

Неинвазивная диагностика фиброза печени: роль сывороточных маркёров

А. Ф. Шептулина, Е. Н. Широкова, В. Т. Ивашкин

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Non-invasive of liver fibrosis diagnostics: the role of serum markers

A. F. Sheptulina, Ye. N. Shirokova, V. T. Ivashkin

Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель обзора. Прогноз и тактика ведения пациентов с хроническими заболеваниями печени любой этиологии во многом определяются степенью развития и протяженностью фиброза, который является своего рода мерой активности, распространенности и длительности существования патологических изменений в печени. Осветить данные вопросы и было целью настоящего сообщения.

Основные положения. Благодаря исследованиям в области механизмов фиброгенеза, стала возможной количественная оценка фиброза печени с применением неинвазивных тестов, основанных как на анализе содержания в периферической крови веществ, непосредственно участвующих в различных этапах синтеза и распада внеклеточного матрикса, так и на рутинных лабораторных тестах, отражающих активность воспаления, степень нарушения синтетической функции печени и прогрессирования фиброза.

Aim of review. The prognosis and management approach for chronic liver diseases of any etiology in many respects are determined by stage and extent of fibrosis which reflects activity, spread and duration of liver disease. Aim of current publication was to highlight these issues.

Summary. Investigations in the field of fibrogenesis processes made possible quantitative estimation of liver fibrosis by non-invasive tests based both on assessment of peripheral blood levels of substances, directly involved in various stages of extracellular matrix synthesis and disintegration, and on the routine laboratory tests reflecting activity of inflammation, degree of disorder of synthetic liver function and fibrosis progression.

Conclusion. Study of diagnostic accuracy of serum markers for assessment of fibrosis stage in liver diseases of various etiology will provide development of comprehensive non-invasive test for estimation of

Шептулина Анна Фароковна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: sheptulina.anna@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

Sheptulina Anna F. — PhD student of the Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: sheptulina.anna@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Широкова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

Shirokova Yelena N. — MD, PhD, professor, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

Ivashkin Vladimir T. — academician of the Russian Academy of Science, MD, PhD, professor, head of the Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

Заключение. Изучение диагностической точности сывороточных маркеров для определения стадии фиброза у пациентов с заболеваниями печени различной этиологии позволит разработать комплексный неинвазивный метод оценки эффективности терапии, характера течения и скорости прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: фиброз печени, биопсия, не прямые сывороточные маркеры фиброза, прямые сывороточные маркеры фиброза.

treatment response rate, course and progression rate of disease.

Key words: liver fibrosis, biopsy, indirect serum markers of fibrosis, direct serum markers of fibrosis.

Фиброз представляет собой процесс, направленный на устранение повреждения ткани печени, и отражает баланс между регенерацией ее паренхимы и формированием соединительной ткани. С одной стороны, фиброз является адаптивным ответом на повреждение ткани печени и в случае острого повреждения имеет благоприятное значение, поскольку создает «каркас» для регенерации печеночных клеток. С другой стороны, длительное воздействие повреждающего фактора, которое имеет место при хронических заболеваниях печени любой этиологии, ведет к постепенному прогрессированию фиброза, нарушению архитектоники органа и развитию цирроза, который характеризуется высокими показателями инвалидизации и смертности [1, 2].

Фиброз печени длительное время протекает бессимптомно и зачастую больные обращаются за медицинской помощью только при развитии цирроза и его осложнений. В то же время прогноз и тактика ведения пациентов с хроническими заболеваниями печени во многом определяются стадией фиброза. В связи с этим большое значение имеют выявление лабораторных, генетических маркеров фиброза, разработка и внедрение в практику новых, по возможности неинвазивных или малоинвазивных методов оценки стадии фиброза и скорости его прогрессирования [2, 4].

Биопсия печени: преимущества и недостатки

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики заболеваний печени и определения стадии фиброза является гистологическое исследование биоптата печени. Этот метод позволяет оценить наличие патогномоничных для того или иного заболевания морфологических признаков, определить изменения структуры органа и степень развития соединительной ткани [3]. Тем не менее, данный метод имеет несколько ограничений, первым из которых следует назвать инвазивность. Проведение биопсии сопряжено с риском развития осложнений, к наиболее частым из которых относят абдоминальную боль (приблизительно

в 25% случаев). На долю осложнений, требующих госпитализации пациентов или продления срока стационарного наблюдения, приходится от 1 до 3% случаев. Согласно результатам анализа структуры и этиологии осложнений, ассоциированных с проведением биопсии, частота развития осложнений возрастает при увеличении объема биоптата и количества процедур, а также при проведении биопсии пациентам с наличием относительных противопоказаний к ее выполнению [6].

К другим ограничениям следует отнести существование так называемой ошибки выборочного исследования. Это означает, что при отсутствии признаков патологического процесса в биоптате нельзя с достоверностью исключить у пациента существование того или иного заболевания печени. Возможность такой ошибки объясняется, с одной стороны, тем фактом, что морфолог оценивает характер и выраженность изменений в печени на основании фрагмента печеночной ткани, который должен содержать не менее 3–4 портальных трактов. С другой стороны, ошибка выборочного исследования может быть обусловлена неоднородностью и разной степенью выраженности изменений в печени. Это, в свою очередь, является причиной низкой репрезентативности данных, полученных при биопсии.

Ошибки такого рода наблюдаются как при заболеваниях печени, характеризующихся относительной равномерностью и однородностью поражения, например при вирусных гепатитах, так и, с большей вероятностью, при заболеваниях с высокой долей вариабельности гистологических изменений и степени развития фиброза, например при *первичном билиарном циррозе* (ПБЦ) [5, 37]. Так, по данным исследования М.С. Garrido и соавт., степень развития фиброза в разных отделах трансплантированной печени была неодинаковой у 80% пациентов с ПБЦ [20].

Кроме того, интерпретация результатов морфологического исследования биоптата во многом определяется опытом врача-морфолога, а следовательно, нельзя исключить наличие субъективного фактора. Таким образом, при исследовании биоптатов печени может иметь место как недостаточная полная оценка имеющихся изменений, так

и гипердиагностика определенных заболеваний печени и степени развития фиброза.

Среди других ограничений следует отметить высокую стоимость процедуры, а также невозможность проведения частых повторных биопсий, в связи с чем этот метод не может быть использован для оценки прогрессирования хронических заболеваний печени и эффективности проводимой терапии. Помимо того, существует ряд противопоказаний к выполнению биопсии, в том числе коагулопатия, гемангиома или эхинококкоз печени.

Учитывая названные ограничения, связанные с проведением рассматриваемой инвазивной процедуры, а также динамическую природу и прогностическую значимость фиброза у пациентов с хроническими заболеваниями печени, для неинвазивной оценки степени развития фиброза было разработано несколько моделей и шкал, объединяющих в себе как показатели лабораторных тестов, так и данные инструментальных методов исследования. В качестве альтернативы биопсии в последние десятилетия предложен ряд неинвазивных процедур, способствующих оценке выраженности фиброза при тех или иных хронических заболеваниях печени. Результаты этих тестов являются точными, контролируемыми и воспроизводимыми. Немаловажным достоинством является и их низкая стоимость [35].

Неинвазивная оценка фиброза печени

Биопсия и сывороточные маркеры фиброза оценивают степень его развития по-разному: сывороточные маркеры в большей степени характеризуют динамику процесса образования и резорбции соединительной ткани в печени, в то время как биопсия позволяет определить стадию фиброза в момент взятия биоптата. Другими словами, при наличии высокоактивного процесса в печени, при котором отмечается значительная скорость образования и резорбции соединительной ткани, показатели шкал и индексов, учитывающих уровень сывороточных маркеров фиброза, будут высокими, а согласно результатам биопсии стадия фиброза будет минимальной, поскольку соединительнотканые белки в печени еще не сформировались. Напротив, при наличии фиброзных септ, когда активность воспалительного процесса и процесса образования и разрушения соединительной ткани в печени является минимальной, результаты биопсии будут соответствовать выраженному фиброзу, а показатели шкал и индексов, учитывающих уровень сывороточных маркеров фиброза, — низкими [32].

