

Роль неинвазивных методов в диагностике ассоциированного с неалкогольным стеатогепатитом фиброза печени

© Д.В. ГАРБУЗЕНКО

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Показать роль неинвазивных методов в диагностике ассоциированного с неалкогольным стеатогепатитом фиброза печени.

Основные положения. Учитывая, что развитие фиброза печени является неблагоприятным событием естественного течения неалкогольной жировой болезни печени, для идентификации больных неалкогольным стеатогепатитом высокого риска критически важным становится применение неинвазивных методов его диагностики с разработкой универсального алгоритма их использования. На первом этапе скрининга можно прибегнуть к легкодоступным, обладающим высокой специфичностью и/или высокой прогностической ценностью отрицательного результата сывороточным биомаркерам (например, шкалы FIB-4, NFS и др.), которые позволяют исключить лиц, имеющих низкий риск фиброза печени. Больным с неопределенным либо высоким риском фиброза печени следует провести второй этап скрининга посредством визуализационных методов (например, транзитной эластографии, магнитно-резонансной эластографии) или рассмотреть вопрос о необходимости биопсии печени. Дальнейшее наблюдение будет зависеть от тяжести патологического процесса.

Заключение. Скорейшее внедрение и широкое применение эффективных методов неинвазивной диагностики фиброза печени даст возможность стратифицировать пациентов с неалкогольным стеатогепатитом по группам риска, что позволит повысить эффективность терапевтических мероприятий, снизить вероятность характерных для него осложнений и улучшить прогноз заболевания.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени, диагностика, сывороточные биомаркеры, визуализационные методы.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Гарбузенко Д.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9809-8015>; e-mail: garb@inbox.ru

Автор, ответственный за переписку: Гарбузенко Д.В. — e-mail: garb@inbox.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Гарбузенко Д.В. Роль неинвазивных методов в диагностике ассоциированного с неалкогольным стеатогепатитом фиброза печени. *Доказательная гастроэнтерология*. 2021;10(4):75–81. <https://doi.org/10.17116/dokgastro20211004175>

Non-invasive diagnosis of liver fibrosis associated with nonalcoholic steatohepatitis

© D.V. GARBUZENKO

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

ABSTRACT

Objective. To show the role of non-invasive tests in the diagnosis of liver fibrosis associated with nonalcoholic steatohepatitis.

Key points. Liver fibrosis is a stage of nonalcoholic fatty liver disease progression; hence, non-invasive tests are essential for identifying patients with a high risk of its development. At the first stage of screening, highly specific and/or a high negative predictive value of serum biomarkers (for example, the FIB-4 scale, NFS, etc.) should be used to exclude patients with a low risk of liver fibrosis. Patients with an uncertain or high risk of liver fibrosis should undergo a second stage of screening using imaging techniques (for example, transient elastography, magnetic resonance elastography), or the need for a liver biopsy should be considered. Further observation will depend on the severity of the pathological process.

Conclusions. The early introduction and widespread use of effective non-invasive tests of liver fibrosis allow stratifying patients with nonalcoholic steatohepatitis into risk groups, increasing the effectiveness of therapy, reducing the likelihood of complications, and improving prognosis.

Keywords: nonalcoholic steatohepatitis, liver fibrosis, diagnosis, serum biomarkers, imaging techniques.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Garbuzenko D.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9809-8015>; e-mail: garb@inbox.ru

Corresponding author: Garbuzenko D.V. — e-mail: garb@inbox.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Garbuzenko DV. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis associated with nonalcoholic steatohepatitis. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2021;10(4):75–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/dokgastro20211004175>

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является широко распространенным заболеванием, которое встречается в среднем у 20–33% взрослого населения планеты. В 2007 г. частота выявления этой патологии в Российской Федерации составила 27,0%, а в 2014 г. — 37,1%, что сделало ее лидером среди всех болезней печени — 71,6% [1]. В ближайшее десятилетие прогнозируется рост заболеваемости НАЖБП и, прежде всего, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), а также связанной с ним смертности [2].

Развитие фиброза печени (ФП) является неблагоприятным событием естественного течения НАЖБП, который выявляется у 20–30% пациентов с этой патологией. Принимая во внимание склонность к быстрому прогрессированию заболевания [3], ожидается, что в ближайшем будущем НАСГ станет основной причиной цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы и, следовательно, наиболее частым показанием к трансплантации печени [4]. Действительно, в недавнем ретроспективном когортном исследовании с использованием базы данных Объединенной сети по распределению донорских органов (United Network for Organ Sharing) в период с 2002 по 2012 г. отмечалось, что самым быстрорастущим показанием к трансплантации печени среди молодых взрослых американцев в возрасте от 18 до 40 лет являлся НАСГ. Сейчас по поводу НАСГ в этой возрастной группе пересадка выполняется почти в 5% случаев [5].

Несмотря на известные ограничения, «золотым стандартом» диагностики ФП при НАЖБП остается биопсия печени [6]. Тем не менее в соответствии с текущими клиническими рекомендациями ее выполнение считается оправданным только пациентам с сильным подозрением на выраженный ФП и/или его быстрое прогрессирование, когда нельзя исключить другие причины поражения печени, или в случае клинических испытаний новых лекарственных препаратов [1, 6, 7]. В связи с этим критически важным становится применение простых, легкодоступных, проверенных неинвазивных методов диагностики ФП с разработкой универсального алгоритма их использования в различных клинических ситуациях для идентификации больных НАСГ высокого риска.

Цель обзора — показать роль неинвазивных методов в диагностике ассоциированного с неалкогольным стеатогепатитом фиброза печени.

Следует подчеркнуть, что неинвазивные методы одинаково эффективны у лиц как с ожирением, так и без такового. Однако из-за более низкой распространенности запущенного ФП их прогностиче-

ская ценность обычно выше в когорте не имеющих ожирения пациентов [8].

К сожалению, до развития ЦП в стадии декомпенсации в большинстве случаев симптоматика НАЖБП, в частности НАСГ, неспецифична, и лечением этих пациентов часто занимаются не связанные с гепатологией специалисты (эндокринологи, кардиологи и др.). Поэтому начальный скрининг, а уж тем более идентификация больных с выраженным ФП ($\geq F3$) явно необходимы [9]. Вместе с тем из-за предполагаемых затрат в большинстве текущих национальных и международных клинических рекомендаций нет указаний на широкий охват для первичного обследования лиц с асимптомным клиническим течением с целью выявления НАЖБП/НАСГ, а предложено ограничиться группой высокого риска ФП [10].

Например, Российское общество по изучению печени и Российская гастроэнтерологическая ассоциация относят к ним пациентов с доказанными ассоциированными состояниями: ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, дислипидемией, метаболическим синдромом [1]. Европейская ассоциация по изучению печени к группе высокого риска НАСГ/ФП причисляют больных с инсулинорезистентностью и/или ожирением или метаболическим синдромом, со стеатозом и стойким повышением уровня ферментов печени, лиц в возрасте старше 50 лет, имеющих сахарный диабет 2-го типа и признаки метаболического синдрома [6]. Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени предлагает включать в группу высокого риска НАСГ/ФП пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением [11]. Бельгийская ассоциация по изучению печени считает необходимым обследовать лиц, имеющих метаболический синдром или его компоненты, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м², сахарный диабет 2-го типа, ишемическую болезнь сердца [12].

Сывороточные биомаркеры ФП можно разделить на прямые и косвенные. Прямые свидетельствуют об активности фиброгенного/фибринолитического процессов в печени и, следовательно, ремоделирования внеклеточного матрикса, но не указывают на стадию ФП. Зачастую для их определения требуются дорогостоящие лабораторные исследования. Косвенные биомаркеры позволяют оценить стадию ФП и, как правило, включают общие клинико-химические показатели (например, ферменты, белки, факторы свертывания крови и др.), которые в большинстве своем не отражают метаболизм внеклеточного матрикса или изменения фиброгенных клеток. Их патобиохимическая связь с фиброгенезом являет-

ся косвенной, если вообще имеет место. Эти биомаркеры представляют собой стандартные лабораторные тесты, интегрированные в многопараметрические панели. В целом оба типа сывороточных биомаркеров воспроизводят различные патофизиологические концепции, при этом прямые информируют о степени фиброгенной активности, тогда как косвенные указывают на стадию ФП [13].

Среди большого количества прямых сывороточных биомаркеров ФП лишь некоторые изучены в клинической практике. Так, экспрессируемый гепатоцитами белок промежуточного филамента *цитокератин 18*, несмотря на повышенные уровни в сыворотке крови при ФП у пациентов с НАЖБП, имеет низкую чувствительность и специфичность (54–62% и 69–85% соответственно). Это ограничивает его использование в качестве надежного диагностического инструмента [14].

В исследовании Н. Kaneda и соавт. пороговые значения уровня в сыворотке крови *гиалуроновой кислоты* 42 нг/мл имели 100% прогностическую ценность для пациентов без признаков выраженного ФП с гистологически подтвержденной НАЖБП и сопровождалась оптимальным сочетанием чувствительности (100%, 95% ДИ: 90–100%) и специфичности (89%, 95% ДИ: 80–94%) [15]. А. Suzuki и соавт. у пациентов с НАЖБП показали существенные отличия логарифма уровня гиалуроновой кислоты между стадиями ФП ($p < 0,0001$, дисперсионный анализ) [16]. Он имел значительную положительную корреляцию со стадией ФП после поправки на возраст и уровень в сыворотке крови альбумина ($r = 0,44$, $p < 0,0001$). AUROC для «любого», умеренного, выраженного ФП и ЦП составляла 0,67; 0,87; 0,89; 0,92 соответственно ($p < 0,05$). Пороговые значения уровня в сыворотке крови гиалуроновой кислоты 46,1 мкг/л связаны с наивысшей AUROC для выраженного ФП с чувствительностью 85%, специфичностью 80%, прогностической ценностью положительного результата 51% и прогностической ценностью отрицательного результата 96%.

Показано, что высокие уровни в сыворотке крови маркера синтеза коллагена III типа — *Pro-C3* позволяют идентифицировать пациентов с НАСГ, имеющих выраженный ФП ($\geq F3$). Вместе с тем необходимые для этого пороговые значения должны быть уточнены. Например, в исследовании Y. Luo и соавт. они составляли 20,9 нг/мл с чувствительностью 57%, специфичностью 84%, прогностической ценностью положительного результата 67,2% и прогностической ценностью отрицательного результата 77,3% [17]. S. Daniels и соавт. сообщили, что уровни в сыворотке крови *Pro-C3* 15,6 нг/мл (включенные вместе с такими показателями, как возраст, наличие сахарного диабета 2-го типа и количество тромбоцитов в алгоритм ADAPT) с чувствительностью 91%, специфичностью 59%, прогностической ценностью положительного результата 38,5% и прогностической ценностью

отрицательного результата 95,8% по своей точности превосходили индекс APRI, шкалы FIB-4 и NFS (NAFLD fibrosis score) [18].

При исследовании прямых сывороточных биомаркеров *агглютинин Wisteria floribunda-позитивного Mac2-связывающего белка и глобулярного домена 7S коллагена IV типа* у пациентов с гистологически подтвержденной НАЖБП AUROC для диагностики клинически значимого ФП (F2–4) составила 0,832 (95% ДИ: 0,771–0,894) и 0,837 (95% ДИ: 0,778–0,898) соответственно. Их пороговые значения $\geq 0,83$ и $\geq 5,2$ нг/мл соответственно при совместном использовании показали высокую чувствительность (91,4%) и прогностическую ценность отрицательного результата (87,9%) [19].

В валидационном исследовании, включающем 196 пациентов с НАЖБП, AUROC теста ELF (от англ. Enhanced Liver Fibrosis) для выраженного ФП ($\geq F3$) оказалась 0,90, для умеренного ФП ($\geq F2$) — 0,82 и в отсутствие ФП — 0,76. При этом упрощение алгоритма за счет исключения возраста не влияло на его диагностические характеристики [20]. При изучении эффективности теста ELF для диагностики выраженного ФП ($\geq F3$) у пациентов с гистологически подтвержденной НАЖБП ($n = 200$) пороговые значения 9,34 имели чувствительность 90,4%, а пороговые значения 10,83 — специфичность 90,6% (AUROC 0,81). Не было существенной разницы AUROC теста ELF и транзитной эластографии (ТЭ) (0,812 и 0,839). Комбинированное применение теста ELF (пороговые значения 10,83) и ТЭ (пороговые значения 11,45) увеличивало специфичность до 97,9% и прогностическую ценность положительного результата по сравнению с одним тестом ELF. Последовательное использование шкалы FIB-4 (пороговые значения 2,67) и теста ELF (пороговые значения 9,34) увеличивало чувствительность до 95,9%. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что тест ELF при НАЖБП может идентифицировать выраженный ФП, и его эффективность сопоставима с ТЭ. В зависимости от клинических условий комбинированное или последовательное использование других неинвазивных тестов может дополнять диагностические возможности теста ELF [21]. Систематический обзор и метаанализ 11 исследований показал, что для достижения специфичности 0,90 для умеренного ($\geq F2$) и выраженного ($\geq F3$) ФП у пациентов с НАЖБП требовались пороговые значения теста ELF 9,86 (чувствительность 0,55) и 10,18 (чувствительность 0,57) соответственно. Это говорит о высокой чувствительности, но ограниченной специфичности низких пороговых значений теста ELF при исключении умеренного ($\geq F2$) и выраженного ($\geq F3$) ФП [22].

