

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© БАКУЛИН И.Г., АБАЦИЕВА М.П., 2017

УДК 616.36-003.826-074:543.42.062

Бакулин И.Г., Абацьева М.П.

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

ФГБУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 193015, г. Санкт-Петербург, Россия

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) все чаще диагностируется во всем мире и считается самым распространённым заболеванием печени в западных странах. Заболеваемость быстро растёт из-за продолжающейся эпидемии ожирения и сахарного диабета 2-го типа. Чрезвычайно актуальным представляется вопрос о доступной, эффективной и ранней диагностике НАЖБП. За последние несколько лет был достигнут значительный прогресс в понимании факторов риска, патогенеза, течения, методов диагностики и лечения НАЖБП. В статье приведён обзор современных и перспективных методов диагностики НАЖБП, ориентированный на врачей различных специальностей, лечащих пациентов с НАЖБП. Сформулированы ключевые проблемы диагностики и определены направления для дальнейших изысканий. Обсуждается роль биомаркеров как многообещающих неинвазивных методов диагностики, позволяющих оценить тяжесть некротоспалительных процессов и фиброза печени у пациентов с НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени; метабомика; газовая хромато-масс-спектрометрия; эластометрия печени; ^{13}C -метацетиновый дыхательный тест (^{13}C -МДТ).

Для цитирования: Бакулин И.Г., Абацьева М.П. Неинвазивные методы в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2017; 20 (2): 107–112. DOI: 10.18821/1560-9537-2017-20-2-107-112

Для корреспонденции: Бакулин Игорь Геннадьевич, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии; 193015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: igbakulin@yandex.ru.

Bakulin I.G., Abatsieva M.P.

NONINVASIVE METHODS IN THE DIAGNOSIS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, 193015, Russian Federation

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) being increasingly diagnosed worldwide is considered as the most common liver disease in Western countries. The incidence is growing rapidly due to the continuing epidemic of the obesity and diabetes mellitus type 2. There is the extremely topical question of the affordable, effective and early diagnosis of NAFLD. Over the past few years, significant progress has been made in the understanding of its risk factors, pathogenesis, clinical course, methods of diagnosis and treatment of NAFLD. The article gives an overview of modern and promising methods for diagnosing NAFLD, useful for physicians of various specialties who have to deal with NAFLD patients. Key problems of diagnostics are formulated and directions for further research are determined. There is discussed the role of biomarkers as promising noninvasive diagnostic methods, that provides to assess the severity of necrotic inflammatory processes and liver fibrosis in NAFLD patients.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD); metabolomica; gas chromatography-mass spectrometry; elastometry; ^{13}C -Methacetin Breath Test (^{13}C -MBT).

For citation: Bakulin I.G., Abatsieva M.P. Noninvasive methods in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Mediko-sotsyl'naya ekspertiza i rehabilitatsiya (Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation, Russian Journal)*. 2017; 20 (2): 107–112. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9537-2017-20-2-107-112>

For correspondence: Igor G. Bakulin, MD, PhD, DSc, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics; Saint Petersburg, 193015, Russian Federation. E-mail: igbakulin@yandex.ru.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 19 April 2017

Accepted 23 May 2017

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) считается самым распространённым заболеванием печени во всём мире. Понятие НАЖБП объединяет спектр клинико-морфологических изменений печени, представленных стеатозом, неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), фиброзом и циррозом, развивающимися у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах [1, 2].

В РФ признаки стеатоза печени встречаются примерно у трети взрослого населения [3]. Известно, что НАЖБП тесно связана с дислипидемией, ожирением, инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией и рассматривается как печёночное проявление метаболического синдрома [4]. В этой связи стремительное распространение ожирения, приобретённое в последние десятилетия характер пандемии у взрослых и детей во всем мире, спо-

способствует увеличению фундаментальных и клинических исследований данной патологии.

Увеличение числа случаев НАЖБП, склонных к прогрессированию, в эпидемиологической структуре хронических заболеваний печени определяет актуальность изучаемого вопроса. Кроме того, не решена проблема дифференциально-диагностических и прогностических маркеров при НАЖБП.

Диагностика НАЖБП

Заболеваемость НАЖБП приобрела в последние десятилетия характер пандемии, поэтому чрезвычайно актуален вопрос о поиске повсеместно доступных методов скрининга данной патологии с целью последующей диспансеризации пациентов и оценки эффективности лечения.

