный характер (стадия F2), портальные тракты были умеренно расширены, встречались единичные тяжи соединительной ткани. В биоптатах 2 (8,3%) пациентов наблюдалась картина портального фиброза с наличием множественных соединительно-тканых септ, соединяющих между собой отдельные портальные тракты (стадия F3). Морфологическая картина цирроза печени в нашем исследовании не была описана.

Для оценки диагностической точности метода ультразвуковой ЭМ результаты, полученные на аппарате «Фиброскан», сравнивались с данными полуколичественной оценки фиброза печени по шкале METAVIR (табл. 1).

Максимальная диагностическая точность была получена на стадиях F2 и F3. На стадии F3 при эластометрии у всех пациентов морфологически также установлена стадия F3, чувствительность и специфичность метода составили 83 и 98% соответственно. При эластометрии на стадии F2 из 5 пациентов у 4 при биопсийном исследовании верифицирован

фиброз стадии F2, чувствительность и специфичность были 90 и 92% (табл. 2).

Точность ЭМ была значительно ниже при начальных стадиях фиброза печени. При гистологическом исследовании фиброз не был подтвержден у 8 человек (33,3%), в то время как при ЭМ фиброз не был выявлен у 3 пациентов (12,5%). Ложноотрицательный результат при ЭМ составил почти 20%. С другой стороны, стадия F1 при эластометрии была выявлена у 14 пациентов, в то время как гистологическая картина, соответствующая стадии F1, была лишь у 10 пациентов, а у остальных 4 пациентов в гепатобиоптатах фиброз не выявлялся (морфологически стадия F0). Таким образом, у 4 пациентов (16,6%) с отсутствием морфологических проявлений фиброза печени имел место ложноположительный результат ЭМ. Показатель чувствительности метода для стадии F1 составил 90%, специфичности — 64%.

Для количественной оценки информативности показателя эластичности ткани печени данные ультразвуковой ЭМ сопоставляли с морфологической характеристикой степени фиброза. Были построены характеристические ROC-кривые для каждой стадии фиброза с расчетом площади под ROC-кривой (рис. 1 на цветной вклейке).

По данным эластометрии средний показатель эластичности печени составил:  $4,9 \pm 0,39$  кПа для

Таблица 1

ВЫРАЖЕННОСТЬ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПО ДАННЫМ БИОПСИИ И ЭЛАСТОМЕТРИИ					
Оценка фиброза по данным эластометрии	Оценка фиброза по данным биопсии				Всего
	F0	F1	F2	F3	
F0	3 (12,5%)	0	0	0	3 (12,5%)
F1	5 (20,8%)	9 (37,5%)	0	0	14 (58,3%)
F2	0	1 (4,2%)	4 (16,7%)	0	5 (20,8%)
F3	0	0	0	2 (8,3%)	2 (8,3%)
Всего	8 (33,3%)	10 (41,7%)	4 (16,7%)	2 (8,3%)	24 (100%)

Таблица 2

ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭЛАСТОМЕТРИИ И РЕЗУЛЬТАТАМ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ				
Степень фиброза ЭМ	F0	F1	F2	F3
Чувствительность, 95% ДИ*	39% [15–69%]	90% [57–98%]	90% [46–98%]	83% [31–98%]
Специфичность, 95% ДИ	97% [77–100%]	64% [38–83%]	92% [74–98%]	98% [82–99%]
Прогностическая ценность положительного результата	13,22	2,52	12,60	38,33
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,63	0,16	0,11	0,17

\* ДИ — доверительный интервал.

F0,  $6,7 \pm 0,15$  кПа для F1,  $8,4 \pm 0,20$  кПа для F2,  $11,1 \pm 0,70$  кПа для F3 (табл. 3).

При анализе площади под ROC-кривыми (AUROC — Area Under the Receiver Operating Characteristic) наибольшая информативность ультразвуковой ЭМ была отмечена при F2 ( $0,9 \pm 0,07$ ) и F3 ( $1,00 \pm 0,0$ ). Наименьшее значение AUROC определялось при стадии F1 ( $0,61 \pm 0,13$ ). Отсутствие фиброза также выявлялось с достаточно высокой вероятностью ( $0,81 \pm 0,10$ ).

