

## **Инновационные методы диагностики неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом**

Журавлёва Л.В.

*Харьковский национальный медицинский университет*

В современной медицине особую актуальность приобрела проблема диагностики неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая связана с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа (СД-2), инсулинорезистентностью (ИР), гиперлипидемией и атеросклерозом. НАЖБП - это клиничко-патоморфологический синдромокомплекс, включающий стеатоз печени (накопление триглицеридов в печени более 5% ее массы), стеатогепатит (воспалительная инфильтрация печени на фоне жировой дистрофии гепатоцитов) и фиброз, которые могут прогрессировать до стеатогенного цирроза печени (ЦП).

При СД наблюдается нарушение метаболизма, что приводит к полиорганным повреждениям, в том числе к поражению печени, которая является центральным органом, обеспечивающим нормальное течение метаболических процессов в организме. Наиболее типичным поражением печени при СД является жировая дистрофия печени (ЖДП).

Одной из причин смертности, связанной с СД-2, являются заболевания печени. В популяционном исследовании Verona Diabetes Study (2005) цирроз печени был четвертым среди причин летальных случаев СД (4,4% от всего количества смертей). В США СД как 1-го, так и 2-го типа является наиболее частой причиной заболеваний печени. В развитых странах криптогенный цирроз, среди причин которого СД, стал третьим ведущим показателем к трансплантации печени (The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association, 2012).

Развитие СД негативно влияет на состояние печени, нарушая обмен белков, аминокислот, жиров и других веществ в гепатоцитах, что, в свою очередь, приводит к развитию хронических заболеваний печени. НАЖБП включает спектр заболеваний печени, начиная от стеатоза (жировой инфильтрации печени без воспаления) до неалкогольного стеатогепатита, характеризуется наличием воспаления, некроза и фиброза печени на фоне переполнения гепатоцитов жиром. Частота НАЖБП при СД колеблется от 34 до 74%.

Как современная модель патогенеза НАЖБП предложена теория двух ударов - первым ударом является развитие жировой дистрофии печени, вторым - стеатогепатит. При ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК) и развивается стеатоз печени, рассматривается как первый удар. Патогенез НАЖБП тесно связан с синдромом ИР. Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия также влечёт за собой увеличение липолиза в жировой ткани, при этом избыток СЖК поступает в печень. В результате количество жирных кислот в цитоплазме

гепатоцитов резко возрастает, формируется жировая дистрофия гепатоцитов. Одновременно или косвенно развивается окислительный стресс - второй удар с формированием воспалительной реакции и развитием стеатогепатита.

Стеатоз печени отражает дисбаланс между увлечением и синтезом жирных кислот печенью, их окислением и выведением. У пациентов с СД 2-го типа наблюдается дислипидемия, характеризующаяся повышением в плазме уровня триглицеридов, снижением холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и преобладание малых субфракций липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Центральным звеном в патогенезе стеатоза печени является ИР, которая приводит к липолизу, что способствует повышению уровня циркулирующих СЖК, которые используются печенью как источники энергии. Жирные кислоты «перегружают» систему  $\beta$ -окисления в митохондриях гепатоцитов, приводя к накоплению жирных кислот в печени. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) характеризуют как полиэтиологический, диффузный воспалительный и дисметаболический процесс, продолжающийся более 6 месяцев и предусматривает гистио-лимфолейкоцитарную инфильтрацию печеночных долек, гиперплазию перисинусоидальных звездчатых клеток, жировую дистрофию гепатоцитов и фиброз с сохранением архитектоники печени. В норме в печени содержится около 5% жира.

СД 2-го типа является компонентом метаболического синдрома (МС), ассоциируется с ожирением и рассматривается как фактор риска НАЖБП. У больных с НАЖБП наблюдается периферическая ИР, повышенный уровень СЖК, усиленное  $\beta$ -окисление жирных кислот в митохондриях и отложение липидов в печени. У пациентов с НАЖБП отмечается снижение метаболизма инсулина в печени и гиперинсулинемия. Сочетание СД и ожирения увеличивает степень развития НАСГ: жировая инфильтрация печени различной степени выраженности отмечается у 100% больных СД с выраженным ожирением, причем у 50% из них имеет место НАСГ, а в 19% - ЦП на момент установления диагноза. Абдоминальный (висцеральный) тип ожирения является значительным фактором риска НАЖБП даже при нормальном индексе массы тела (ИМТ). Типичный пациент с НАСГ - женщина в возрасте около 50 лет с избыточной массой тела.

