

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2024 №11

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI
АХБОРОТНОМАСИ



В Е С Т Н И К

ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ	REVIEWS	
<i>Abdurakhmanova N.M., Axmedov X.S., Botirbekov A.N. TIZIMLI SKLERODERMIYANI DAVOLASHDA FARMOKOLOGIK YONDOSHUVLAR</i>	<i>Abdurakhmanova N.M., Axmedov Kh.S., Botirbekov A.N. PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO THE TREATMENT OF SYSTEMIC SCLERODERMIA</i>	8
<i>Абдурахманова Н.М., Норбоўтаев О.М. РЕВМАТОИД АРТРИТ ДАВО ЧОРАЛАРИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ТЕНДЕНЦИЯЛАРИ</i>	<i>Abdurakhmanova N.M., Norbotayev O.M. MODERN COMPLEX METHODS OF TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS</i>	12
<i>Abdurakhmanova N.M., Axmedov Kh.S., Norbo'toyev O.M., Sayfullaev M.B. PRINCIPLES OF MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES AND DIABETES MELLITUS</i>	<i>Abduraxmanova N.M., Axmedov X.S., Norbo'toyev O.M., Sayfullayev M.B. YURAK QON-TOMIR KASALLIKLARI VA QANDLI DIABET BILAN KASALLANGAN BEMORLARNI DAVOLASH TAMOYILLARI</i>	16
<i>Abduraxmanova N.M., Axmedov X.S., Norbo'toyev O.M. REVMATOID ARTRITNING KLINIK-PATOGENETIK XUSUSIYATLARI</i>	<i>Abdurakhmanova N.M., Axmedov Kh.S., Norbo'toyev O.M. CLINICAL-PATHOGENETIC PROPERTIES OF RHEUMATOID ARTHRITIS</i>	19
<i>Ахмедов Х.С., Рахимов С.С., Рахимова М.Э. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА</i>	<i>Axmedov Kh.S., Rakhimov S.S., Rakhimova M.E. CLINICAL FEATURES AND LABORATORY BIOMARKERS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS</i>	21
<i>Гадаев А.Г., Хусинова Ш.А. БЕМОЛЛАРИНИНГ ДАВОЛАНИШГА МОЙИЛЛИКЛАРИ ВА УНГА САЛБИЙ ҲАМДА ИЖОБИЙ ТАЪСИР ЭТУВЧИ ОМИЛЛАР</i>	<i>Gadaev A.G., Khusinova Sh.A. PATIENTS' INCLINATIONS TO TREATMENT AND FACTORS AFFECTING IT NEGATIVELY AND POSITIVELY</i>	25
<i>Гадаев А.Г., Рахимова М.Э., Умаров З.А. РОЛЬ НЕИНВАЗИВНЫХ ТЕСТОВ И БИОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ</i>	<i>Gadaev A.G., Rahimova M.E., Umarov Z.A. THE ROLE OF NON-INVASIVE TESTS AND BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE</i>	29
<i>Қурбанов А.К., Махмудов И.Н. СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ ДЕКОМПЕНСАЦИЯСИНИ КОМПЛЕКС ДАВОЛАШНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ</i>	<i>Kurbanov A.K., Makhmudov I.N. IMPROVEMENT OF COMPREHENSIVE TREATMENT OF DECOMPENSATION OF CHRONIC HEART FAILURE</i>	34
<i>Норбоўтаев О.М., Абдурахманова Н.М., Тураев И.А., Эрназаров М.М., Мирзаев О.В. МИКРОВАСКУЛЯРНАЯ СТЕНОКАРДИЯ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ</i>	<i>Norbo'toyev O.M., Abdurakhmanova N.M., Turayev I.A., Ernazarov M.M., Mirzayev O.V. MICROVASCULAR ANGINA PECTORIS PATHOGENESIS, CLINICAL PICTURE AND TREATMENT TACTICS</i>	37
<i>Rakhimova M.B., Akhmedov Kh.S. GENETIC POLYMORPHISM OF GENE PTPN22 IN AUTOIMMUNE DISEASES</i>	<i>Raximova M.B Axmedov X.S. AUTOIMMUN KASALLIKLARDA PTPN22 GENINIG POLIMORFIZMINI AHAMIYATI</i>	42
<i>Рахимова М.Э., Абдухабирова О.С., Салихова М.Ф. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ФАКТОРОВ РИСКА У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ</i>	<i>Rakhimova M.E., Abdukhairova O.S., Salikhova M.F. PROGNOSTIC VALUE OF RENAL DYSFUNCTION AND RISK FACTORS IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS</i>	46
<i>Рахимова М.Э., Гадаев А.Г., Сайидов К.Ш., Эшонқулов С.С. ГИПЕРТОНИЯ КАСАЛЛИГИДА БУЙРАКЛАР ДИСФУНКЦИЯСИНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШДА КЛОТО ОҚСИЛИ ВА ВИТАМИН ДНИНГ АҲАМИЯТИНИ БАҲОЛАШ</i>	<i>Gadaev A.G., Rakhimova M.E., Sayidov K.Sh., Eshonqulov S.S. EVALUATION OF THE IMPORTANCE OF KLOTHO PROTEIN AND VITAMIN D IN EARLY DIAGNOSTICS OF RENAL DYSFUNCTION IN HYPERTENSION DISEASE</i>	49
<i>Рахимова М.Э., Сайидов К.Ш., Гадаева Н.А., Музаффаров Ж.Ш. ГИПЕРТОНИЯ КАСАЛЛИГИ РИВОЖЛАНИШИДА ВИТАМИН ДНИНГ ЎРНИНИ ВА АХАМИЯТИНИ БАҲОЛАШ</i>	<i>Rakhimova M.E., Sayidov K.Sh., Gadaeva N.A., Muzaffarov J.Sh. THE ROLE AND IMPORTANCE OF VITAMIN D IN THE DEVELOPMENT OF HYPERTENSION</i>	52
<i>Sadikova S.I., Axmedov X.S. JIGARNING ALKOGOLSIZ YOG' GERATOZI KASALLIGI – ATEROSKLEROZNING RIVOJLANISHIDA MUSTAQIL OMILDR</i>	<i>Sadikova S.I., Akhmedov Kh.S. NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IS AN INDEPENDENT FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS</i>	55
<i>Халметова Ф.И., Мирзаева Б.М., Рахимова М.Б. ГЕМОДИАЛИЗ-АССОЦИИРОВАННЫЙ РЕНОКАРДИАЛЬНЫЙ СИНДРОМ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ</i>	<i>Khalmetova F.I., Mirzaeva B.M., Rakhimova M.B. HEMODIALYSIS-ASSOCIATED RENOCARDIAL SYNDROME AND PATIENT MANAGEMENT TACTICS</i>	58

РОЛЬ НЕИНВАЗИВНЫХ ТЕСТОВ И БИОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Гадаев А.Г., Рахимова М.Э., Умаров З.А.

ALKOGOLSIZ JIGAR YOG'LI KASALLIGI DIAGNOSTIKASIDA NOINVAZIV TESTLAR VA BIOMARKERLARNING ROLI

Gadayev A.G., Rahimova M.E., Umarov Z.A.

THE ROLE OF NON-INVASIVE TESTS AND BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Gadaev A.G., Rahimova M.E., Umarov Z.A.

Ташкентская медицинская академия

Alkogolsiz jigar yog'li kasalligi patofiziologiyasi murakkab bo'lib, ko'plab mexanizmlarni o'z ichiga oladi. Ular orasida metabolik sindrom va insulin rezistentligi asosiy omillar hisoblanadi. Alkogolsiz jigar yog'li kasalligini erta aniqlash uning steatogepatitga o'tishini oldini olishda muhim o'rin tutadi. Steatogepatit esa, o'z navbatida, sirroz, portal gipertenziya, assit, qizilo'ngach varikoz venalaridan qon ketishi va ensefalopatiya kabi og'ir asoratlarni keltirib chiqarishi mumkin. Fibroz rivojlangan bemorlarni erta aniqlash kasallikning rivojlanishini oldini olish uchun maqsadli terapiyalarni tayinlashda hal qiluvchi ahamiyatga ega.

Kalit so'zlar: *Alkogolsiz yog'li jigar kasalligi, metabolizm assotsirlangan jigar yog'li kasalligi, alkogolsiz steatogepatit, jigar o'smasi, metabolik sindrom, biomarkerlar.*

The pathophysiology of non-alcoholic fatty liver disease is complex and involves multiple mechanisms, among which metabolic syndrome and insulin resistance are key factors. Early diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease is important to prevent its progression to non-alcoholic steatohepatitis, which can develop into cirrhosis, leading to complications such as ascites, portal hypertension, variceal bleeding, and encephalopathy. Identifying patients with significant fibrosis is crucial for the implementation of targeted therapies to prevent disease progression.

Key words: *non-alcoholic fatty liver disease, metabolic associated fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, liver cancer, metabolic syndrome, biomarkers.*

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – наиболее распространенное хроническое заболевание с оценочной глобальной распространенностью 25% [29], которое имеет двустороннюю связь с компонентами метаболического синдрома. НАЖБП часто сочетается с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением, дислипидемией и гипертонией, которые составляют кардиометаболическое заболевание [22,29]. Это привело к тому, что в 2020 г. группа экспертов предложила изменить название НАЖБП на метаболически ассоциированную жировую болезнь печени [22]. У пациентов с НАЖБП заболевание может прогрессировать до более тяжелой формы - неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). На этой стадии повреждение гепатоцитов может привести к фиброзу и прогрессировать до цирроза у 20% больных НАСГ [17].

В последние десятилетия распространенность НАЖБП возросла до масштабов пандемии, затравив примерно треть западного населения, вероятно, из-за увеличения распространенности ожирения и метаболических заболеваний [23]. НАЖБП представляет собой спектр заболеваний, варьирующих от простого стеатоза до НАСГ до, в конечном итоге, цирроза. Хотя примерно только 10-20% пациентов с НАЖБП прогрессируют до НАСГ и 15-20% из них прогрессируют до цирроза, абсолютные цифры значительны из-за широкой распространенности данной патологии [6]. Т.-Р. Chen и соавт. [7] подчеркивают, что НАЖБП распространена среди амбулаторных

пациентов пожилого возраста. По-видимому, возраст является фактором риска развития фиброза, и с возрастом заболевание, вероятно, прогрессирует от стеатоза до фиброза и цирроза.

Исследования показали, что прогрессирование от стеатоза до фиброза может занять 14 лет, тогда как прогрессирование от НАСГ до цирроза может продолжаться 7 лет. Декомпенсированный цирроз, который может проявляться в виде печеночной энцефалопатии, асцита или желудочно-кишечного кровотечения, вторичного по отношению к варикозному расширению вен пищевода, ежегодно встречается с частотой 3-4% у пациентов с компенсированным циррозом [19]. Мета-анализ 13 исследований у пациентов с циррозом показал более высокие показатели смертности, чем у пациентов без фиброза [24].

Еще одним серьезным осложнением НАЖБП с неблагоприятными исходами и ограниченными терапевтическими возможностями является гепатоцеллюлярная карцинома. Большинство случаев гепатоцеллюлярной карциномы, связанных с НАЖБП, происходит на фоне цирроза. Важным фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы является наличие диабета и метаболического синдрома [12]. Недавнее исследование показало, что отсутствие фактора роста фибробластов-21, обладающего противовоспалительным действием, способствует прогрессированию от НАСГ до гепатоцеллюлярной карциномы. При наличии НАЖБП увеличивается риск сердечно-сосудистой патоло-

гии, поскольку оба заболевания имеют много общих факторов риска, включая дислипидемию, ожирение, гипертонию и диабет. Ключевым фактором в развитии обоих заболеваний является инсулинорезистентность, которая способствует отсутствию подавления липолиза, тем самым увеличивая количество свободных жирных кислот в циркуляции, что приводит к их накоплению в печени и кровеносных сосудах [15].

Окончательный диагноз НАСГ требует проведения биопсии печени с гистологическим подтверждением более 5% стеатоза печени, а также наличием признаков воспаления гепатоцитов в форме баллонной дегенерации. Биопсия печени считается золотым стандартом в диагностике степени фиброза при безалкогольной жировой болезни печени. Тем не менее, биопсия является инвазивной процедурой и несет риск осложнений и ошибок при взятии образцов, что делает ее непрактичной для применения на уровне популяции. Это привело к непрерывным поискам неинвазивных биомаркеров для диагностики и стадирования фиброза печени, особенно у пациентов с высоким риском, которые получают наибольшую пользу от раннего вмешательства для предотвращения прогрессирования до цирроза [13].

Фиброз печени характеризуется накоплением коллагеновых белков. Фрагменты коллагена, называемые пропептидами, высвобождаются в процессе фиброза и могут быть полезны в качестве биомаркеров формирования фиброзной ткани в печени [6]. Сывороточные концентрации N-протеазно расщепленного PIIINP нео-эпитопа связаны со степенью фиброза печени и могут использоваться для мониторинга ответа на лечение антифибротическими агентами [8]. Недавнее исследование показало, что уровни PRO-C3 (N-концевой пропептид коллагена III типа) были связаны с фиброзом печени у пациентов с тяжелым ожирением. Уровни PRO-C3 снизились после бариатрической хирургии, и это снижение коррелировало с улучшением метаболических и печеночных параметров [5]. Существующий балл на основе PRO-C3, ADAPT (возраст, наличие диабета, PRO-C3 и количество тромбоцитов), который включает клинические и метаболические параметры, может предсказать наличие или отсутствие фиброза при НАЖБП и был показан с высокой специфичностью и негативной прогностической ценностью [8].

СК-18 – это фрагмент плазменного цитокератина-18, найденный в гепатоцитах печени. Он расщепляется и высвобождается из гепатоцитов во время апоптоза [25]. Поэтому его сывороточная концентрация коррелирует со степенью повреждения гепатоцитов, происходящего во время гистологических изменений при НАСГ и НАЖБП [15]. Концентрации СК-18 являются маркером тяжести заболевания при НАСГ. СК-18 был определен с помощью ELISA (иммуноферментный анализ), но недавнее исследование предлагает использовать новые моноклональные антитела, выработанные против СК-18, которые более специфичны, чем ELISA, где значения отсечки были неточными [10].

Неинвазивные тесты могут использоваться для исключения тяжелого фиброза, а также для стратификации риска и направлении к специалистам. Fibrosis-4 (FIB-4) – это тест, используемый для оценки фиброза печени на основе легко доступных и недорогих параметров. Формула включает возраст, количество тромбоцитов, уровни аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. FIB-4 был изначально разработан для оценки фиброза печени у пациентов, одновременно инфицированных вирусом иммунодефицита человека и гепатита С [20]. A.G. Shah и соавт. [21] протестировали и подтвердили его использование у пациентов с НАЖБП, а также сравнили его эффективность с другими маркерами фиброза. Значение отсечки, равное или меньше 1,3, может исключить наличие фиброза печени у 90% пациентов с НАЖБП, при значении выше 1,3 требуется дополнительное обследование в специализированных центрах. Исследование Y.H. Roh и соавт. [20] показало, что значения отсечки 2,68 свидетельствуют о приемлемой положительной прогностической ценности в прогнозировании фиброза; включение этого значения с сонографическими результатами повысило диагностическую точность для подтверждения наличия фиброза у пациентов с НАЖБП [15]. Полученные результаты указывают на возможность использования FIB-4 для диагностики фиброза, а не только для его исключения.

Индекс соотношения аспартатаминотрансферазы и тромбоцитов (APRI) рассчитывается следующим образом: APRI – аспартатаминотрансфераза (Ед/л)/(верхний предел нормы аспартатаминотрансферазы в Ед/л) × 100/тромбоциты (10⁹/л). В когортном исследовании 145 пациентов с НАЖБП показано, что при пороговом значении 1,0, APRI имеет низкую чувствительность 27%, но специфичность 89%. Этот тест обладает отличной негативной прогностической ценностью для исключения фиброза. Промежуточные и высокие баллы требуют дальнейшего исследования, включая биопсию печени [14]. Недавнее исследование Y.-L. Wu и соавт. [27] оценивало диагностическую эффективность неинвазивных тестов, включая APRI, при метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Определение метаболически ассоциированной жировой болезни печени отличалось от НАЖБП и не требовало исключения других хронических заболеваний печени. Вместо этого метаболически ассоциированная жировая болезнь определялась как стеатоз печени в присутствии метаболического заболевания. Негативная прогностическая ценность APRI не превышала 80%, а положительная прогностическая ценность была лишь 50% при любом протестированном пороговом значении. Эти результаты привели к выводу, что APRI не следует использовать для оценки фиброза при метаболически ассоциированной жировой болезни печени.

Шкала фиброза при НАЖБП (NFS) состоит из следующих параметров: диабет/нарушение толерантности к глюкозе натощак, возраст, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, тромбоциты, индекс массы тела и альбумин. Согласно недавнему мета-анализу, который сравнивал эффективность нескольких тестов в диагностике фи-

броза, площадь под кривой (AUROC) для NFS составила 0,84. Результаты исследования показали, что NFS обладает высокой негативной прогностической ценностью (>90%) для исключения фиброза [28].

Улучшенный показатель фиброза печени (ELF) – это анализ крови, который измеряет три маркера фиброза печени: гиалуриновую кислоту, N-концевой пептид проколлагена III и тканевой ингибитор металлопротеиназ 1. Пороговое значение для диагностики фиброза равно или больше 9,8, что продемонстрировало высокую специфичность выше 90% при диагностике фиброза [26].

Индекс жировой печени (FLI) был предложен в 2006 г. Bedogni и др. для помощи врачам в выборе пациентов с подозрением на НАЖБП для проведения ультразвукового исследования печени для подтверждения стеатоза. FLI основан на индексе массы тела, окружности талии, триглицеридах и гамма-глутамилтрансферазе. FLI можно рассчитать с помощью множества доступных онлайн-калькуляторов. Результаты варьируют от 0 до 100. FLI менее 30 исключает, а равный или более 60 подтверждает наличие стеатоза печени [16].

Эластография – неинвазивный метод визуализации, используемый для оценки степени фиброза печени. Принцип эластографии заключается в передаче акустических волн через паренхиму печени. Скорость распространения волн в паренхиме отра-

жает степень жесткости или, иными словами, степень фиброза.

С помощью специального зонда Fibroscan (транзиторная эластография) может предоставить два параметра: степень стеатоза, измеренную с помощью контролируемого параметра затухания, и степень фиброза, отраженную измерением жесткости печени [18]. Объем печени, измеренный с помощью Fibroscan, в 100 раз больше, чем биопсийный образец, что позволяет получить более точную информацию о паренхиме печени.

Транзиторная эластография менее 10 кПа может исключить компенсированное прогрессирующее хроническое заболевание печени. Значения между 10 и 15 кПа предполагают наличие компенсированного прогрессирующего хронического заболевания печени. Значения выше 15 кПа ещё больше предполагают наличие компенсированного прогрессирующего хронического заболевания печени. У пациентов с хроническим заболеванием печени и измерением жесткости печени менее 10 кПа, измеренным с помощью транзиторной эластографии, трехлетний риск декомпенсации и смерти, связанной с печенью, является незначительным (<1%). При измерении жесткости печени 10, 15, 20 и 25 кПа указывается на наличие риска прогрессирования декомпенсации и смерти, связанной с хроническим заболеванием печени, независимо от этиологии (таблица) [9].

Таблица

Параметры Fibroscan, используемые для определения степени стеатоза и фиброза, отраженные измерением жесткости печени

Измерение жесткости печени, кПа	Декомпенсация и смерть, связанная с печенью
≤5	Исключить компенсированное хроническое заболевание печени
10-15	+ Тромбоциты ≥150 тыс. → исключить клинически значимая портальная гипертензия (избегать эндоскопии)
15-20	+ Тромбоциты ≥150 тыс. → предположить компенсированное хроническое заболевание печени (избегать эндоскопии)
20-25	Высокая вероятность компенсированное хроническое заболевание печени
≥25	Клинически значимая портальная гипертензия

Определение индекса жировой печени при ультразвуковом исследовании (US-FLI) был предложен S. Ballestri и соавт. [4] в 2012 г. Диагностика жировой печени основывалась на нескольких ультразвуковых параметрах, включая наличие контраста печень-почка, который оценивается как легкий/умеренный (оценка 2) и тяжелый (оценка 3). Дополнительные критерии включают наличие (оценка 1 за каждый) или отсутствие (оценка 0 за каждый) заднего ослабления ультразвукового луча, размытость сосудов, трудности визуализации стенки желчного пузыря, трудности визуализации диафрагмы и зоны фокального освобождения. Счет US-FLI варьирует от 2 до 8. US-FLI равный или более 2 показал хорошую диагностическую эффективность для выявления минимального количества стеатоза в 10% на гистологии с высокой чувствительностью (90,1%) и специфично-

стью (90%). Исследование, проведенное позже Xavier и соавт., продемонстрировало значительное превосходство US-FLI в определении различных степеней стеатоза по сравнению с FLI [1].

В связи увеличением заболеваемости и смертности от НАЖБП, и учитывая его широкую распространенность, все усилия направлены на выявление пациентов с риском прогрессирования заболевания для раннего вмешательства и предотвращения развития цирроза. Были разработаны несколько алгоритмов для скрининга пациентов с НАЖБП, каждый из которых основан на различных параметрах (рисунок). Рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени/-диабета/-ожирения (EASL-EASD-EASO) используют тесты NFS и FIB-4, в то время как немецкие национальные рекомендации рекомендуют измерение жесткости печени для управления пациентами с НАЖБП [2].



Рисунок. Управление рисками НАЖБП. Основано на данных Raniella и соавт. (2016).

Нарушение метаболизма аминокислот при НАЖБП, связанное с инсулинорезистентностью, приводит к повышению концентраций незаменимых аминокислот натошак, как это наблюдается также при ожирении. У пациентов с хроническими заболеваниями печени часто наблюдается снижение уровня фенилаланина и его метаболита тирозина, тогда как уровни разветвленных аминокислот, особенно лейцина, изолейцина, валина и глутамата-глутамина, повышаются, в основном из-за инсулинорезистентности. Однако по мере прогрессирования заболевания печени часто наблюдается обратная картина: высокие уровни аминокислот и снижение разветвленных аминокислот, особенно у пациентов с хронической печеночной недостаточностью. Кроме того, снижение уровня глутатиона в печени и повышение уровня метионина связано с повреждением печени и прогрессированием НАЖБП в НАСГ [3].

Еще одно важное наблюдение связано с изменениями в липидном метаболизме. НАСГ тесно ассоциирован с изменениями в циркуляции жирных кислот и неповрежденных липидах, таких как триглицериды и фосфолипиды, что частично объясняется изменениями в *de novo* липогенезе, скорости липолиза и метаболизме ЛПОНП. Повышение потока жирных кислот в периферии и триглицеридов, содержащих жирные кислоты с низким числом углеродов и двойными связями, а также снижение уровней триглицеридов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, включая ω -3 и ω -6 жирные кислоты, было отмечено при НАЖБП. Интересно, что этот паттерн изменений в триглицеридах также наблюдался при метаболических расстройствах, особенно связанных с инсулинорезистентностью. Более того, не-

сколько исследований показали увеличение общего уровня желчных кислот как в печени, так и в плазме пациентов с НАСГ. В частности, было замечено значительное увеличение концентрации желчных кислот в плазме натошак, включая гликохолевую, таурохолевую и таурохоленодезоксихолевую кислоты, у пациентов с НАСГ [2].

Чтобы получить надежные метаболические сигнатуры НАЖБП-НАСГ, необходимо будет консолидировать и валидировать полученные биомаркеры. Предпринимаемые по улучшению рабочих процессов метабомики и липидомики усилия должны повысить нашу способность эффективно соединять этапы открытия биомаркеров, валидации исследований и их трансляции в клинику. Другой областью, которая может привести к значительному прогрессу в биомаркерах НАСГ, является исследование мультимных биомаркеров.

Микробиом кишечника также является богатым источником циркулирующих метаболитов-биомаркеров. Применение метаболического моделирования на геномном уровне на данных метагеномики из образцов стула может предсказать, какие метаболиты производятся при конкретных заболеваниях или физиологических условиях. Такие прогнозы могут быть подтверждены метабомикой стула и сыворотки. Добавление различных слоев комплексных биологических данных, таким образом, скорее всего, приведет к улучшению как чувствительности, так и специфичности биомаркеров НАЖБП-НАСГ [11].

Инсулинорезистентность является самым ранним обнаруживаемым дефектом в метаболической цепи, ведущей к развитию диабета 2-го типа. Нарушение гомеостаза глюкозы связано с ожирени-

ем. Эта ситуация увеличивает уровень свободных жирных кислот в плазме и эктопических липидов, которые связаны с периферической и печеночной инсулинорезистентностью. Разветвленные аминокислоты являются важными питательными сигналами, влияющими на метаболизм. Повышенные уровни разветвленных аминокислот в плазме связаны с высоким риском развития метаболического синдрома и инсулинорезистентности. Значительное снижение регуляции генов, связанных с катаболизмом разветвленных аминокислот и митохондриальным энергетическим метаболизмом, увеличивает экспрессию генов, связанных с воспалением. Разветвленные аминокислоты и выявление транскриптов этих генов с помощью микроматричного анализа в будущем могут стать инструментами для идентификации НАЖБП.

Скор FAST (FibroScan-AST) предоставляет эффективный способ неинвазивного выявления пациентов с риском прогрессирующего НАСГ для клинических испытаний или лечения, когда они станут доступны, тем самым уменьшая необходимость в биопсии печени у пациентов, у которых маловероятно наличие значительного заболевания. Производительность скоринга FAST хороша во всех валидационных когортах. Значение AUROC варьировало от 0,74 до 0,95, при этом положительная прогностическая ценность достигала 0,85, а отрицательная прогностическая ценность варьировала от 0,73 до 1 при использовании подхода с двойными пороговыми значениями, полученными в деривационной когорте.

Заключение

НАЖБП является многосистемным заболеванием с растущей распространенностью. Ранняя диагностика в значительной степени способствует стратификации риска и управлению заболеванием, предотвращая его осложнения. Было проведено

множество исследований для разработки и улучшения неинвазивных тестов, которые могут заменить биопсии печени и направить управление пациентами с НАЖБП. Комбинирование нескольких тестов и оценочных шкал и создание таблиц для стратификации риска и управления помогает врачу в управлении такими пациентами и их направлении в специализированные центры.

Однако необходимо провести больше исследований для сравнения лучших комбинаций тестов, чтобы повысить чувствительность диагностики.

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции

РОЛЬ НЕИНВАЗИВНЫХ ТЕСТОВ И БИОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Гадаев А.Г., Рахимова М.Э., Умаров З.А.

Патофизиология неалкогольной жировой болезни печени сложна и включает множество механизмов, среди которых ключевыми факторами являются метаболический синдром и инсулинорезистентность. Ранняя диагностика неалкогольной жировой болезни печени важна для предотвращения её прогрессирования до неалкогольного стеатогепатита, который может развиться до цирроза, что приводит к таким осложнениям, как портальная гипертензия, асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен и энцефалопатия. Выявление пациентов со значительным фиброзом имеет решающее значение для назначения целевой терапии для предотвращения прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, рак печени, метаболический синдром, биомаркеры.