Анализ результатов эластометрии, биохимического исследования крови и основных показателей морфологической картины печени у обследованных больных позволил определить факторы, влияющие на диагностическую точность метода. Расхождение данных эластометрии и биопсии печени наблюдалось у больных с наличием биохимической активности патологического процесса, а именно у всех пациентов с ложноположительным результатом ЭМ были значительно повышены уровни ГГТП, а у 3 пациентов — уровень общего билирубина крови. Вероятно, указанные лабораторные маркеры холестаза могут отрицательно влиять на диагностическую точность ЭМ, кроме того, именно эти показатели входят в формулу расчета стадии фиброза печени, являясь суррогатными маркерами фиброза.

Другим фактором, определяющим погрешность метода ультразвуковой ЭМ, является степень выраженности стеатоза печени. При проведении морфологического анализа у 100% больных с НАЖБП был верифицирована крупнокапельная жировая дистрофия, главным образом в зоне 3 (центролобулярно), которая характеризовалась наличием крупных липидных капель в цитоплазме гепатоцитов со смещением ядра к периферии клетки. При оценке индекса стеатоза S1 установлен у 14 пациентов (58,3%), S2 — у 8 (33,3%), S3 — у 2 пациентов (8,3%). Анализируя результаты ЭМ и особенности гистологической картины, было отмечено, что в биоптатах пациентов с ложноположительным определением стадии фиброза печени (по данным ЭМ) индекс стеатоза был максимальным и соответствовал степени S3. Именно этим, вероятно, и объясняется погрешность результатов фибросканирования печени у пациентов с НАЖБП, при которой необходимо учитывать наличие жировой инфильтрации печени. Для

уточнения степени выраженности стеатоза печени результаты биопсийного исследования были сопоставлены с данными рентгенологической плотности печени, полученными при МСКТ. Было отмечено, что у этих же 4 пациентов с ложноположительным результатом фибросканирования печени показатели, характеризующие плотность печеночной ткани, были минимальными (менее 17 HU). Кроме того, индекс стеатоза печени (от S1 до S3) коррелировал со степенью снижения плотности печеночной ткани при проведении КТ: при S1 плотность ткани составила от 50 до 36 HU, при S2 — от 35 до 18 HU, при S3 — менее 17 HU.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что при кажущейся легкости диагностики НАЖБП требуется немало усилий для установления стадии заболевания и его морфологической основы. На сегодняшний день комплексное использование лабораторных и неинвазивных методов диагностики позволяет с высокой степенью точности оценить не только морфологическую картину заболевания, но и степень выраженности патологических изменений. Среди биохимических тестов показатель АЛТ является маркером НАЖБП и может характеризовать трансформацию стеатоза печени в стеатогепатит, а сочетанное повышение АЛТ и ГГТП отражает высокую активность воспаления в ткани печени. Эластометрия печени может быть использована для неинвазивной диагностики фиброза печени у больных НАЖБП, а также для проведения динамического мониторинга состояния печени у этой группы пациентов. Метод высокочувствителен и специфичен, имеет особенно высокую диагностическую значимость в выявлении НАЖБП и позволяет избежать проведения пункционной биопсии печени. Результаты эластометрии печени сопоставимы с гистологической картиной на всех стадиях фиброза печени, однако максимальная диагностическая точность наблюдается на поздних стадиях фиброза печени. Погрешность метода ЭМ на ранних стадиях фиброза печени обусловлена, вероятнее всего, наличием и степенью выраженности стеатоза печени при НАЖБП, а также высокой биохимической активностью процесса с развитием

Таблица 3

ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ ПОКАЗАТЕЛЯ ЭЛАСТИЧНОСТИ ТКАНИ ПЕЧЕНИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТАДИИ ФИБРОЗА С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ ПЛОЩАДИ ПОД ROC-КРИВОЙ				
Степень фиброза ЭМ	F0	F1	F2	F3
Средние значения, кПа	$4,9 \pm 0,39$	$6,7 \pm 0,15$	$8,4 \pm 0,20$	$11,1 \pm 0,70$
AUROC	$0,81 \pm 0,10$	$0,61 \pm 0,13$	$0,90 \pm 0,07$	$1,00 \pm 0,0$
95% доверительный интервал	0,60–1,0	0,36–0,86	0,76–1,0	1,0–1,0

\*AUROC — площадь под ROC-кривой.



