

Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени

И.В.Маев, Е.И.Кузнецова, Д.Н.Андреев[✉], Д.Т.Дичева

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой одно из наиболее распространенных хронических заболеваний печени, склонных к прогрессирующему течению. НАЖБП является диагнозом исключения, а следовательно, рациональная диагностика этой патологии базируется на совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных. В статье приведен обзор современных и перспективных методик диагностики НАЖБП. Представлены гистологические критерии заболевания, основанные на шкалах NAS (2005 г.) и SAF (2012 г.). Обсуждается роль биомаркеров как многообещающих неинвазивных инструментов диагностики, позволяющих оценить тяжесть некрвоспалительных процессов и фиброза печени у пациентов с НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, стеатоз, фиброз печени, цирроз печени.

[✉]dna-mit8@mail.ru

Для цитирования: Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (8): 20–27.

Current and future approaches to the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease

I.V.Maev, E.I.Kuznetsova, D.N.Andreev[✉], D.T.Dicheva

A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common chronic liver disease, are prone to a progressive flow. NAFLD is a diagnosis of exclusion, and therefore rational diagnosis of this disease is based on a combination of clinical, laboratory and instrumental data. The article provides an overview of current and prospective methods of diagnosis of NAFLD. We present the histological criteria of the disease, based on the scale NAS (2005) and SAF (2012). The role of biomarkers as a promising non-invasive diagnostic tools for assessing the severity of necroinflammatory and hepatic fibrosis in patients with NAFLD.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, steatosis, fibrosis of the liver, cirrhosis of the liver.

[✉]dna-mit8@mail.ru

For citation: Maev I.V., Kuznetsova E.I., Andreev D.N., Dicheva D.T. Current and future approaches to the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (8): 20–27.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний печени в мире. Данная нозологическая группа объединяет спектр патологических состояний, включая жировой стеатоз (гепатоз), который в большинстве случаев имеет доброкачественное течение, а также неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), характеризующийся потенциалом к прогрессированию в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [1, 2]. Распространенность НАЖБП уже носит характер пандемии, коррелируя с уровнем ожирения среди населения [3, 4]. Данное заболевание встречается как у взрослых, так и у детей и не имеет существенных гендерных различий. Недавние исследования, проведенные в США, демонстрируют, что НАЖБП страдают от 20 до 46% асимптоматических пациентов [5–7]. Популяционные когортные исследования в странах Азии также выявили высокую распространенность НАЖБП среди населения этого региона, варьирующую от 12 до 27,3% [8–11].

В Российской Федерации до недавнего времени отсутствовали объективные данные о распространенности НАЖБП. Однако в 2007 г. завершилось открытое многоцентровое проспективное эпидемиологическое исследование DIREG_I_01903, в рамках которого ставилась задача анализа заболеваемости городского населения. Данная работа позволила получить исчерпывающую информацию об эпидемиологической структуре НАЖБП в России: рассматриваемая нозология была выявлена у 26,1% пациентов, среди них цирроз печени обнаружен у 3% больных, стеатоз – у 79,9%, стеатогепатит – у 17,1% [12].

В связи с высокой распространенностью НАЖБП, а также потенциалом к прогрессирующему течению чрезвычайно актуальным представляется вопрос о доступной, эффективной и ранней диагностике этой патологии. Целью

данной обзорной статьи является освещение различных современных лабораторных и инструментальных методов диагностики НАЖБП и НАСГ, применяющихся в России и за рубежом, а также перспективных разработок в этом направлении медицины.

Клинические критерии

В рутинной клинической практике в подавляющем большинстве случаев диагноз НАЖБП устанавливают случайно на основании совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных. Лишь единичные пациенты предъявляют жалобы на слабость, чувство дискомфорта или невыраженные боли в правом подреберье [13, 14]. У 48–100% пациентов заболевание протекает асимптоматично [4, 15].

При физикальном обследовании имеет место невыраженная гепатомегалия, выявление которой с помощью пальпации и перкуссии может быть затруднено в случае наличия ожирения у пациента. Появление малых печеночных знаков (телеангиэктазии, пальмарная эритема, гинекомастия), спленомегалии, асцита свидетельствует об исходе заболевания в цирроз печени (табл. 1). Стоит отметить, что в процессе сбора анамнеза у пациента с НАЖБП важно исключить злоупотребление алкоголем как этиологическую причину поражения печени. Неалкогольный характер поражения устанавливается в том случае, если пациент вовсе не употребляет алкоголь либо его количество не превышает 30 г в день для мужчин и 20 г – для женщин (в пересчете на этанол) [13, 16].

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика позволяет дифференцировать форму НАЖБП. Так, в случае отсутствия цитолитического синдрома диагностируется стеатоз печени, наличие

Таблица 1. Симптомы, данные физического обследования и лабораторные критерии НАЖБП

| Симптомы | Данные физического обследования | Лабораторные критерии |
|--|---|---|
| <i>Часто встречающиеся признаки</i> | | |
| • Отсутствие симптоматики (у 48–100% пациентов) | • Умеренная гепатомегалия | <ul style="list-style-type: none"> • Повышение уровня АЛТ и АСТ в 2–4 раза • Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ) < 1 • Незначительное повышение уровня щелочной фосфатазы у 1/3 пациентов • Уровень общего билирубина, альбумина и протромбиновое время в пределах нормы • Повышенный уровень сывороточного ферритина |
| <i>Редко встречающиеся признаки</i> | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Незначительная боль в правом подреберье • Недомогание, слабость | <ul style="list-style-type: none"> • Телеангиэктазии • Пальмарная эритема • Гинекомастия • Спленомегалия • Асцит | • Низкий титр антинуклеарных антител |

