

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Барбакадзе, Г. Г. Лечение пегилированным интерфероном- $\alpha$  больных хроническим гепатитом С / Г. Г. Барбакадзе, Г. В. Пишья, Г. К. Камкамидзе // Тер. архив. — 2005. — № 1. — С. 73–75.
2. Ключарева, А. А. Современные препараты и схемы противовирусной терапии хронического гепатита С / А. А. Ключарева // Медицинская панорама. — 2003. — № 6. — С. 3–7.
3. Крель, П. Е. Противовирусная терапия хронических заболеваний печени / П. Е. Крель // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1997. — № 3. — С. 84–88.
4. Лечение вирусных гепатитов / А. А. Ключарева [и др.]; под ред. А. А. Ключаревой. — Минск: ДокторДизайн, 2003. — 216 с.
5. Мальцев, В. И. Типы и методы проведения фармакоэкономических исследований / В. И. Мальцев, Т. К. Ефимцева, Д. Ю. Белоусов // Ежедневник «Аптека». — 2002. — № 37.
6. Подымова, С. В. Проблема хронических вирусных гепатитов (диагностика и лечение) / С. В. Подымова // Рос. мед. журн. — 1996. — № 11. — С. 74–77.
7. Подымова, С. Д. Современный взгляд на перспективы диагностики и лечения гепатита С / С. Д. Подымова, А. О. Буверов // Клин. фармакол. и тер. — 1996. — № 1. — С. 28–31.
8. Необходимость экономического подхода к оценке эффективности лечения у больных хроническими вирусными гепатитами / В. М. Цыркунов [и др.] // Рецепт. — 2001. — № 1–2. — С. 40–45.
9. Рандомизированное сравнительное исследование трех режимов дозирования интерферона-альфа-2а при хроническом вирусном гепатите С / L. Chemello [et al.] // Hepatology. — 1995. — Vol. 22. — P. 700–706.
10. Interferon alpha therapy for chronic hepatitis: effectiveness of two different dose based on HCV genotype / O. Fracassem [et al.] // J. Hepatol. — 1997. — Vol. 20, № 1. — 211 p.
11. Hoofnagle, J. H. The treatment of chronic viral hepatitis / J. H. Hoofnagle, A. M. Di Bisceglie // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 336 (5). — P. 347–356.
12. National Institute of Health Consensus development conference statement: Management of hepatitis C: 2002 // Hepatology. — 2002. — Vol. 36, № 5. — P. 2–20.
13. Pegylated Interferon alpha-2b (PEG-INTRON) Monotherapy Superior to Interferon alpha-2b (INTRON A) for the Treatment of Chronic Hepatitis C / C. Trepo [et al.] // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 32, № 2. — P. 29.
14. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group / J. McHutchison [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P. 1485–1492.
15. Efficacy and safety of peginterferon alpha-2a or -2b plus ribavirin in the routine daily treatment of chronic hepatitis C patients in Germany: the practice study / T. Withoef [et al.] // 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). — Milan, Italy, 2008.

Поступила 24.02.2011

УДК 616.36-002-073

## НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕННОГО ГЕПАТИТА

А. Л. Калинин<sup>1</sup>, Е. В. Цитко<sup>2</sup>, Е. Н. Сницаренко<sup>2</sup>, Т. В. Хватик<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет  
<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из наиболее распространенных причин повышения содержания сывороточных ферментов при хронических заболеваниях печени (ХЗП). Заболеваемость быстро растет из-за продолжающейся эпидемии ожирения и сахарного диабета типа 2 (СД 2). Это многогранное нарушение обмена веществ встречается в клинической практике различных специалистов здравоохранения: врачей первичного звена и гастроэнтерологов, кардиологов, радиологов и гинекологов. НАЖБП состоит из спектра заболеваний печени — от простого стеатоза до стеатогепатита, который характеризуется стеатозом, лобулярным воспалением, баллонной дистрофией и фиброзом. За последние несколько лет был достигнут значительный прогресс в нашем понимании его факторов риска, патогенеза, течения, неинвазивных маркеров и лечения. Этот обзор ориентирован на врачей, лечащих пациентов с НАЖБП, также обсуждаются практические вопросы, связанные с отдельными аспектами его диагностики.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, диагностика.

## NONINVASIVE DIAGNOSTICS OF NON-ALCOHOLIC STEATOLIVER DISEASE

A. L. Kalinin<sup>1</sup>, E. V. Tsitko<sup>2</sup>, E. N. Snitsarenko<sup>2</sup>, T. V. Hvatik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University  
<sup>2</sup>Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common causes of the increased contents of serum enzymes in chronic liver diseases. Its incidence rate is associated with the ongoing epidemics of obesity and diabetes of type 2. This multifaceted metabolic disorder is commonly encountered in clinical practice of various health care professionals ranging from primary care providers and gastroenterologists to cardiologists, radiologists and gynecologists. NAFLD comprises a spectrum of liver diseases from simple steatosis to full blown steatohepatitis that is characterized by steatosis, lobular inflammation, ballooning and fibrosis. Over the last several years, much progress has been made in terms of our understanding of its risk factors, pathogenesis, natural history, non-invasive markers and treatment. This review is tailored to clinicians caring for patients with NAFLD and it covers practical issues related to the certain aspects of its evaluation and management.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, diagnostics.

### Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает в себя спектр заболеваний, имеющих резистентность к инсулину и связанных с метаболическими нарушениями, такими как ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД 2) и дислипидемия. НАЖБП варьирует от простого стеатоза печени (СП), имеющего доброкачественное течение, до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), характеризующегося более тяжелыми проявлениями, с некротическим воспалением и фиброзом, который может прогрессировать в криптогенный цирроз и терминальную стадию заболевания печени.

НАСГ впервые описан в 1980 г. Людвигом и соавт. [1] у пациентов с нарушенными биохимическими пробами печени и жировой инфильтрацией, сопровождающимися воспалительными изменениями при гистологическом исследовании.

Распространенность НАЖБП за последние два 10-летия значительно увеличилась, она выявляется примерно у 30 % взрослых в США [2] и почти трети от общей численности населения. Наиболее распространенной формой НАЖБП, встречающейся в клинической практике, является СП, также известный как НАЖБП, если эта патология развивается в отсутствие значительного потребления алкоголя (не более 10 г/сут. у женщин и 20 г/сут. у мужчин) [3]. Исследование Лю и др. [4] подтвердило, что при избыточной массе тела увеличивается заболеваемость циррозом печени (ЦП). У женщин среднего возраста в Великобритании около 17 % смертельных случаев ЦП связаны с избыточной массой тела по сравнению с 42 %, связанных с алкоголем [4].

НАЖБП характеризуется доброкачественным клиническим течением до тех пор, пока не развивается некротическое воспалительное повреждение печени. Очень важно дифференцировать СП, связанный с благоприятным долгосрочным прогнозом, и НАСГ — с прогрессирующим естественным течением, при котором примерно у 20 % пациентов будет развиваться криптогенный ЦП и даже конечная стадия заболевания печени. Исходом ЦП, связанного с НАСГ, может даже быть гепатоцеллюлярная карцинома [5] и смертельный исход, связанный с НАСГ: у 12–25 % пациентов в течение 7–10 лет [6].

НАЖБП является важной причиной криптогенного ЦП, хотя и другие причины приводят к этому типу ЦП.

Другой важный вопрос, касающийся НАЖБП, связан с внутренними механизмами болезни. Хотя СП является благоприятной стадией, а НАСГ — прогрессирующей, основные механизмы у них, по-видимому, сходные. Это подтверждается сообщением Тарантино и др. [7], которые обнаружили сходный уровень трансформирующего фактора роста- $\beta 1$  (ТФР- $\beta 1$ ) в сыворотке крови больных с НАЖБП и с НАСГ.

### Патогенез

Патогенез НАЖБП и особенно НАСГ полностью не ясен, несколько механизмов предложены для объяснения поражения печени, связанного с метаболическим синдромом (МС) [8]. Идентификация этих механизмов важна, поскольку целевое лечение может предотвратить прогрессирование НАЖБП в фиброз и ЦП. Инсулинорезистентность (ИР) играет центральную роль в патогенезе НАСГ. ИР является главной особенностью МС, который характеризуется ожирением, гипертонией, СД 2 и дислипидемией. НАЖБП считается печеночным компонентом МС [9, 10, 11]. Хотя избыточный вес и ожирение присутствуют у большинства пациентов с НАСГ, стеатогепатит может также возникать у лиц с нормальной массой тела [12]. Наблюдалась прямая корреляция между степенью развития ожирения и НАСГ [13], однако не у всех тучных пациентов выявляется НАЖБП.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявляется более выраженный СП в случаях ИР по сравнению со здоровыми людьми [14]. ИР способствует развитию нарушения липидного обмена с повышением доставки свободных жирных кислот в печень, нарушению митохондриального  $\beta$ -окисления, липогенеза «de novo» и снижению  $\beta$ -экспорта из печени [13], все это приводит к развитию жировой печени. Некоторые авторы предполагают, что гиперинсулинемия при НАЖБП является результатом снижения извлечения инсулина в печени. НАСГ также сочетается с митохондриальной патологией, увеличением или удлинением митохондрий с кристаллическими включениями [12, 15].

Перегрузка печени липидами инициирует несколько путей, включая перекисное окисление липидов, генерацию активных форм кислорода, окислительный стресс и продукцию воспалительных цитокинов. Окислительный стресс является пусковым механизмом для перекисного окисления липидов в гепатоцитах с последующей секрецией провоспалительных цитокинов и активацией фиброз-продуцирующих звездчатых клеток, являющихся основными посредниками фиброза печени.

Увеличивается продукция фактора некроза опухоли ФНО- $\alpha$  у пациентов НАЖБП, играющего центральную роль в поражении печени и прогрессировании заболевания из СП в НАСГ и фиброз печени путем активации как купферовских, так и звездчатых клеток печени [8]. Согласно этой гипотезе, целевая терапия против ФНО- $\alpha$  может быть полезной в лечении НАСГ [16]. Другая концепция предполагает влияние адипоцитокинов, выделяемых жировой тканью (WAT), известной как белая жировая ткань, на развитие висцерального ожирения. WAT отвечает за выделение нескольких адипокинов и цито-

кинов, таких как адипонектин, лептин, TNF- $\alpha$  и интерлейкин (IL)-6, которые участвуют в печеночном воспалительном процессе [17, 18].

Существует теория о ятрогенных НАСГ, индуцированных лекарственными препаратами. Дилтиазем, амиодарон, тамоксифен, стероиды и антиретровирусные препараты вызывают НАЖБП или развитие резистентности к инсулину [12].

Кроме широко признанных факторов риска для НАСГ: СД 2 типа, ИР, гиперлипидемии, и ожирения — с НАЖБ связаны другие метаболические расстройства, а именно: синдром поликистозных яичников и липодистрофия [19, 20]. Другими редкими причинами, вследствие которых развивается НАЖБ, являются гипобетталипопротеидемия, синдром Вебера-Крисчена, длительное парентеральное питание, токсические воздействия органических растворителей, диметилформамида, обходные анастомозы желудка [12].

#### Диагностика

Основная цель — ранняя диагностика НАСГ для выявления пациентов до начала фиброза. Биопсия печени (БП) в настоящее время считается «золотым стандартом» для оценки фиброза печени. Пунктат печени отражает состояние небольшого участка печени, фиброз же носит диффузный характер при диффузных заболеваниях печени. При БП удаляется только 1/50000 часть печени, что несет существенные ошибки в последующей интерпретации. БП является инвазивной процедурой с некоторыми неизбежными рисками и осложнениями [2]. В этой связи развитие неинвазивных тестов для оценки печеночного воспаления и фиброза стало активной областью исследований.

НАЖБП прежде всего является диагнозом исключения, поэтому должны быть исключены другие специфические причины заболеваний печени: вирусные гепатиты В и С, алкогольная болезнь печени, болезнь Вильсона, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и др. [9]. Наиболее сложным является исключение алкогольной болезни печени, потому что гистологическая картина обоих заболеваний аналогична. Необходимо получение точной информации о ежедневном употреблении алкоголя пациентом, при этом нужно учитывать, что употребление более 10 г/сут женщинами и 20 г/сут мужчинами может повреждать печень в отсутствие других факторов риска, таких как ожирение, СД и вирусные гепатиты [20]. Клинические проявления у пациентов с НАЖБП или НАСГ являются неспецифическими.

У большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно, однако у некоторых из них могут быть жалобы на усталость или боли в правом верхнем квадранте живота, дискомфорт. Гепатомегалия выявляется у 50 % пациентов при физическом обследовании. На-

личие усталости не коррелирует с тяжестью поражения печени. Эти пациенты имеют общую клиническую особенность: ожирение и, возможно, другие компоненты МС, такие как гипергликемия, дислипидемия и гипертония. Нарушения функций печени могут быть обнаружены случайно в ходе рутинной проверки.

Приблизительно у 80 % пациентов с НАЖБП функции печени в пределах нормы, только у небольшой части выявляется незначительное увеличение аминотрансфераз [21]. Соотношение между аспартатаминотрансферазой (АСТ) и аланинаминотрансферазой (АЛТ) используется для оценки тяжести заболевания печени, АСТ/АЛТ отношение  $> 1$  свидетельствует в пользу ЦП или фиброза печени [22]. Степень повышения аминотрансфераз не увеличивается более чем в четыре раза выше верхней границы нормы и не коррелирует с тяжестью стеатоза или фиброза [12]. В большинстве случаев АЛТ/АСТ соотношение  $> 1$ . Можно ли использовать уровни аминотрансфераз для разграничения НАСГ и НАЖБП? Более высокие уровни АСТ и АЛТ и отношение АСТ/АЛТ более характерны для НАСГ. Выявлена более сильная взаимосвязь между уровнем АСТ и НАСГ. Однако использование многомерной модели с оценкой уровня АСТ и АЛТ позволило разделить пациентов с НАСГ и НАЖБП только в 26 % случаев. Эти данные подтверждают необходимость использования дополнительных неинвазивных методов для подтверждения диагноза. Fracanzani и др. [23] обследовали 455 пациентов с НАЖБП и разделили их на две группы в зависимости от их уровня АЛТ. Они сравнили клинические и гистологические особенности пациентов с и без повышения АЛТ сыворотки. НАСГ был диагностирован у 62 % пациентов с нормальным и 74 % — с повышенным уровнем АЛТ. Не было существенных различий в степени фиброза у больных в двух группах, что подчеркивает необходимость проведения биопсии печени для диагностики и определения стадии фиброза у пациентов с НАСГ [23]. Лабораторные признаки прогрессирующего заболевания печени, такие как гипербилирубинемия, гипоальбуминемия, и снижение протромбинового времени наблюдаются в случаях, связанных с ЦП.

Другие биохимические нарушения: гипергликемия и гипертриглицеридемия связаны с сопутствующими метаболическими расстройствами. Необходимо провести лабораторную оценку дислипидемии и ИР. Для оценки профиля инсулина разработан простой лабораторный тест. Он известен как модель оценки гомеостаза (НОМА) и определяется как уровень инсулина натощак ( $\mu\text{U} / \text{мл}$ ), умноженный на уровень глюкозы натощак ( $\text{ммоль/л}$ ) и разделенный на 22,5 [14]. НОМА не идеальный, но простой способ

оценки ИР. Была подтверждена возможность связи между НОМА и СП [14].

Серьезной проблемой остается определение последствий употребления небольших количеств алкоголя у пациентов с заболеваниями печени. Принимая во внимание сложность проведения различий между алкогольными и неалкогольными заболеваниями печени на основе анамнеза пациента, были предприняты попытки оценки потребления алкоголя с использованием сывороточных маркеров.

В настоящее время предложено несколько лабораторных маркеров алкоголизма: высокая концентрация в сыворотке  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, увеличение среднего объема эритроцитов, увеличение уровня АСТ, АСТ/АЛТ отношение  $> 2$  и углеводно-дефицитный трансферрин/общее отношение трансферрина  $> 1$  [12].

НАЖБП также сопровождается изменениями в показателях сывороточного железа, уровни ферритина повышены у 20–50 % пациентов и наблюдается повышение насыщения трансферрина железом в 5–10 % случаев [22]. Если уровень ферритина значительно повышен, рекомендуется тестирование гена гемохроматоза.

В целом эти показатели неспецифичны для диагностики НАЖБП и отражают дисфункцию печени. Уровни увеличения аминотрансфераз не дают возможность этиологически разграничивать НАЖБП и НАСГ [22].

Количество накапливающихся в печени липидов не может оцениваться с использованием функциональных проб печени, однако степень инфильтрации печени жиром может быть определена с помощью различных методов визуализации.

#### **Методы визуализации**

Наиболее распространенным неинвазивным методом является ультразвуковое исследование (УЗИ).

УЗИ выявляет наличие СП как гиперэхогенность паренхимы печени, известной как «яркая печень» и «размытость сосудистого рисунка». Эхогенность печени повышена диффузно, что легко оценить сравнивая с эхогенностью почек и селезенки. Для оценки степени выраженности СП используется гепаторенальный контраст.

Нормальная печень имеет эхоструктуру, сходную с почечной паренхимой. Повышение печеночной эхогенности при СП вызывает печеночно-почечный контраст. Узбб и др. [24] оценивали тяжесть СП по различиям в ультразвуковой плотности печени и почек при исследовании 93 пациентов с гистологически подтвержденным ХЗП. Они показали, что печеночно-почечный индекс может количественно отражать тяжесть СП с нижним пределом отличий 5 %.

Простым для определения параметром является определение длинника селезенки. В недавно проведенном исследовании Тарантино и

др. [11] показано, что определение диаметра селезенки позволяет различать НАЖБП от НАСГ лучше, чем определение IL-6 и фактора роста эндотелия сосудов. При значениях больше 116 мм прогнозируется НАСГ [11].

Другим методом, полезным в диагностике СП, является ультразвуковая доплерография. НАЖБП связана с нарушениями перфузии печеночной паренхимы. Описаны несколько параметров, отражающих изменения печеночной гемодинамики, наиболее важным является доплеровское исследование печеночных вен [2]. В последнее время предложен новый параметр в оценке НАЖБП: индекс доплеровской перфузии (ИДП), определяемый как соотношение между печеночным артериальным кровотоком и общим кровотоком печени. ИДП был использован в обнаружении метастазов печени [25]. Dugoni и др. [26] сообщили, что ИДП был высокоинформативен в диагностике жировой печени у пациентов с НАЖБП. Необходимы дальнейшие исследования для оценки роли ИДП в диагностике НАЖБП.

Чувствительность УЗИ в выявлении СП колеблется между 60 и 94 % [12], варьирует в зависимости от степени СП. Чувствительность очень низка, когда степень СП менее 30 % [27]. Другая сложность состоит в невозможности выявления воспалительных изменений печеночной паренхимы и разграничения простого СП от НАСГ. Кроме того, трудно отличить от СП фиброз печени, потому что они имеют схожие проявления при УЗИ [12]. Это ограничение преодолено путем внедрения новейших технологий с контрастным усилением УЗИ. Лим и др. [28] изучали значение времени транзита по печеночным венам с использованием микропузырьков в качестве контрастного средства и выявили, что данный показатель информативен в прогнозировании тяжести заболевания у пациентов с гепатитом С.

Изучено [29] значение УЗИ с контрастированием левовистом для диагностики НАСГ. Оценивали интенсивность сигнала из зон интереса от контрастированного изображения, используя измерение кривых интенсивности. Обнаружено статистически значимое снижение интенсивности сигнала у пациентов с НАСГ по сравнению с НАЖБП в связи со снижением поглощения левовиста тканью печени из-за повреждения клеток.

Поскольку этот метод применялся только в небольших выборках, необходимо проведение исследования на большем количестве пациентов для установления роли контрастного УЗИ в диагностике НАСГ в клинической практике. Однако чувствительность УЗИ уменьшается при патологическом ожирении, так как его трудно провести в таких случаях [2]. УЗИ недорогой, простой, легко воспроизводимый метод,

он может быть использован повторно для оценки динамики СП, в сочетании с оценкой АЛТ и изменений ИМТ. Специфичность метода в выявлении жировой инфильтрации печени является высокой и составляет около 90 % [12].

В качестве альтернативы можно рассматривать компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), но их использование ограничено в связи с высокой стоимостью и ограниченным объемом предоставляемой ими информации.

КТ и МРТ превосходят УЗИ по диагностической значимости, когда отложение жира является фокальным [12]. В других случаях УЗИ брюшной полости более чувствительно в диагностике жировой болезни печени [12, 30].

КТ может быть также использована для оценки утолщенной брюшной подкожной жировой ткани и для измерения жира печени [31]. Усиленная КТ не может выявить СП использованием изменения в интенсивности сигнала. Плотность печени, определяемая с помощью КТ, уменьшается при увеличении тяжести СП. КТ также может визуализировать спленомегалию при наличии портальной гипертензии, которая наводит на мысль о прогрессировании фиброза у больных с НАЖБП. КТ позволяет проводить градацию СП путем расчета ослабления отношения печени к селезенке [32].

Неконтрастная КТ является предпочтительной для выявления СП, потому что визуализация изображения повышается [33]. Очаговые жировые поражения можно определить по двуэнергетической КТ. Ограничения КТ заключаются в трудностях определения промежуточных стадий фиброза и его повторным использованием в связи с воздействием радиации.

МРТ обеспечивает точную и быструю оценку СП при нижнем пределе различий 3 % [34]. Фазово-контрастное изображение коррелирует с количественной оценкой жировой инфильтрации для всего спектра заболеваний печени. Оценка снижения интенсивности на T1-взвешенных изображениях может быть полезна в выявлении фокальных отложений жира.

Новая методика МРТ — протонная магнитная резонансная спектроскопия (МРС) оценивает протонную долю жира и уровня печеночных триглицеридов (ТГ). Уровень печеночных ТГ > 5 % позволяет диагностировать СП [35, 36]. МРС характеризует метаболические процессы регенерации клеток и таким образом может оценить тяжесть заболевания в NASH. Увеличение отношения АТР/фосфат может быть сигналом прогрессирования к тяжелой стадии фиброза при НАСГ. МРС, вероятно, более точна для диагностики НАЖБП, чем представленные выше методы визуализации, но она нуждается в исследованиях на пациентах.

Ни один из этих методов визуализации не в состоянии убедительно различать СП и НАСГ, поэтому требуется биопсия печени для точной оценки печеночного расстройства [2].

### **Биомаркеры для оценки стеатогепатита и фиброза**

В настоящее время в связи с НАЖБП изучены несколько биологических маркеров для оценки степени СП, наличия некрозов, воспаления и развития фиброза с целью избежать биопсии печени. Наиболее важным параметром, идентифицируемым с помощью неинвазивных методов, является воспаление, играющее центральную роль в прогрессии НАЖБП.

С-реактивный белок (СРБ) является белком острой фазы воспаления, производится в печени, и его концентрация в сыворотке увеличивается при различных воспалительных заболеваниях. Оценка его уровней оказалась полезной для дифференциации между СП и НАСГ. Более того, похоже, что высокие концентрации высокочувствительного СРБ связаны с распространенным фиброзом печени у больных НАСГ [37].

Новым сывороточным маркером является пентраксин-3 (РТХ-3), который представляется перспективным в проведении дифференциации между пациентами с наличием и отсутствием НАСГ, а также в оценке степени тяжести фиброза [38]. РТХ-3 является белком острой фазы и вместе с СРБ входит в состав белков семейства пентраксина. Уровень РТХ-3 увеличивается при НАСГ и других заболеваниях: васкулитах, сердечно-сосудистых и воспалительных состояниях [38].

Другим биомаркером с важной ролью при заболеваниях печени является интерлейкин-6. Интерлейкин-6 является хемокином, который повышается при НАЖБП, он синтезируется гепатоцитами и иммунными клетками, эндотелиальными клетками и адипоцитами [8, 39]. Сывороточные уровни ИЛ-6 прямо пропорциональны их печеночной концентрации и отражают воспалительную активность и степень фиброза [39].

Уже давно признаны провоспалительные свойства интерлейкина ФНО- $\alpha$ , и четко установлена его роль в прогрессии НАСГ и при других воспалительных заболеваниях. Наблюдается выраженное увеличение уровня ФНО- $\alpha$  при НАСГ и показано, что анти-ФНО  $\alpha$ -терапия пентоксифиллином приводит к улучшению гистологической картины печени и нормализации аминотрансфераз [40].

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, является маркером апоптоза гепатоцитов, и его значение в качестве потенциального биомаркера для НАСГ ос-

новано на наблюдении, что апоптоз выражен при НАСГ и отсутствует при СП [2]. Тарантино и соавт. [41] обнаружили, что полипептид специфический антиген (ПСА), белок, освобождающийся при апоптозе, является важным маркером фиброза, более точным, чем уровень АЛТ. Определение ПСА, серологическим аналогом которого является цитокератин-18, широко используется в качестве маркера для выявления различных видов рака. Тканевой ПСА, по-видимому, будет полезен в клинической оценке у пациентов с ожирением и НАСГ, поскольку значительное снижение в сыворотке крови концентрации этого маркера было связано с потерей веса [42].

В ряде исследований была показана роль окислительного стресса в патогенезе НАСГ, изучены несколько параметров: активность глутатионпероксидазы и супероксиддисмутаза, уровни витамина E [2]. По-видимому, ни один из этих маркеров не имеет существенного значения в оценке гистологической картины НАСГ [2]. Клиническая значимость этих биомаркеров еще не установлена, и их точность в неинвазивной оценке НАСГ находится в стадии обсуждения.

Оценка фиброза имеет решающее значение у пациентов с НАСГ. Фиброз характерен для прогрессирующей стадии поражения печени. В ряде исследований проведена оценка некоторых матричных компонентов, таких как трансформирующий фактор роста  $\beta$ , гиалуроновая кислота, тканевые ингибиторы металлопротеиназ и др. [22], однако они не нашли повседневного использования. Эндотелин-1 является посредником фиброза при НАСГ с установленной корреляцией в сыворотке крови и степенью фиброза [43].

#### **Диагностические панели для оценки стеатоза, стеатогепатита и фиброза**

Для неинвазивной оценки СП и некровоспалительного процесса в печени разработаны панели серологических маркеров. БП имеет недостатки: ошибки при заборе материала, субъективный фактор исследователя [44]. Компанией «Biopredictive» разработан NASH-тест, он апробирован для оценки НАСГ у пациентов, не употребляющих алкоголь. Он включает определение следующих параметров: общий билирубин, гаммаглутамилтранспептидазу (ГГТ),  $\alpha$ -2-макроглобулин, аполипопротеин A1, гаптоглобин и АЛТ — с учетом возраста и пола, а также вес, рост, АСТ, сывороточную глюкозу, триглицериды, холестерин и steato-тест [45]. NASH-тест выполняется тогда, когда steato-тест положителен. Steato-тест является количественным анализом для оценки СП, особенно в случаях, связанных с метаболическим синдромом [46]. NASH-тест является модификацией steato-теста и акти-теста для дифференциации СП от НАСГ. Акти-тест был разработан для выявления некротического воспаления при ви-

русном гепатите С и В [45]. Выполнение исследований этих биомаркеров должно уменьшить потребность в БП [47].

В Европе часто используется оценка серологических маркеров фиброза в отличие от США, где БП является предпочтительной. Различные тесты были использованы для оценки фиброза, такие как отношение АСТ/АЛТ и APRI-тест, который оценивает количество тромбоцитов и уровень АСТ [48]. В настоящее время наиболее часто используются Fibro-Тест (фирма «BioPredictive») в Европе и FibroSpect и FibroSure в США [48]. FibroTest был впервые разработан для пациентов с вирусным гепатитом С, а затем использован для НАЖБП [22]. Преимуществами по сравнению с БП являются: изучение всей печени и отсутствие рисков, связанных с инвазивными процедурами. FibroSpect оценивает фиброз печени на основе анализа следующих маркеров: гиалуроновой кислоты, тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1, и  $\alpha$ -2-макроглобулина [48]. При помощи FibroTest определяют ГГТ, гаптоглобин, билирубин, аполипопротеин и  $\alpha$ -2-макроглобулин. Самым главным недостатком этих видов исследований является их неспособность провести различие между легкой и средней степенью фиброза. Раннее выявление фиброза является ценным для предотвращения прогрессирования заболевания [48]. Полезность этих тестов ограничена в случаях с прогрессирующим фиброзом.

#### **Фиброскан**

Фиброскан, или переходная эластография — это неинвазивный метод, который оценивает жесткость печени с использованием эхо-ультразвука [22, 48]. Он имеет несколько преимуществ по сравнению с биопсией печени: это — неинвазивный метод, он оценивает большую часть печени и, по-видимому, более чувствителен, чем серологические маркеры [48]. Главный недостаток фиброскана — невозможность отличить изменение жесткости печени, измеряемой посредством определения скорости волны, при фиброзе от наличия жировой инфильтрации при СП [22]. Некоторые авторы утверждают, что имеется положительная корреляция между жесткостью печени, оцениваемой фибросканом, и степенью фиброза у пациентов НАЖБП [49, 50]. Важно то, что если при НАЖБП для измерения фиброза используется определение эластичности печени, то СП может сделать печень менее жесткой и, следовательно, диапазоны нормальных значений могут быть другими. Фиброскан также может быть ненадежным у тучных людей по техническим причинам [51].

Соноэластография с акустическим излучением силы импульса (ARFI-сонография) недавно предложена в качестве альтернативного метода для оценки эластичности печени вме-

сто фиброскана. Этот альтернативный метод использует звуковые волны, чтобы проанализировать механические свойства жесткости печени. Одним из преимуществ визуализации при ARFI-сонографии является то, что она интегрирована в обычные УЗИ-системы и поэтому может быть выполнена во время стандартного обследования, которое обычно проводится пациентам с ХЗП. Предварительные результаты показывают, что анализ изображений посредством ARFI-сонографии может быть использован для диагностики выраженных степеней фиброза печени [52, 53]. Роль эластографии ARFI для диагностики НАЖБП еще недостаточно изучена. Другим методом, используемым для обнаружения фиброза печени от умеренной до тяжелой степени у тучных людей с НАЖБП, является магнитная резонансная эластография. Она имеет более высокую точность диагностики фиброза в случаях, не связанных с ИМТ [54]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы четко определить роль эластографии печени у пациентов с НАЖБП.

#### Тест общей ночной слюнной секреции кофеина

Интересная идея, касающаяся оценки функции печени при ХЗП, была предложена и разработана рабочей группой Тарантино и соавт. [55]. Системный клиренс кофеина, определяемый путем измерения концентрации кофеина в слюне, использовали в качестве функциональной печеночной пробы при компенсированном ЦП. Тест общей ночной слюнной секреции кофеина — надежный метод для оценки функции печени, а также позволяет различать вирусные и криптогенные (вероятно, метаболические) ЦП.

#### Динамические дыхательные тесты

Динамические дыхательные тесты могут обнаружить конкретные изменения различных метаболических путей. Браун и соавт. [56] объединили два теста для оценки степени печеночного повреждения у пациентов с НАЖБП: 13С-метацетин дыхательный тест (МДТ) и 13С-октаноат дыхательный тест (ОДТ), которые оценивают цитохром P450 и активность митохондриальной дисфункции. Оба механизма увеличивают окислительный стресс и, очевидно, участвуют в патогенезе НАСГ. Неинвазивный ОДТ позволяет надежно различать НАЖБП и НАСГ, а МДТ может предсказать степень фиброза печени.