Морфологически термин «неалкогольная жировая болезнь печени» означает патологический процесс, при котором в цитоплазме и эндоплазматическом ретикулуме гепатоцита накапливаются капли жира. НАЖБП включает стеатоз и жировую дегенерацию печени. При стеатозе печени наблюдается накопление жировых включений в гепатоцитах (мелко, средне и крупнокапельный стеатоз), а при разрыве мембран гепатоцитов происходит слияние нескольких жировых капель с образованием кист. Жировая дегенерация печени встречается значительно реже стеатоза печени и характеризуется наличием в цитоплазме гепатоцита капель жира, которые не сливаются, вокруг которых находится тонкая мембрана, так называемые пенистые гепатоциты. При прогрессировании заболевания развивается стеатогепатит, отличающийся от жировой инфильтрации печени воспалительной инфильтрацией и фиброзом.

Как правило, у пациентов с сахарным диабетом НАЖБП имеет бессимптомное, латентное течение, поэтому чаще всего в практике врач встречается со случайно найденным при биохимическом обследовании синдромом цитолиза. Пациент с НАЖБП или не проявляет жалоб, или они неспецифичны - в виде астеновегетативного (слабости, быстрой утомляемости), диспептического (метеоризм, тошнота, нарушения стула, тяжесть в правом подреберье), болевого (тупые боли в правом подреберье) синдромов. Появление кожного зуда, диспепсического синдрома вместе с развитием желтухи и портальной гипертензии свидетельствуют о прогрессировании заболевания с формированием фиброза печени. При мелкокапельном стеатозе возможно развитие эпизодов обморока, артериальной гипотензии, что может быть обусловлено влиянием гиперпродукции фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). При объективном осмотре могут привлекать внимание гепатомегалия, что встречается у 50-75%, а также спленомегалия, что проявляется у 25% пациентов. Течение заболевания при несвоевременном диагностировании может привести к первичной диагностики на стадии ЦП. У большинства пациентов (48-100%) клинические симптомы, характерные для заболеваний печени, отсутствуют.

В алгоритм обследования больных СД-2 должны входить клинико-лабораторные и инструментальные методы, позволяющие оценить морфо-функциональное состояние печени:

- объективный осмотр (оценка гепатомегалии, спленомегалии, выявление телеангиэктазий, пальмарной эритемы и др.);
- клинический анализ крови (наличие тромбоцитопении, анемии);
- оценка биохимических показателей, отражающих функциональное состояние печени (аланиновая трансаминаза (АЛТ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий билирубин, протромбин, протеинограмма)
- УЗИ печени (степень стеатоза, гепатомегалия, портальная гипертензия);
- фиброгастроуденоскопия (скрининг варикозно расширенных вен пищевода);
- компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), радиоизотопное сканирование печени;
- пункционная биопсия печени;
- неинвазивные маркеры фиброза печени.

#### ***Ультразвуковое исследование печени***

Из инструментальных методов исследования в общей клинической практике наиболее часто применяется ультразвуковое исследование (УЗИ). Ультразвуковыми признаками стеатоза печени являются диффузная неоднородность ткани печени, ее повышенная эхогенность («яркая печень»), дистальное затухание эхосигнала, размытый сосудистый рисунок. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью, однако не позволяет дифференцировать простой стеатоз печени от стеатогепатита и ранних стадий фиброза.

## ***Биопсия печени***

«Золотым стандартом» определения степени фиброза печени является пункционная биопсия печени (ПБП). Традиционно используют прижизненную транскутанную биопсию печени с последующим гистологическим исследованием с использованием красителей (по Ван-Гизону, с импрегнацией ретикулиновых волокон серебром, пикрофуксином).

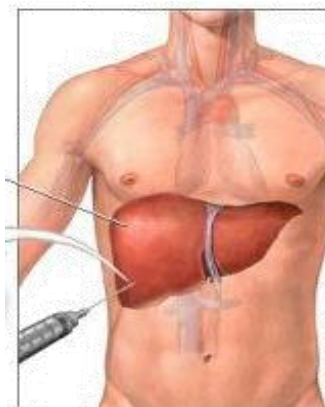


Рис. 1. Техника пункционной биопсии печени

В процессе биопсии (рис.1) с помощью специальной иглы получают биоптат печени диаметром 1 мм и длиной примерно 1,5-3 см. Процедура проходит под анестезией и под контролем УЗИ, так, что врач, который проводит исследование, может контролировать движением иглы. Это позволяет сделать манипуляцию безопасной, так как исключает возможность повреждения сосудов и желчных ходов. Для оценки морфологической картины используют различные балльные системы (табл. 1).

Биопсию печени традиционно проводят для оценки гистологических признаков поражения органа и определяют степень ее повреждения. По статистическим данным в Украине пункционная биопсия печени выполняется примерно у 8% пациентов с НАЖБП. В чем же причины такой непопулярности «золотого стандарта»? Объяснений ограниченного использования пункционной биопсии печени более чем достаточно. Прежде всего, это объективные противопоказания (нарушения гемостаза, выраженный холестаз, декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания, правосторонний экссудативный плеврит), к которым относится и сахарный диабет. Приказ Министерства здравоохранения Украины №1051 от 28 декабря 2009 года «О предоставлении помощи больным гастроэнтерологического профиля» в комплекс диагностических исследований при ЦП упоминает ПБП с приечанием «при необходимости». Немалое значение имеет потенциальный риск процедуры, которая имеет несколько недостатков:

- является инвазивной;
- возможные осложнения - от незначительных (примерно 30% пациентов испытывают боль) до более тяжелых (включая смертность примерно в 0,03%);

• имеет место значительное различие показателей в разных образцах (40%, если говорить о стадии фиброза).

Таблица 1. Балльные системы оценки фиброза печени

Стадия фиброза баллы	Шкала		
	Knodell	Ishak	METAVIR
0	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует
1	Расширение портальных трактов в результате фиброза	Появление фиброза в части портальных трактов с/без фиброзных септ	Фиброз портальных трактов без образования септ
2	-	Появление фиброза в большинстве трактов с/без фиброзных септ	Фиброз портальных трактов с единичными септами
3	Мостовидный фиброз (портопортальный или портоцентральный)	Появление фиброза в большинстве трактов с единичными портопортальными септами	Многочисленные септы
4	Цирроз	Распространенность фиброза с порто портальными и порто центральными септами	Цирроз
5	-	Многочисленные септы с единичными узлами	-
6	-	Цирроз	-

По мнению многих гепатологов, ограничение использования ПБП в широкой практике обусловлено наличием противопоказаний, ошибками в получении материала и в трактовке результатов - «ошибками попадания», возникающие вследствие неравномерного развития фиброза во всей печеночной ткани, что, в свою очередь, приводит к получению ложных результатов. Хронические заболевания печени протекают с чередованием обострений и ремиссий, как правило, длительно и характеризуются неуклонным прогрессирующим течением, что требует мониторинга. Проведение повторных ПБП чревато увеличением риска развития осложнений. Недостатком также является значительная стоимость процедуры.

Учитывая это, уже много лет ведущие гепатологические центры осуществляют активный поиск альтернативных методов оценки степени фиброза и гистологической активности при НАЖБП. Это лабораторные тесты, основанные на оценке системы коагуляции, где определяющим показателем является уровень тромбопоэза, инструментальные методы, использующие импульсную эластометрию (Фиброскан), и большой арсенал биохимических тестов по определению фракций коллагена, металлопротеиназ внеклеточного матрикса, их тканевых ингибиторов, интерлейкинов и показателей железоиндуцированной хемилюминесценции.

### ***Неинвазивные маркеры фиброза***

В качестве неинвазивных маркеров фиброза печени исследуются вещества, которые составляют собственно внеклеточный матрикс (ВКМ) и различные ферменты, участвующие в регуляции их синтеза или деградации.

Согласно современным представлениям, серологические маркеры ФП подразделяются на прямые (табл. 2), отражающие метаболизм ПКМ, и косвенные, которые свидетельствуют о нарушении функции печени при выраженном ФП или ЦБ.

Таблица 2. Классификация прямых серологических маркеров фиброза печени (N.H. Afdhal, 2004)

Г	Коллаген	Карбокситерминальный пептид коллагена I типа Аминотерминальный пептид коллагена III типа Коллаген IV типа и его фрагмент
	Гликопротеины полисахариды	Гиалуроновая кислота Ламинин и его фрагменты УКЛ - 40
	Коллагеназы и их ингибиторы	Металлопротеиназы Тканевые ингибиторы металлопротеиназ
	Цитокины	Трансформирующий фактор роста - $\beta$ Фактор роста тромбоцитов

Для оценки биохимических показателей необходимо понимание процесса фиброгенеза. Фиброгенез запускается с помощью многочисленных сигналов и осуществляется звездчатыми ретикулоцитами (клетками Купфера, клетками Ито), эпителиальными клетками, а также, по данным некоторых авторов, самими гепатоцитами. Результатом фиброгенеза является отложение большого количества экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) - элементов соединительной ткани - коллагена (преимущественно IV типа), ламинина, фибронектина, протеогликана. Одновременно синтезируется и ингибитор металлопротеиназы - фермент, участвующий в деградации коллагена. В дальнейшем все зависит от того, прекращается действие повреждающего фактора (вирусов, аутоантител, токсинов и т.п.). Если фактор перестает действовать, происходит активация металлопротеиназы и деградация коллагена с восстановлением структуры печеночной ткани. Такой вариант является благоприятным. Подобные наблюдения описаны у пациентов с синдромом перегрузки железом и медью, алкоголь-индуцированным поражением печени, хроническими вирусными гепатитами, неалкогольным стеатогепатитом, аутоиммунным гепатитом. Регрессия происходит благодаря деградации фибриллярного коллагена под действием специфических ферментов - интерстициальных металлопротеиназ (ММП-1, -8 и -13) и в результате апоптоза (после стимуляции определенными цитокинами) активированных клеток с фибробластной активностью (звездчатых ретикулоцитов).

При продолжении действия повреждающего фактора накопление ЭЦМ ведет сначала к замещению им паренхимы печени, которая подверглась коллапсу. Постепенное разрастание коллагена вызывает механическое повреждение остаточных гепатоцитов, нарушение их кровоснабжения. Следствием этих процессов является снижение функциональных свойств печени. Клиническая картина обусловлена местом скопления ЭЦМ: вокруг портальных трактов, центральных вен или желчных протоков. Фиброз, развивающийся вследствие хронической вирусной инфекции, сначала концентрируется в пределах и вокруг портальных трактов, в то время как фиброз в результате токсико-метаболического повреждения локализуется, в основном, в центролобулярном участке. В свою очередь, локализация начального печеночного повреждения обуславливает вид клеток, участвующих в фиброгенезе. Так, при повреждениях в пределах печеночной дольки, над продукцией ЭЦМ работают клетки Купфера, при локализации повреждения вокруг портальных трактов - портальные фибробласты.

Для разных типов печеночных клеток (гепатоцитов, купферовских клеток, эпителиальных клеток желчных протоков, тучных клеток синусоидальных капилляров) идентифицированы генные маркеры, то есть метки, благодаря наличию которых можно распознать, какие именно клетки присутствуют, и в каком функциональном состоянии они находятся (спокойном или активированном). Понимание этих процессов позволило идентифицировать ключевые аспекты фиброгенеза. К сожалению, патогенез фиброза при вирусных поражениях недостаточно изучен, так как основные эксперименты для изучения фиброза проводятся на грызунах, для которых модель HCV-и HBV-инфекции еще не разработана.

#### *Определение пролиферации клеток печени*

Свой вклад в понимание процессов фиброгенеза внесли маркеры пролиферации гепатоцитов - мини-хромосомные протеины (Mcm-2), их чувствительность оказалась больше, чем у обычных маркеров деления клеток Ki-67. Знание их локализации дает возможность установить пролиферацию не только гепатоцитов, но и клеток билиарных протоков, синусоидальных эпителиоцитов и лимфоцитов, инфильтрируют клеточную мембрану. Важно то, что пропорция гепатоцитов, экспрессирующих этот антиген, положительно коррелирует со стадией фиброза, т.е. в дальнейшем определение этого маркера может использоваться для определения стадии фиброза. К маркерам пролиферации гепатоцитов также принадлежит фактор роста гепатоцитов (Hepatocyte growth factor - HGF) - цитокин, стимулирующий рост гепатоцитов и рецептор к нему - c-Met. В экспериментальных иммуногистохимических исследованиях было обнаружено, что высокую пролиферативную способность гепатоцитов на ранних стадиях цирроза индуцирует рост HGF и реактивная экспрессия c-Met. На поздних стадиях содержание HGF и c-Met значительно уменьшается, что отражает нарушение способности клеток печени к регенерации. К ингибиторам пролиферации гепатоцитов принадлежит также белок p-21, который экспрессируется гепатоцитами в ответ на оксидантный стресс. Способность к его экспрессии различна у разных индивидуумов. P-21

характеризует индивидуальный ответ на одинаковые повреждения и различную скорость прогрессирования цирроза.

*Анализ веществ, составляющих внеклеточный матрикс*

Метаболизм ЭЦМ регулируется матриксными металлопротеиназами (ММП) и их специфическими ингибиторами: тканевой ингибитор металлопротеиназ (tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) и хрящевой гликопротеин - YKL-40, который назван по трем аминокислотам (Y - тирозин, K - лизин, L - лейцин). Описаны значения определения уровня сывороточных ММП-2 и TIMP-1 для диагностики фиброза и цирроза печени. Предполагается, что регулярное определение ММП-2 и TIMP-1 может быть использовано как индикатор прогрессирования фиброза и развития цирроза. Однако эти и подобные им маркеры неспецифичны для печени и могут отражать процессы фиброза и в других органах (поджелудочной железе, легких). Маркером фиброза печени является и уровень гиалуроновой кислоты или, как ее еще называют, гиалуроната, в сыворотке крови. По некоторым данным этот показатель имеет высокую чувствительность для диагностики выраженного фиброза. Во-первых, это вещество входит в состав ЭЦМ, и содержание его увеличивается при деградации межклеточного вещества. Во-вторых, удаление гиалуроновой кислоты происходит через эпителиальные клетки печени с помощью рецепторзависимого механизма, и накопление гиалуроната в плазме отражает недостаточную функцию печени. Определение уровня гиалуроновой кислоты используется также для мониторинга результатов лечения фиброза при первичном билиарном циррозе. Этот маркер используется и в педиатрической практике. При его уровне выше 200 мг/моль можно достоверно предположить значительный фиброз, а при уровне менее 50 мг/моль - отсутствие фиброза. Для определения фиброза у пациентов с неалкогольной жировой дистрофией печени используется измерения уровня компонентов ЭЦМ - ламинина, коллагена IV типа и гиалурона. Ламинин - один из гликопротеинов, входящих в состав ЭЦМ. Диагностическая ценность метода оказалась невысокой, но авторы предлагают использовать определение уровня ламинина как индикатора для отбора пациентов, нуждающихся в биопсии печени, а также предполагают, что его определение может способствовать диагностике эпителиальных опухолевых метастазов. При использовании подобных методов может быть получена детальная картина белкового гликозилирования, но надо отметить, что сами авторы считают, что найденные изменения могут быть скорее признаками гепатоцеллюлярной регенерации, чем фиброза.

*Анализ цитокинов, регулирующих воспалительные процессы и апоптоз*

Проводятся работы по изучению экспрессии индукторов и ингибиторов апоптоза - регуляторов клеточных каспаз - белков семейства B - cell lymphoma 2 (BCL-2). Однако полученных результатов недостаточно для использования в клинической практике. До сих пор не обнаружены различия в степени воспаления и фиброза, которые зависели бы от локализации этих белков: в гепатоцитах, эпителиальных клетках интралобулярных желчных протоков и в лимфоидных клетках, инфильтрируют портальные зоны и дольки.



Максимальная экспрессия VC1-xL в гепатоцитах наблюдалась при третьей степени воспаления и четвертой стадии фиброза. Экспрессия протеина VC1-2 в клетках желчных протоков коррелировала со степенью заполнения, но не со стадией фиброза. Зависимости экспрессии VC1-2 в лимфоидных клетках ни от степени воспаления, ни от стадии фиброза выявлено не было (Piekarska A., Kubiak R. ).