Таблица 2. Специфичность и чувствительность биохимических показателей для дифференцировки гистологически верифицированного НАСГ от стеатоза печени [19]

| Показатель | НАСГ (ЕД/л) | Стеатоз (ЕД/л) | Пороговое значение для дифференцировки (чувствительность и специфичность) |
|------------|-------------|----------------|---|
| АЛТ | 134,9±94,1 | 90,5±76,4 | 60 (71%, 60%) |
| АСТ | 75,2±41,1 | 46,4±23,5 | 35,2 (71%, 55%) |

же цитолиза свидетельствует о процессе воспаления и соответствует НАСГ, активность которого определяется в зависимости от степени повышения печеночных трансаминаз (обычно не превышающего 2–4 нормы) [4, 14]. Крайне редко печеночные трансаминазы могут достигать десятикратного превышения референсного интервала, что требует дифференциальной диагностики с острым гепатитом, прежде всего вирусного генеза. При оценке соотношения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) чаще отмечается преобладание АЛТ в отличие от алкогольного гепатита, где в большем количестве случаев, напротив, уровень АСТ превышает уровень АЛТ [17]. По данным ретроспективных исследований, при НАЖБП средний уровень АЛТ составляет 83 ЕД/л, а АСТ – 63 ЕД/л [18]. Для дифференцировки гистологически верифицированного НАСГ от стеатоза были предложены пороговые значения показателей АЛТ (более 60 ЕД/л) и АСТ (более 35,2 ЕД/л); табл. 2 [19].

Так как пациенты с НАЖБП требуют длительного динамического наблюдения, а в зависимости от использования различных тест-систем референсные значения могут широко варьировать, целесообразно указывать, помимо абсолютного значения АЛТ и АСТ, во сколько раз превышена норма. Это позволяет проиллюстрировать динамику биохимических показателей на разных этапах наблюдения пациента.

Повышение уровня щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы, как правило, незначительно и не является специфическим для НАЖБП. Уровень общего билирубина, альбумина и протромбиновое время не превышают границ референсных значений нормы [2]. У пациентов с циррозом печени необходимо определение синтетической функции печени (альбумин, холинэстераза, протромбиновый индекс) для суждения о тяжести процесса.

НАЖБП является диагнозом исключения, поэтому при впервые заподозренном диагнозе необходимо исключение нарушения обмена меди (болезнь Вильсона–Конова), железа (гемохроматоз), маркеров хронических вирусных гепатитов В и С. Нередко у пациентов с НАЖБП отмечается повышение ферритина (в среднем у 50% пациентов), а процент насыщения трансферрина железом повышен на 10% [1]. Эти находки чаще обусловлены наличием синдрома перегрузки железом, но при значении насыще-

ния трансферрина железом 45% и более необходимо проведение генетического тестирования для исключения наследственного гемохроматоза.

Чрезвычайно важным является исключение у пациентов маркеров вирусного гепатита С, так как в этом случае вирусное поражение может быть причиной возникновения и прогрессирования НАЖБП, особенно при инфицировании генотипом 3 вируса [20].

При НАЖБП низкие титры антинуклеарных антител (ANA) или антител к гладкой мускулатуре (ASMA) выявляются в 23–36% случаев, что требует дифференциальной диагностики с аутоиммунными поражениями печени [1]. При этом уровень сывороточных иммуноглобулинов G у пациентов с НАЖБП, как правило, в пределах нормы. Помимо комплексной оценки цитолитического синдрома в динамике этим пациентам для верификации диагноза необходимо проведение биопсии печени.

Инструментальная диагностика

Не будет преувеличением сказать, что рутинным инструментальным методом визуализации состояния паренхимы печени является ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и, хотя НАЖБП имеет целый ряд отличительных особенностей, тем не менее диагноз не может быть установлен на основании результатов УЗИ, а является следствием комплексного анализа клинико-лабораторных, анамнестических и инструментальных данных [14]. Широкое диагностическое применение УЗИ обусловлено доступностью метода, его широким распространением и невысокой стоимостью [16]. УЗИ обладает достаточной степенью точности при диагностике НАЖБП, его чувствительность составляет 60–94%, а специфичность – 66–97% [21]. Однако у пациентов с морбидным ожирением (2–4-я степень) чувствительность и специфичность метода снижаются.

Ультразвуковыми критериями, позволяющими заподозрить НАЖБП, являются:

- умеренное увеличение размеров печени;
- снижение эхогенности паренхимы (так называемый эффект «яркой печени»);
- обеднение или отсутствие визуализации сосудистого рисунка;
- «затухание» ультразвукового луча (рис. 1).

Помимо УЗИ в рамках диагностики НАЖБП среди визуализационных методов исследования используются компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). По данным разных авторов, чувствительность КТ варьирует от 33 до 93% с позитивной предсказательной ценностью 62–76% [1, 22]. Проведение КТ с болюсным усилением повышает информативность исследования. У пациентов с НАЖБП интенсивность контрастирования печени ниже, чем селезенки, поэтому паренхима органа выглядит темнее, чем селезенка (рис. 2). При нативном исследовании (без контрастирования) плотность печени значительно ниже обычных показателей, вплоть до минусовых чисел в единицах HU (норма 50–70 HU).

МРТ обладает большей чувствительностью, чем УЗИ органов брюшной полости, особенно при диагностике средневывраженного стеатоза печени [23]. При проведении исследования в T1-взвешенном режиме у пациентов с НАЖБП определяется эффект «яркой печени» (рис. 3). МРТ имеет чувствительность 80% и специфичность 95% для выявления стеатоза печени умеренной и тяжелой степени и чувствительность 85% и специфичность 100% при определении легкого стеатоза [24]. Однако данное исследование редко используется в клинике из-за дороговизны и длительности проведения [4, 21]. Внедрение режима МРТ с определением протонной плотности жировой фракции печени (PTFF, proton density fat-fraction), характерной для стеатоза, является одним из наиболее перспективных направлений совершенствования визуализационной диагностики НАЖБП [25].