Для постановки диагноза НАЖБП наряду со сбором анамнеза необходимо ориентироваться как на результаты анализов крови, так и на данные инструментальных исследований. Пошаговый алгоритм позволяет исключать другие заболевания печени и устанавливать верный диагноз.

Сбор анамнеза: оценка употребления алкоголя в дозах, не обладающих гепатотоксичным эффектом, с помощью опросников AUDIT, CAGE [5]; данные о приёме новых лекарственных препаратов за последние 6 мес позволяют предположить наличие лекарственного поражения печени; наличие других компонентов метаболического синдрома говорит в пользу НАЖБП; наличие факторов риска развития вирусного гепатита (контакт с кровью, гемотрансфузии, посещение стоматолога, тату-салона) требует проведения обследования на вирусы гепатита; указание на наследственные заболевания позволит предположить наличие вторичной НАЖБП; определение антропометрических данных: роста, массы тела, окружности живота, индекса массы тела (ИМТ).

Биохимический анализ крови натощак с определением уровней АЛТ, АСТ, билирубина, липидограммы, уровня сахара крови и инсулина, щелочной фосфатазы и ГГТП.

Клинический анализ крови проводят с целью выявления цитопений (тромбоцитопении, лейкопении, анемии) как следствия синдрома гиперспленизма, проявления гепатотоксического действия лекарственных препаратов [6].

УЗИ печени по показаниям компьютерная или магнитно-резонансная томография печени: выявляются гепатомегалия, признаки жировой дистрофии печени, проводится оценка степени стеатоза печени, портальной гипертензии (при наличии).

Биопсия печени: выявляются крупнокапельные жировые включения в печеночных клетках, воспаление, признаки фиброза и цирроза. При невозможности выполнения биопсии печени показаны неинвазивные методы исследования – эластометрия печени и фибротест для определения степени фиброза и активности некровоспалительных изменений в печени [7]. В последнее время интерес клиницистов сместился в сторону неинвазивных методов исследования.

Важные методы диагностики фиброза и стеатоза печени [8] – эластометрия, фибротесты и пункционная биопсия. Опыт показал, что различные методы оценки стеатоза и фиброза демонстрируют сопоставимые результаты, что в очередной раз подтверждает возможность использования каждого из методов по отдельности [9]. Однако опре-

деление стеатоза и фиброза печени не позволяет в полной мере оценить функциональное состояние печени.

Вопрос о необходимости проведения биопсии печени всем пациентам с НАЖБП продолжает обсуждаться [10].

Биопсия печени по-прежнему считается золотым стандартом в диагностике и единственным надежным инструментом для верификации НАСГ и стеатоза, обеспечивая информацию о тяжести стеатоза, выраженности воспаления и степени фиброза. Показания для выполнения биопсии печени: возраст старше 45 лет и хронический цитолитический синдром неустановленной этиологии; сочетание хронического цитолитического синдрома неустановленной этиологии по крайней мере с двумя проявлениями метаболического синдрома независимо от возраста.

Однако, будучи инвазивным вмешательством, биопсия печени также имеет несколько лимитирующих факторов, как, например, госпитализация с временной нетрудоспособностью. Кроме этого, адекватная интерпретация результатов требует патологоанатома с опытом в гепатологии, что делает данный метод исследования достаточно дорогим. Ещё один существенный недостаток биопсии печени – одинаковая гистологическая картина, получаемая при различных заболеваниях печени, включая и НАЖБП. Так, отрицательная прогностическая ценность одной биопсии для диагностики НАСГ может составлять до 74%.

Инвестирование в современные наукоемкие производства, основанные на последних достижениях в области «омик»-технологий, на сегодняшний день крайне перспективно и выгодно. «Омик»-технологии – это технологии, основанные на последних достижениях в таких областях исследований в биологии, как протеомика, геномика, метаболомика и другие.

Для проведения метаболических исследований чаще всего используются магнитно-резонансная спектроскопия и масс-спектрометрия (в виде прямого масс-спектрометрического анализа или в сочетании с газовой хроматографией, высокоэффективной жидкостной хроматографией, капиллярным электрофорезом). 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 [11]. ГХ-МС сыворотки крови позволяет оценить совокупный метаболизм организма (эндогенный и микробный), который может быть нарушен при НАЖБП. В нескольких исследованиях показаны возможности метаболомики в обнаружении потенциальных биомаркеров НАЖБП и НАСГ, что, возможно, позволит применять данные тесты для скрининг-диагностики, а также для оценки течения указанной патологии [12].