внутрипеченочного холестаза. Пациентам с НАЖБП и начальной стадией фиброза, диагностированной с помощью ЭМ, необходимо назначить дообследование и проведение других уточняющих методов

неинвазивной диагностики, таких как, например, компьютерная томография печени, с изучением структуры и количественной оценки плотности печеночной ткани.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник, Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская. — М.: Анахарсис, 2009. — 182 с.
2. Bellentani, S. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease / S. Bellentani, F. Scaglioli, M. Marino, G. Bedogni // Dig. Dis. — 2010. — Vol. 28. — P. 155–161.
3. Koehler, E.M. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study / E.M. Koehler, J.N. Schouten, B.E. Hansen // J. Hepatol. — 2012. — Vol. 57, No. 6. — P. 1305–1311.
4. Драпкина, О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени — современный взгляд на проблему / О.М. Драпкина, В.И. Смирин, В.Т. Ивашкин // Леч. врач — 2010. — № 5. — С. 57–60.
5. Ройтберг, Г.Е. Роль метаболического синдрома и его компонентов в патогенезе и прогрессировании неалкогольного стеатогепатита / Г.Е. Ройтберг, О.О. Шархун, Н.В. Кондратова, Т.И. Ушакова // Гепатология — 2005. — № 5. — С. 30–36.
6. Павлов, Ч.С. Современные возможности эластометрии, фибро- и актитеста в диагностике фиброза печени / Ч.С. Павлов, Д.В. Глушенко, В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2008. — Т. 19, № 4. — С. 43–52.
7. Ивашкин, В.Т. Оценка функционального состояния печени // Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: М-Вести, 2005. — С. 66–84.
8. Звенигородская, Л.А. Клинико-функциональные и морфологические изменения в печени у больных с метаболическим синдромом // Consilium Medicum. — 2007. — № 2. — С. 3–10.
9. Павлов, Ч.С. Биопсия и морфологическое исследование в диагностике хронических заболеваний печени различной этиологии / Ч.С. Павлов, В.Б. Золотаревский, В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2007. — Т. 19, № 1. — С. 90–94.
10. Ludwig, J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease / J. Ludwig, T.R. Viggiano, D.B. McGill, B.J. Oh // Mayo Clin. Proc. — 1980. — Vol. 5, No. 7. — P. 434–438.
11. Хомерики, С. Г. Прижизненное морфологическое исследование печени / С.Г. Хомерики, Л.Ю. Ильченко, Г.Н. Якимчук, Е.В. Голованова Е. В., А.В. Никаноров // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2007. — № 2. — С. 40–44.
12. Talwalkar, J.A. Непрямая эластография с помощью ультразвука в диагностике фиброза: систематический обзор и метаанализ / J.A. Talwalkar, D.M. Kurtz, S.J. Schoenleberetal // Клин. гастроэнтерол. и гепатол. Русское изд. — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 76–83.
13. Исаков, В.А. Как определять выраженность фиброза печени и зачем? // Клин. гастроэнтерол. и гепатол. Русское изд. — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 72–75.
14. Звенигородская, Л.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и инсулинорезистентность: клинико-биохимические и морфологические параллели // Л.А. Звенигородская, В.Н. Дроздов, Е.Г. Егорова // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2008. — № 3. — С. 25–30.
15. Kleiner, D.E. Decision and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease / D.E. Kleiner, E.M. Brunt, M. van Natta et al. // Hepatology. — 2005. — Vol. 41. — P. 1313–1321.
16. Лазебник, Л.Б. Исследование возможностей непрямой ультразвуковой эластометрии с помощью аппарата «Фиброскан» для уточнения степени фиброза печени / Е.В. Винницкая, В.Н. Дроздов, С.Г. Хомерики. — М.: ЦНИИ гастроэнтерологии, 2008.
17. Castera, L. Prospective Comparison of Transient Elastography, Fibrotest, APR1 and Liver Biopsy for the Assessment of Fibrosis in Chronic Hepatitis C / L. Castera, J. Vergnol, J. Foucher et al. // Gastroenterology. — 2005. — No. 28. — P. 343–350.
18. Араблинский, А.В. К вопросу о неинвазивной диагностике жирового гепатоза при неалкогольном стеатогепатите / А.В. Араблинский, М.Х. Чеченов // Радиология-практика. — 2007. — № 4. — С. 16–22.