В настоящее время в клиническую практику при диагностике НАЖБП постепенно интегрируется метод протонной магнитно-резонансной спектроскопии [21, 23]. Эта неинвазивная методика обладает большими преимуществами перед другими визуализационными методами исследования в диагностике стеатоза печени. Магнитно-резонансная спектроскопия базируется на принципе определения сигналов протонного резонанса, характерных для запасов триглицеридов в гепатоцитах. В ходе верификационных исследований было выявлено, что уровень триглицеридов более 55,6 мг/г свидетельствует о наличии стеатоза печени [26].

Достаточно перспективным методом неинвазивной диагностики стеатоза у пациентов с НАЖБП является определение параметра затухания ультразвуковой волны (CAP, controlled attenuation parameter) [27]. Данный метод привлекателен тем, что одновременно можно измерить степень как стеатоза, так и фиброза печени, так как данная функция интегрирована в последнее поколение аппаратов непрямого эластометрии (Fibroscan FS-502). Технически методика заключается в определении затухания ультразвуковой волны датчиком Probe-M с частотой 3,5 МГц на глубине от 25 до 65 мм. Результаты исследования выражаются в цифровом значении в дБ/м и коррелируют со степенью стеатоза: S0 – нет стеатоза; S1 – минимальный стеатоз, менее 5% гепатоцитов со стеатозом; S2 – умеренный стеатоз, 6–32% гепатоцитов со стеатозом; S3 – выраженный стеатоз, 33–100% гепатоцитов со стеатозом. При чувствительности более 90% отсчетные показатели CAP составляют 215 дБ/м для S \geq 1, 252 дБ/м для S \geq 2 и 296 дБ/м для S3. В совокупности с неинвазивностью метод имеет достаточные основания для широкого применения в рутинной практике [28].

Другой перспективной методикой определения стеатоза печени у пациентов с НАЖБП является гепатосцинтиграфия с радиоксеноном (¹³³Xe) [27]. Меченый радиофармпрепарат активно концентрируется в жировых тканях, позволяя проводить идентификацию выраженности стеатоза печени [29]. В недавнем ретроспективном исследовании было показано, что данный метод обладает 94,3% чувствительностью и 87,5% специфичностью при диагности-

Рис. 1. УЗИ органов брюшной полости пациента с НАЖБП [1].

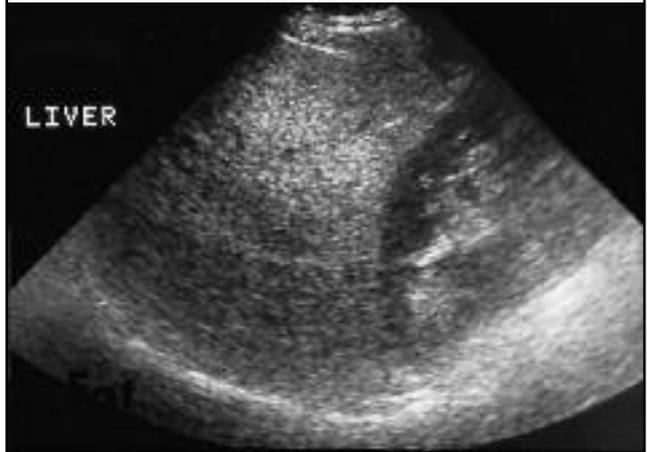


Рис. 2. КТ пациента с НАЖБП [1].

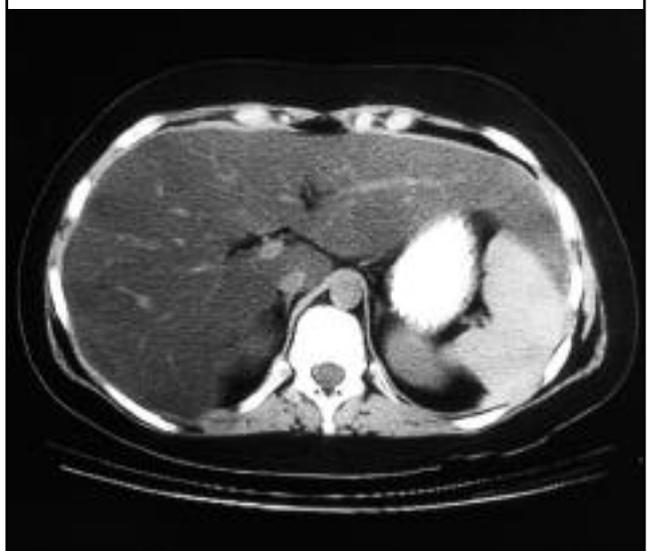
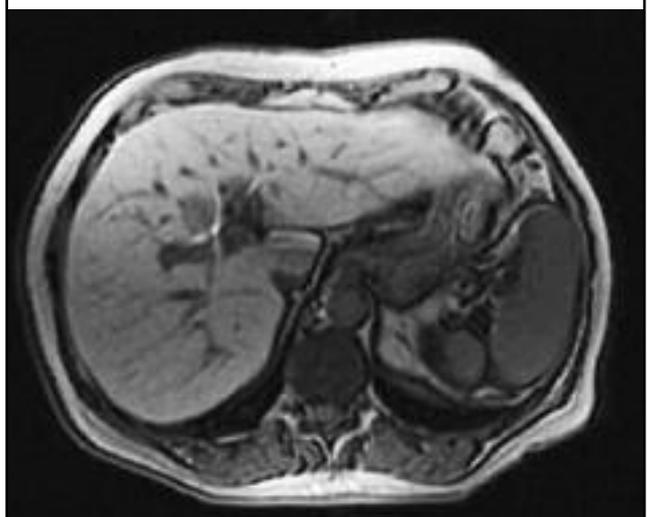


Рис. 3. МРТ в T1-взвешенном режиме пациента с НАЖБП [4].