Относительно небольшая себестоимость и простота расчета таких косвенных сывороточных биомаркеров ФП, как шкалы NFS, BARD и FIB-4, а также индексы соотношения содержания в сыворотке

крови аспаратаминоминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ) — АсАТ/АлАТ (коэффициент De Ritis) и APRI, позволяют использовать их в обычной клинической практике у пациентов с НАЖБП [23].

Метаанализ четырех исследований с участием 1 038 взрослых пациентов с НАЖБП выявил наилучшую диагностическую точность шкалы FIB-4 при пороговых значениях 1,30, ее преимущества перед шкалами NFS и BARD, но ограниченные возможности в прогнозировании выраженного ФП [24]. В то же время в исследовании, включающем 145 пациентов с гистологически подтвержденной НАЖБП, шкала FIB-4 имела лучшую диагностическую точность для выраженного ФП (AUROC 0,86) по сравнению с индексом соотношения АсАТ/АлАТ (коэффициент De Ritis) (AUROC 0,83), шкалами NFS (AUROC 0,81), BARD (AUROC 0,77) и индексом APRI (AUROC 0,67). Индекс соотношения АсАТ/АлАТ (коэффициент De Ritis), шкалы BARD, FIB-4 и NFS имели прогностическую ценность отрицательного результата >90% (93, 95, 95 и 92% соответственно), тогда как прогностическая ценность положительного результата оказалась скромной. Биопсии печени, выполняемой для определения выраженности ФП, потенциально можно было бы избежать у 69% пациентов при использовании индекса соотношения АсАТ/АлАТ (коэффициент De Ritis), у 62% — шкалы FIB-4, у 52% — шкалы NFS и у 38% — шкалы BARD [25].

В систематическом обзоре и метаанализе 64 исследований, включающих в общей сложности 13 046 пациентов с НАЖБП, продемонстрирована лучшая диагностическая точность шкал FIB-4 и NFS, чем шкал BARD и индекс APRI при обнаружении выраженного ФП, когда сравнивались чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата, прогностическая ценность отрицательного результата и AUROC [26].

В целом сывороточные биомаркеры имеют хорошую прогностическую ценность отрицательного результата с низкими значениями прогностической ценности положительного результата при исключении выраженного ФП у пациентов с НАЖБП. Следовательно, эти шкалы можно уверенно использовать для стратификации исходного риска его развития. Однако основанные на них результаты из-за низкой специфичности должны быть дополнительно подтверждены визуализационными методами и/или биопсией печени [6].

Среди визуализационных методов для диагностики ассоциированного с НАСГ ФП наиболее изучены ТЭ, эластография с применением форсированного импульса акустической радиации (ARFI), двухмерная эластография сдвиговой волной (2D-SWE) и магнитно-резонансная эластография (МРЭ).

Благодаря измерению жесткости печени с контролируемым параметром ультразвукового затухания, ТЭ позволяет одновременно оценивать ФП и стеатоз

печени. Вместе с тем интерпретация ее результатов у пациентов с асцитом и повышенным ИМТ, а также высокими уровнями в сыворотке крови АсАТ и АлАТ должна быть осторожной с учетом общеклинического контекста. Наиболее часто она выполняется при помощи датчика М, тогда как датчик XL обычно используется для пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² или с глубиной от капсулы печени 3,5—7,5 см [27]. Тем не менее в проспективном исследовании, включающем 450 пациентов с НАЖБП из 7 медицинских центров Великобритании, обнаружено, что не тип датчика или стеатоз, а только гистологическая стадия ФП влияла на полученные посредством ТЭ (датчики М и XL) показатели жесткости печени [28].

Результаты обследования 100 пациентов с гистологически подтвержденной НАЖБП выявили значительное превосходство ТЭ над ARFI в диагностике умеренного ($\geq F2$) и выраженного ($\geq F3$) ФП. При этом AUROC ТЭ для диагностики ФП $\geq F1$, $\geq F2$, $\geq F3$ и F4 стадий составила 0,89; 0,83; 0,83; 0,89 соответственно, в то время как AUROC ARFI — 0,80; 0,72; 0,69; 0,79 соответственно [29].

Несколько исследований показали превосходство МРЭ над конвенциональной и диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографией, а также ТЭ в диагностике ФП у пациентов с НАЖБП со значениями AUROC 0,91 (95% ДИ: 0,86—0,96; $p=0,001$) для МР-эластографии и 0,82 (95% ДИ: 0,74—0,89; $p=0,001$) для ТЭ [30]. МРЭ была более точна, чем ТЭ, при идентификации легкого ФП ($\geq F1$) с AUROC 0,82 (95% ДИ: 0,74—0,91) и 0,67 (95% ДИ: 0,56—0,78) соответственно. К тому же AUROC для выявления ФП F2, F3 и F4 стадий при МРЭ составила 0,89 (95% ДИ: 0,83—0,96); 0,87 (95% ДИ: 0,78—0,96); 0,87 (95% ДИ: 0,71—1,00) соответственно, тогда как при ТЭ — 0,86 (95% ДИ: 0,77—0,95); 0,80 (95% ДИ: 0,67—0,93); 0,69 (95% ДИ: 0,45—0,94) соответственно [31]. Поперечный анализ проспективного когортного исследования, включающего 125 пациентов с НАЖБП, показал значительные преимущества МРЭ перед ARFI в диагностике легкого ФП ($\geq F1$) с AUROC 0,799 (95% ДИ: 0,723—0,875) и 0,664 (95% ДИ: 0,568—0,760) соответственно ($p=0,012$). В стратифицированном анализе МРЭ превосходила ARFI в диагностике легкого ФП ($\geq F1$) у пациентов с ожирением ($p<0,001$), нежели его не имеющих ($p=0,722$). AUROC МРЭ для диагностики F2, F3 и F4 стадий ФП оказалась 0,885 (95% ДИ: 0,816—0,953); 0,934 (95% ДИ: 0,863—1,000); 0,882 (95% ДИ: 0,729—1,000) соответственно, тогда как ARFI — 0,848 (95% ДИ: 0,776—0,921); 0,896 (95% ДИ: 0,824—0,968); 0,862 (95% ДИ: 0,721—1,000) соответственно [32].

При сравнении диагностической точности измерений жесткости печени у пациентов с НАСГ, полученных с помощью МРЭ, ТЭ и 2D-SWE, установлено, что AUROC для клинически значимого ФП (METAVIR F2—4) составила 0,85 (95% ДИ: 0,74—0,95); 0,77 (95% ДИ: 0,64—0,89); 0,80 (95% ДИ: 0,67—

0,92) соответственно, а для выраженного ФП и ЦП (METAVIR F3–4) — 0,95 (95% ДИ: 0,89–1,00); 0,86 (95% ДИ: 0,77–0,95); 0,89 (95% ДИ: 0,80–0,98) соответственно. Парные сравнения определили схожую диагностическую точность этих технологий для клинически значимого ФП (METAVIR F2–4) (2D-SWE по сравнению с МРЭ, $p=0,431$; 2D-SWE по сравнению с ТЭ, $p=0,317$; и МР-эластографии по сравнению с ТЭ, $p=0,052$) и выраженного ФП и ЦП (METAVIR F3–4) (2D-SWE по сравнению с МР-эластографией, $p=0,348$; 2D-SWE по сравнению с ТЭ, $p=0,293$; МРЭ по сравнению с ТЭ, $p=0,059$). Таким образом, изученные методы показали сопоставимую, очень хорошую или превосходную диагностическую точность в случае выраженного ФП и ЦП (METAVIR F3–4) и почти одинаковую, но более низкую — при клинически значимом ФП (METAVIR F2–4) [33].

В обзорной статье А. Campos-Murguía и соавт. проанализировали доступные на сегодняшний день данные литературы, посвященные клинической оценке и лечению ассоциированного с НАСГ ФП. С помощью номограммы Фагана (Fagan) они определили, что лучшими неинвазивными методами с наиболее высокой посттестовой вероятностью для выявления либо исключения выраженного ФП являются МРЭ ($\geq 4,15$ кПа и $< 4,15$ кПа соответственно), шкалы NFS (от англ. *Nonparametric Fibrosis Score*) ($\geq 0,47$ и $\leq 0,12$ соответственно), NFS ($\geq 0,676$ и $\leq -1,455$ соответственно) и FIB-4 ($\geq 2,67$ и $\leq 1,3$ соответственно), индекс APRI (≥ 1 и < 1 соответственно), ТЭ ($\geq 8,7$ кПа и $< 8,7$ кПа соответственно) и тест FibroMeter ($> 0,5$ и $< 0,5$ соответственно) [34].

В ряде исследований изучено комбинированное применение у пациентов с НАСГ сывороточных биомаркеров ФП с визуализационными методами. В одном из них сочетание теста FibroMeter с ТЭ способствовало повышению прогностической ценности положительного результата при диагностике ФП, которая составила 71,4–84,4% для F2–4 стадии и 61,0–88,9% для F3–4 стадии [35]. В другом выполнена оценка диагностической эффективности парных или серийных комбинаций ТЭ, индексов GPR, APRI и соотношения АсАТ/АлАТ (коэффициент De Ritis), шкал BARD, FIB-4 и NFS. Лучшими инструментами для определения выраженного ФП (F3) и ЦП (F4) оказались ТЭ, шкалы NFS и FIB-4 с AUROC 0,863, 0,774 и 0,792 соответственно. При этом ТЭ имела самую высокую чувствительность (90%) и самую высокую прогностическую ценность отрицательного результата (94%), а у шкал NFS и FIB-4 была самая высокая специфичность (97 и 93% соответственно) и самая высокая прогностическая ценность положительного результата (73 и 79% соответственно). Парная комбинация ТЭ или NFS с FIB-4 значительно снижала вероятность ошибочно классифицированных пациентов (от 2,7 до 2,6%). Последовательная комбинация со вторым тестом, использованная у пациентов в серой зо-

не первого теста и у пациентов с высокими значениями ТЭ ($> 9,6$ кПа) или низкими значениями шкал NFS или FIB-4 ($< -1,455$ и $< 1,30$ соответственно), в целом способствовала увеличению диагностических характеристик. Таким образом, серийная комбинация ТЭ со шкалами NFS и FIB-4 имеет хорошую перспективу для неинвазивной диагностики ассоциированных с НАСГ выраженного ФП (F3) и ЦП (F4) [36].

Понимание роли метаболического синдрома в естественном течении НАЖБП, а также существенные достижения в разработке неинвазивных методов диагностики ФП дают возможность стратифицировать пациентов по группам риска и определять индивидуальную тактику при выборе лечебных мероприятий. Как правило, изначально больные НАЖБП лечатся в непрофильном по гепатологии отделении и получают терапию, связанную с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и т.д. В это время диагностические тесты первого этапа скрининга, а именно легкодоступные, с высокой специфичностью и/или высокой прогностической ценностью отрицательного результата сывороточные биомаркеры (например, шкалы FIB-4, NFS и др.), позволяют исключить лиц, имеющих низкий риск ФП. Больных с неопределенным либо высоким риском ФП нужно направить в специализированное лечебное учреждение, где на фоне этиотропной терапии им следует провести второй этап скрининга с использованием визуализационных методов или рассмотреть вопрос о необходимости биопсии печени. Одним из оснований для ее выполнения могут быть веские подозрения на ЦП. В этом случае важно осуществить дополнительное обследование с целью выявления осложнений портальной гипертензии и/или исключения гепатоцеллюлярной карциномы. После вторичного тестирования пациенты с умеренным или выраженным ФП, а также ЦП (F2–4) каждые 1–2 года должны наблюдаться в гепатологической клинике, а при низком риске их развития (F0–1) — каждые 3–5 лет. Данный подход у пациентов с НАЖБП позволит повысить эффективность ее терапии, снизить вероятность развития связанных с ФП осложнений и улучшить прогноз заболевания [10].

Заключение

Скорейшее внедрение и широкое применение эффективных методов неинвазивной диагностики фиброза печени даст возможность стратифицировать пациентов с неалкогольным стеатогепатитом по группам риска, что позволит повысить эффективность терапевтических мероприятий, снизить вероятность характерных для него осложнений и улучшить прогноз заболевания.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest: the author declare no conflict of interest

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):24-42. Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, Tikhonov IN, Shirokova YeN, Buyeverov AO, Drapkina OM, Shulpekova YuO, Tsukanov VV, Mammayev SN, Mayev IV, Palgova LK. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Rossiiskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016;26(2):24-42. (In Russ.).
- Adams LA, Roberts SK, Strasser SI, Mahady SE, Powell E, Estes C, Razavi H, George J. Nonalcoholic fatty liver disease burden: Australia, 2019–2030. Nonalcoholic fatty liver disease burden: Australia, 2019–2030. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2020;35(9):1628–1635. <https://doi.org/10.1111/jgh.15009>
- Roskilly A, Hicks A, Taylor EJ, Jones R, Parker R, Rowe IA. Fibrosis progression rate in a systematic review of placebo-treated nonalcoholic steatohepatitis. *Liver International*. 2021;41(5):982–995. <https://doi.org/10.1111/liv.14749>
- Mikolasevic I, Filipic-Kanjizaj T, Mijic M, Jakopcic I, Milic S, Hrstic I, Sobocan N, Stimac D, Burra P. Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation — Where do we stand? *World Journal of Gastroenterology*. 2018;24(14):1491–1506. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i14.1491>
- Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Trimble G, AlQahtani S, Younossi I, Ahmed A, Racila A, Henry L. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19(3):580–589. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.064>
- 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. *Journal of Hepatology*. 2016;64(6):1388–1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. 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>
- Fu C, Wai JW, Nik Mustapha NR, Irls M, Wong GL, Mahadeva S, Shili S, Chan AW, Merrouche W, Chan HL, Foucher J, Le Bail B, Wong VW, Chan WK, de Lédinghen V. Performance of Simple Fibrosis Scores in Nonobese Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(12):2843–2845. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.09.027>
- Madrazo BL. Diagnosis of Nonalcoholic Steatohepatitis without Liver Biopsy. *Gastroenterology and Hepatology*. 2017;13(6):378–380.
- Augustin S, Ahmed A, Alkhoury N, Canbay A, Corless L, Nakajima A, Okanou T, Petta S, Ratzju V, Tsochatzis EA, Wong VW, Romero-Gómez M. Identification of Patients with Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Considerations for Best Practice. *Journal of Gastroenterology and Liver Disease*. 2020;29(2):235–245. <https://doi.org/10.15403/jgld-775>
- Wong VW, Chan WK, Chitturi S, Chawla Y, Dan YY, Duseja A, Fan J, Goh KL, Hamaguchi M, Hashimoto E, Kim SU, Lesmana LA, Lin YC, Liu CJ, Ni YH, Sollano J, Wong SK, Wong GL, Chan HL, Farrell G. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 1: Definition, risk factors and assessment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;33(1):70–85. <https://doi.org/10.1111/jgh.13857>
- Francque S, Lanthier N, Verbeke L, Reynaert H, Van Steenkiste C, Vonghia L, Kwanten WJ, Weyler J, Trépo E, Cassiman D, Smets F, Komuta M, Driessen A, Dirinck E, Danse E, Op de Beeck B, van Craenenbroeck E, Van Nieuwenhove Y, Hubens G, Geerts A, Moreno C. The Belgian Association for Study of the Liver Guidance Document on the Management of Adult and Paediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. 2018;81(1):55–81.
- Gressner OA, Gao C. Monitoring fibrogenic progression in the liver. *Clinica Chimica Acta*. 2014;433:111–122. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.02.021>
- Cusi K, Chang Z, Harrison S, Lomonaco R, Bril F, Orsak B, Ortiz-Lopez C, Hecht J, Feldstein AE, Webb A, Loudon C, Goros M, Tio F. Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2014;60(1):167–174. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.07.042>
- Kaneda H, Hashimoto E, Yatsuji 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. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2006;21(9):1459–1465. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04447.x>
- Suzuki A, Angulo P, Lymp J, Li D, Satomura S, Lindor K. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2005;25(4):779–786. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2005.01064.x>
- Luo YI, Oseini A, Gagnon R, Charles ED, Sidik K, Vincent R, Collen R, Idowu M, Contos MJ, Mirshahi F, Daita K, Asgharpour A, Siddiqui MS, Jarai G, Rosen G, Christian R, Sanyal AJ. An evaluation of the collagen fragments related to fibrogenesis and fibrolysis in nonalcoholic steatohepatitis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):12414. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30457-y>
- Daniels SJ, Leeming DJ, Eslam M, Hashem AM, Nielsen MJ, Krag A, Karsdal MA, Grove JI, Neil Guha I, Kawaguchi T, Torimura T, McLeod D, Akiba J, Kaye P, de Boer B, Aithal GP, Adams LA, George J. ADAPT: An Algorithm Incorporating PRO-C3 Accurately Identifies Patients with NAFLD and Advanced Fibrosis. *Hepatology*. 2019;69(3):1075–1086. <https://doi.org/10.1002/hep.30163>
- Ogawa Y, Honda Y, Kessoku T, Tomeno W, Imajo K, Yoneda M, Kawanaka M, Kirikoshi H, Ono M, Taguri M, Saito S, Yamanaoka T, Wada K, Nakajima A. Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein and type 4 collagen 7S: useful markers for the diagnosis of significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;33(10):1795–1803. <https://doi.org/10.1111/jgh.14156>
- Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, Kaye P, Burt AD, Ryder SD, Aithal GP, Day CP, Rosenberg WM. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology*. 2008;47(2):455–460. <https://doi.org/10.1002/hep.21984>
- Inadomi C, Takahashi H, Ogawa Y, Oeda S, Imajo K, Kubotsu Y, Tanaka K, Kessoku T, Okada M, Isoda H, Akiyama T, Fukushima H, Yoneda M, Anzai K, Aishima S, Nakajima A, Eguchi Y. Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis test, and combination of the Enhanced Liver Fibrosis and non-invasive tests for the diagnosis

- of advanced liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology Research*. 2020;50(6):682-692. <https://doi.org/10.1111/hepr.13495>
22. Vali Y, Lee J, Boursier J, Spijker R, Löffler J, Verheij J, Brosnan MJ, Böcskei Z, Anstee QM, Bossuyt PM, Zafarmand MH; LITMUS systematic review team. Enhanced liver fibrosis test for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2020; 73(2):252-262. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.036>
 23. Robinson A, Wong RJ. Applications and limitations of noninvasive methods for evaluating hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Liver Disease*. 2020;15(4):157-161. <https://doi.org/10.1002/cld.878>
 24. Sun W, Cui H, Li N, Wei Y, Lai S, Yang Y, Yin X, Chen DF. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study. *Hepatology Research*. 2016;46(9):862-870. <https://doi.org/10.1111/hepr.12647>
 25. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010;59(9):1265-1269. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.216077>
 26. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(5):1486-1501. <https://doi.org/10.1002/hep.29302>
 27. Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Van Natta ML, Hallinan E, Brandman D, Kowdley K, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Dasarathy S, Abdelmalek M, Doo E, Tonascia JA, Kleiner DE, Sanyal AJ, Chalasani N.; NASH Clinical Research Network. Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2018; 67(1):134-144. <https://doi.org/10.1002/hep.29489>
 28. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, Guha IN, Cobbold JF, Deeks JJ, Paradis V, Bedossa P, Newsome PN. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1717-1730. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.042>
 29. Leong WL, Lai LL, Nik Mustapha NR, Vijayanathan A, Rahmat K, Mahadeva S, Chan WK. Comparing point shear wave elastography (ElastPQ) and transient elastography for diagnosis of fibrosis stage in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2020;35(1):135-141. <https://doi.org/10.1111/jgh.14782>
 30. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, Fujita K, Yoneda M, Taguri M, Hyogo H, Sumida Y, Ono M, Eguchi Y, Inoue T, Yamanaka T, Wada K, Saito S, Nakajima A. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology*. 2016;150(3):626-637. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.11.048>
 31. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, Hooker J, Sy E, Savides MT, Alquiraish MH, Valasek MA, Rizo E, Richards L, Brenner D, Sirlin CB, Loomba R. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients with Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(3):598-607. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.026>
 32. Cui J, Heba E, Hernandez C, Haufe W, Hooker J, Andre MP, Valasek MA, Aryafar H, Sirlin CB, Loomba R. Magnetic resonance elastography is superior to acoustic radiation force impulse for the Diagnosis of fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease: A prospective study. *Hepatology*. 2016;63(2):453-461. <https://doi.org/10.1002/hep.28337>
 33. Furlan A, Tublin ME, Yu L, Chopra KB, Lippello A, Behari J. Comparison of 2D Shear Wave Elastography, Transient Elastography, and MR Elastography for the Diagnosis of Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *AJR American Journal of Roentgenology*. 2020;214(1):20-26. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.21267>
 34. Campos-Murguía A, Ruiz-Margáin A, González-Regueiro JA, Macías-Rodríguez RU. Clinical assessment and management of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2020;26(39):5919-5943. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i39.5919>
 35. Loong TC, Wei JL, Leung JC, Wong GL, Shu SS, Chim AM, Chan AW, Choi PC, Tse YK, Chan HL, Wong VW. Application of the combined FibroMeter vibration-controlled transient elastography algorithm in Chinese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2017;32(7):1363-1369. <https://doi.org/10.1111/jgh.13671>
 36. Petta S, Wong VW, Cammà C, Hiriart JB, Wong GL, Vergniol J, Chan AW, Di Marco V, Merrouche W, Chan HL, Marra F, Le Bail B, Arena U, Craxi A, de Ledinghen V. Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2017;46(6):617-627. <https://doi.org/10.1111/apt.14219>

Поступила 25.05.2021

Received 25.05.2021

Принята к печати 07.11.2021

Accepted 07.11.2021