Рассматривается и роль трансформирующего фактора роста в печеночном фиброгенезе. У пациентов без прогрессирования фиброза уровень этого цитокина достоверно ниже, чем у пациентов с прогрессированием процесса. Вместе с тем, не найдено никакой зависимости между фиброгенезом, уровнем трансаминаз и вирусной нагрузкой и проколлагена III.

### ***Неинвазивные методы диагностики стеатоза и неалкогольного стеатогенатума - FibroMax (FibroTest, SteatoTest, NashTest)***

Эти тесты основаны на биохимических показателях анализа крови, которые можно делать несколько раз, их результаты являются такими же точными, как результаты биопсии на фрагменте длиной 25 мм. FibroMax позволяет провести точную количественную и качественную оценку фиброза, стеатоза и воспалительно-деструктивных изменений в печени на всех стадиях независимо от локализации, что исключает возможность ошибки при локальном исследовании материала, который был получен методом пункционной биопсии. FibroMax является единственным методом такого рода, был поддержан и подтвержден более чем 40 международными клиническими исследованиями, и соответствующими публикациями в ведущих научных журналах по всему миру: US Comparative Hepatology, UK Lancet и др.

Показатели, которые определяются для FibroMax (FibroTest, SteatoTest, NashTest). FibroMax включает в себя десять сывороточных маркеров: альфа 2 - макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин A1, ГГТП, общий билирубин, АЛТ, АСТ, общий холестерин, триглицериды, гликемия (натошак). Также при этом учитывается возраст, пол, вес и рост пациента.

На основе биохимических показателей оценивают степень выраженности фиброза, стеатоза и некрозовоспалительных изменений в печени (рис. 2).

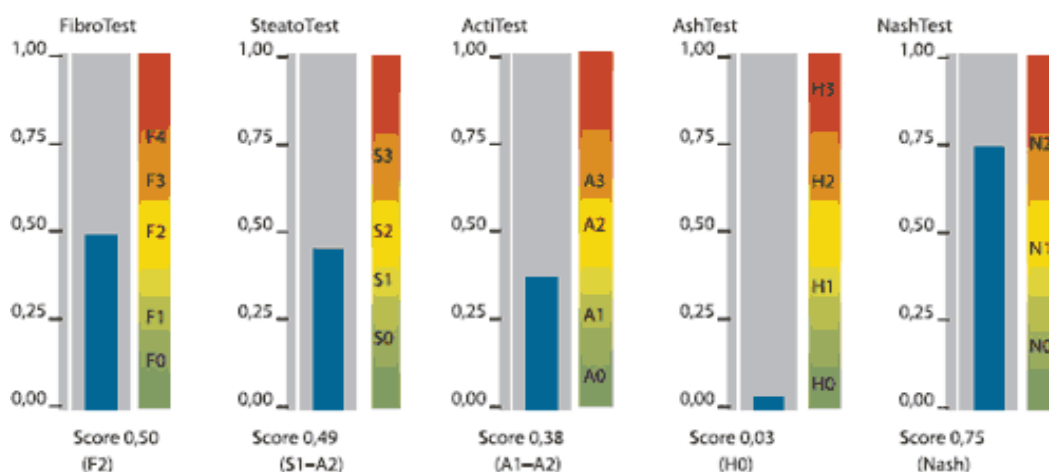


Рис. Показатели фибротеста

По шкале METAVIR определяется 5 стадий фиброза при нарушении обмена веществ (табл.3).

Таблица 3. Стадии гистологической активности по шкале METAVIR

Ступенчатые некрозы	Лобулярное воспаление	Стадия
0 (нет)	0 (нет или минимальное)	A0
	1 (умеренное)	A1
	2 (выраженное)	A2
1 (минимальные)	0,1	A1
	2	A2
2 (умеренные)	0,1	A3
	2	
3 (выраженные)	0,1,2	

Степень стеатоза определяется в зависимости от процента печеночных клеток с цитоплазматическими включениями, варьирует от 0 до 100%.

Некрозовоспалительная активность: неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

Активность (или степень активности) определяет поражения при лобулярных воспалении, балонизации и некрозе. Результаты теста при неалкогольного стеатогепатита отражают активность по скоординированной диагностической шкале с 3-х стадий, исходя из результатов, учитывающих стеатоз, некроз и воспаление (шкала активности NAS (NAFLD activity score) Клейнера).

- NAS 0-2: активности нет (НАСГ отсутствует)
- NAS 3-4: возможная активность (возможен НАСГ)
- NAS 5-8: активность (НАСГ)

FibroMax не проводится при остром гепатите, внепеченочном холестазае, остром гемолизе, синдроме Жильбера с выраженной неконъюгированной гипербилирубинемии.

У пациентов с трансплантированной печенью валидация тестов не проводилась.

#### *Сравнение FibroMax с биопсией печени*

Стоит отметить, что биопсия не является совершенным методом исследования: в настоящее время доказано, что вследствие неправильно взятого биоптата, его размера (от 5 до 30 мм) и собственной изменчивости биопсии, а также вариабельности результатов у разных исследователей, процент ошибки в среднем может достигать 30%. Кроме того, при биопсии существует значительный риск: 30% пациентов жалуются на болевые ощущения, у 0,6% наблюдаются тяжелые осложнения, летальный исход регистрируется в 0,03% случаев. Биопсия не может применяться в качестве метода первого ряда, она не

подходит для динамического наблюдения пациентов, поскольку ее достаточно сложно провести повторно.

Различие между FibroMax и биопсией составляют примерно 25%. Половина этих различий связана с ошибками биопсии, часто с небольшим размером биоптата, вторая половина - с FibroMax.

### ***Оценка изменений эластичности печени***

Эластичность (плотность) печени - это точный физический параметр, измеренный в килоПаскалях (кПа). Методы, используемые для оценки изменения эластичности печени, представлены в порядке убывания чувствительности: магнитно-резонансная эластография, ультразвуковая эластография, определение скорости кровотока в портальной системе.

Магнитно-резонансная эластография показала высокую точность и специфичность, сравнимую с биопсией печени, а также диагностическую ценность относительно разграничения начальных стадий фиброза и здоровой печеночной ткани. Но надо отметить, что недостатком метода является его высокая цена.

### ***Эластометрия***

Новая неинвазивная методика - эластометрия для изучения фиброза печени с помощью аппарата FibroScan (Echosens, Франция) позволяет в течение 5 - 10 минут установить степень фиброза печени (по METAVIR) за эластичностью печеночной ткани. Измерения осуществляются в десятках точек, что дает возможность оценить значительный участок печени. Степень эластичности, отражающая степень фиброза, определяется прибором без участия исследователя, что исключает субъективизм в оценке результата. Простота и комфортность обследования для пациента делает эту методику такой же доступной как обследование с помощью УЗИ. Соответствие результатов, полученных при эластометрии к степени фиброза, установленной при гистологическом обследовании, доказано многочисленными исследованиями. Аппарат FibroScan (рис. 3) представлен ультразвуковым датчиком, в котором находится источник колебаний средней амплитуды и низкой частоты.

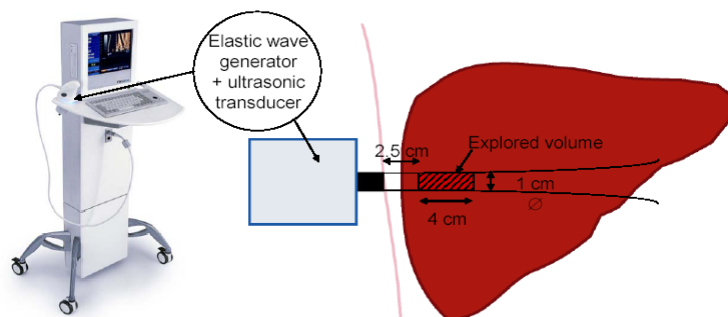


Рис. 3. Аппарат FibroScan

Колебания, генерируемые датчиком, передаются на исследуемые ткани печени и создают упругие волны, модулируют отраженный ультразвук. Скорость распространения упругих волн определяется эластичностью

печеночной ткани. Суммарный объем исследуемой ткани составляет в среднем 6 см<sup>3</sup>, многократно превышает таковой при пункционной биопсии (рис.4).

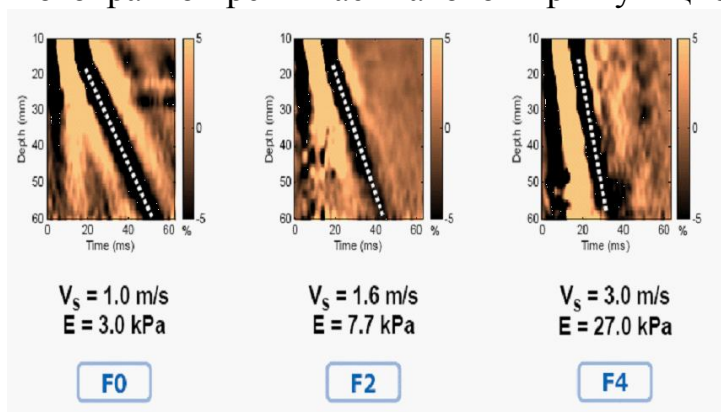


Рис. 4. Ткань печени во время проведения эластометрии.

#### *Оценка фиброза по функциональной недостаточности печени*

Для оценки фиброза по стадии или выраженности печеночной недостаточности исследовались многочисленные показатели и комбинации их, составляющих различные шкалы и индексы измерения. Учитываются активность трансаминаз, количество тромбоцитов, протромбиновое время (табл. 4). Во многих работах обсуждается ценность такого косвенного метода определения повреждения клетки, как уровень коэффициента АСТ / АЛТ.

Таблица 4. Диагностическое значение соотношения АСТ/АЛТ и тромбоцитопении (E. Gianinni, 2003).

Показатель, %	Специфичность, %	Специфичность, %
АСТ/АЛТ > 1	77,8	96,9
Тромбоциты < 130x10 <sup>9</sup> /л	91,1	88,3
АСТ/АЛТ > 1 и тромбоциты < 130x10 <sup>9</sup> /л	96,7	86,4
АСТ/АЛТ > 1 или тромбоциты < 130x10 <sup>9</sup> /л	72,2	98,8

Соотношение этих индикаторных печеночных ферментов показательные, поскольку отражают глубину поражения гепатоцитов. АЛТ является цитоплазматическим ферментом и повышается раньше других при гепатоцеллюлярном повреждении. Аспарагиновая трансаминаза (АСТ) локализуется в митохондриях, и повышение её уровня происходит при более выраженных поражениях печеночной клетки.

Надо отметить, что метод ограничен ложноположительными результатами при росте уровня билирубина и уменьшении уровня гаптоглобина, не связанными с печеночной недостаточностью (гемолиз, функциональные гипербилирубинемии, холестаза) не даёт представления о выраженности фиброза. Другим патентованным тестом, определяющим

комбинацию воспалительных маркеров и показателей фиброгенеза, является система Fibrospect II, учитывающий уровне гиалуроновой кислоты, тканевого ингибитора металлопротеиназы-I (TIMP-I) и  $\alpha$ 2-макроглобулина. Показана высокая эффективность данного теста для определения среднетяжелого и тяжелого фиброза и относительно низкая - при начальных стадиях процесса. Комбинированный тест, созданный Европейской группой по изучению фиброза печени (European Liver Fibrosis study group), включает определение множество матриксных протеинов: коллагена IV типа, коллагена VI типа, аминотерминального полипептида коллагена III типа (PIIINP) и др.. Положительной особенностью этого теста является то, что, в отличие от большинства других, объектом изучения в этом случае были пациенты с различными заболеваниями печени. Рассматривается диагностическая точность индекса отношение АСТ к количеству тромбоцитов для оценки выраженности фиброза.

Сейчас некоторые исследователи пытаются найти ответы на вопросы: могут индивидуальные генетические особенности человека влиять на риск развития фиброза? Существуют многочисленные научные данные, полученные в результате исследований уровня "случай - контроль", большинство из них оказались невозпроизводимыми с недостаточно надежным дизайном исследования. Диагностическая ценность всех неинвазивных методов диагностики фиброза еще должна подтверждаться мультицентровыми независимыми исследованиями.

Маркеры НАЖБП являются альтернативой биопсии вследствие их неинвазивности, простой методике проведения и точности относительно выраженного фиброза и цирроза печени. Неинвазивные методы могут найти свое применение для решения вопроса о начале и эффективности терапии НАЖХП у больных сахарным диабетом.