ке НАЖБП [30]. Тем не менее данная методика еще мало изучена у этой категории пациентов.

В связи с тем, что НАЖБП является прогрессирующим заболеванием, ассоциированным с формированием фиброза и цирроза печени, важной клинической задачей является определение выраженности фибротических изме-

Таблица 3. Сравнительная характеристика инструментальных неинвазивных методов диагностики фиброза печени

| | Непрямая эластометрия (транзиентная эластография) | ARFI-эластография | МРЭ |
|-------------------|--|---|--|
| Единицы измерения | кПа | м/с | кПа |
| Преимущества | Быстрое получение результата | Может быть интегрирована в ультразвуковые аппараты экспертного класса | Высокая точность у пациентов с ожирением |
| Недостатки | Высокий риск неудачи измерения у пациентов с ожирением. Высокая стоимость оборудования | Высокий риск неудачи измерения у пациентов с ожирением | Очень высокая стоимость оборудования. Исследование требует длительного времени |

нений печени у больных с рассматриваемой патологией. В настоящее время доступно несколько неинвазивных инструментальных методов диагностики фиброза печени, характеризующихся рядом положительных и отрицательных сторон (табл. 3).

Непрямая эластометрия (транзиентная эластография) печени является относительно новой неинвазивной методикой, позволяющей быстро оценить степень выраженности фиброза печени, в том числе в динамике. Метод основан на свойстве механического колебания волн распространяться с разной скоростью в средах с разной плотностью [31, 32]. При формировании участков фиброза плотность паренхимы печени повышается, что выражается в более высоких показателях эластичности в кПа (табл. 4) [33]. За 15 лет этот метод завоевал популярность во многих регионах мира, однако его применение при НАЖБП лимитировалось технической невозможностью проведения измерения у пациентов с морбидным ожирением [32, 34]. Так, у больных с индексом массы тела (ИМТ) > 30 кг/м² частота неудач при проведении идентификации фиброза печени варьируется от 3 до 16% [35, 36]. Усовершенствование данной методики с внедрением нового датчика Probe-XL позволило преодолеть описанные ограничения метода [37]. Непрямая эластометрия является достаточно точным методом определения степени фиброза печени со средними показателями чувствительности и специфичности, равными 70 и 84% соответственно [38]. Чувствительность методики повышается при определении умеренного и выраженного фиброза, а также цирроза печени (F2–F4), превышая 90%.

Альтернативными неинвазивными инструментальными методиками определения фиброза печени можно считать акустическую импульсно-волновую (ARFI)-эластографию и магнитно-резонансную эластографию (МРЭ) [16].

Преимуществом методики ARFI-эластографии перед непрямой эластометрией является ее возможность интегрирования в конвенционную ультразвуковую систему экспертного класса с В-режимом [39]. Ультразвуковой датчик продуцирует акустический импульс, который генерирует сдвиговые волны, распространяющиеся в ткань печени. Скорость проникновения сдвиговых волн увеличивается с жесткостью ткани и, соответственно, с тяжестью фиброза и измеряется в м/с [40]. В исследовании на смешанной популяции пациентов с разными хроническими заболеваниями печени была продемонстрирована эквивалентная точность ARFI-эластографии и непрямой эластометрии [41]. У пациентов с НАЖБП показана высокая диагно-

стическая точность ARFI-эластографии при диагностике III и IV стадии фиброза (площадь под ROC-кривой – AU-ROC 0,97) [42].

МРЭ также основана на принципе индукции сдвиговой волны в ткань печени и последующей регистрации ее отражения с формированием цветной эластограммы [43]. Эластограмма отражает скорость движения волны и эластичность ткани печени, измеряемую в кПа (рис. 4) [44]. Пилотное исследование МРЭ на смешанной популяции пациентов с разными хроническими заболеваниями печени показало высокую чувствительность (98%) и специфичность (99%) при определении фиброза, в случае если показатель эластичности превышает пороговое значение в 2,93 кПа [45]. Отдельно стоит отметить, что МРЭ является высокочувствительной методикой для дифференциации разных стадий фиброза печени (чувствительность 85,4%, специфичность 88,4%) [46].

Биопсия печени

В связи с тем, что НАЖБП – это прежде всего морфологические изменения в печени, базисом диагностики, казалось бы, должна являться биопсия органа. Однако вопрос о необходимости проведения биопсии печени всем пациентам с НАЖБП продолжает обсуждаться [4]. Ряд специалистов придерживаются мнения, что биопсия печени является «золотым стандартом» диагностики НАЖБП, так как этот метод позволяет установить наличие стеатоза печени и дать оценку воспалению, печеночно-клеточному повреждению и фиброзу [1, 43]. Тем не менее важно отметить, что биоптат представлен лишь ограниченным участком паренхимы печени, а поэтому трактовка патоморфологических данных может быть достаточно условна.

