



**А. С. Свінціцький<sup>1</sup>, Г. А. Соловйова<sup>1</sup>,  
Н. В. Динник<sup>1</sup>, В. М. Богомаз<sup>1</sup>, О. М. Бака<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Національний медичний університет  
імені О. О. Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup> Лікарня для вчених НАН України, м. Київ

## Застосування неінвазивних методів верифікації стеатозу та фіброзу печінки для вдосконалення діагностичного алгоритму у хворих із неалкогольною жирковою хворобою печінки

**Вступ.** Неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) розглядають як одне з найпоширеніших хронічних захворювань печінки, а серед населення розвинених країн це захворювання трапляється в однієї з трьох осіб середнього віку. НАЖХП – одна з трьох найчастіших причин трансплантації печінки у США [4, 8]. Серед потенційних донорів печінки у США поширеність НАЖХП, верифікована гістологічно, становила 20,0–51,0 %. Дослідження печінки за допомогою магніторезонансної спектроскопії в Dallas Heart Study дало змогу виявити поширеність НАЖХП у 31,0 % популяції. Результати досліджень італійських і японських учених показали, що переважання НАЖХП у загальній популяції коливається від 3,0 до 58,0 % (у середньому 23,0 %) [12]. На основі дослідження амінотрансфераз без сонографічного чи гістологічного підтвердження захворюваність на НАЖХП становить 7,0–11,0 %, проте амінотрансферази можуть відповідати нормальним значенням у хворих на НАЖХП. Висока варіабельність статистичної інформації стосовно поширеності НАЖХП у різних країнах може бути наслідком значних соціально-економічних відмінностей вивчених популяцій та різних методів збору інформації.

Саме через брак статистичних показників [2] не зафіксовано точних даних про НАЖХП в Україні. Зате багато публікацій про результати виявлення НАЖХП у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. В. І. Вдовиченко та Х. Б. Аксентійчук, досліджуючи поширеність НАЖХП серед померлих, які страждали на ЦД 2-го типу, дійшли висновку, що частота НАЖХП у хворих на ЦД 2-го типу становить від 3,6 до 37,3 %, зокрема, стеатозу – 24,6 %, стеатогепатиту – 37,3 %, фіброзу – 3,6 % [1].

За численними спостереженнями, попри переважно доброякісний перебіг, НАЖХП серед 20,0–30,0 %

хворих може призводити до запалення та апоптозо-некрозу гепатоцитів – неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Існує великий ризик виникнення фіброзу печінки у таких хворих і в кожного п'ятого НАЖХП може спровокувати цироз печінки [14]. Проблема діагностики та лікування стеатозу печінки виходить за межі ураження одного органа, оскільки в разі НАЖХП, незалежно від ступеня важкості ураження печінки, підвищується ризик серцево-судинних захворювань і спричиненої ними летальності та майже дублюється ризик виникнення ЦД 2-го типу [5, 7].

Діагностичний алгоритм НАЖХП передбачає виявлення стеатозу печінки на підставі результатів ультразвукового дослідження або ж гістологічної верифікації за відсутності очевидних причин для вторинного печінкового накопичення жиру (зловживання алкоголем, вживання стеатогенних лікарських засобів, спадкові захворювання). У більшості хворих НАЖХП зумовлена такими метаболічними чинниками ризику, як ожиріння, ЦД і дисліпідемія. НАЖХП гістологічно поділяється на неалкогольну жирову дистрофію печінки (стеатоз печінки) та неалкогольний стеатогепатит [8, 16]. Неалкогольна жирова дистрофія печінки верифікується гістологічним дослідженням як наявність стеатозу печінки без ознак гепатоцелюлярного ушкодження та балонної дистрофії гепатоцитів. Ступінь жирової інфільтрації в разі НАЖХП оцінюється відповідно до відсотка гепатоцитів із жировими відкладеннями: за легкого ступеня НАЖХП уражається менше 30,0 % гепатоцитів, помірного – до 60,0 %, важкого – понад 60,0 % [17].

«Золотим стандартом» діагностики НАЖХП є біопсія печінки – єдиний спосіб безпосередньої верифікації наявного НАСГ та фіброзу печінки. Проте біопсія печінки має певні недоліки, оскільки є інвазивною процедурою й часто асоціюється з ризиком

ускладнень. Похибки у відборі проб для гістологічної верифікації та суб'єктивність патоморфолога часто призводять до помилкового діагнозу. У хворих на НАЖХП стеатоз і фіброз печінки не розподіляються рівномірно. Навіть адекватна біопсія печінки покаже лише 0,05 см<sup>3</sup> органа, об'єм коливається між 800,00 і 1000,00 см<sup>3</sup>, що відповідає менш ніж 1:50000 в загальному обсязі [17, 18]. Саме тому впродовж останніх років широко дискутуються можливості застосування неінвазивних методів діагностики для якісної та кількісної оцінки ступеня стеатозу та фіброзу печінки в разі НАЖХП [10–12, 14]. На нашу думку, в сучасних соціально-економічних умовах наявність наукових доказів діагностичної цінності неінвазивної оцінки такої поширеної хвороби печінки, як НАЖХП допоможе вдосконалити її діагностику в Україні.

**Мета дослідження.** Вдосконалити діагностичний алгоритм НАЖХП на основі оцінки сучасних можливостей неінвазивної діагностики цього патологічного стану.

**Матеріали й методи дослідження.** Використано контент-аналіз, метод системного й порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень стосовно практики застосування неінвазивних методів оцінки стеатозу та фіброзу печінки в разі НАЖХП. Пошук джерел здійснено в наукометричних медичних базах інформації: PubMed-NCBI, Medline, CochraneLibrary, EMBASE, ResearchGate за ключовими словами: «неінвазивні методи діагностики», «неінвазивні біомаркери», «неалкогольна жирова хвороба печінки», «неалкогольний стеатогепатит», «неінвазивні методи оцінки стеатозу та фіброзу печінки» (англ. non-invasive methods, non-invasive biomarkers, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, non-invasive biomarkers of liver steatosis and fibrosis). Усього проаналізовано 73 джерела англійською та українською мовами. Відібрано джерела, в яких висвітлені неінвазивні методи діагностики з доведеною високою чутливістю та специфічністю в разі НАЖХП. Критеріями виключення були публікації іншими іноземними мовами, дослідження на тваринах, описи клінічних випадків.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати аналізу інформації щодо застосування неінвазивних методів діагностики стеатозу та фіброзу печінки в разі НАЖХП наведені в табл. 1–3. Надійність і значимість діагностичних тестів залежать від перебігу захворювання та характеристик популяції, де

вони застосовуються. Достовірний скринінг-тест має володіти високою чутливістю (Se), тоді як діагностичний тест, який не лише верифікує, а й допомагає обрати подальшу тактику для пацієнта, мусить володіти і високою специфічністю (Sp). Загальний принцип оцінки діагностичного тесту полягав у аналізі кривої робочої характеристики одержувача (ROC) та площі під ROC (AUROC), за допомогою яких можна оцінити ймовірність розрізнення істинно-позитивного тесту проти знаходження хибно-позитивних результатів. Якщо AUROC перевищує 0,8, це свідчить про високу точність. Чутливість і специфічність інваріантні для діагностичних тестів, вони можуть залежати від характеристик популяції (вік, стать, важкість захворювання). Таким чином, порівняння AUROC різних тестів у різних дослідженнях із різними групами популяцій і статистичного опрацювання не є точним.

Декілька діагностичних панелей запропоновано для верифікації, кількісної оцінки ступеня та прогнозування стеатозу печінки (табл. 1). Steatotest включає 12 змінних у закритій формулі, яка містить  $\alpha_2$ -макроглобулін, гаптоглобін, аполіпопротеїн А1 [9]. У дослідженні французьких учених на когорті понад 700 пацієнтів цей тест показав достатню точність. Із 0,79 AUROC для помірно важкого стеатозу достатня негативна прогностична цінність (NPV) – 93,0 %, але незначна позитивна прогностична цінність (PPV) – 63,0 %. Інша група французьких учених під керівництвом професора T. Poynard отримала подібні результати у 288 пацієнтів із ожирінням. Учені здійснили мета-аналіз у пацієнтів із ожирінням і зробили ідентичні висновки [13, 15].

У 2006 р. G. Bedogni з колегами вперше запропонували формулу розрахунку Fatty liver index (FLI) як алгоритм у дослідженні Dionysos Nutrition & Liver Study. Індекс варіює від 0 до 100 й обчислюється за формулою, до якої входять значення індексу маси тіла (ІМТ), обводу талії, тригліцериди і гамма-глутаміл-транспептидаза (ГТП). Використання цього індексу показало достатню точність у виявленні НАЖХП, його використано в декількох популяційних дослідженнях. Основною підставою для застосування цього індексу є епідеміологічні дослідження у спробі уникнути ультразвукової верифікації. Дослідження Cremona на популяції 2075 осіб середнього віку за спостереженнями впродовж 15 років показали, що FLI незалежно асоціюється з загальною, серцево-судинною та онкологічною смертністю [10].

Таблиця 1

Комплексні шкали для верифікації рівня стеатозу печінки

Автор	Шкала	Кількість досліджуваних	Формула	Результати	Валідація
1	2	3	4	5	6
T. Poynard і співавт., 2005	Steatotest	310 – дослідна група, 434 – три валідизовані групи	Закрита формула, що містить інформацію про $\alpha_2$ -макроглобуліни, гаптоглобін, аполіпопротеїн А1, загальний білірубін, ГТП, глюкозу, тригліцериди, холестерол, АлАТ, вік, стать, ІМТ	AUROC – 0,79 (стеатоз – 33,0 %); чутливість – 90,0 %; специфічність – 70,0 %	У інших французьких когортах (сумарно – 494 пацієнти) – подібні результати

1	2	3	4	5	6
G. Bedogni та співавт., 2006	Fatty liver index	216 – дослідна група, 280 – контрольна група	$(e^{0,953 \cdot \log_e(\text{тригліцериди}) + 0,139 \cdot \text{ІМТ} + 0,718 \cdot \log_e(\text{ІТТТІ}) + 0,053 \cdot \text{обвід талії} - 15,745)} / (1 + e^{0,953 \cdot \log_e(\text{тригліцериди}) + 0,139 \cdot \text{ІМТ} + 0,718 \cdot \log_e(\text{ІТТТІ}) + 0,053 \cdot \text{обвід талії} - 15,745)}) \cdot 100$	AUROC – 0,84 (стеатоз за допомогою УЗД); чутливість – 87,0 %; специфічність – 86,0 %	Широко використовується в епідеміологічних дослідженнях
N. A. Kotrone і співавт., 2009	NAFLD Liver Fat Score	313 – досліджувана група, 157 – валідизована група	$-1,675 + 0,037 \times \text{вік (роки)} + 0,094 \times \text{ІМТ (кг/м}^2) + 1,13 \times \text{предіабет/діабет (так = 1, ні = 0)} + 0,99 \times \text{АсАТ/АлАТ співвідношення} - 0,013 \times \text{тромбоцити (} \times 10^9/\text{л)} - 0,66 \times \text{альбумін (г/дл)}$	AUROC – 0,87; чутливість – 95,0 %; специфічність – 95,0 %	Голландські дослідники підтвердили ці результати
G. Bedogni та співавт., 2010	Lipid Accumulation Product (LAP)	588 досліджуваних	$(\text{обвід талії (см)} - 65) \times \text{тригліцериди (ммоль/л) у чоловіків, (обвід талії (см)} - 58) \times \text{тригліцериди (ммоль/л) у жінок}$	OR (відношення шансів) для стеатозу – 4,28	
S. Ballestri та співавт., 2012	Ультразвукова діагностика жирової хвороби печінки (US-FLI)	53 пацієнти	Посилена ехогенність печінки порівняно з ниркою, інтенсивність якої після контрастування може бути поділена як середня (2 бали) та сильна (3 бали). Один додатковий параметр: знижена звукопровідність розмиття судин; утруднена візуалізація стінки жовчевого міхура; утруднена візуалізація діафрагми; ділянки незміненої паренхіми	Шкала $\geq 2,0$ – помірна НАЖХП. Оцінка $\geq 4,0$ – прогнозує НАСГ: AUROC – 0,79; специфічність – 94,0 %; чутливість – 46,0 %	
N. F. Schwenzer, F. Springer та ін., 2009	Шкали комп'ютерної томографії		1) Згасання паренхіми печінки (CTLР): нормальний діапазон – від 50,0 до 57,0 одиниць Г. Хаунсфілда (НУ). 2) Різниця згасання печінки від селезінки (CTL–S): нормальний діапазон – від 8,0 до 10,0 НУ. 3) Співвідношення згасання печінки до селезінки (CTL / S)	1) CTLР < 40,0 НУ – чутливість 52,0 %, специфічність 100,0 % 2) CTL–S > 10,0 НУ – чутливість 60,0 %, специфічність 100,0 % 3) CTL/S > 1,1 – чутливість 82,0 %, специфічність 100,0 %	Декілька валідацій

**Примітка.** Таблицю складено за [6, 10, 11].

Запропоновано також параметр накопичення ліпідів (LAP), що включає стать, обвід талії та рівень тригліцеридів [5].

У літературі висвітлено результати дослідження NAFLD Liver Fat Score у фінській популяції з 95-відсотковою чутливістю і специфічністю. Як «золотий стандарт» обрано магніторезонансну спектроскопію (MPC). Для розрахунку формули потрібні такі параметри: наявність метаболічного синдрому та ЦД 2-го типу, інсулін натще, співвідношення аспартат-амінотрансферази (АсАТ) до аланін-амінотрансферази (АлАТ). Дослідження у голландській популяції підтвердили ці результати [10]. Цей тест можна застосовувати для оцінки стеатозу, не вдаючись до радіологічних методів.

Серед найкращих тестів для діагностики стеатозу печінки виокремлюються інструментальні. Ультра-

звукова діагностика (УЗД), яка є загальнодоступним методом, що застосовується в клінічних умовах, має такі переваги: 60,0–94,0 % чутливості та 66,0–97,0 % специфічності для стеатозу печінки. Проте точність УЗ-методу суттєво знижується для верифікації м'яких форм стеатозу. У дослідженні 100 живих донорів для трансплантації печінки за допомогою УЗД не змогли виявити стеатоз печінки в разі ураження менше 10,0 % гепатоцитів. Виявлено лише 55,0 і 72,0 % пацієнтів зі ступенем стеатозу 10,0–19,0 % і 20,0–29,0 % відповідно.

Оскільки якісна ультразвукова верифікація стеатозу суб'єктивна, постійно вивчаються шляхи кількісної оцінки стеатозу печінки. Дослідження гепато-ренального індексу показали 91,0 % чутливості та 84,0 % специфічності для стеатозу печінки. Запропо-

новано також напівкількісну оцінку стеатозу – ультразвуковий індикатор жирової печінки (US FLI). Це вимагає наявності посиленої ехогенності печінки порівняно з ниркою серед інших параметрів. У разі відповідності шкали щонайменше 2 дорівнює високій точності ідентифікації НАЖХП.

Проте УЗД має низку обмежень: неточність у визначенні стеатозу помірного ступеня, має лише близько 67,0 % PPV, оператор-залежний метод, зі суттєвим зниженням чутливості нижче 50,0 % та специфічності нижче 75,0 % в разі морбідного ожиріння. Крім цього, на оцінку рівня стеатозу може хибно впливати наявність фіброзу, некрозу, набряку й екстрапечінкової жирової тканини. У нормі печінкові вени під час доплерівського дослідження мають трифазний сигнал, тоді як у випадку НАЖХП він змінюється на двофаз-

ний або монофазний, імовірно, в результаті стиснення печінкових вен збільшеними гепатоцитами [19].

Комп'ютерна томографія (КТ) має таку ж точність, як і ультразвуковий метод, точніша – в разі вогнищевого стеатозу, володіє сто відсотковою специфічністю та низьким рівнем чутливості. КТ має декілька обмежень, що робить її клінічно неприйнятною для скринінгу стеатозу: хворі зазнають радіаційного впливу, інші дифузні захворювання печінки можуть призвести до помилкового діагнозу стеатозу, вміст печінкового заліза посилює згасання, викликаючи хибнонегативні для стеатозу, і значення згасання сканерзалежні, не стандартизовані між різними виробниками [10].

Неінвазивні клінічно-лабораторні тести для виявлення фіброзу в разі НАЖХП наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Комплексні шкали для прогнозування виникнення фіброзу печінки

Автор	Шкала	Кількість досліджуваних	Формула	Результати	Валідація
J. B. Dixon і співавт., 2001	HAIR	105 пацієнтів із морбідним ожирінням	1) Гіпертензія 2) Підвищення АлАТ (>40,0 МО/л). 3) Інсулінорезистентність (індекс >5,0)	≥2 параметрів: AUROC 0,90 – чутливість 80,0 %, специфічність 89,0 %	
N. A. Palekar і співавт., 2006	Palekar's Score	80 пацієнтів із НАЖХП	Шкала розраховується за сумою 6 чинників ризику: вік ≥50 років, жіноча стать, підвищення АсАТ (≥45,0 МО/л), ІМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> , співвідношення АсАТ до АлАТ ≥0,8, рівень гіалуронової кислоти у плазмі крові ≥55,0 мг/л	≥3 чинників: AUROC 0,763 – чутливість 74,0 %, специфічність 66,0 %, PPV 68,0 %, NPV 71,0 %	
T. Poynard і співавт., 2006,	NASH Test	160 – досліджувана група 97 – валідизована група 383 – група контролю	Закрита формула, що містить α <sub>2</sub> -макроглобулін, гаптоглобін, аполіпопротеїн А1, загальний білірубін, ГТТ, АлАТ, АсАТ, тригліцериди, холестерол, вік, стать, зріст, масу тіла	AUROC 0,79 – чутливість 33,0 %, специфічність 94,0 %, PPV 66,0 %, NPV 81,0 %	У інших французьких когортах (усього 494) – ідентичні результати
P. M. Gholam і співавт., 2007,	Gholam's model	97 пацієнтів	$-2,627 * \ln \text{АсАТ} + 2,13$ у разі ЦД	AUROC 0,90 cut-off 6,6 – чутливість 83,0 %, специфічність 82,0 %	
Z. M. Younossi та співавт., 2008	NASH Diagnostics	Із морбідним ожирінням 69 – досліджувана група 32 – валідизована група	Закрита формула, яка містить: фрагменти й загальний СК18 (M30 та M65 антигени), адипонектин і резистин	AUROC 0,90 cut-off 0,432 – чутливість 72,0 %, специфічність 91,0 %	Така ж група з переоцінкою у 79 пацієнтів AUROC 0,70
Z. M. Younossi та співавт., 2011	NASH Diagnostic Panel	79 пацієнтів	Закрита формула, яка містить: ЦД, стать, ІМТ, тригліцериди, M30 і M53 антигени	AUROC 0,81 2 cut-offs, 0,221 та 0,6183 – чутливість 91,0 %, специфічність 92,0 %, PPV 83,0 %, NPV 86,0 %	



1	2	3	4	5	6
T. I. Tamimi та співавт., 2011	Apoptosis Panel	95 – досліджувана група 82 – валідизована група (морбідне ожиріння)	Містить фрагменти СК18, розчинний Fas і as-ліганд	AUROC 0,93 Cut-off 0,5509 – чутливість 88,0 %, специфічність 89,0 %, PPV 86,0 %, NPV 91,0 %	
R. Anty та співавт., 2010	Nice model	464 пацієнти з морбідним ожирінням	Model = $-5.654 + 3.780e-02 * \text{АлАТ (МО/л)} + 2.215e-03 * \text{фрагменти СК 18 (МО/л)} + 1,825 * (\text{метаболический синдром: так} = 1, \text{ні} = 0)$ . Логарифмічна трансформація = $1/[1 + \text{Exp}(-\text{NiceModel})]$	AUROC 0,83–0,88 Cut-off 0,14 – чутливість 84,0 %, специфічність 86,0 %, PPV 44,0 %, NPV 98,0 %	

**Примітка.** Таблицю складено за [6, 10, 11].

Магніторезонансна спектроскопія (МРС) перевершує УЗД у виявленні та кількісній ідентифікації навіть незначної жирової інфільтрації, у змозі виявити до 3,0 % стеатозу з AUROC 0,95–0,97, чутливістю 92,0–100,0 % і специфічністю 92,0–97,0 %. Побуває думка,

що МРС може бути новим «золотим стандартом» якісної та кількісної верифікації стеатозу печінки, оминаючи біопсію печінки, проте цей метод досить дорогий і не загальнодоступний. Точність МРС знижується за наявності суттєвого фіброзу.

Таблиця 3

**Валідизовані тести для виявлення фіброзу в разі неалкогольної жирової хвороби печінки, побудовані на рутинних клінічних та біохімічних аналізах**

Тест	Параметри	AUROC	Cut-offs	Чутливість, %	Специфічність, %
NFS	Наявність ЦД, АсАТ/АлАТ, вік, ІМТ, тромбоцити, альбумін	0,82–0,88	< -1,455 >0,676	77,0 43,0	71,0 96,0
FIB-4	АлАТ, АсАТ, тромбоцити, вік	0,80	<1,30 >2,67	74,0 33,0	71,0 98,0
BARD	ІМТ, АсАТ/АлАТ, ЦД	0,81	2	-	-
APRI	АсАТ, тромбоцити	0,82	1,0	67,0	81,0
NAFLD Fibrometer	Глюкоза, АлАТ, АсАТ, ІМТ, вік, тромбоцити, феритин	0,93–0,94		78,0	96,0
Fibrotest	Вік, стать, білірубін, ГГТП, аполіпропротеїн А1, гаптоглобін, $\alpha_2$ -макроглобулін	0,81–0,92	>0,3 >0,7	92,0 25,0	71,0 97,0

**Примітка.** Таблицю складено за [3, 4, 6].

Контрольований параметр згасання (CAP), який можна оцінити за допомогою апарата FibroScan, дає змогу більш точно кількісно оцінити рівень стеатозу печінки [3, 4, 12]. Ретроспективно оцінили CAP у 115 пацієнтів, показуючи AUROCs 0,91 і 0,95 для стеатозу понад 10,0 і 33,0 % відповідно і достатню точність у класифікації стеатозу. CAP більш точний, ніж Steatotest, FLI або Hepatic Steatosis Index. FLI використовує рутинні клінічні параметри і може бути дуже корисним у великомасштабних епідеміологічних

дослідженнях, оскільки це допомагає уникнути радіологічного впливу і є загальнодоступним [10].

**Висновки.** У рутинній клінічній практиці оптимальний спосіб неінвазивно оцінити стеатоз – це ультразвуковий метод діагностики, хоча його точність надзвичайно знижується в разі помірного та мінімального стеатозу. Натомість магніторезонансна спектроскопія володіє більшою чутливістю та специфічністю в разі верифікації мінімального стеатозу, однак висока вартість обмежує її широке застосуван-

ня. Обчислення доступних клінічно-лабораторних індексів діагностики ступеня стеатозу та фіброзу печінки, які володіють високою чутливістю й специфічністю (див. табл. 1–3), може не лише застосовуватись для якісної діагностики неалкогольної жирової

хвороби печінки та кількісної оцінки ураження печінки, а й бути надійним помічником для прогнозування захворювання та у динамічному спостереженні пацієнтів.

### Список літератури

1. Вдовиченко В. І. Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки серед померлих, які страждали на цукровий діабет 2 типу / В. І. Вдовиченко, Х. Б. Аксентійчук // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 69. – С. 41–46 (Vdovychenko V. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among the Dead Persons, Suffered from Diabetes Mellitus Type II / V. Vdovychenko, H. Aksentyuchuk // *Modern Gastroenterology*. – 2013. – N 69. – P. 41–46).
2. Скибчик В. А. Неалкогольна жирова хвороба печінки : Сучасна діагностика / В. А. Скибчик, М. О. Войтович // Гепатологія. – 2015. – № 1. – С. 52–56 (Skybchyk V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease : Current Diagnosis / V. Skybchyk, M. Voytovych // *Hepatology*. – 2015. – N 1. – P. 52–56).
3. Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD / M. Friedrich-Rust, D. Romen, J. Vermehren [et al.] // *Europ. J. Radiol.* – 2012. – Vol. 81. – P. 325–331.
4. Cassinotto C. Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan / C. Cassinotto, B. Lapuyade, A. Mouries // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 61, N 3. – P. 550–557.
5. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis : pathophysiology and clinical implications / K. Cusi // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 142. – P. 711–725.
6. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines : Noninvasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis / L. Castera, H. L. Chan, M. Arrese [et al.] // *J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 63, N 1. – P. 237–264.
7. Hamaguchi M. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease / M. Hamaguchi, T. Kojima, N. Takeda // *Ann. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 143. – P. 722–728.
8. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity / J. Henao-Mejia, E. Elinav, C. Jin [et al.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 482. – P. 179–185.
9. Lassailly G. Validation of noninvasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest, and NashTest) for prediction of liver injury in patients with morbid obesity / G. Lassailly, R. Caiazzo // *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 23. – P. 499–506.
10. Machado M. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal / M. Machado, H. Cortez-Pinto // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 1007–1019.
11. Meta-analysis : Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity / R. Gambino, M. Cassader, G. Pagano [et al.] // *Ann. Med.* – 2011. – Vol. 43. – P. 617–649.
12. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography / V. Ledinghen, J. Vergniol, J. Foucher [et al.] // *Liver Int.* – 2012. – Vol. 32. – P. 911–918.
13. Performance of biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in patients with severe obesity: meta-analysis of individual patient data / T. Poynard, G. Lassailly, E. Diaz [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – P. 303–305.
14. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology / N. Chalasani, Z. Younossi, J. Lavine [et al.] // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 58. – P. 2005–2023.
15. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis / T. Poynard, V. Ratziu, S. Naveau [et al.] // *Comp. Hepatol.* – 2005. – Vol. 4. – ID 10.
16. The epidemiology and risk factors of NASH / A. J. McCullough, G. C. Farrell, J. George [et al.] // *Fatty liver disease : NASH and related disorders*. – Blackwell, 2005. – P. 23–37.
17. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies / L. Adams, S. Sanderson, K. Lindor [et al.] // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42. – P. 132–138.
18. Tuyama A. Non-alcoholic fatty liver disease / A. Tuyama, C. Chang // *J. Diabetes*. – 2012. – Vol. 4. – P. 266–280.
19. Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD / S. Ballestri, A. Lonardo, D. Romagnoli [et al.] // *Liver Int.* – 2012. – Vol. 32. – P. 1242–1252.

Стаття надійшла до редакції журналу 26 січня 2016 р.

## Застосування неінвазивних методів верифікації стеатозу та фіброзу печінки для вдосконалення діагностичного алгоритму у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки

А. С. Свінціцький, Г. А. Соловйова, Н. В. Динник,  
В. М. Богомаз, О. М. Бака

Використано контент-аналіз, метод системного та порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень стосовно практики застосування неінвазивних методів оцінки стеатозу та фіброзу печінки в разі неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Проаналізовано 73 джерела англійською та українською мовами (PubMed-NCBI, Medline, CochraneLibrary, EMBASE, ResearchGate),

з них відібрано ті, в яких висвітлені неінвазивні методи діагностики з доведеною високою чутливістю та специфічністю в разі НАЖХП.

Результати й обговорення аналізу комплексних неінвазивних методів діагностики висвітлені в тексті статті й таблицях. Визначення клінічно-лабораторних індексів діагностики ступеня стеатозу та фіброзу печінки може застосовуватись для діагностики НАЖХП і кількісної оцінки ураження печінки для прогнозування захворювання та динамічного спостереження пацієнтів.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, неінвазивні біомаркери стеатозу та фіброзу печінки.

## Improvement of Diagnostic Algorithm in Patients With Alcoholic Fatty Liver Disease by Using Non-invasive Methods of Verification of Liver Steatosis and Fibrosis

A. Svintsitsky, G. Solovyova, N. Dynnyk, V. Bogomaz, O. Baka

**The aim** of this study was to improve the diagnostic algorithm of NAFLD by assessing the capabilities of modern non-invasive diagnosis of steatosis and fibrosis of the liver.

**Materials and research methods.** We used the content analysis, method of systematic and comparative analysis in studying the current 73 scientific studies published in English or Ukrainian (PubMed-NCBI, Medline, CochraneLibrary, EMBASE, ResearchGate), of which were selected 25 works which talked about the non-invasive methods of diagnosis with proven high sensitivity and specificity in diagnosis of NAFLD.

**The results** of the analysis are highlighted in the tables.

Several non-invasive methods aim at diagnosing and quantifying of hepatic steatosis, while others were designed to predict NASH or significant/advanced fibrosis.

The search for the ideal non-invasive test has not been accomplished yet, which explains the vast number of tests available. Imaging techniques, biomarkers and complex models have been studied as tools to predict steatosis, NASH and fibrosis. New methods are usually compared with liver biopsy, that has accuracy far from perfect for NASH and even for fibrosis. For assessing steatosis, US may also be used as comparison, and US cannot detect mild steatosis. In that way, new methods can perform better than the gold standard leading to underestimation of the power of the test. The reliability and importance of the diagnostic tests depend on the disease, the population to which it is applied and the change in management induced by the test's result. A good screening test should have a high sensitivity even at expense of specificity, whereas a diagnostic test that selects patients for invasive procedures, therapy or clinical trials should have high specificity.

Most methods have been evaluated in small pilot studies and have not been externally validated. The majority showed only suboptimal accuracy for NASH. Although discrimination for advanced fibrosis is usually reasonable, no test detects confidently mild/moderate fibrosis. Also, standardization of cut-offs is difficult and most methods lack reproducibility. For the time being, non-invasive tests do not replace liver biopsy, but may avoid it in a large number of cases with low probability or high-risk for having advanced fibrosis/cirrhosis. Ultrasonography still represents the first-line diagnostic tool for simple liver steatosis; its sensitivity could be enhanced by the complex biochemical score SteatoTest. Serum cytokeratin-18 is a promising and accurate non-invasive parameter for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). The staging of liver fibrosis still represents the most important prognostic problem: the most accurate estimating methods are FibroMeter, FIB-4, NAFLD fibrosis score and transient elastography.

**Conclusions.** The calculation of certain clinical and laboratory indices can be used for diagnosis and quantification of the degree of liver damage in patients with NAFLD.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, non-invasive biomarkers of liver steatosis and fibrosis.