#### Заключение

В настоящее время стандартной процедурой для оценки степени некроза, воспаления и фиброза, а также для количественной оценки печеночного стеатоза остается биопсия печени. Однако эта инвазивная процедура сопровождается неизбежными рисками и ограничениями. Кроме того, в большинстве случаев НАЖБП

результаты биопсии печени не влияют на выбор лечения, которое по-прежнему определяется метаболическим синдромом. Отсюда возникает необходимость применения неинвазивной стратегии с целью охвата всего спектра проявлений НАЖБП. Неинвазивные исследования, такие как определение различных биомаркеров, панели определения фиброза, а также методы визуализации являются наиболее перспективными для выявления стеатоза и стадий фиброза печени.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease / J. Ludvig [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* — 1980. — Vol. 55, № 7. — P. 434–438.
2. *Wieckowska, A.* Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future / *A. Wieckowska, A. J. McCullough, A. E. Feldstein* // *Hepatology.* — 2007. — Vol. 46, № 2. — P. 582–589.
3. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies / *C. L. Hart [et al.]* // *Br. Med. J.* — 2010. — Vol. 11, № 340. — P. 1240.
4. Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study / *B. Liu [et al.]* // [Электронный ресурс] // *Br. Med. J.* — 2010. — Vol. 340. — P. 912. — Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20223875>. — Дата доступа: 12.12.2010.
5. The clinical features, diagnosis and natural history of non-alcoholic fatty liver disease / *A. J. McCullough [et al.]* // *Clin. Liver. Dis.* — 2004. — Vol. 8, № 3. — P. 521–533.
6. *Farrell, G. C.* Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis / *G. C. Farrell, C. Z. Larter* // *Hepatology.* — 2006. — Vol. 43, № 2. — P. 99–112.
7. Enhanced serum concentrations of transforming growth factor-beta1 in simple fatty liver: is it really benign? / *G. Tarantino [et al.]* // [Электронный ресурс] // *J. Transl. Med.* — 2008. — Vol. 6, № 72. — Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2611972/>. — Дата доступа: 12.12.2010.
8. *Carter-Kent, C.* Cytokines in the pathogenesis of fatty liver and disease progression to steatohepatitis: implications for treatment / *C. Carter-Kent, N. N. Zein, A. E. Feldstein* // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103, № 4. — P. 1036–1042.
9. *Younossi, Z. M.* Aliment Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis / *Z. M. Younossi* // *Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 28, № 1. — P. 2–12.
10. *Tarantino, G.* Should nonalcoholic fatty liver disease be regarded as a hepatic illness only? / *G. Tarantino* // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13, № 35. — P. 4669–4672.
11. Could inflammatory markers help diagnose non-alcoholic steatohepatitis? / *G. Tarantino* // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 21, № 5. — P. 504–511.
12. *Sanyal, A. J.* American Gastroenterological Association AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease / *A. J. Sanyal* // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 123, № 5. — P. 1705–1725.
13. *Edmison, J.* Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data / *J. Edmison, A. J. McCullough* // *Clin. Liver. Dis.* — 2007. — Vol. 11, № 1. — P. 75–104.
14. *Tarantino, G.* Hepatic steatosis in overweight/obese females: new screening method for those at risk / *G. Tarantino, G. Pizzia, A. Colao* // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15, № 45. — P. 5693–5699.
15. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone in non-alcoholic steatohepatitis / *S. H. Caldwell [et al.]* // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96, № 2. — P. 519–525.
16. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis / *L. A. Adams [et al.]* // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99, № 12. — P. 2365–2368.
17. Метаболический синдром / под ред. чл.-корр. РАМН Г. Е. Ройтберга. — М.: МЕД-пресс-информ, 2007. — 224 с.
18. Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance / *C. Pagano [et al.]* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91, № 3. — P. 1081–1086.
19. Nonalcoholic steatohepatitis and non-alcoholic Fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome / *T. L. Setji [et al.]* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91, № 5. — P. 1741–1747.

20. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes / Y. Falck-Ytter [et al.] // *Semin. Liver. Dis.* — 2001. — Vol. 21, № 1. — P. 17–26.
21. Adams, L. A. Role of liver biopsy and serum markers of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease / L. A. Adams, P. Angulo // *Clin. Liver. Dis.* — 2007. — Vol. 11, № 1. — P. 25–35.
22. Oh, M. K. Review article: diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease / M. K. Oh, J. Winn, F. Poordad // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 28, № 5. — P. 503–522.
23. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes / A. L. Fracanzani [et al.] // *Hepatology.* — 2008. — Vol. 48, № 3. — P. 792–798.
24. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis / M. Webb [et al.] // *Gastrointestinal Imaging.* — 2009. — Vol. 192. — P. 909–914.
25. The role of Doppler Perfusion Index as screening test in the characterization of focal liver lesions / K. Kyriakopoulou [et al.] // *Dig. Liver. Dis.* — 2008. — Vol. 40, № 9. — P. 755–760.
26. Doppler perfusion index (DPI) and homa are highly predictive of fatty liver in patients with NAFLD / M. Dugoni [et al.] // *Dig. Liver. Dis.* — 2007. — Vol. 40. — P. 39.
27. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation / C. K. Ryan [et al.] // *Liver. Transpl.* — 2002. — Vol. 8, № 12. — P. 1114–1122.
28. Hepatic vein transit times using a microbubble agent can predict disease severity non-invasively in patients with hepatitis C / A. K. Lim // *Gut.* — 2005. — Vol. 54, № 1. — P. 128–133.
29. Decrease in accumulation of ultrasound contrast microbubbles in non-alcoholic steatohepatitis / H. Iijima [et al.] // *Hepatol. Res.* — 2007. — Vol. 37, № 9. — P. 722–730.
30. Lewis, J. R. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update / J. R. Lewis, S. R. Mohanty // *Dig. Dis. Sci.* — 2010. — Vol. 55, № 3. — P. 560–578.
31. Protocol for measurement of liver fat by computed tomography / L. E. Davidson [et al.] // *Appl Physiol.* — 2006. — Vol. 100, № 3. — P. 864–868.
32. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment / S. H. Park [et al.] // *Radiology.* — 2006. — Vol. 239, № 1. — P. 105–112.
33. Diagnostic criteria for fatty infiltration of the liver on contrast-enhanced helical CT / J. E. Jacobs [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* — 1998. — Vol. 171, № 3. — P. 659–664.
34. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound / M. Fishbein [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 39, № 7. — P. 619–625.
35. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population / L. S. Szczepaniak [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 288, № 2. — P. 462–468.
36. Liver fat content and T2\*: simultaneous measurement by using breath-hold multiecho MR imaging at 3.0 T-feasibility / D. P. O'Regan [et al.] // *Radiology.* — 2008. — Vol. 247, № 2. — P. 550–557.
37. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. / M. Yoneda [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42, № 7. — P. 573–582.
38. Plasma Pentraxin-3 is a novel marker for nonalcoholic steatohepatitis (NASH). / M. Yoneda [et al.] // *BMC Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14, № 8. — P. 53.
39. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis / A. Wieckowska [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103, № 6. — P. 1372–1379.
40. Beneficial effects of pentoxifylline on hepatic steatosis, fibrosis and necroinflammation in patients with non-alcoholic steatohepatitis / S. K. Satapathy [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 22, № 5. — P. 634–638.
41. Serum concentrations of the tissue polypeptide specific antigen in patients suffering from non-alcoholic steatohepatitis / G. Tarantino [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 37, № 1. — P. 48–53.
42. Could high levels of tissue polypeptide specific antigen, a marker of apoptosis detected in nonalcoholic steatohepatitis, improve after weight loss? / G. Tarantino [et al.] // *Dis. Markers.* — 2009. — Vol. 26, № 2. — P. 55–63.
43. The serum endothelin-1 level in steatosis and NASH, and its relation with severity of liver fibrosis / B. Degertekin [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2007. — Vol. 52, № 10. — P. 2622–2628.
44. LIDO Study Group Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease / V. Ratziu [et al.] // *Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 128, № 7. — P. 1898–1906.
45. LIDO Study Group; CYTOL Study Group. Diagnostic value of biochemical markers (NashTest) for the prediction of non alcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / T. Poynard [et al.] // *BMC. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 10, № 6. — P. 34.
46. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis / T. Poynard [et al.] // *Comp. Hepatol.* — 2005. — Vol. 23, № 4. — P. 10.
47. Biomarkers as a first-line estimate of injury in chronic liver diseases: time for a moratorium on liver biopsy? / T. Poynard [et al.] // *Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 128, № 4. — P. 1146–1148.
48. *Rockey, D. C.* Noninvasive measures of liver fibrosis / D. C. Rockey, D. M. Bissell // *Hepatology.* — 2006. — Vol. 43, № 1. — P. 113–120.
49. *Павлов, Ч. С.* Современные возможности эластометрии, Фибро- и АктиТеста в диагностике фиброза печени / Ч. С. Павлов, Д. В. Глушенков, В. Т. Ивашкин // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2008. — Т. 18, № 4. — С. 43–52.
50. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) / M. Yoneda [et al.] // *Dig. Liver. Dis.* — 2008. — Vol. 24, № 40. — P. 371–378.
51. *Исаков, В. А.* Как определять выраженность фиброза печени и зачем? / В. А. Исаков // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология.* — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 72–75.
52. Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis / C. Fierbinteanu-Braticevici [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 28, № 15(44). — P. 5525–5532.
53. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography / M. Friedrich-Rust [et al.] // *Radiology.* — 2009. — Vol. 252, № 2. — P. 595–604.
54. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography / M. Yin [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5, № 10. — P. 1207–1213.
55. Reliability of total overnight salivary caffeine assessment (TOSCA) for liver function evaluation in compensated cirrhotic patients / G. Tarantino [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 62, № 8. — P. 605–612.
56. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis / C. Fierbinteanu-Braticevici [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16, № 38. — P. 4784–4791.

Поступила 28.02.2011

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 616.411

### ОСОБЕННОСТИ ТКАНЕВОГО ДЫХАНИЯ ТИМУСА КРЫС В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ

И. А. Никитина

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлена характеристика тканевого дыхания в тканях тимуса белых крыс после облучения ионизирующей радиацией. Установлено, что в ближайшие сроки после облучения резко падает уровень дыхания на эндоденных субстратах и практически исчезает адаптивный потенциал электронно-транспортной цепи. В последующем происходит волнообразное восстановление уровня дыхания и состояния электронно-транспортной цепи с повышением на 90 сутки показателей состояния митохондриальной дыхательной системы у контрольных животных.

**Ключевые слова:** тканевое дыхание, тимус, гамма-излучение.