Гистологически при НАЖБП наблюдаются макровезикулярный стеатоз, баллонная дистрофия гепатоцитов с лобулярным воспалением и возможным присутствием телец Мэллори [47, 48]. Патоморфологические изменения в гепатоците на начальной стадии заболевания представляют собой интрацитоплазматическое накопление триглицеридов в виде небольших вакуолей (липосом). На более поздних стадиях размер вакуолей увеличивается, что приводит к смещению ядра клетки к периферии [48]. При НАСГ воспалительная реакция определяется мононуклеарно-нейтрофильными внутридольковыми инфильтратами (рис. 5). Баллонная дистрофия гепатоцитов и фиброз, как правило, преобладают в 3-й зоне печеночной дольки [49]. Фиброз печени в ранней стадии перидолюлярный и перисинусоидальный, который со временем трансформиру-

Таблица 4. Корреляция значений непрямой эластометрии с фиброзом печени по классификации METAVIR

| Стадия фиброза печени по METAVIR | Стандартные значения, кПа | Скорректированные значения для НАЖБП/НАСГ, кПа [33] |
|----------------------------------|---------------------------|---|
| F0 | 1,5–5,8 | <7,0 |
| F1 | 5,9–7,2 | |
| F2 | 7,3–9,5 | ≥7,5 |
| F3 | 9,6–12,5 | ≤10 |
| F4 | >12,5 | ≥14 |

ется в «мостовидный» с образованием соединительнотканых септ [43]. В случае исхода заболевания в цирроз печени баллонная дистрофия и стеатоз могут отсутствовать.

Для унифицирования различных патоморфологических маркеров НАЖБП были разработаны гистологические критерии. В клинической практике наиболее часто применяют индекс гистологической активности NAS (табл. 5) [50]. Количество баллов 5 и более при наличии стеатоза и баллонной дистрофии гепатоцитов принято считать достоверным диагностическим признаком НАСГ, однако у ряда пациентов возможно наличие НАСГ с более низким уровнем баллов по данной шкале [16]. Фиброз печени гистологически оценивается отдельно с дискриминацией на разные подтипы (табл. 6) [50]. Для более точной гистологической оценки НАЖБП относительно недавно в практику была введена шкала гистологической активности SAF (табл. 7), представляющая собой дифференцированную гистологическую оценку стеатоза, активности воспаления и фиброза [51]. При показателе активности воспаления А 2 балла и более диагноз НАСГ становится достоверным.

Препятствием к широкому внедрению биопсии печени в клиническую практику является инвазивность метода, ассоциированная как с дискомфортом пациента, так и с потенциальной угрозой кровотечения (в силу особенностей кровоснабжения органа кровотечения могут быть достаточно обильны). Исходя из сказанного, биопсию печени следует рассматривать в трудных дифференциально-диагностических случаях как метод, дополняющий комплекс неинвазивных методов исследования.

Клинические индексы для предиктивной оценки стеатоза и фиброза печени

В настоящее время для предиктивной неинвазивной диагностики стеатоза и фиброза печени у пациентов с НАЖБП было предложено множество тестов/индексов, основанных на моделях соотношения рутинных клинических и лабораторных показателей пациента.

Для диагностики стеатоза был предложен тест NLFS (NAFLD liver fat score), который рассчитывается по формуле: $NLFS = -2,89 + 1,18 \times \text{метаболический синдром (да = 1, нет = 0)} + 0,45 \times \text{сахарный диабет типа 2 (да = 2, нет = 0)} + 0,15 \times \text{инсулин (мЕд/л)} + 0,04 \times \text{АСТ (Ед/л)} - 0,94 \times \text{АСТ/АЛТ}$. В крупной когорте пациентов (470 человек) было показано, что значение $NLFS > 0,64$ свидетельствует в пользу НАЖБП с чувствительностью 86% и специфичностью 71% с точностью AUROC 0,86 [52]. Другой моделью оценки стеатоза является индекс HIS (Hepatic steatosis index), рассчитываемый по формуле: $HIS = 8 \times (\text{АЛТ/АСТ}) + \text{ИМТ} + 2$

Рис. 4. МРЭ пациента с фиброзом печени F3 [42].

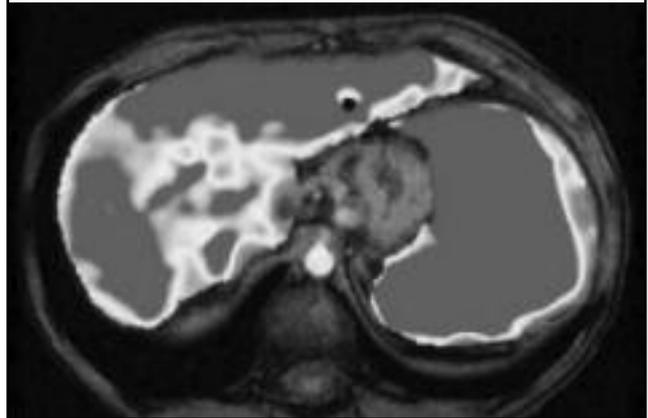
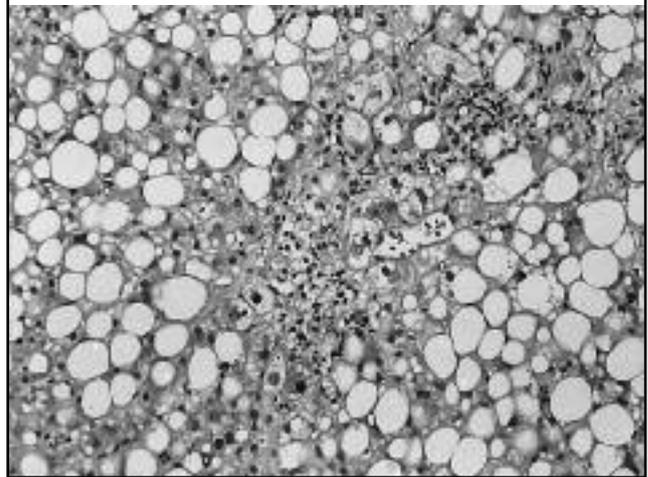


Рис. 5. Гистологический препарат печени пациента с НАСГ (окраска гематоксилином и эозином, ув. 100) [1].