Однако, несмотря на это, биопсия выступает как эталонный метод в исследованиях по оценке чувствительности и специфичности неинвазивных способов распознавания фиброза печени. Авторы

многих работ в этой области считают, что применение в качестве эталонного метода для определения степени развития фиброза биопсии печени, может повлиять на анализ результатов неинвазивных тестов и главным образом моделей, учитывающих сывороточные маркеры фиброза, а также на интерпретацию их результатов.

Т. Pounard и соавт. [33] в своем исследовании изучили возможные причины несовпадения данных биопсии и результатов неинвазивных тестов и показали, что причина такого несоответствия может быть установлена в $\frac{2}{3}$ случаев. При этом гипердиагностика фиброза или недостаточная оценка степени развития соединительной ткани в печени являлись причиной несовпадения результатов биопсии и неинвазивного теста более чем в 7 раз чаще, чем ошибки в выполнении неинвазивного теста.

Сывороточные маркеры фиброза

Условно неинвазивные тесты можно разделить на две группы. К первой группе, называемой «сывороточные маркеры фиброза», относятся модели и шкалы, основная цель использования которых состоит в определении стадии фиброза и в некоторых случаях оценке прогноза пациентов. В этой группе можно выделить не прямые маркеры фиброза (класс II), к которым относятся показатели рутинных лабораторных тестов, а также прямые маркеры фиброза (класс I), или биохимические показатели, экспрессируемые внеклеточным матриксом печени, которые могут быть измерены с помощью специальных методик в периферической крови.

Непрямые маркеры фиброза (класс II)

Группу не прямых сывороточных маркеров составляют показатели функции печени, которые хотя и не отражают напрямую метаболизм внеклеточного матрикса, но позволяют судить о степени повреждения паренхимы, активности процесса, а следовательно, косвенно оценить наличие и выраженность фиброза. К этой группе относят: маркеры цитолиза — *аланинаминотрансферазу* (АлАТ), *аспартатаминотрансферазу* (АсАТ); холестаза — *гамма-глутамилтранспептидазу* (ГГТП) и билирубин; показатели синтетической функции печени, например, *международное нормализованное отношение* (МНО), холестерин, *аполипопротеин А1* (АpoA1), гаптоглобин, а также признаки гиперспленизма, обусловленного развитием портальной гипертензии (например, количество тромбоцитов) [9].

Оценка стадии фиброза с помощью не прямых сывороточных маркеров легко выполнима в условиях повседневной клинической практики.

Существует более 20 различных шкал и индексов, применяемых для определения стадии фиброза печени на основании уровня не прямых сыво-

роточных маркёров. Наиболее известными из них являются: индекс Bonacini (количество тромбоцитов, соотношение АсАТ/АлАТ, МНО), FibroTest (α 2-макроглобулин, гаптоглобин, гамма-глобулин, АроА1, билирубин), индекс Forns (возраст, количество тромбоцитов, ГГТП, холестерин), индекс FIB4 (АсАТ, АлАТ, количество тромбоцитов, возраст), а также индекс APRI (соотношение АсАТ/количество тромбоцитов).

В 1997 г. М. Bonacini и соавт. опубликовали результаты исследования по оценке эффективности дискриминантной шкалы для неинвазивной диагностики выраженного фиброза и цирроза печени у пациентов с *хроническим гепатитом С* (ХГС). Было установлено, что индекс Bonacini ≥ 8 баллов с чувствительностью 46% и специфичностью 98% позволяет диагностировать тяжелый фиброз или цирроз печени у больных ХГС. Пациентам с количеством баллов ≤ 7 требуется проведение гистологического исследования печени с целью определения стадии фиброза [38].

По данным исследований последних лет, диагностическая точность *индекса соотношение АсАТ/АлАТ* для неинвазивной оценки фиброза у больных ХГС является низкой, особенно при сравнении с диагностической точностью других моделей, а именно APRI и FIB4 (площадь под кривой ROC составляет 0,661, 0,793 и 0,811 соответственно) [38].

Наиболее изученным в популяции пациентов с ХГС является *индекс APRI*. Мета-анализ, включавший исследования по оценке диагностической точности, чувствительности и специфичности этого теста (всего 40 исследований с общим количеством больных 8739), был опубликован в 2011 г. Согласно результатам исследования, индекс APRI обладает невысокой точностью для диагностики фиброза у пациентов с ХГС: суммарная площадь под кривой ROC составила 0,77, 0,8 и 0,83 для определения выраженного ($F \geq 2$ по шкале METAVIR), тяжелого ($F \geq 3$) фиброза и цирроза печени соответственно. Значения индекса APRI $\geq 0,7$ и $< 1,0$ позволяли сделать заключение о наличии у больного ХГС выраженного фиброза с чувствительностью 77% и специфичностью 72%. Основное преимущество APRI состоит в том, этот тест можно применять для неинвазивной диагностики фиброза у особых категорий пациентов, например с ко-инфекцией вирусом гепатита С и *вирусом иммунодефицита человека* (ВИЧ), а также у больных ХГС, находящихся на гемодиализе [26].

В соответствии с результатами исследований, включавших большое количество пациентов с ХГС, значения *индекса FIB4* $< 1,45$ исключали наличие тяжелого фиброза ($F3-F4$) у этой категории больных (чувствительность теста составила 74,3%; прогностическая ценность отрицательного результата теста — 94,7%). Сопоставление диагно-

стической точности индексов FIB4 и APRI позволяет констатировать сопоставимую диагностическую точность этих тестов (значения площади под кривой ROC составили 0,811 и 0,793 соответственно), тем не менее, по предварительным оценкам применение индекса FIB4 дает возможность избежать проведения биопсии у большего количества пациентов с ХГС (63% в сравнении с 43%) [38].

Эффективность *индекса Forns* была доказана у 476 больных ХГС. Модель, основанная на сочетании лабораторных и демографических характеристик, с высокой точностью позволяет исключить наличие выраженного фиброза печени и, возможно, устранил необходимость в проведении биопсии у более чем трети пациентов с ХГС [38].

Таким образом, применение перечисленных тестов позволяет с высокой диагностической точностью выделить группу больных с выраженным фиброзом/циррозом печени, а также группу пациентов с минимальной степенью развития фиброза, однако ни одна из этих шкал не обладает достаточной информативностью для диагностики умеренной степени фиброза. Эта категория пациентов получила условное название «серой зоны». И именно у таких пациентов определение стадии фиброза в настоящее время, несмотря на прогресс в области неинвазивных методов диагностики, все еще сопряжено с обязательным проведением биопсии печени [12].

Чувствительность и специфичность некоторых описанных выше индексов, основанных на непря-
мых маркёрах фиброза, представлены в табл. 1.

С целью повышения чувствительности и специфичности тестов, включающих не прямые сывороточные маркёры, было принято решение о необходимости проведения дополнительных исследований с участием пациентов с заболеваниями печени другой этиологии.

В исследовании N. Alkhoury и соавт. [7], представлено описание неинвазивных маркёров (соотношение АсАТ/АлАТ и FIB4), определяющих степень развития фиброза при *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП). Значения соотношения АсАТ/АлАТ > 1 позволяет предположить наличие у пациента с НАЖБП тяжелого фиброза/цирроза печени. К факторам риска быстрого развития и прогрессирования фиброза при НАЖБП авторы относят ожирение, сахарный диабет 2-го типа, возраст старше 45 лет, артериальную гипертензию, гиперлипидемию. По данным исследования S. McPherson и соавт. [29], прогностическая ценность отрицательного результата теста АсАТ/АлАТ составляет 93%, следовательно, этот индекс с высокой степенью достоверности помогает исключить наличие тяжелого фиброза/цирроза печени у пациентов с НАЖБП.

Индекс FIB4, изначально разработанный для неинвазивной оценки стадии фиброза у больных ХГС, также может оказаться полезным для неин-

Таблица 1

Индексы, основанные на определении не прямых маркёров фиброза (класс II) [21]

Индекс	Параметры	Заболевание печени	Чувствительность, %	Специфичность, %
PGAA	ПИ, АроА1, α 2-макроглобулин	Алкогольная болезнь печени	79	89
PGA	ПИ, ГТП, АроА1	ХГС, алкогольная болезнь печени	91	81
Индекс Bonacini	Отношение АлАТ/АсАТ, МНО, количество тромбоцитов	ХГС	46	98
Индекс Pohl-Score	Отношение АсАТ/АлАТ, количество тромбоцитов	ХГС	41	99
Индекс Forns	Возраст, количество тромбоцитов, ГТП, общий холестерин	ХГС	94	51
APRI	АсАТ, количество тромбоцитов	ХГС	89	75
FIB4	Количество тромбоцитов, АсАТ, АлАТ, возраст	ХГС/ВИЧ	70	74
FibroIndex	Количество тромбоцитов, АсАТ, гамма-глобулины	ХГС	38	97

ПИ — протромбиновый индекс; АроА1 — аполипопротеин А1; ГТП — гамма-глутамилтранспептидаза; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; МНО — международное нормализованное отношение

вазивной оценки стадии фиброза при НАЖБП. По данным S. McPherson и соавт., значение индекса FIB4 <1,3 позволяет с вероятностью 90–95% исключить наличие тяжелого фиброза у больных НАЖБП [29]. Это согласуется с результатами другой работы с участием 541 пациента с НАЖБП, в которой индекс FIB4 с высокой точностью предсказывал тяжелый фиброз печени (площадь под кривой ROC — 0,8) [17].

Кроме того, для различных заболеваний печени были разработаны свои индексы, учитывающие показатели, чувствительные в отношении поражения органа определенной этиологии. К ним можно отнести: индекс фиброза *NAFLD* — возраст, индекс массы тела (ИМТ), уровни АсАТ, АлАТ, альбумина, тромбоцитов, наличие сахарного диабета 2-го типа; индекс *BARD* — ИМТ, соотношение АсАТ/АлАТ, наличие сахарного диабета 2-го типа и индекс *BAAT score* — ИМТ, уровни АлАТ и триглицеридов, возраст. Эти индексы применимы для неинвазивной оценки фиброза у пациентов с НАЖБП (значения площади под кривой ROC для диагностики тяжелого фиброза составили, по данным различных авторов, 0,77 и 0,84–0,85 для *NAFLD*, >0,9 для *BARD* и 0,92 для *BAAT*) [17, 29] и в отличие от других тестов, например *Forns* и *FIB4*, они специфичны для НАЖБП, поскольку учитывают факторы риска развития этого заболевания и ассоциированные с ним состояния, а именно сахарный диабет 2-го типа и ожирение.

Наряду с оценкой стадии фиброза, неинвазивные тесты при НАЖБП должны позволять дифференцировать пациентов со стеатозом и стеатогепатитом, так как прогноз этих двух групп больных различен. С этой целью был разработан модели: *HAIR score* (артериальная гипер-

тензия, уровень АлАТ, инсулинорезистентность) — обладает площадью под кривой ROC, равной 0,9, и *NashTes[®]* (включает 13 показателей, в том числе масса тела, уровень триглицеридов, глюкозы, α 2-макроглобулина и АроА1) — обладает площадью под кривой ROC равной 0,79 [17].

По результатам исследований с участием пациентов с *алкогольной болезнью печени*, индексы APRI, FIB4 и Forns не отличаются достаточной диагностической точностью для определения тяжелого фиброза или цирроза печени у этой категории больных (площадь под кривой ROC составляет 0,59, 0,70 и 0,38 соответственно) [14].

Примерами моделей, специфичных в отношении алкогольного поражения печени, являются: индекс *PGA* — включает протромбиновый индекс (ПИ), ГТП и АроА1 и индекс *PGAA* — ПИ, ГТП, АроА1 и α 2-макроглобулин (впервые описаны Т. Roynard и соавт.) [33]. Эти индексы учитывают тяжесть поражения печени (значения протромбинового индекса) и включают чувствительный в отношении поражения печени алкогольной этиологии показатель ГТП, а также параметр, характеризующий выраженность фиброза, — АроА1. При значениях индекса *PGA* ≤ 2 вероятность наличия цирроза печени составляла 0%, при этом в 83% случаев изменения структуры печени отсутствовали или были выражены в минимальной степени. Напротив, значения индекса *PGA* ≥ 9 позволяли диагностировать стадию цирроза у 86% пациентов; вероятность отсутствия или наличия минимальных изменений структуры печени составляла при этом 0%. Исследователи сделали заключение, что индекс *PGA* обладает чувствительностью 91% и специфичностью 81% в отношении выявления групп пациентов с высо-

ким риском развития тяжелого алкогольного поражения печени в условиях повседневной клинической практики [14].

Результаты недавно опубликованного мета-анализа, в который были включены данные 1798 пациентов с *хроническим гепатитом В* (ХГВ), показали, что индекс APRI отличается высокой диагностической точностью для определения выраженного фиброза и цирроза печени у этой категории больных (площадь под кривой ROC 0,79 и 0,75 соответственно). В другом исследовании с участием 913 пациентов с ХГС и 284 пациентов с ХГВ было продемонстрировано, что APRI обладает сопоставимой с FibroTest® прогностической ценностью для диагностики выраженного фиброза и цирроза печени (площадь под кривой ROC 0,78 и 0,72; 0,82 и 0,77 соответственно) [10].

С другой стороны, в своей работе по изучению чувствительности, специфичности и диагностической точности 13 различных индексов для неинвазивной оценки фиброза у пациентов с ХГВ S. Erdogan и соавт. отметили, что только индекс FIB4 позволяет с определенной степенью достоверности определить стадию фиброза у этой категории больных [15].

В литературе описаны несколько индексов, разработанных для неинвазивной оценки фиброза при ХГВ: *индекс Zeng* (возраст, α 2-макроглобулин, гиалуроновая кислота, ГГТП) и *индекс Nii* (ИМТ, уровень общего билирубина, альбумина и количество тромбоцитов).

В исследовании с участием 372 пациентов с ХГВ с положительным HBeAg было показано, что значения индекса Zeng $<0,3$ позволяли с высокой степенью достоверности исключить выраженный фиброз печени (F2–F4) у таких больных (прогностическая ценность отрицательного результата теста составляла 90,9%; чувствительность 98%). В то же время величины индекса Zeng $>8,7$ свидетельствовали о наличии у пациентов с ХГВ выраженного фиброза печени (прогностическая ценность положительного результата теста составляла 84,8%; специфичность 90,4%). По мнению авторов, применение этого теста позволит избежать проведения биопсии у 35,5% пациентов с ХГВ.

Что касается индекса Nii, то по данным ретроспективного анализа 235 пациентов с ХГВ его значения $<0,15$ исключали выраженный фиброз печени в этой группе больных (прогностическая ценность отрицательного результата теста составляла 92%) [10].

Исследований по неинвазивной оценке фиброза с применением непрямых сывороточных маркеров фиброза при *холестатических* и *аутоиммунных заболеваниях печени* в литературе представлено мало.

В работе A. Floreani и соавт. [18] у 120 пациентов оценивали чувствительность и специфичность индексов, рассчитанных на основании непрямых

маркеров фиброза, таких как APRI, FIB4, Forns, AsAT/АлАТ и Fibroindex (количество тромбоцитов, уровни AsAT и гамма-глобулинов), а также транзиторной эластометрии для диагностики выраженного фиброза печени при ПБЦ. Согласно результатам исследования значения индексов APRI, FIB4, Forns, AsAT/АлАТ достоверно не коррелировали ни с гистологической стадией заболевания, ни со стадией фиброза печени. Эти индексы не позволяли диагностировать выраженный фиброз печени у пациентов с ПБЦ (стадия фиброза ≥ 3). Вместе с тем авторы подчеркивают, что прогностическая ценность отрицательного результата использованных ими индексов является высокой, и эти тесты дают возможность исключить цирроз печени при ПБЦ, однако прогностическая ценность положительного результата индексов для диагностики той же гистологической стадии является низкой.

Наиболее точным среди индексов в отношении диагностики цирроза печени у пациентов с ПБЦ оказался индекс Forns, тем не менее, необходимо отметить, что в состав формулы для его расчета входит уровень общего холестерина, повышение которого является одним из проявлений холестатических заболеваний печени. В то же время содержание общего холестерина у пациентов с циррозом в исходе заболеваний печени другой этиологии уменьшается вследствие снижения синтетической функции гепатоцитов, поэтому индекс Forns у таких больных может иметь совершенно другую интерпретацию [15].

Основная цель работы, выполненной T. Alempijević и соавт. [6], состояла в оценке эффективности различных биохимических маркеров и их соотношений для диагностики стадий фиброза у пациентов с ПБЦ. В исследование были включены 112 пациентов с ПБЦ, которым проводилась биопсия печени, а также анализы крови для определения показателей, необходимых для расчета следующих индексов: APRI, соотношение AsAT/АлАТ, соотношение АлАТ/AsAT, соотношение АлАТ/щелочная фосфатаза, соотношение АлАТ/ГГТП, соотношение АлАТ/холестерин. В соответствии с результатами исследования наибольшей чувствительностью и специфичностью (47,5 и 75% соответственно) обладал индекс соотношение AsAT/АлАТ при значении площади под ROC-кривой 0,66. Авторы пришли к выводу, что биохимические индексы коррелируют со стадией фиброза при ПБЦ.

H. Nyblom и соавт. [31] также оценивали чувствительность и специфичность индекса AsAT/АлАТ для диагностики тяжелого фиброза/цирроза печени при ПБЦ. В ретроспективное исследование были включены сведения о 160 больных ПБЦ; данные гистологического исследования печени были доступны для 87 пациентов, 34 больным была выполнена трансплантация печени.

Полученные результаты свидетельствуют об увеличении соотношения АсАТ/АлАТ при циррозе печени в исходе ПБЦ по сравнению с пациентами с отсутствием цирроза. Авторы установили, что значения индекса АсАТ/АлАТ $\geq 1,1$ с чувствительностью 82% и специфичностью 79% позволяют диагностировать цирроз печени у пациентов с ПБЦ (прогностическая ценность отрицательного результата при этом составляет 92%, а положительного результата 61%). Эти данные говорят о том, что чувствительность индекса АсАТ/АлАТ для диагностики цирроза печени у больных ПБЦ выше, чем чувствительность того же теста для диагностики цирроза у пациентов с ХГС или алкогольной болезнью печени, а специфичность, напротив, ниже.

Авторы провели оценку влияния терапии *урсодезоксихолевой кислотой* (УДХК) на величину индекса АсАТ/АлАТ на примере 34 больных, которым была выполнена трансплантация печени (использованы результаты анализов крови непосредственно перед хирургическим вмешательством). Статистически значимых различий в величине индекса АсАТ/АлАТ между пациентами, получавшими и не получавшими такую терапию, не зарегистрировано.

P.J. Trivedi и соавт. [41] изучали влияние различных демографических и лабораторных показателей, а также ответа на терапию УДХК на прогноз пациентов с ПБЦ ($n=386$). Согласно результатам исследования, значения индекса APRI $>0,54$ на момент постановки диагноза ПБЦ свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе (летальный исход или операция трансплантации печени) — скорректированное отношение шансов 2,40; $p<0,001$. Авторы также показали, что при одинаковых значениях APRI прогноз пациентов, не ответивших на терапию УДХК, был хуже, чем в случаях эффективно-го применения данного препарата ($p<0,001$).

Прямые маркёры фиброза (класс I)

К прямым маркёрам фиброза относят биохимические показатели, экспрессируемые внеклеточным матриксом печени, продукты синтеза и распада внеклеточного матрикса, а также ферменты, участвующие в регуляции всех перечисленных процессов (см. рисунок). Таким образом, тесты, учитывающие такие показатели, способны дать количественную оценку содержанию, степени развития и характеру распределения внеклеточного матрикса в печени. Однако анализы с определением указанных маркёров в периферической крови являются дорогостоящими, а чувствительность и специфичность одного такого теста для оценки степени развития и прогрессирования фиброза является низкой [9].

По мнению большинства исследователей, прямые сывороточные маркёры фиброза обладают

большой точностью для диагностики фиброза по сравнению с непрямыми. Кроме того, авторы установили, что индексы, учитывающие несколько прямых сывороточных маркёров фиброза печени, отличаются большей диагностической точностью по сравнению с тестами, включающими только один показатель. Интересным представляется тот факт, что прямые сывороточные маркёры в отличие от не прямых позволяют выделить категории пациентов с умеренным фиброзом печени (F1–F2) и тяжелым фиброзом/циррозом (F3–F4) [32].

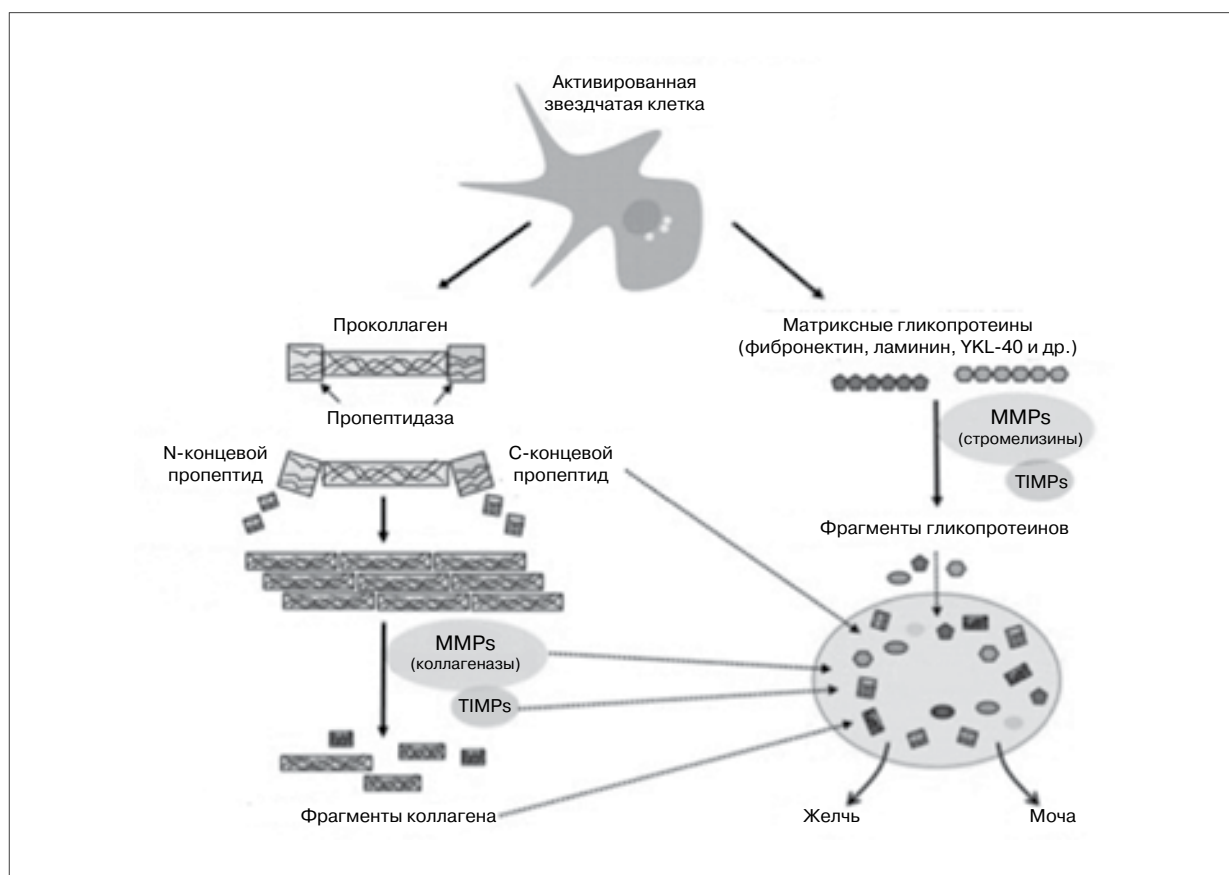
Как и в случае с непрямыми маркёрами, наибольшее количество исследований по оценке характеристик тестов, включающих прямые маркёры фиброза, выполнено у пациентов с ХГС.

Согласно результатам многочисленных когортных исследований чувствительности и специфичности прямого сывороточного маркёра фиброза — *гиалуриновой кислоты* — для диагностики минимального, выраженного фиброза и цирроза печени у пациентов с ХГС, значения площади под ROC-кривой находятся в пределах от 0,82 до 0,92.

В исследовании, выполненном P. Halfon и соавт. [23], с участием больных ХГС ($n=405$), показано, что уровень гиалуриновой кислоты в периферической крови позволяет с высокой точностью диагностировать умеренный (F2–F4), тяжелый (F3–F4) фиброз и цирроз печени (значения площади под ROC-кривой: 0,73, 0,77 и 0,97 соответственно). Показатель ее содержания >237 мкг/л предсказывает наличие цирроза печени со специфичностью 99% (прогностическая ценность положительного результата теста при этом составляет 57%), а значение ≤ 50 мкг/л исключает наличие цирроза (прогностическая ценность отрицательного результата 100%).

Чувствительность и специфичность гиалуриновой кислоты также изучали у пациентов с ХГВ, алкогольной болезнью печени и НАЖБП. Согласно результатам исследований с участием больных с ХГВ и НАЖБП, определение уровня этого маркёра позволяет выделить пациентов с выраженным и умеренным/минимальным фиброзом; значения площади под ROC-кривой находятся в пределах от 0,78 при НАЖБП до 0,98 при ХГВ. Однако следует отметить, что размер выборок в исследованиях с участием обеих категорий больных был небольшим — всего 75 и 112 человек в двух исследованиях по изучению неинвазивных маркёров фиброза при НАЖБП и лишь 65 пациентов в аналогичном исследовании при ХГВ [30, 39, 40].

В исследованиях с участием пациентов с алкогольной болезнью печени получены схожие результаты: тест с анализом уровня гиалуриновой кислоты предоставлял возможность для выделения групп больных циррозом печени (значение площади под ROC-кривой 0,93) [39].



Основные этапы синтеза и распада внеклеточного матрикса

Представлены продукты распада внеклеточного матрикса, которые поступают в системный кровоток. Изменение уровня этих маркёров в крови отражает процессы фиброгенеза и фибринолиза. Основные компоненты внеклеточного матрикса (коллагены и гликопротеины) синтезируются звездчатыми клетками и могут быть обнаружены в периферической крови в неизменном виде. В то же время в периферической крови могут быть выявлены гидрофильные фрагменты коллагенов и гликопротеинов, образовавшиеся в результате действия на эти компоненты ферментов, называемых матриксными металлопротеиназами. Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ угнетают активность последних. Они также могут быть обнаружены в сыворотке крови пациентов с различными стадиями фиброза печени в неизменном виде. Уровень их в процессе формирования и распада соединительной ткани постоянно меняется и может отражать скорость деградации внеклеточного матрикса. ММРs — матриксные металлопротеиназы; ТИМРs — тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ [37].

Таким образом, сделано заключение, что анализ уровня гиалуроновой кислоты у разных категорий пациентов дает возможность диагностировать цирроз печени. Однако для определения точных пограничных значений этого показателя необходимы дополнительные исследования, особенно с участием больных ХГВ и алкогольной болезнью печени.

Опубликовано несколько работ по изучению применения гиалуроновой кислоты в качестве прямого сывороточного маркёра для неинвазивной диагностики различных стадий фиброза и цирроза печени у пациентов с ПБЦ. В этих исследованиях оценивали, как правило, диагностическую точность комбинированных индексов, включающих наряду с уровнем гиалуроновой кислоты и другие маркёры класса I. Среди них следует назвать гликопротеи-

ны — ламинин и гликопротеин UKL-40, коллагены — коллаген IV типа и проколлаген III типа (или *N-концевой пептид проколлагена III типа* — PIIINP), ферменты, участвующие в ремоделировании межклеточного матрикса — *матриксные металлопротеиназы* (ММР) 2-го и 9-го типа, а также *тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа* (ТИМР-1).

Гликопротеины *ламинин* и *UKL-40* в качестве прямых сывороточных маркёров фиброза изучены в меньшей степени, чем гиалуроновая кислота. Согласно исследованиям точность теста с определением уровня ламинина в периферической крови для диагностики тяжелого фиброза печени (F3–F4) при алкогольной болезни печени составляет 84%, а при ХГС — 77% [38].

YKL-40 — гликопротеин, экспрессируемый звездчатыми клетками, хондроцитами, остеобlastами и гладкомышечными клетками сосудов, в печени он выполняет, по-видимому, функцию фактора роста для фибробластов и эндотелиальных клеток. В исследовании с участием 109 больных ХГС было показано, что тест с определением уровня YKL-40 позволяет диагностировать выраженный (F2–F4) и минимальный/незначительный фиброз печени (F0–F1). Авторы описали корреляцию между показателями YKL-40 и гиалуроновой кислоты ($r=0,536$, $p<0,0001$). Эта работа интересна еще и потому, что уровень сывороточных маркеров фиброза в ней оценивался в том числе и после окончания курса противовирусной терапии с применением интерферона. Установлено, что уровень YKL-40 статистически значимо уменьшается после окончания лечения, причем у пациентов, как ответивших на терапию, так и не ответивших на нее ($p=0,03$) [37]. Кроме того, было выявлено, что проведение этого теста совместно с транзитной эластографией печени позволит увеличить диагностическую точность последней, особенно в отношении определения ранних стадий фиброза [35].

Учитывая неспецифичность экспрессии гликопротеина YKL-40, даже несмотря на обнадеживающие результаты исследований по изучению его применения для неинвазивной диагностики фиброза печени, к оценке данного показателя у каждого конкретного пациента необходимо подходить с осторожностью и в первую очередь исключать другие возможные причины повышения уровня этого маркера, прежде всего воспалительные заболевания суставов и костей [21].

Среди коллагенов наибольшее внимание со стороны исследователей уделено *коллагену IV типа*, а именно двум фрагментам его молекулы — главной тройной спирали и N-концевой тройной спирали (домен 7s). Результаты исследований по оценке роли этого маркера в неинвазивной диагностике фиброза у пациентов с ХГС и НАЖБП указывают на высокую точность такого теста для определения выраженности фиброза печени, особенно у больных ХГС (площадь под ROC-кривой составила 0,83). Более того, согласно сообщениям о применении в качестве маркера фрагмента молекулы коллагена IV типа, домена 7s, определение этого домена позволяет повысить точность диагностики цирроза у пациентов с ХГС (прогностическая ценность положительного результата 75%, а отрицательного результата 92%) [38].

Для оценки чувствительности и специфичности коллагена IV типа и фрагментов его молекулы для неинвазивной диагностики фиброза печени у пациентов с заболеваниями печени другой этиологии требуются дальнейшие исследования.

Представленные в литературе данные относительно возможности применения теста с определением уровня *PIIINP* для неинвазивной

диагностики фиброза противоречивы. Некоторые авторы указывают, что этот тест обладает высокой точностью для диагностики фиброза у пациентов с алкогольной болезнью печени, его чувствительность и специфичность составляют 76–78% и 71–81% соответственно. В то время другие утверждают, что доказательность данного теста ниже таковой для коллагена IV типа и гиалуроновой кислоты, и поэтому его нельзя рекомендовать для применения в клинической практике [21, 38].

Результаты изучения эффективности тестов с анализом уровня коллагеназ и их ингибиторов свидетельствуют о возможности применения этих белков в качестве маркеров для неинвазивной оценки фиброза печени. В исследовании с участием 78 больных ХГС было показано, что тесты с определением уровней *ММР-2* и *ТИМР-1* обладают высокой точностью для диагностики цирроза печени, при этом доказательность теста с измерением содержания *ММР-2* была выше [38].

В другой работе, включавшей 194 пациента с ХГС, было установлено, что наряду с уровнем гиалуроновой кислоты и *PIIINP* содержание *ТИМР-1*, *ММР-2*, *ММР-1* и *ММР-9* статистически значимо коррелирует с наличием фиброза печени ($r=0,42$; $p<0,001$; $r=0,28$; $p<0,01$, $r=-0,32$; $p<0,01$, $r=-0,22$; $p<0,05$). По результатам многофакторного анализа только уровни *ММР-1* и *PIIINP* были независимо ассоциированы с наличием фиброза в этой группе больных. Авторы сделали заключение, что комбинация в одном тесте двух маркеров, один из которых отражает процессы фиброгенеза (*PIIINP*), а другой — процессы фибролизиса (*ММР-1*), позволит повысить точность неинвазивной оценки фиброза [25].

В исследовании с участием пациентов с НАЖБП было также показано, что уровень *ММР-1* дает возможность с высокой точностью установить стадии фиброза F2 (чувствительность теста составила 88%, специфичность 81,8%) и F3 (чувствительность теста равнялась 90,9%, специфичность 55,56%). В то же время применение этого маркера не позволяло диагностировать минимальный фиброз у данной категории больных (F1). Напротив, уровень *трансформирующего фактора роста β* (*TGF- β*) статистически значимо отличался у пациентов со стадиями фиброза F1, F2 и F3 (чувствительность и специфичность теста для диагностики стадии фиброза F1 — 100 и 94,4%; стадии фиброза F2 — 100 и 93,9%; стадии фиброза F3 — 97,7 и 100% соответственно) [27].

Описанные выше маркеры входят в состав различных индексов. Например, *FibroSpect®* ($\alpha 2$ -макроглобулин, гиалуроновая кислота и *ТИМР-1*), *MP3* (*ММР-3*, *ТИМР-1*), *Enhanced Liver Fibrosis score®*, *ELF* (гиалуроновая кислота, *PIIINP*, *ТИМР-1*), *Hepascore®* (билирубин, ГГТП, гиалуроновая кислота, $\alpha 2$ -макроглобулин, возраст, пол), *Fibrometer®* (количество тромбоцитов, ПИ,

АсАТ, гиалуроновая кислота, α 2-макроглобулин, мочевины, возраст), что, как уже говорилось выше, позволяет повысить диагностическую точность неинвазивных тестов. Пять из перечисленных выше диагностических тестов доступны на рынке, к ним наряду с FibroTest® относят также FibroSpect® (США), Fibrometer® (Франция), ELF® (США) и Hepascore® (Австралия) [11].

Исследования по оценке чувствительности, специфичности и прогностической ценности этих тестов для неинвазивной диагностики фиброза были выполнены с участием групп пациентов с заболеваниями печени различной этиологии.

В соответствие с результатами систематического обзора, опубликованного R. Chou и N. Wasson [13], диагностическая точность FibroTest® была сопоставима с таковой у Hepascore® и не превышала диагностическую точность индекса FIB4 для неинвазивной оценки фиброза печени у больных ХГС. Данные исследований по изучению прогностической ценности ELF® для определения стадии фиброза при ХГС также оказались неубедительными (площадь под кривой ROC составила 0,77). Было показано, что на величину этого индекса влияют возраст (значения теста выше у пожилых лиц) и пол пациентов (значения теста выше у мужчин), что необходимо учитывать при интерпретации результатов. Напротив, применение Fibrometer® давало возможность с высокой диагностической точностью определить выраженный фиброз и цирроз печени у больных ХГС (площадь под кривой ROC 0,82 и 0,91 соответственно).

FibroTest® с высокой точностью позволяет исключить наличие тяжелого ($\geq$ F3) фиброза у пациентов с НАЖБП (площадь под кривой ROC составляет 0,68–0,89 по данным разных авторов). Сопоставимые результаты получены и в исследованиях с применением индекса ELF® для неинвазивной диагностики фиброза у этой категории больных (площадь под кривой ROC для стадии фиброза $\geq$ F3 превышала 0,9) [17].

Результаты исследований свидетельствуют о высокой чувствительности FibroTest® для диагностики цирроза у пациентов с алкогольной болезнью печени (чувствительность теста достигала 100%, так как у всех пациентов с циррозом печени значения указанного индекса составляли $\geq$ 0,3). Чувствительность FibroTest® для диагностики выраженного фиброза (F2–F4) у этой категории больных была ниже — 84%, прогностическая ценность отрицательного результата теста составила 70% [17]. Показатели FibroTest® у пациентов с алкогольной болезнью печени с высокой степенью достоверности коррелировали с результатами гистологического исследования биоптатов печени (коэффициент внутригрупповой корреляции составлял 0,961 для стадии фиброза F4 и 0,899 для стадии фиброза F1) [8]. В то же время показатели FibroTest® коррелировали с про-

гнозом пациентов с алкогольной болезнью печени: при значениях индекса $<0,3$ (отсутствие или минимальный фиброз печени) 10-летняя выживаемость больных составляла 92%, а при значениях $>0,58$ (тяжелый фиброз) она не превышала 62,6% [17].

В ряде других работ установлена высокая диагностическая точность Fibrometer® и Hepascore® для определения выраженного фиброза у пациентов с алкогольной болезнью печени. Как и показатели FibroTest®, результаты этих двух тестов коррелировали со стадией фиброза по данным гистологического исследования биоптатов печени ($r=0,72$ и $r=0,71$ соответственно) [17]. Значения индекса FibroTest® коррелировали также с показателями выживаемости пациентов с ХГВ. Так, при значении индекса $\leq 0,73$ 5-летняя выживаемость составляла 96,8%, а при значениях $>0,85$ — 49,2% [10].

В некоторых работах была продемонстрирована высокая диагностическая точность индекса Hepascore® для определения выраженного фиброза (площадь под кривой ROC составила 0,77) [8] и индекса ELF® при применении его в сочетании с индексом APRI для диагностики фиброза печени стадии F3–F4 у пациентов с ХГВ (чувствительность составила 90%, специфичность 100%, прогностическая ценность положительного результата теста — 100%, отрицательного результата — 96,4%) [22].

В соответствии с результатами исследования В.К. Kim и соавт. [24], включавшего 170 пациентов с ХГВ, значения индекса ELF® позволяли предсказать развитие декомпенсации заболевания, *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) или летального исхода, ассоциированного с заболеванием печени у этой категории больных (значение площади под кривой ROC 0,8; $p<0,05$).

Все перечисленные выше прямые сывороточные маркеры фиброза были изучены также в исследованиях с участием пациентов с ПБЦ, однако данных о рассматриваемой проблеме у этой категории больных немного.

В исследовании A. Voumvouraki и соавт. [42] приняли участие 62 пациента с ПБЦ, 44 с ХГС, 38 с ГЦК и 34 с циррозом печени вирусной этиологии. Группу контроля составили 60 здоровых добровольцев. Авторы определяли уровни домена 7s коллагена IV типа, гиалуроновой кислоты, лептина и ламинина в периферической крови больных, кроме того, у 15 пациентов с ПБЦ IV стадии и 17 обследуемых с циррозом печени вирусной этиологии были взяты образцы крови из печеночных вен для исследования содержания перечисленных выше маркеров. Содержание гиалуроновой кислоты у пациентов с заболеваниями печени любой этиологии статистически значимо превышало аналогичный показатель в группе контроля, при этом наиболее высокие уровни наблюдались в группе с ПБЦ III и IV стадий и группе

с ГЦК (в обоих случаях $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой). Также уровень гиалуроновой кислоты статистически значимо отличался между группами с ПБЦ III–IV стадий и с ПБЦ I–II стадий ($p < 0,05$), что согласуется с результатами ранее проведенных исследований.

Уровни лептина, ламинина и домена 7s коллагена IV типа, измеренные в периферической крови и крови из печеночных вен, были сопоставимыми, в то время как содержание гиалуроновой кислоты в крови из печеночных вен было достоверно ниже, чем в периферической крови, но только у пациентов с ПБЦ IV стадии ($p < 0,05$). Объяснением такого различия может служить снижение скорости секреции гиалуроновой кислоты эндотелиальными клетками синусоидов.

Содержание домена 7s коллагена IV типа, как и гиалуроновой кислоты, у всех групп пациентов статистически значимо превышало аналогичный показатель в группе контроля, при этом наиболее высокие уровни были вновь зарегистрированы в группах с ПБЦ III–IV стадий ($p < 0,001$) и группе с ГЦК ($p < 0,001$) — все показатели в сравнении с контрольной группой. Достоверных различий в уровне домена 7s коллагена IV типа у пациентов с ПБЦ I–II стадий и ПБЦ III–IV стадий не найдено.

В отношении ламинина следует отметить, что его содержание у пациентов с ПБЦ и в группе контроля достоверно не отличалось, более того, статистически значимых различий в концентрации этого гликопротеина у больных ПБЦ I–II стадий и пациентов с ПБЦ III–IV стадий не зарегистрировано. Эти результаты согласуются с данными О. Вағаг и соавт., которые показали, что уровень ламинина не может рассматриваться в качестве маркера прогрессирования заболевания у пациентов с ПБЦ [8]. Однако значительное повышение концентрации ламинина у пациентов с циррозом печени вирусной этиологии, а также высокая специфичность (100%) и прогностическая ценность положительного результата (100%) позволяют использовать этот маркер для прогнозирования стадии фиброза у пациентов с заболеваниями печени вирусной этиологии.

Исследования у животных моделей не подтвердили предположения о том, что лептин является мощным профибротическим фактором, поскольку активирует клетки Купфера и стимулирует продукцию TGF- β эндотелиальными клетками. Уровни лептина были повышены у пациентов всех групп, но статистически значимо превышали аналогичный показатель в группе контроля лишь у пациентов с ПБЦ. Тем не менее, различия между больными с ранними и терминальными стадиями ПБЦ были не достоверны.

Оценивалось также влияние терапии УДХК в течение 6 мес на уровень прямых сывороточных маркеров фиброза в периферической крови

и в крови из печеночных вен. На фоне лечения отмечено повышение содержания гиалуроновой кислоты в периферической крови (но не в крови из печеночных вен) — $p < 0,001$, что может свидетельствовать о сохранении низкой скорости поступления гиалуроновой кислоты в синусоиды и, следовательно, о их капилляризации. Влияние УДХК на остальные показатели не зарегистрировано. Такому результату существуют два возможных объяснения: 1) УДХК не влияет на уровни этих биохимических показателей; 2) длительность терапии на протяжении 6 мес недостаточна для оценки эффектов препарата.

В табл. 2 представлены характеристики тестов с определением уровня гиалуроновой кислоты, лептина, ламинина, коллагена IV типа, отражающие их способность к диагностике ранних и терминальных стадий ПБЦ [42].

В ретроспективном исследовании M. Friedrich-Rust и соавт. [19] были проанализированы данные 74 пациентов (36 — с ХГС, 10 — с ХГВ и 28 — с ПБЦ). Цель работы состояла в сопоставлении точности комбинированных тестов — ELF и FibroTest, а также инструментальных методов (транзиторной эластографии) для диагностики стадии фиброза. Результаты исследования говорят о том, что ELF и FibroTest обладают сопоставимой высокой диагностической точностью для определения выраженного фиброза печени ($F \geq 2$) — площадь под ROC-кривой 0,78 и 0,69 соответственно, тяжелого фиброза ($F \geq 3$) — площадь под ROC-кривой 0,79 и 0,72 и цирроза печени — площадь под ROC-кривой 0,92 и 0,91. Авторы провели также сравнительный анализ с участием 66 пациентов и сделали заключение, что ELF и FibroTest информативны у большего количества больных, чем транзиторная эластометрия.

Высокая диагностическая точность ELF для неинвазивной диагностики фиброза при ПБЦ и оценки скорости прогрессирования заболевания была подтверждена и в исследовании M.J. Mayo и соавт. [28], в котором участвовал 161 пациент с ПБЦ. Период наблюдения составлял в среднем 7,3 года. Авторы показали, что точность ELF для определения прогноза пациентов с ПБЦ на ранних стадиях заболевания (за 4–6 лет до появления первых признаков портальной гипертензии) была достоверно выше, чем у индексов MELD и Mayo. Кроме того, исследователи установили, что увеличение индекса ELF на 1 балл ведет к повышению в 3 раза риска возникновения осложнений портальной гипертензии в будущем.

Семьдесят семь пациентов с ПБЦ, получавших УДХК или УДХК в комбинации с будесонидом, были включены в исследование M. Farkkila и соавт. [16]. Сывороточные маркеры и гистологические данные были проанализированы на момент начала исследования и через 3 года. Авторы показали, что APRI и индекс PBC score (уровень

Таблица 2

Чувствительность, специфичность и прогностическая ценность изучавшихся тестов для диагностики ранних (I и II) и поздних (III и IV) стадий ПБЦ [42]

Показатель	Гиалуроновая кислота	Лептин	Ламинин	Домен s7 коллагена IV типа
Чувствительность, %	91,3	66,7	66,7	65
Специфичность, %	58,1	66,7	66,7	71
PPV, %	61,7	60,0	50	62,5
NPV, %	90	72,7	80	73,3
Площадь под ROC-кривой (95% ДИ)	0,74 (0,6–0,87)	0,63 (0,37–0,89)	0,59 (0,27–0,92)	0,7 (0,55–0,84)
LR	2,18	2,00	2,00	2,25

PPV — прогностическая ценность положительного результата; NPV — прогностическая ценность отрицательного результата; LR — отношение правдоподобия для положительного результата

гиалуроновой кислоты, PIIINP, желчных кислот и АсАТ) позволяют диагностировать фиброз F0–F1 и фиброз F2–F3. Индекс PBC score с высокой точностью свидетельствует о наличии выраженного фиброза (F2–F3) — площадь под ROC-кривой 0,785; чувствительность и специфичность этого теста для диагностики фиброза F2–F3 составляли 85 и 65%, соответственно при выборе в качестве пограничного значения — 66%. Авторы также утверждают, что индекс PBC score можно применять для мониторинга ответа на терапию УДХК на ранних стадиях заболевания. По-видимому, это связано с тем, что в его состав входит уровень желчных кислот, который, как было показано в этом исследовании, коррелирует со стадией ПБЦ и фиброза на момент включения в исследование и на фоне терапии УДХК.

Заключение

Фиброз сопровождает течение заболеваний печени любой этиологии. Степень развития внеклеточного матрикса в печени является своего рода мерой активности и скорости развития воспалительного процесса, продолжительности и прогноза заболевания.

В результате изучения механизмов развития и регресса фиброза сформировалось представление о клетках, медиаторах и компонентах внеклеточного матрикса, участвующих в этих процессах [5]. Благодаря этому появилась возможность количественной оценки фиброза печени с применением неинвазивных тестов, основанных как на анализе

содержания в периферической крови веществ, непосредственно участвующих в различных этапах синтеза и распада соединительной ткани, так и на рутинных лабораторных тестах, отражающих активность воспаления, степень нарушения синтетической функции печени и прогрессирования фиброза.

В литературе представлены результаты большого количества исследований по оценке диагностической точности различных тестов и шкал, сочетающих в себе не только прямые, но и непрямые сывороточные маркеры фиброза. При этом основная их часть выполнена с участием больных ХГС, в меньшем количестве работ речь идет о пациентах с НАЖБП и алкогольной болезнью печени и, наконец, крайне мало сведений о пациентах с хроническими холестатическими заболеваниями печени и ХГВ.

Учитывая, что характер распределения внеклеточного матрикса, а также основной вид эффекторных клеток, участвующих в процессах фиброгенеза, зависят от этиологии заболевания печени, организация и проведение дополнительных проспективных исследований у этих категорий больных позволят разработать новые, возможно, более эффективные тесты.

Применение доступных в настоящее время на рынке тест-систем, а также индексов, основанных на непрямых маркерах фиброза, в сочетании с биопсией печени может более точно оценить стадию фиброза печени у каждого конкретного пациента.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд. М.: Изд. Дом «М-Вести», 2005:165 с.
1. Liver diseases and biliary tracts. Manual for physicians / ed.: V.T. Ivashkin. 2ed. M.: Publishing house «M-Vesti», 2005:165 p.
2. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011:168 с.
2. Ivashkin V.T., Pavlov Ch.S. Liver fibrosis. M.: GEOTAR-Media, 2011:168 p.
3. Павлов Ч.С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени. Рус мед журн 2007; 1:11-6.

3. Pavlov Ch.S. Principles of liver fibrosis and cirrhosis diagnostics and treatment approach. *Rus med zhurn* 2007; 1:11-6.
4. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т., Шулпекова Ю.О., Золотаревский В.Б. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2005; 15(2):13-20.
4. Pavlov Ch.S., Ivashkin V.T., Shulpekova Yu.O., Zolotarevsky V.B. Modern concepts on pathogenesis, diagnostics and treatment of liver fibrosis. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2005; 15(2):13-20.
5. Широкова Е.Н. Молекулярные механизмы холестаза. *Рос мед вести* 2009; 1:15-22.
5. Shirokova Ye.N. Molecular mechanisms of cholestasis. *Ros med vesti* 2009; 1:15-22.
6. Alempijevic T., Krstic M., Jesic R. Biochemical markers for non-invasive assessment of disease stage in patients with primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2009; 15(5):591-4.
7. Alkhouri N., McCullough A.J. Noninvasive diagnosis of NASH and liver fibrosis within the spectrum of NAFLD. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012; 8(10):661-8.
8. Başar O., Yimaz B., Ekiz F., et al. Non-invasive tests in prediction of liver fibrosis in chronic hepatitis B and comparison with post-antiviral treatment results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37(2):152-8.
9. Berzigottia A., Ashkenazia E., Revertera E., et al. Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. *Dis Markers* 2011; 31(3):129-38.
10. Castera L. Hepatitis B: are non-invasive markers of liver fibrosis reliable? *Liver Int* 2014; 34(Suppl 1):91-6.
11. Castera L. Invasive and non-invasive methods for the assessment of fibrosis and disease progression in chronic liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25(2):291-303.
12. Castera L., Pinzani M. Non-invasive assessment of liver fibrosis: are we ready? *Lancet* 2010; 375(9724):1419-20.
13. Chou R., Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013; 158:807-20.
14. Chrostek L., Panasiuk A. Liver fibrosis markers in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(25):8018-23.
15. Erdogan S., Dogan H.O., Sezer S., et al. The diagnostic value of non-invasive tests for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2013; 73(4):300-8.
16. Farkkila M., Rautiainen H., Karkkainen P., et al. Serological markers for monitoring disease progression in noncirrhotic primary biliary cirrhosis on ursodeoxycholic acid therapy. *Liver Int* 2008; 28(6):787-97.
17. Fitzpatrick E., Dhawan A. Noninvasive biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease: Current status and a glimpse of the future. *World J Gastroenterol* 2014; 20(31):10851-63.
18. Floreania A., Cazzagone N., Martinesa D., et al. Performance and utility of transient elastography and noninvasive markers of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2011; 43(11):887-92.
19. Friedrich-Rust M., Rosenberg W., Parkes J., et al. Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis. *BMC Gastroenterol* 2010; 10(103):1-8.
20. Garrido M.C., Hubscher S.G. Accuracy of staging in primary biliary cirrhosis. *J Clin Pathol* 1996; 49:556-9.
21. Gressner A., Gao C., Gressner O. Non-invasive biomarkers for monitoring the fibrogenic process in liver: A short survey. *World J Gastroenterol* 2009; 15(20):2433-40.
22. Gümüşay O., Ozenirler S., Atak A., et al. Diagnostic potential of serum direct markers and non-invasive fibrosis models in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2013; 43(3):228-37.
23. Halfon P., Bourlière M., Pénaranda G. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus. *Comp Hepatol* 2005; 4(6):1-7.
24. Kim B.K., Kim H.S., Yoo E.J., et al. Risk assessment of clinical outcomes in asian patients with chronic hepatitis B using enhanced liver fibrosis test. *Hepatology* 2014; Accepted article.
25. Leroy V., Monier F., Bottari S., et al. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(2):271-9.
26. Lin Z.H., Xin Y.N., Dong Q.J., et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* 2011; 53:726-36.
27. Mahmoud A.A., Bakir A.S., Shabana S.S. Serum TGF- β , Serum MMP-1, and HOMA-IR as non-invasive predictors of fibrosis in Egyptian patients with NAFLD. *Saudi J Gastroenterol* 2012; 18(5):327-33.
28. Mayo M.J., Parkes J., Adams-Huet B., et al. Prediction of clinical outcomes in primary biliary cirrhosis by serum enhanced liver fibrosis (ELF) assay. *Hepatology* 2008; 48(5):1549-57.
29. McPherson S., Stewart S.F., Henderson E., et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010; 59(9):1265-9.
30. Montazeri G., Estakhri A., Mohamadnejad M., et al. Serum hyaluronate as a non-invasive marker of hepatic fibrosis and inflammation in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *BMC Gastroenterol* 2005; 5(32):1-7.
31. Nyblom H., Björnsson E., Simrén M., et al. The AST/ALT ratio as an indicator of cirrhosis in patients with PBC. *Liver Int* 2006; 26(7):840-5.
32. Pinzani M., Rombouts K., Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. *J Hepatol* 2005; 42:22-36.
33. Poynard T., Munteanu M., Imbert-Bismut F., et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2004; 50:1344-55.
34. Rath T., Roderfeld M., Güler C., et al. YKL-40 and transient elastography, a powerful team to assess hepatic fibrosis. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46(11):1369-80.
35. Righi S., Fiorini E., De Molo C., et al. ARFI elastography in patients with chronic autoimmune liver diseases: A preliminary study. *J Ultrasound* 2012; 15(4):226-31.
36. Rockey Don C., Bissell D. Montgomery. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology* 2006; 43:113-20.
37. Saitou Y., Shiraki K., Yamanaka Y., Yamaguchi Y., Kawakita T., Yamamoto N., Kaszushi S., Murata K., Nakano T. Noninvasive estimation of liver fibrosis and response to interferon therapy by a serum fibrogenesis marker, YKL-40, in patients with HCV-associated liver disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11(4):476-81.
38. Schiavon L., Narciso-Schiavon J., de Carvalho-Filho R.J. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2014; 20(11):2854-66.
39. Sowa J.P., Atmaca Ö., Kahraman A. Non-invasive separation of alcoholic and non-alcoholic liver disease with predictive modeling. *PLoS One* 2014; 9(7).
40. Suzuki A., Angulo P., Lymp J., et al. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2005; 25:779-86.
41. Trivedi P.J., Bruns T., Cheung A., et al. Optimising risk stratification in primary biliary cirrhosis: AST/platelet ratio index predicts outcome independent of ursodeoxycholic acid response. *J Hepatol* 2014; 60(6):1249-58.
42. Voumvouraki A., Koulentaki M., Notas G., et al. Serum surrogate markers of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Eur J Intern Med* 2011; 22(1):77-83.