Липидомика – новая область современных медицинских исследований, изучающая все разновидности липидов и их биологическую роль. Часто липиды изменяются при различных заболеваниях, и липидные биомаркеры могут быть полезны для диагностики и оценки прогрессирования и ответа на лечение.

Профилирование жирных кислот и липидные показатели очень чувствительны к окислительному стрессу, и необходим альтернативный подход к изучению липогенеза *de novo* в клинических условиях [13].

Часто используемые в диагностике НАЖБП методы визуализации включают компьютерную томографию (КТ)

и магнитно-резонансную томографию (МРТ). По разным данным, чувствительность КТ варьирует от 33 до 93% с позитивной предсказательной ценностью 62–76% [14]. МРТ имеет чувствительность 80% и специфичность 95% для выявления стеатоза печени умеренной и тяжелой степени, чувствительность 85% и специфичность 100% при определении легкого стеатоза [15]. Однако данное исследование редко используется в клинике из-за дороговизны и длительности проведения.

Внедрение режима МРТ с определением протонной плотности жировой фракции печени (PTFF, proton density fat-fraction), характерной для стеатоза, – одно из наиболее перспективных направлений совершенствования визуализационной диагностики НАЖБП [16].

Перспективным и доступным методом диагностики НАЖБП служит ультразвуковое исследование. Данный метод завоевал популярность в клинической практике, обладая высокой чувствительностью (80–100%) и специфичностью в обнаружении НАЖБП, но в то же время он не позволяет с большой долей вероятности дифференцировать жировой гепатоз и НАСГ или определить степень фиброза [17]. У пациентов с морбидным ожирением (II–IV степень) чувствительность и специфичность метода снижаются.

Активно используют неинвазивные методики определения функциональной активности печени, её функционального резерва с помощью изотопных дыхательных тестов (см. таблицу) [18–20].

¹³C-дыхательные тесты в отличие от пункционной биопсии печени представляют информацию о функциональной активности и метаболической ёмкости печени и могут отражать динамику процесса, будучи неинвазивными, безопасными и легко воспроизводимыми. Дыхательные тесты могли бы сыграть важную роль в лечении и ведении хронических заболеваний печени различной этиологии, а также в трансплантологии, гепатобилиарной хирургии в до- и послеоперационном периодах. ¹³C-метацетин дыхательный тест (¹³C-МДТ) для оценки функции печени был впервые описан Krumbiegel и др. в 1985 г.

¹³C-МДТ представляет собой неинвазивный метод с высокой чувствительностью и специфичностью. Он основан на способности ферментной системы гепатоцитов (цитохром P450 1A2) метаболизировать вещества, меченные стабильным изотопом углерода (¹³C). Динамические дыхательные тесты могут обнаружить конкретные изменения различных метаболических путей.

М. Браун и соавт. объединили два теста для оценки степени печеночного повреждения у пациентов с НАЖБП: ¹³C-МДТ и ¹³C-октаноат дыхательный тест (ОДТ), которые оценивают цитохром P450 и активность митохондриальной дисфункции. Оба механизма увеличивают окис-

лительный стресс и, очевидно, участвуют в патогенезе НАСГ. Неинвазивный ОДТ позволяет надежно различать НАЖБП и НАСГ, а МДТ может предсказать степень фиброза печени [21].

В последние годы в клинической практике получили широкое распространение такие неинвазивные методы оценки фиброза печени, как эластометрия и фибротесты, что обусловлено двумя причинами: их возросшей точностью [22]; ограничениями применения биопсии печени.

Условия, лимитирующее применение эластометрии: ИМТ ≥ 28 кг/м², активный гепатит, наличие асцита, холестаза, венозного застоя в системе воротной вены, опыт оператора, что требует дальнейшего технического совершенствования метода. Вместе с тем эластометрия может использоваться как для скрининга и ранней диагностики, так и для уточнения стадии поражения печени и контроля за эффективностью проводимой терапии.

Тщательно изучается контролируемый параметр затухания ультразвука (КПЗУ) в качестве метода неинвазивной диагностики стеатоза печени в сопоставлении с морфологическим методом у пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии [23, 24].