(если женщина) + 2 (если имеется сахарный диабет). Пороговое значение $HSI > 36,0$ свидетельствует в пользу наличия стеатоза печени у пациента с чувствительностью 93,1% и специфичностью 92,4% с точностью AUROC 0,812 [53]. В недавнем клиническом исследовании при сравнении магнитно-резонансной спектроскопии с индексами NLFS и HSI была показана более низкая точность этих предиктивных моделей с показателем AUROC 0,70 и 0,79 соответственно [54].

Безусловно, данные индексы не могут заменить инструментальную диагностику стеатоза печени и биопсию, однако могут служить вспомогательными инструментами в трудных клинических ситуациях, а также в случае недавнего поступления пациента в стационар.

В рамках диагностики фиброза печени также было разработано несколько прогностических моделей, позволяющих

| Гистологический признак | Баллы | Интерпретация |
|-------------------------|-------|---------------------------------------|
| Стеатоз | 0 | <5% |
| | 1 | 5–33% |
| | 2 | 34–66% |
| | 3 | >66% |
| Баллонная дистрофия | 0 | Отсутствует |
| | 1 | Небольшое количество гепатоцитов |
| | 2 | Большая часть гепатоцитов |
| Лобулярное воспаление | 0 | Отсутствует |
| | 1 | 1–2 очага в поле зрения, $\times 200$ |
| | 2 | 2–4 очагов поле зрения, $\times 200$ |
| | 3 | >4 очагов в поле зрения, $\times 200$ |

Расчет активности (0–8 баллов): 0–2 балла – скорее всего, не НАСГ; 3–4 балла – промежуточный результат; 5–8 баллов – скорее всего, НАСГ

| Фиброз | Расшифровка |
|--------|---|
| 0 | Отсутствует |
| 1a | Слабовыраженный перисинусоидальный фиброз 3-й зоны |
| 1b | Умеренный перисинусоидальный фиброз 3-й зоны |
| 1c | Перипортальный/портальный фиброз |
| 2 | Перисинусоидальный и перипортальный/портальный фиброз |
| 3 | «Мостовидный» фиброз |
| 4 | Цирроз |

Таблица 7. Шкала гистологической активности SAF (2012 г.) [51]

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

ших произвести дискриминацию пациентов с выраженным фиброзом и циррозом (F3–F4). Наиболее известные индексы APRI, BARD, NFS и FIB-4 были валидированы на популяциях пациентов с НАЖБП, при этом наибольшая диагностическая точность при определении фиброза F3–F4 (AUROC ≥ 0,80) была продемонстрирована последними 3 тестами (табл. 8) [18, 55–58].

Все эти простые тестовые модели для определения выраженного фиброза печени имеют хороший показатель отрицательной прогностической ценности (NPV) и, следовательно, с достаточной вероятностью могут исключить выраженный фиброз у больных с НАЖБП, которые имеют низкие баллы по этим индексам. Тем не менее показатель положительной прогностической ценности (PPV) для этих индексов является скромным (в пределах от 27 до 79%), поэтому для точной верификации фиброза печени у пациентов с высокими баллами необходимо проведение дополнительных исследований [16, 59].

Перспективные биологические маркеры НАЖБП

В последние несколько лет в медицине отмечился существенный прогресс в области разработки неинвазивных

биологических маркеров, позволяющих оценивать тяжесть некрвоспалительных процессов и фиброза печени у пациентов с НАЖБП.

Одним из наиболее изучаемых биомаркеров НАЖБП является адипонектин – гормон, вырабатываемый жировой тканью. Сывороточный уровень адипонектина у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом типа 2 ниже, чем у контрольных лиц (норма 9 мкг/мл для женщин и 6 мкг/мл для мужчин) [60–62]. В ходе ряда исследований на популяции пациентов с НАЖБП также была продемонстрирована сниженная сывороточная концентрация адипонектина, уровень которого коррелировал с тяжестью гистологической картины, в частности с некрвоспалением гепатоцитов [63–65]. Исходя из сказанного, адипонектин рассматривается в качестве неинвазивного предиктора прогрессирования НАЖБП.

Как известно, НАСГ ассоциирован с активизацией процесса апоптоза, ввиду чего определение сывороточных маркеров этого процесса гибели клеток может иметь перспективу в рамках дифференцировки обычного стеатоза печени от НАСГ [66]. При апоптозе активированные каспазы расщепляют различные интрацеллюлярные субстраты, в том числе и цитokerатин 18 (СК18) – главный промежуточный филамент гепатоцитов. Расщепленные фрагменты СК18 поступают в кровоток и могут быть детектированы методом иммуноферментного анализа с количественным определением антител М30 [67]. Антитела М30 избирательно распознают неопитот СК18 в его фрагментах, подвергшихся расщеплению каспазами. Клинические исследования, проведенные к настоящему времени, показали, что антитела М30 с достаточной точностью могут идентифицировать пациентов с НАСГ [68, 69]. Количество расщепленных фрагментов СК18 > 279 ЕД/л позволяет дифференцировать НАСГ с чувствительностью 71% и специфичностью 85% [68]. Другой метод иммуноферментного анализа с количественным определением антител М65 позволяет определить как расщепленные, так и интактные фрагменты СК18. Методика показала обнадеживающие результаты в пилотных исследованиях, однако необходимо их подтверждение в более крупных работах [69].