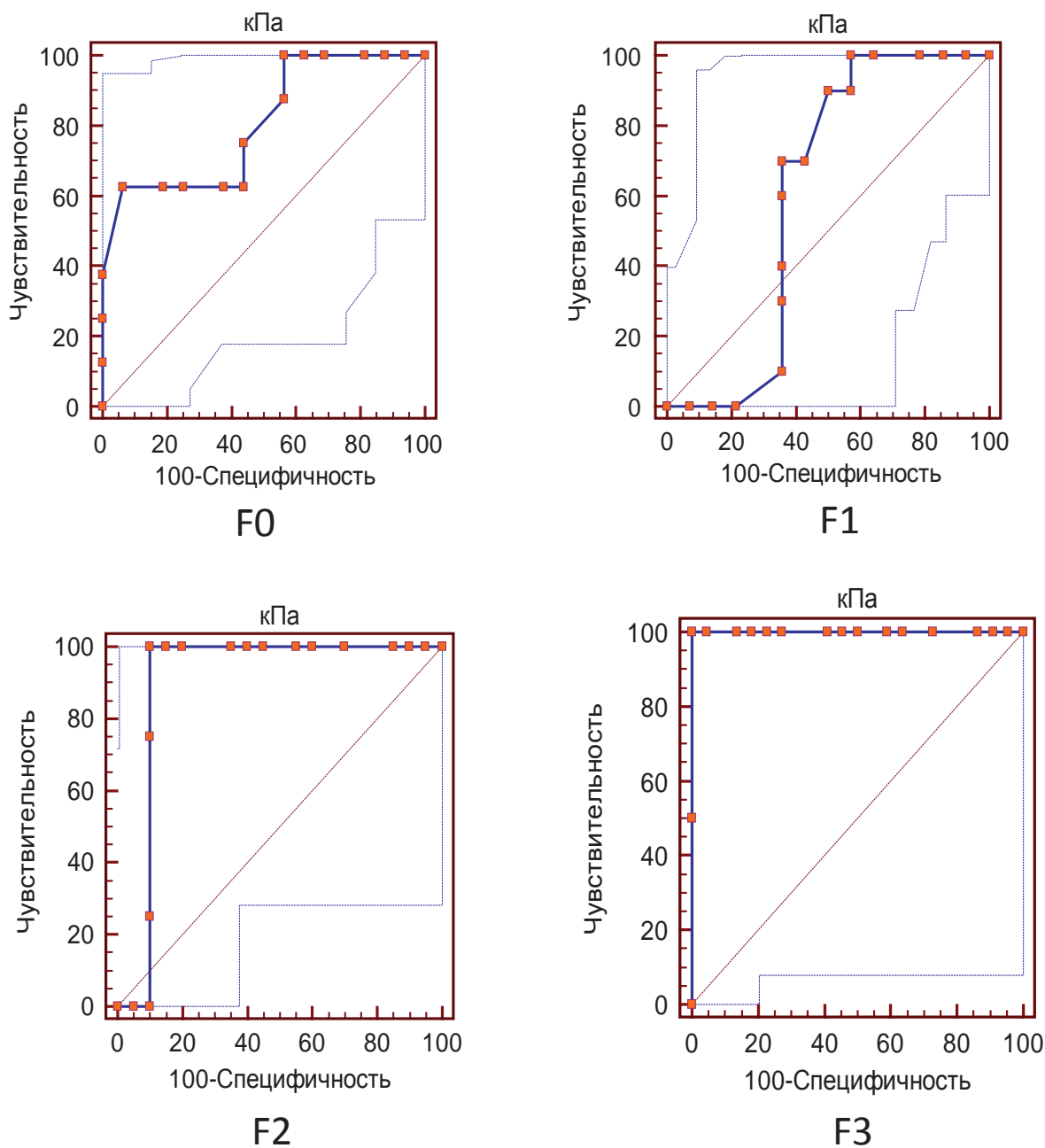


Рис. 1. Характеристические ROC-кривые в определении стадий фиброза печени при помощи ультразвуковой ЭМ