КПЗУ – недавно разработанный неинвазивный метод, базирующийся на технологии эластографии на основе контролируемой вибрации (англ. Vibration-Controlled Transient Elastography – VCTE), встроенной в фиброскан (FibroScan, Echosens, Франция). КПЗУ позволяет измерить степень ослабления в жировой ткани ультразвукового сигнала, излучаемого вибрационным зондом с частотой 3,5 МГц, и привлекателен тем, что одновременно можно определить как степень стеатоза, так и фиброза печени. Таким образом, метод КПЗУ основан на свойстве ультразвуковых сигналов «затухать» в тканях, содержащих жир, при этом ослабление сигнала происходит пропорционально степени стеатоза. Результаты выражаются в децибелах на метр (дБ/м) и ранжируются от 100 до 400 дБ/м с определением степени стеатоза: S0 – стеатоз < 10% гепатоцитов, S1 – стеатоз > 10%, S2 – стеатоз > 33%, S3 – стеатоз > 66% гепатоцитов. Чувствительность КПЗУ в общей когорте исследования составила 86%, специфичность – 69,5%, точность – 78%, AUROC 0,77 (при 95% доверительном интервале от 0,6587 до 0,9006; $p = 0,40$). Указанный метод может активно применяться у пациентов с различными заболеваниями, такими как сахарный диабет, артериальная гипертензия и др., для масс-скрининга стеатоза как фактора риска прогрессирования заболеваний [25].

Для сравнительной оценки результатов неинвазивных методов диагностики неалкогольной жировой болезни печени на базе СЗГМУ имени И.И. Мечникова, кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии, было проведено исследование по оценке результатов возможных неинвазивных методов у людей с неалкогольной жировой болезнью с помощью аппарата «Фиброскан» ($n = 55$, 19 мужчин и 34 женщины, в возрасте от 21 года до 70 лет с верифицированной по данным ультразвукового исследования НАЖБП (диффузное повышение эхогенности печени)). Критерии исключения: алкогольная болезнь печени (опросники AUDIT, CAGE), вирусные гепатиты, наследственные заболевания печени, лекарственные поражения печени, аутоиммунные заболевания печени. Всем пациентам проведена ультразвуковая эластометрия печени с использованием аппарата Фиброскан (FibroScan) 502, M- и XL-датчики. Для оценки выраженности стеатоза

Группа ¹³C-дыхательных тестов для оценки состояния печени

Параметр	Метаболизируемый субстрат
Микросомальное окисление	Аминопирин, фенацетин, метацетин, эритромицин, диазепам, кофеин
Митохондриальное окисление	α -Кетоизокапроновая кислота, метионин, октановая кислота
Цитозольное окисление	Галактоза, фенилаланин, тирозин, фруктоза, аланин, орнитин

применялся параметр затухания ультразвуковой волны в дБ/м, коррелирующий со степенью стеатоза: S1 (>215 дБ/м) – минимальный стеатоз (<5% гепатоцитов со стеатозом), S2 (>252 дБ/м) – умеренный стеатоз (6–32% гепатоцитов со стеатозом), S3 (296 дБ/м) – выраженный стеатоз (33–100% гепатоцитов со стеатозом). Кроме того, оценивались итоговые цифры эластичности печени, выраженные в кПа (по шкале METAVIR) с оценкой степени фиброза от F0 (отсутствие фиброза) до F4 (цирроз печени).

По данным эластографии печени признаки стеатоза были выявлены у всех пациентов: S1 – у 49 (89,1%) человек, S2 – у 4 (7,3%) человек, S3 – у 2 (3,6%) человек. У 32 (58,2%) пациентов фиброз отсутствовал, у 14 (25,4%) стадия F1 (портальный фиброз без образования септ), у 5 (9,1%) стадия F2 (портальный фиброз с единичными септами), а у 4 (7,27%) стадия F3 (множественные портоцентральные септы без цирроза). F4 (цирроз печени) не выявлен ни у одного пациента. Таким образом, у всех участников исследования обнаруженные при эластометрии изменения эластичности ткани печени (фиброз различной стадии) рассматривались как проявление НАЖБП. Данное исследование может быть рекомендовано к использованию как информативный скрининговый метод ранней диагностики фиброза и стеатоза при НАЖБП.

Неинвазивная диагностика фиброза печени с применением методики FibroTest–ActiTest (определяются стадия фиброза и индекс гистологической активности) предназначена для оценки стадии фиброза и контроля за его развитием на фоне терапии, а также для оценки воспалительного процесса в печёночной ткани. Благодаря применению FibroTest число необходимых биопсий печени сокращается на 46% [26]. 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) [27].

Согласно последним практическим рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, транзientная эластометрия может считаться стандартом неинвазивного теста для измерения эластичности печени (уровень доказательности – A1), имеет высокую достоверность при вирусных гепатитах (A1), чуть менее достоверна при НАЖБП и других хронических заболеваниях печени (A1), обладает большей чувствительностью при обнаружении цирроза, чем при выявлении «продвинутых» стадий фиброза (A1). Алгоритм сочетания транзientной эластометрии и серологических биомаркеров представляется наиболее привлекательным и достоверным (A2) [28]. 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 [29]. Так, у больных с ИМТ > 30 кг/м² частота неудач при проведении идентификации фиброза печени варьирует от 3 до 16% [30]. Усовершенствование данной методики с внедрением нового датчика Probe-XL позволило преодолеть описанные ограничения метода [31].

Альтернативными неинвазивными инструментальными методиками определения фиброза печени можно считать акустическую импульсно-волновую (ARFI)-эластографию и магнитно-резонансную эластографию (МРЭ) [32]. Преимуществом методики ARFI-эластографии перед непрямой эластометрией является её возможность интегрирования в конвенционную ультразвуковую систему экспертного клас-

са с В-режимом [33]. Ультразвуковой датчик продуцирует акустический импульс, который генерирует сдвиговые волны, распространяющиеся в ткань печени. Скорость проникновения сдвиговых волн увеличивается с жесткостью ткани и с тяжестью фиброза и измеряется в м/с. В исследовании на смешанной популяции пациентов с НАЖБП показана высокая диагностическая точность ARFI-эластографии при диагностике III и IV стадии фиброза (площадь под ROC-кривой – AUROC 0,97) [34].

МРЭ также основана на принципе индукции сдвиговой волны в ткань печени и последующей регистрации её отражения с формированием цветной эластограммы. Эластограмма отражает скорость движения волны и эластичность ткани печени, измеряемую в кПа [35]. Была проведена МРЭ у смешанной популяции пациентов с разными хроническими заболеваниями печени. Результаты показали высокую чувствительность (98%) и специфичность (99%) определения фиброза, в случае если показатель эластичности превышал пороговое значение в 2,93 кПа [36]. Отдельно стоит отметить, что МРЭ является высокочувствительной методикой для дифференциации разных стадий фиброза печени (чувствительность 85,4%, специфичность 88,4%) [37].

Как известно, НАСГ ассоциирован с активизацией процесса апоптоза, ввиду чего определение сывороточных маркеров этого процесса гибели клеток может иметь перспективы в рамках дифференцировки обычного стеатоза печени от НАСГ [38].

Цитокератин-18 – относительно новый маркер, являющийся производным от каспаза-3-зависимого пути апоптоза. Сегодня он имеет ограниченное применение в клинической практике и используется только для исследовательских целей. Цитокератин-18 – маркер апоптоза гепатоцитов, и его значение в качестве потенциального биомаркера для НАСГ основано на наблюдении, что апоптоз выражен при НАСГ и отсутствует при стеатозе печени [39].

В ряде исследований была показана роль окислительного стресса в патогенезе НАСГ, изучены несколько параметров: активность глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы, уровни витамина Е [40]. По-видимому, ни один из этих маркеров не имеет существенного значения в оценке гистологической картины НАСГ. Клиническая значимость этих биомаркеров ещё не установлена, и их точность в неинвазивной оценке НАСГ находится в стадии обсуждения.

Один из наиболее изучаемых биомаркеров НАЖБП – адипонектин, гормон, вырабатываемый жировой тканью. Сывороточный уровень адипонектина у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2-го типа ниже, чем у представителей контрольной группы (норма 9 мкг/мл для женщин и 6 мкг/мл для мужчин) [7]. 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 некровоспалением гепатоцитов [41]. Поэтому адипонектин рассматривается в качестве неинвазивного предиктора прогрессирования НАЖБП.

Заключение

В то время как у большинства пациентов стеатоз так и остается стеатозом в течение всей жизни или регрессирует,

у некоторых болезней характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с развитием цирроза, а в ряде случаев – гепатоцеллюлярной карциномы.

В руках специалистов есть множество инструментов для диагностики такого «незаметного», но весьма серьезного заболевания, ассоциированного с прогрессирующим паттерном поражения печени, – НАЖБП.

В совокупности с анамнестическими данными эти методики помогают верифицировать диагноз НАЖБП с высокой точностью.

ЛИТЕРАТУРА

- Chalasan N., Younossi Z., Lavine J.E. 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. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 811–26. doi: 10.1038.
- Calvo N., Beltran-Debon R., Rodriguez-Gallego E., Hernandez-Aguilera A., Guirio M., Marine-Casado R. et al. Liver fat deposition and mitochondrial dysfunction in morbid obesity: An approach combining metabolomics with liver imaging and histology. *W. J. Gastroenterol.* 2015; 21: 7529–44. doi: 10.3748/wjg.v21.i24.7529.
- Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903). *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2014; 24(4): 32–8.
- Белоусова Л.Н., Балукова Е.В., Барышникова Н.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы. *Фарматека.* 2016, 2(315): 63–8.
- Маевская М.В., Бакулин И.Г., Чирков А.А., Люсина Е.О., Луньков В.Д. Злоупотребление алкоголем среди пациентов гастроэнтерологического профиля. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2016; 26(4): 24–35.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буевров А.О. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2016; 26(2): 24–42.
- Vega G.L., Grundy S.M. Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio. *J. Obes.* 2013; 2013: 409679.
- Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., Ротин Д.Л. Новый неинвазивный метод оценки стеатоза при хронических заболеваниях печени. *Терапевтический архив.* 2016; 88(2): 49–57.
- Musialik J., Jonderko K., Kasicka-Jonderko A., Buschhaus M. 13CO₂ Breath Tests in Non-Invasive Hepatological Diagnosis. *Przeegląd Gastroenterologiczny.* 2015; 10(1): 1–6.
- Torres D.M., Harrison S.A. 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.
- Szczepaniak L.S., 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–E468. DOI: 10.1152/ajpendo.00064.2004.
- Калинина Е.А., Волкунович Т.А., Зубарева Т.М., Комличенко Э.В., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И. Метабомика – новый подход к диагностике заболеваний на молекулярном уровне. *Лечение и профилактика.* 2013. 2(6): 117–24.
- Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Авалуева Е.Б. Метаболом сыворотки крови и микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии. *Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова.* 2014; 6(3): 12–22.
- Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Metaanalysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Annals of Medicine.* 2011; 43(8): 617–49. doi: 10.3109/07853890.2010.518623.
- Mazhar S.M., Shieh-morteza M., Sirlin C.B. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7: 135–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2008.11.023>.
- Permutt Z., Le T.A., Peterson M.R. 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. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05121.x. 1
- Бакулин И.Г., Медведев Ю.В. Оценка функционального резерва печени при циррозе с помощью 13С-метацетинового дыхательного теста. *Анналы хирургической гепатологии.* 2017; 22(1): 19–24.
- Pijls K.E., de Vries H., Nikkessen S., Bast A., Wodzig W.K., Koek G.H. Critical appraisal of 13C breath tests for microsomal liver function: aminopyrine revisited. *Liver Internat.* 2014; 34(4): 487–94. doi: 10.1111/liv.12451.
- Modak A.S. An update on 13C-Breath Tests: The transition to acceptability into clinical practice. *Volatile Biomarkers: Non-Invasive Diagnosis in Physiology and Medicine*, edited by Amann A. and Smith D.: Elsevier; 1 edition, 2013: 245–265.
- Бакулин И.Г., Медведев Ю.В. 13С-метацетиновый дыхательный тест при оценке функционального резерва печени. *Фарматека.* 2016; (5): 16.
- Fierbinteanu-Braticevici C., Dina I., Petrisor A., Tribus L., Negreanu L. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *World. J. Gastroenterol.* 2010; 16(38): 4784–91.
- Бакулин И.Г., Галушко М.Ю. Сравнительная оценка диагностической эффективности неинвазивных методов диагностики фиброза печени. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. Прилож.* № 40. 2012; 22(5): 70.
- Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., Винницкая Е.В. и др. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? *Доктор.Ру. Гастроэнтерология.* 2015. 12(113): 57–64.
- Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Шарабанов А.С. Гематологические нежелательные явления при проведении противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С. *Клинич. фармакология и терапия. Прилож. «Гепатол. Форум».* 2011; 4: 2–14.
- Sasso M., Beaugrand M., de Ledinghen V., Douvin C. et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE® guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med. Biol.* 2010; 36(11): 1825–35. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005.
- Fierbinteanu-Braticevici C., Andronescu D., Usvat R., et al. Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis. *World Journal of Gastroenterology.* 2009; 15 (44): 5525–32. doi: 10.3748/wjg.15.5525.
- Tanwar S., Trembling P.M., Guha I.N. 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.
- EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J. Hepatol.* 2015; 63(1): 237–64. PMID: 25911335 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.006.
- Castera L., Foucher J., Bernard P.H. et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology.* 2010; 51: 828–35. doi: 10.1002/hep.23425.
- Yoneda M., Mawatari H., Fujita K., Endo H., Iida H., Nozaki Y. 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.
- Myers R.P., Pomier-Layrargues G., Kirsch Retal. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012; 55: 199–208. doi: 10.1002/hep.24624.
- Dyson J.K., Anstee Q.M., McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline Gastroenterol.* 2014; 5(3): 211–8. DOI: 10.1136/flgastro-2013-100403.
- Dahl J.J., Pinton G.F., Palmeri M.L. et al. A parallel tracking method for acoustic radiation force impulse imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2007; 54: 301–12. DOI: 10.1109/TUFFC.2007.244.
- Yoneda M., Suzuki K., Kato S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology.* 2010; 256: 640–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.10091662>.
- Macarini L., Stoppino L.P. Radiologic Assessment of Liver Fibrosis – Present and Future. In: *Practical Management of Chronic Viral Hepatitis*, ed. by Gaetano Serviddio. In Tech 2013.
- Yin M., Talwalkar J.A., Glaser K.J. et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5(10): 1207–13. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.06.012.
- 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.
- Feldstein A.E., Canbay A., Angulo P. et al. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2003; 125: 437–43. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)00907-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(03)00907-7).
- Joka D., Wahl K., Moeller S. et al. Prospective biopsy-controlled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2012; 55: 455–64. DOI: 10.1002/hep.24734.
- Wieckowska A., McCullough A.J., Feldstein A.E. Noninvasive diagnosis