Неинвазивным биологическим маркером фиброза печени является гиалуриновая кислота (ГК) – несulfированный гликозаминогликан, синтезируемый звездчатыми клетками печени. В исследовании на популяции детей с НАЖБП было продемонстрировано, что сывороточный показатель ГК ≥ 2100 нг/мл свидетельствует о значительном фиброзе печени (F2, F3, F4) с точностью AUROC 0,95 [70]. Другим маркером фиброза печени является N-терми-

Таблица 8. Индексы для оценки фиброза печени у пациентов с НАЖБП

| Шкала | Показатели | Расчет | Интерпретация |
|-------|--|--|--|
| APRI | • АСТ • Количество тромбоцитов | $\text{АСТ}/(\text{верхний предел нормы АСТ}) \times 100 / \text{тромбоциты} (\times 10^9/\text{л})$ | • Значение > 1,5 свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0,56 • Значение < 0,3 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4 |
| BARD | • ИМТ • АСТ/АЛТ • Сахарный диабет типа 2 | Сумма переменных: 1) ИМТ ≥ 28 = 1 балл; 2) АСТ/АЛТ ≥ 0,8 = 2 балла; 3) сахарный диабет типа 2 = 1 балл | • Значение ≥ 2 свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0,81 • Значение 0–1 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4 |
| NFS | • Возраст • Гипергликемия • ИМТ • Количество тромбоцитов • Альбумин • АСТ/АЛТ | $-1,675 + 0,037 \times \text{возраст (лет)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2) + 1,13 \times \text{гипергликемия или сахарный диабет (да = 1, нет = 0)} + 0,99 \times \text{АСТ/АЛТ} - 0,013 \times \text{тромбоциты} (\times 10^9/\text{л}) - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)}$ | • Значение > 0,676 свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0,88 • Значение < 1,455 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4 |
| FIB-4 | • Возраст • АСТ • АЛТ • Количество тромбоцитов | $\text{Возраст} \times \text{АСТ (Ед/л)} / \text{тромбоциты} (\times 10^9/\text{л}) \times \sqrt{\text{АЛТ (Ед/л)}}$ | • Значение > 2,67 свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0,80 • Значение < 1,3 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4 |

нальный пептид проколлагена III (P1INP) – продукт расщепления коллагена. В исследовании 172 пациентов с НАЖБП уровень P1INP позволял довольно точно дифференцировать выраженность фиброза (AUROC 0,77–0,82 у пациентов с фиброзом и F0–2 и AUROC 0,82–0,84 у пациентов с фиброзом F0–3) [71]. В настоящее время доступны коммерческие комплексные биохимические панели для диагностики фиброза печени, такие как Фибротест и его аналоги. При НАЖБП данная панель демонстрирует умеренную диагностическую точность (AUROC 0,75–0,86 для фиброза F2–4 и 0,81–0,92 для фиброза F3–4) [72].

Заключение

Увеличение доли НАЖБП в эпидемиологической структуре хронических заболеваний печени, склонных к прогрессированию, определяет актуальность вопроса об эффективном, неинвазивном и доступном методе диагностики этой патологии. Хотя ряд экспертов придерживаются мнения о необходимости гистологической верификации НАЖБП, совершенствование неинвазивных методов диагностики стеатоза и фиброза печени позволяет произвести переоценку этой стратегии.

Литература/References

1. Mayo Clinic gastroenterology and hepatology board review. Editor-in-chief, S.C.Hauser; associate editors, A.S.Oxentenko, W.Sanchez. 5th edition. 2015.
2. Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 837–58.
3. Armstrong MJ, Houlihan DD, Bentham L et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol* 2012; 56: 234–40
4. Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Edited by M.Feldman, L.S.Friedman, L.J.Brandt. 10th ed. 2015.
5. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: A global perspective. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 339–50.
6. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387–95.
7. Lazo M, Hernandez R, Eberhardt MS et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 38–45.
8. Park S, Jeon WK, Kim SH et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 138–43.
9. Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; 50: 204–10.
10. Hashimoto E, Tokushige K. Prevalence, gender, ethnic variation, and prognosis of NASH. *J Gastroenterol* 2011; 46: 63–9.
11. Wong VW, Chu WC, Wong GL et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut* 2012; 61 (3): 409–15.
12. Ivashkin V, Drapkina O. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Russian Federation. *Gut* 2009; 58: 1207.
13. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы. *Мед. вестн. МВД*. 2012; 61 (6): 35–40. / Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. i dr. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni: sovremennoe sostoianie problemy. *Med. vestn. MVD*. 2012; 61 (6): 35–40. [in Russian]
14. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2012; 14 (2): 36–9. / Maev I.V., Andreev D.N. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni: mekhanizmy razvitiia, klinicheskie formy i medikamentoznaia korrektsiia. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2012; 14 (2): 36–9. [in Russian]
15. Choudhury J, Sanyal AJ. Clinical aspects of fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 349–62.
16. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline Gastroenterol* 2014; 5 (3): 211–8.
17. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: пособие для врачей. М.: Форте Принт, 2014. / Maev I.V., Abdurakhmanov D.T., Andreev D.N., Dicheva D.T. Alkogol'naia bolezni' pecheni: posobie dlia vrachei. M.: Forte Print, 2014. [in Russian]
18. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008; 57: 1441–7.
19. Dvorak K, Stritesky J, Petryl J et al. Use of non-invasive parameters of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in daily practice – an exploratory case-control study. *PLoS One* 2014; 9 (10): e111551.
20. Abenavoli L, Masarone M, Peta V et al. Insulin resistance and liver steatosis in chronic hepatitis C infection genotype 3. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (41): 15233–40.
21. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatology* 2013; 58: 1007–19.
22. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM et al. The utility of radiological imaging in non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745–50.
23. Fierbinteanu-Braticicevi C, Dina I, Petrisor A et al. Noninvasive investigations for non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4784–91.
24. Mazhar SM, Shiehmorteza M, Sirlin CB. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 135–40.
25. Permutt Z, Le TA, Peterson MR et al. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease – MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 22–9.
26. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288 (2): E462–8.
27. Al-Shaalan R, Aljiffry M, Al-Busafi S et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Noninvasive methods of diagnosing hepatic steatosis. *Saudi J Gastroenterol* 2015; 21 (2): 64–70.
28. De Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J et al. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int* 2012; 32 (6): 911–8.
29. Kitani K, Winkler K. In vitro determination of solubility of ¹³³Xenon and ⁸⁵Krypton in human liver tissue with varying triglyceride content. *Scand J Clin Lab Invest* 1972; 29: 173–6.
30. Al-Busafi SA, Ghali P, Wong P et al. The utility of Xenon-133 liver scan in the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 155–9.
31. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Краснякова Е.А. Непрямая ультразвуковая эластография печени: от диагностики фиброза печени – к контролю над лечением. *Доказательная гастроэнтерология*. 2013; 2: 31–7. / Morozov S.V., Kucheraviy Yu.A., Stukova N.Yu., Krasniakova E.A. Nepriamaia ultrazvukovaia elastografiia pecheni: ot diagnostiki fibroza pecheni – k kontroliu nad lecheniem. *Dokazatel'naia gastroenterologiya*. 2013; 2: 31–7. [in Russian]
32. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705–13.
33. Bonder A, Afdhal N. Utilization of FibroScan in clinical practice. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014; 16 (2): 372.
34. Castera L, Foucher J, Bernard PH et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010; 51: 828–35.
35. Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008; 40: 371–8.
36. Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846–54.
37. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012; 55: 199–208.
38. Carey E, Carey WD. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? *Cleve Clin J Med* 2010; 77 (8): 519–27.
39. Dahl JJ, Pinton GF, Palmeri ML et al. A parallel tracking method for acoustic radiation force impulse imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2007; 54: 301–12.
40. Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011; 55: 666–72.
41. Ebinuma H, Saito H, Komuta M et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse: comparison with FibroScan®. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1238–48.
42. Yoneda M, Suzuki K, Kato S et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology* 2010; 256: 640–7.