and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology*. 2007; 46(2): 582–9. DOI:10.1002/hep.21768.

41. Finelli C., Tarantino G. What is the role of adiponectin in obesity related non-alcoholic fatty liver disease? *W.J. Gastroenterol.* 2013; 19: 802–12. doi.org/10.3748/wjg.v19.i6.802.

REFERENCES

- Chalasanani N., Younossi Z., Lavine J.E. 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. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 811–26. doi: 10.1038.
- Calvo N., Beltran-Debon R., Rodriguez-Gallego E., Hernandez-Aguilera A., Guirro M., Marine-Casado R. et al. Liver fat deposition and mitochondrial dysfunction in morbid obesity: An approach combining metabolomics with liver imaging and histology. *W. J. Gastroenterol.* 2015; 21: 7529–44. doi: 10.3748/wjg.v21.i24.7529.
- Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (results of the open multicentre proactive research observation DIREGL 01903). *Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol* 2014; 24(4): 32–8. (in Russian)
- Belousova L.N., Balukova E.V., Baryshnikova N.V. Non-alcoholic fatty liver disease: the current state of the problem. *Farmateka.* 2016, 2(315): 63–8. (in Russian)
- Maevskaya M.V., Bakulin I.G., Chirkov A.A., Lyusina E.O., Lun'kov V.D. Alcohol abuse among gastroenterological patients. *Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* 2016; 26(4): 24–35. (in Russian)
- Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova E.N., Bueverov A.O. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* 2016; 26(2): 24–42. (in Russian)
- Vega G.L., Grundy S.M. Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio. *J. Obes.* 2013; 2013: 409679.
- Bakulin I.G., Sandler Yu. G., Keyyan V.A., Rotin D.L. A new noninvasive method for evaluating steatosis in chronic liver diseases. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2016; 88(2): 49–57. (in Russian)
- Musialik J., Jonderko K., Kasicka-Jonderko A., Buschhaus M. 13CO₂ Breath Tests in Non-Invasive Hepatological Diagnosis. *Przegląd Gastroenterologiczny.* 2015; 10(1): 1–6.
- Torres D.M., Harrison S.A. 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.
- Szczepaniak L.S., 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–E468. DOI: 10.1152/ajpendo.00064.2004.
- Kalinina E.A., Volkunovich T.A., Zubareva T.M., Komlichenko E.V., Sitkin S.I., Tkachenko E.I. Metabolomics – a new approach to the diagnosis of diseases at the molecular level. *Lechenie i profilaktika.* 2013; 2(6): 117–124. (in Russian)
- Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vakhitov T.Ya. Oreshko L.S., Zhigalova T.N., Avalueva E.B. Metabolic of blood serum and intestinal microbiota for ulcerative colitis and celiac disease. *Vestnik SZGMU im. I.I. Mechnikova.* 2014; 6(3): 12–22. (in Russian)
- Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Metaanalysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Annals of Medicine.* 2011; 43(8): 617–49. doi: 10.3109/07853890.2010.518623.
- Mazhar S.M., Shiehmozta M., Sirlin C.B. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7: 135–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2008.11.023>.
- Permutt Z., Le T.A., Peterson M.R. 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. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05121.x. 1
- Bakulin I.G., Medvedev Yu.V. Evaluation of the functional reserve of the liver in cirrhosis with the help of the 13C-metacetic respiratory test. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2017; 22(1): 19–24. (in Russian)
- Pijls K.E., de Vries H., Nikkessen S., Bast A., Wodzig W.K., Koek G.H. Critical appraisal of 13C breath tests for microsomal liver function: aminopyrine revisited. *Liver Internat.* 2014; 34(4): 487–94. doi: 10.1111/liv.12451.
- Modak A.S. An update on 13C-Breath Tests: The transition to acceptability into clinical practice. Volatile Biomarkers: Non-Invasive Diagnosis in

Physiology and Medicine, edited by Amann A. and Smith D.: *Elsevier; 1 edition*, 2013: 245–265.

- Bakulin I.G., Medvedev Yu.V. 13C-metacetic breath test in assessing functional liver reserve. *Farmateka.* 2016; (5): 16. (in Russian)
- Fierbinteanu-Braticevici C., Dina L., Petrisor A., Tribus L., Negreanu L. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *World. J. Gastroenterol.* 2010; 16(38): 4784–91.
- Bakulin I.G., Galushko M.Yu. Comparative evaluation of the diagnostic efficacy of non-invasive methods for diagnosing liver fibrosis. *Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* Prilozh. № 40. 2012; 22(5): 70. (in Russian)
- Bakulin I.G., Sandler Yu. G., Keyyan V.A., Vinnitskaya E.V. et al. Evaluating the steatosis of the liver with a non-invasive method: myth or reality? *Doktor. Ru. Gastroenterologiya.* 2015. 12(113): 57–64. (in Russian)
- Bakulin I.G., Sandler Yu.G., Sharabanov A.S. Hematologic adverse events during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. Prilozh. «Gepatol. Forum».* 2011; 4: 2–14. (in Russian)
- Sasso M., Beaugrand M., de Ledinghen V., Douvin C. et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE® guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med. Biol.* 2010; 36(11): 1825–35. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005.
- Fierbinteanu-Braticevici C., Andronescu D., Usvat R., et al. Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis. *World Journal of Gastroenterology.* 2009; 15 (44): 5525–32. doi:10.3748/wjg.15.5525.
- Tanwar S., Trembling P.M., Guha I.N. 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.
- EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J. Hepatol.* 2015; 63(1): 237–64. PMID: 25911335 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.006.
- Castera L., Foucher J., Bernard P.H. et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology.* 2010; 51: 828–35. doi: 10.1002/hep.23425.
- Yoneda M., Mawatari H., Fujita K., Endo H., Iida H., Nozaki Y. 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.
- Myers R.P., Pomier-Layrargues G., Kirsch Retal. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012; 55: 199–208. doi: 10.1002/hep.24624.
- Dyson J.K., Anstee Q.M., McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline Gastroenterol.* 2014; 5(3): 211–8. DOI:10.1136/flgastro-2013-100403.
- Dahl J.J., Pinton G.F., Palmeri M.L. et al. A parallel tracking method for acoustic radiation force impulse imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2007; 54: 301–12. DOI: 10.1109/TUFFC.2007.244.
- Yoneda M., Suzuki K., Kato S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology.* 2010; 256: 640–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.10091662>.
- Macarini L., Stoppino L.P. Radiologic Assessment of Liver Fibrosis – Present and Future. In: *Practical Management of Chronic Viral Hepatitis*, ed. by Gaetano Serviddio. In Tech 2013.
- Yin M., Talwalkar J.A., Glaser K.J. et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5(10): 1207–13. DOI:10.1016/j.cgh.2007.06.012.
- 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.
- Feldstein A.E., Canbay A., Angulo P. et al. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2003; 125: 437–43. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)00907-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(03)00907-7).
- Joka D., Wahl K., Moeller S. et al. Prospective biopsy-controlled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2012; 55: 455–64. DOI: 10.1002/hep.24734.
- Wieckowska A., McCullough A.J., Feldstein A.E. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology.* 2007; 46(2): 582–9. DOI:10.1002/hep.21768.
- Finelli C., Tarantino G. What is the role of adiponectin in obesity related non-alcoholic fatty liver disease? *W.J. Gastroenterol.* 2013; 19: 802–12. doi.org/10.3748/wjg.v19.i6.802.

Поступила 19.04.17

Принята к печати 23.05.17