43. Ahmed M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. *World J Hepatol* 2015; 7 (11): 1450–9.
44. Macarini L, Stoppino LP. Radiologic Assessment of Liver Fibrosis – Present and Future. In: *Practical Management of Chronic Viral Hepatitis*, ed. by Gaetano Serviddio. In Tech 2013.
45. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5 (10): 1207–13. e2.
46. Rustogi R, Horowitz J, Harmath C et al. Accuracy of MR elastography and anatomic MR imaging features in the diagnosis of severe hepatic fibrosis and cirrhosis. *J Magn Reson Imaging*. 2012; 35: 1356–64.
47. Law K, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 591–604.
48. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5286–96.
49. Harmon RC, Tiniakos DG, Argo CK. Inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5: 189–200.
50. Kleiner DE, Brunt EM, van Natta M et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313–21.
51. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology* 2012; 56: 1751–9.
52. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology* 2009; 137: 865–72.
53. Lee JH, Kim D, Kim HJ et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2010; 42 (7): 503–8.
54. Kahl S, Straßburger K, Nowotny B et al. Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance. *PLoS One* 2014; 9 (4): e94059.
55. Loaeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cárdenas E et al. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Ann Hepatol* 2008; 7 (4): 350–7.
56. Angulo P1, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45 (4): 846–54.
57. Shah AG, Lydecker A, Murray K et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7 (10): 1104–12.
58. McPherson S, Anstee QM, Henderson E et al. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 652–8.
59. McPherson S, Stewart SE, 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: 1265–9.
60. Arita Y, Kihara S, Ouchi N et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79–83.
61. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930–5.
62. Vega GL, Grundy SM. Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio. *J Obes* 2013; 2013: 409679.
63. Musso G, Gambino R, Biroli G et al. Hypoadiponectinemia predicts the severity of hepatic fibrosis and pancreatic Beta-cell dysfunction in nondiabetic nonobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2438–46.
64. Polyzos SA, Toulis KA, Goulis DG et al. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2011; 60: 313–26.
65. Finelli C, Tarantino G. What is the role of adiponectin in obesity related non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 802–12.
66. Feldstein AE, Canbay A, Angulo P et al. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 437–43.
67. Bantel H, Ruck P, Gregor M et al. Detection of elevated caspase activation and early apoptosis in liver diseases. *Eur J Cell Biol* 2001; 80: 230–9.
68. Feldstein AE, Wiczkowska A, Lopez AR et al. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology* 2009; 50: 1072–8.
69. Tamimi TI, Elgouhari HM, Alkhourri N et al. An apoptosis panel for nonalcoholic steatohepatitis diagnosis. *J Hepatol* 2011; 54: 1224–9.
70. Joka D, Wahl K, Moeller S et al. Prospective biopsy-controlled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2012; 55: 455–64.
71. Nobili V, Alisi A, Torre G et al. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Transl Res* 2010; 156 (4): 229–34.
72. Tanwar S, Trembling PM, Guha IN et al. Validation of terminal peptide of procollagen III for the detection and assessment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013; 57: 103–11.
73. Ratziu V, Massard J, Charlotte F et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Маев Игорь Вениаминович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по учебной работе, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, засл. врач РФ, засл. деят. науки РФ
Кузнецова Елена Ивановна – субординатор каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова
Андреев Дмитрий Николаевич – ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: dna-mit@mail.ru
Дичева Диана Тодоровна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова