

Н.В. Динник

Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ: МОЖЛИВОСТІ НЕІНВАЗИВНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Резюме

У статті узагальнено дані про особливості діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Діагноз НАЖХП можна встановити за допомогою інструментальних методів дослідження та біопсії печінки з гістологічним підтвердженням. Також існують неінвазивні біомаркери фіброзу. У статті представлено результати вивчення чутливості та специфічності різних неінвазивних методів стеатозу та фіброзу печінки в різних когортах пацієнтів.

Ключові слова

Неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, неінвазивні біомаркери стеатозу та фіброзу печінки.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є одним із найпоширеніших хронічних захворювань печінки. Дане захворювання асоціюється з ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу та метаболічним синдромом. Діагноз НАЖХП та неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) часто встановлюється вперше на основі виявлення підвищених показників аланінамінотрансферази (АлАТ) та глутаматтранспептидази (ГГТП). За допомогою ультразвукового моніторингу можна припустити наявність жирової інфільтрації печінки, однак диференціація між НАЖХП та НАСГ вимагає біопсії та гістологічної верифікації діагнозу. Дана диференціація важлива у зв'язку з більш високим ризиком розвитку фіброзу та цирозу печінки при НАСГ, ніж при НАЖХП.

Поширеність. У промислово розвинених країнах на НАЖХП страждає від 20 до 40% населення, а серед захворювань печінки НАЖХП посідає провідне місце, причому є більш поширеною серед пацієнтів із супутніми ожирінням та діабетом. Приблизно у 10-20% хворих на НАЖХП виявляють ознаки НАСГ. Поширеність НАСГ у західноєвропейських країнах становить 2-6%, тоді як у США — 5-6% загальної чисельності населення. За певними припущеннями, НАСГ є причиною 50% криптогенного цирозу печінки. НАЖХП може прогресувати до НАСГ із наступним розвитком фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. Термін «НАСГ» вперше було введено в 1980 р. в історіях хвороб 20 пацієнтів клініки Мейо з досі безіменним захворюванням. Хворі мали ознаки гепатомегалії, підвищення рівня трансаміназ, гістологічно підтвердженої жирової дистрофії печінки, вогнище-

вого гепатиту, фіброзу та імітації алкогольного гепатиту за відсутності споживання алкоголю — при цьому у більшості пацієнтів було ожиріння та цукровий діабет.

Верифікація. Діагноз НАЖХП вимагає встановлення стеатозу печінки — за допомогою УЗД-картини чи гістології за відсутності причин для вторинного печінкового накопичення жиру, таких як зловживання алкоголем, застосування стеатогенних ліків або наявність спадкових захворювань (табл. 1). У більшості хворих НАЖХП пов'язана з метаболічними чинниками ризику, якими можуть бути ожиріння, цукровий діабет та дисліпідемія. НАЖХП гістологічно поділяється на неалкогольну жирову дистрофію печінки (стеатоз печінки) та неалкогольний стеатогепатит (табл. 2). Неалкогольна жирова дистрофія печінки верифікується як наявність стеатозу печінки без ознак гепатоцелюлярного пошкодження та балонної дистрофії гепатоцитів. НАСГ верифікується за на-

Таблиця 1. Поширені причини вторинного стеатозу печінки

Макровезикулярний стеатоз	Мікровезикулярний стеатоз
Зловживання алкоголем	Синдром Рея
Лікарські засоби: аміодарон, метотрексат, тамоксифен, кортикостероїди	Лікарські засоби: вальпроат, антиретровірусні препарати
Вірусний гепатит С (переважно 2, 3-й генотип)	Гостра жирова хвороба печінки у вагітних
Хвороба Вільсона	HELLP-синдром
Ліподистрофія	Вроджені дефекти метаболізму:
Голодування	- недостатність лецитин-холестеринацилтрансферази (LCAT-недостатність);
Парентеральне харчування	- хвороба накопичення естерів холестерину та триацилгліцеринів;
Абеталіпопротеїнемія	- хвороба Вольмана.

© Н.В. Динник

Таблиця 2. Гістологічна верифікація НАСГ (E. Brunt, 2002)

Градация ступеня	Стеатоз	Балонна дистрофія	Ступінь запалення
I (м'який НАСГ)	<33-66%; великокрапельний	мінімальна, у третій зоні ацинуса	лобулярне — розсіяна або мінімальна інфільтрація паличко-ядерними лейкоцитами (ПЯЛ) та мононуклеарами; портальне — немає або мінімальне
II (помірний НАСГ)	>33-66%; велико- і дрібно-крапельний	помірна, у третій зоні ацинуса	лобулярне — помірна інфільтрація ПЯЛ і мононуклеарами*; портальне — немає або м'яке/помірне
III (тяжкий НАСГ)	>66% (третя зона або панацинарно); велико- і дрібно-крапельний	домінує у третій зоні ацинуса, панацинарно	лобулярне — виражена інфільтрація ПЯЛ і мононуклеарами**; портальне — м'яке/помірне

Примітки. * — Може бути без поєднання з балонною дистрофією гепатоцитів і/або перицелюлярним фіброзом. ** — Максимальне у третій зоні ацинуса, з балонною дистрофією і перисинусоїдальним фіброзом.

явності печінкового стеатозу та запалення з пошкодженням клітин печінки з або без наявності супутнього фіброзу печінки.

Демографія, епідеміологія та чинники ризику. У США НАЖХП діагностують у 3-5 разів частіше в чоловіків, ніж у жінок. Такі статеві відмінності можуть бути частково пов'язані з тим, що чоловіки мають вищий індекс маси тіла (ІМТ) і що деякі пацієнти чоловічої статі з НАЖХП вживають більше алкоголю, ніж зазначають. Поширеність НАЖХП у США особливо висока серед людей іспаномовних (28%) або азіатського походження (20-30%). У зв'язку з різким збільшенням поширеності ожиріння серед жителів США і багатьох інших промислово розвинених країн спостерігається також різке збільшення поширеності НАЖХП і НАСГ [1, 4]. У США майже у 50% дітей з ожирінням відзначається НАЖХП. У багатьох країнах понад 80% пацієнтів із НАЖХП мають підвищений ІМТ і 30-40% страждають на ожиріння, близько 50% мають ознаки резистентності до інсуліну, 20-30% — цукровий діабет 2-го типу, 80% — гіперліпідемію, 30-60% — артеріальну гіпертензію. Відповідно існує сильний зв'язок між НАЖХП, НАСГ і метаболічним синдромом [4, 6]. За статистику порівняно з пацієнтами з НАЖХП хворі на НАСГ старші, огрядніші, частіше мають високий титр сироваткових печінкових ферментів, цукровий діабет і метаболічний синдром.

Дослідження в Італії та Японії показали, що переважання НАЖХП у загальній популяції коливається від 3 до 58% (у середньому — 23%). Висока варіабельність статистичних даних можлива через соціально-економічну відмінність вивчених популяцій та різницю збору статистичних даних. При гістологічній верифікації у потенційних донорів печінки поширеність НАЖХП відповідає 20-51% [12, 13].

У Dallas Heart Study за допомогою магнітно-резонансної спектроскопії з'ясували, що поширеність

НАЖХП у загальній популяції становить 31% [15]. Захворюваність на НАЖХП на основі дослідження амінотрансфераз без сонографічного чи гістологічного підтвердження коливається між 7 та 11%, проте амінотрансферази можуть відповідати нормальним значенням у хворих на НАЖХП [4].

Патогенез. Ступінь жирової інфільтрації при НАЖХП оцінюється відповідно до відсотка гепатоцитів із жировими відкладеннями: при легкому ступені НАЖХП уражається менше 30% гепатоцитів, при помірному — до 60%, а за важкого ступеня НАЖХП — понад 60%. У разі усунення причини можливий регрес НАЖХП. НАСГ часто пов'язаний з інсуліновою резистентністю, збільшенням титрів лептину, адипонектину, чинником некрозу пухлини та деяких інтерлейкінів. Збільшення кількості вільних жирних кислот від вісцерального жиру в печінці сприяє порушенню внутрішньоклітинного метаболізму ліпідів. Інсулінова резистентність та збільшення вільних жирних кислот може спричинити мітохондріальне окислення жирних кислот, що, у свою чергу, призводить до утворення вільних радикалів у гепатоцитах. Таким чином, розвиток НАСГ обумовлений двома механізмами токсичних «ударів»: перший механізм полягає в накопиченні тригліцеридів у печінці при інсуліновій резистентності, а другий — в утворенні вільних радикалів із подальшим вивільненням медіаторів та цитокінів. У двох рандомізованих клінічних дослідженнях інсулінорезистентність була тісно пов'язана з НАЖХП. Етап перетворення НАЖХП у НАСГ залишається погано вивченим попри дану теорію подвійних ударів. Генетичні чинники (аналогічні тим, що відповідають за розвиток метаболічного синдрому), а також екзогенні чинники (вживання наркотиків, алкоголю та інших токсинів) можуть призводити до прогресування НАЖХП у НАСГ. Також патогенез НАСГ пов'язаний із розвитком окислювального стресу. Крім того, мікрофлора кишечника, яку наразі також називають кишкова мікробіота, бере участь у патогенезі НАЖХП, а також ожиріння та метаболічного синдрому. Всі продукти метаболізму, що генеруються кишковою мікробіотою, спочатку надходять у печінку. Дослідження зі стерильними мишами показали: щеплення мікрофлори від мишей із жировою дистрофією печінки та ожирінням призводять до розвитку фенотипового ожиріння та жирової дистрофії печінки. Подібні ефекти виникають, коли такі миші харчуються висококалорійною їжею або коли їхній кишківник засівають мікрофлорою людей з ожирінням. Наразі є дуже актуальними дослідження з вивчення впливу мікробіоти у тварин і людей з ожирінням та без нього [2, 6].

Діагностичні можливості верифікації стеатозу та фіброзу у пацієнтів із НАЖХП. Золотим стандартом для діагностики НАЖХП є біопсія печінки. Це єдиний спосіб безпосередньої верифікації наявного НАСГ та фіброзу печінки.

Проте біопсія печінки має недоліки, оскільки вона є інвазивною процедурою, часто асоціюється з ризиком появи ускладнень [15]. Також існують похибки у відборі проб для гістологічної верифікації та суб'єктивність патолога, що призводять до помилкового діагнозу в дуже значній кількості випадків [16]. Крім того, при НАЖХП стеатоз і фіброз печінки не розподіляється рівномірно. Саме тому існує багато різноманітних неінвазивних методів, які спрямовані на верифікацію НАЖХП, оцінку ступеня стеатозу печінки, прогнозування розвитку НАСГ та фіброзу печінки. У даній статті наведені таблиці диференціювання неінвазивних методів діагностики стеатозу та фіброзу печінки при НАЖХП.

Надійність і значущість діагностичних тестів залежать від перебігу захворювання та характеристик популяції, де вони застосовуються. Достовірний скринінг-тест повинен мати високу чутливість (Se), тоді як діагностичний тест, який не лише верифікує, а й допомагає обрати подальшу тактику для пацієнта, повинен володіти також високою специфічністю (Sp). Найзагальнішим підходом до оцінки діагностичного тесту був аналіз кривої робочої характеристики одержувача (ROC) та площі під ROC (AUROC), за допомогою яких можливо оцінити імовірність розрізнення істиннопозитивного тесту (Se) проти знаходження хибнопозитивних результатів. Коли AUROC вище за 0,8, це свідчить про високу точність. Чутливість та специфічність інваріантні для діагностичних тестів, вони можуть залежати від характеристик популяції (такі як вік, стать і тяжкість захворювання). Таким чином, порівняння AUROC різних тестів у різних дослідженнях із різними групами популяцій та статистичної обробки не є точним [16].

Кілька діагностичних панелей були запропоновані для верифікації, кількісної оцінки ступеня та прогнозування стеатозу печінки (табл. 3). Steatotest включає в себе 12 змінних у закритій формулі, яка містить α_2 -макроглобулін, гаптоглобін, аполіпопротеїн A1 [23]. У дослідженні французьких вчених на когорті понад 700 пацієнтів даний тест показав достатню точність — 0,79 AUROC для помірно-важкого стеатозу, достатню негативну прогностичну цінність (NPV) — 93%, але незначну позитивну прогностичну цінність (PPV) — 63%. Інша французька група вчених отримала подібні результати у 288 пацієнтів з ожирінням [19]. Учені під керівництвом професора Poynard здійснили метааналіз у пацієнтів з ожирінням та зробили ідентичні висновки [23].

Bedogni та співавт. вперше запропонували формулу розрахунку Fatty liver index (FLI) у 2006 році як алгоритм у дослідженні Dionysos Nutrition & Liver Study [22]. Індекс варіює від 0 до 100 і розраховується через формулу, до якої входять значення ІМТ, окружності талії, тригліцериди і ГГТП. Використання даного індексу в декількох популяційних дослідженнях показало достатню точність у виявленні НАЖХП. Основним показанням до його застосування є епідеміологічні дослідження, спроба уникнути ультразвукової верифікації. Дослідження Cremona на популяції 2075 осіб середнього віку при спостереженні протягом 15 років показали, що FLI незалежно асоціюється з загальною, серцево-судинною та онкологічною смертністю [15, 16].

Та сама група також запропонувала параметр накопичення ліпідів (LAP), що включає в себе стать, окружність талії та рівень тригліцеридів [22].

Таблиця 3. Комплексні шкали для верифікації рівня стеатозу печінки [16]

Автор	Назва шкали	Кількість	Формула	Результати	Валідація
Poynard та співавт., 2005	Steatotest	310 — дослідна група, 434 — 3 валідизовані групи	Закрита формула, що містить: альфа-2-макроглобуліни, гаптоглобін, аполіпопротеїн A1, загальний білірубін, ГГТП, глюкозу, тригліцериди, холестерол, АлАТ, вік, стать, ІМТ	AUROC — 0,79 (стеатоз — 33%); чутливість — 90%; специфічність — 70%	У інших французьких когортах (сумарно — 494 пацієнти) — подібні результати
Bedogni G. та співавт., 2006	Fatty liver index	216 — дослідна група, 280 — контрольна група	$(e^{0,953 \cdot \log_e(\text{тригліцериди})} + 0,139 \cdot \text{ІМТ} + 0,718 \cdot \log_e(\text{ГГТП}) + 0,053 \cdot \text{обхват талії} - 15,45) / (1 + e^{0,953 \cdot \log_e(\text{тригліцериди})} + 0,139 \cdot \text{ІМТ} + 0,718 \cdot \log_e(\text{ГГТП}) + 0,053 \cdot \text{обхват талії} - 15,745)) \cdot 100$	AUROC — 0,84 (стеатоз за допомогою УЗД); чутливість — 87%; специфічність — 86	Широко використовується в епідеміологічних дослідженнях
Kotronen A. та співавт., 2009	NAFLD Liver Fat Score	313 — досліджувана група, 157 — валідизована група	$-1,675 + 0,037 \cdot \text{вік (роки)} + 0,094 \cdot \text{ІМТ (кг/м}^2) + 1,13 \cdot \text{предіабет/діабет (так = 1, ні = 0)} + 0,99 \cdot \text{АсАТ/АлАТ співвідношення} - 0,013 \cdot \text{тромбоцити (} \times 10^9/\text{л)} - 0,66 \cdot \text{альбумін (г/дл)}$	AUROC — 0,87; чутливість — 95%; специфічність — 95	Група дослідників із Нідерландів підтвердила дані результати
Bedogni G. та співавт., 2010	Lipid Accumulation Product (LAP)	588 досліджуваних	(обхват талії (см) -65) × тригліцериди (ммоль/л) у чоловіків, (обхват талії (см) -58) × тригліцериди (ммоль/л) у жінок	OR для стеатозу — 4,28	
Ballestri S. та співавт., 2012	Ультразвукова діагностика жирової хвороби печінки (US-FLI)	53 пацієнти	Посилена ехогенність печінки порівняно з ниркою, інтенсивність якої при контрастуванні може бути поділена як середня (2 бали) та сильна (3 бали). Один додатковий параметр	Шкала ≥ 2 — помірна НАЖХП. Оцінка ≥ 4 — прогнозує НАСГ: AUROC — 0,79; специфічність — 94%; чутливість — 46%.	

Таблиця 4. Валідизовані тести для виявлення фіброзу при НАЖХП, що ґрунтуються на рутинних клінічних та біохімічних аналізах

Тест	Параметри	AUROC	Cut-offs	Чутливість	Специфічність
NFS	Наявність діабету, АсАТ/АлАТ, вік, ІМТ, тромбоцити, альбумін	0,82-0,88	<-1,455 >0,676	77% 43%	71% 96%
FIB-4	АлАТ, АсАТ, тромбоцити, вік	0,80	<1,30 >2,67	74% 33%	71% 98%
BARD	ІМТ, АсАТ/АлАТ, діабет	0,81	2	-	-
APRI	АсАТ, тромбоцити	0,82	1,0	67%	81%
NAFLD Fibrometer	Глюкоза, АлАТ, АсАТ, вага, вік, тромбоцити, феритин	0,93-0,94		78%	96%
Fibrotest	Вік, стать, білірубін, ГГТП, аполіпопротеїн А1, гаптоглобін, α_2 -макроглобулін	0,81-0,92	>0,30 >0,70	92% 25%	71% 97%

Нещодавно висвітлено результати дослідження NAFLD Liver Fat Score на фінській популяції з 95-відсотковою чутливістю та специфічністю. Як золотий стандарт була обрана магнітно-резонансна спектроскопія. Для розрахунку формули потрібні такі параметри: наявність метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу, інсулін натще, співвідношення АсАТ до АлАТ. Група з Нідерландів підтвердила дані результати [27]. Цей тест можна застосовувати для оцінки стеатозу, не вдаючись до радіологічних методів.

Неінвазивні клініко-лабораторні тести для виявлення фіброзу при НАЖХП представлені в табл. 4.

Одними з найкращих тестів для діагностики стеатозу печінки залишаються інструментальні. Метод ультразвукової діагностики (УЗД) є доступним методом, який застосовується в клінічних умовах. Він недорогий, широкодоступний і має 60-94% чутливості та 66-97% специфічності для стеатозу печінки [28]. Проте точність УЗД знижується суттєво для верифікації м'яких форм стеатозу. Під час дослідження 100 живих донорів для трансплантації печінки за допомогою УЗД не змогли виявити стеатоз печінки в разі ураження менше ніж 10% гепатоцитів, виявлено лише 55 і 72% пацієнтів зі ступенем стеатозу 10-19% і 20-29% відповідно. Оскільки якісна ультразвукова верифікація стеатозу суб'єктивна, постійно вивчаються шляхи кількісної оцінки стеатозу печінки. Дослідження гепаторенального індексу встановили 91% чутливості та 84% специфічності для печінкового стеатозу. Також була запропонована напівкількісна оцінка стеатозу — ультразвуковий індикатор жирової печінки (US FLI). Це вимагає наявності посиленої ехогенності печінки порівняно з ниркою серед інших параметрів. Проте УЗД має ряд обмежень: неточність у встановленні стеатозу помірного ступеня, має лише до 67% PPV, операторзалежний метод, суттєве зниження чутливості нижче 50% та специфічності нижче 75% при морбідному ожирінні. Крім того, на оцінку рівня стеатозу можуть хибно впливати на-

явність фіброзу, некрозу, набряку й екстрапечінкової жирової тканини. У нормі печінкові вени при доплерівському дослідженні мають трифазний сигнал, тоді як при НАЖХП він змінюється на двофазний або монофазний, імовірно, через стиснення печінкових вен збільшеними гепатоцитами [16, 28].

Комп'ютерна томографія (КТ) має аналогічну УЗД-точність, але є більш точним методом

у разі вогнищевого стеатозу, володіє 100% специфічністю та низьким рівнем чутливості. КТ має кілька обмежень, що робить її клінічно неприйнятною для скринінгу стеатозу: піддає пацієнтів радіаційному впливу, інші дифузні захворювання печінки можуть призвести до помилкового діагнозу стеатозу.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) перевершує ультразвукову діагностику у виявленні і кількісній ідентифікації навіть незначної жирової інфільтрації, у змозі виявити до 3% стеатозу з AUROC 0,95-0,97, чутливістю 92-100% і 92-97% специфічністю. Висвітлені думки, що магнітно-резонансна спектроскопія (МРС) може бути новим золотим стандартом якісної та кількісної верифікації печінкового стеатозу без біопсії печінки, проте даний метод достатньо дорогий та малодоступний. Точність МРТ знижується за наявності суттєвого фіброзу.

Контрольований параметр загасання (CAP), який можна оцінити за допомогою апарата FibroScan, дозволяє більш точно кількісно оцінити рівень стеатозу печінки [15]. Сассо та співавт. ретроспективно оцінили CAP у 115 пацієнтів, показуючи AUROCs 0,91 і 0,95 для стеатозу вище ніж 10 і 33% відповідно і достатню точність у класифікації стеатозу. CAP вирізняється більшою точністю, ніж Steatotest, FLI або Hepatic Steatosis Index.

У цілому в клінічній практиці найкращий спосіб оцінити стеатоз — ультразвуковий метод діагностики, хоча його точність надзвичайно зменшується при помірному стеатозі. На відміну від ультразвукового методу МРС є дуже точною навіть для мінімального стеатозу і може бути навіть більш надійною, ніж біопсія печінки, однак висока вартість обмежує її використання, будучи цінним інструментом для дослідження. FLI використовує рутинні клінічні параметри і може бути дуже корисним у великомасштабних епідеміологічних дослідженнях, оскільки дозволяє уникнути радіологічного впливу і є широкодоступним [16].

Список використаної літератури

1. Adams L.A. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study [Text] / L.A. Adams, J.F. Lymp, S.J. Sauver // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 129. — P. 113-121.
2. An obesity associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest [Text] / P.J. Turnbaugh, R.E. Ley, M.A. Mahowald [et al.] // *Nature*. — 2006. — Vol. 444. — P. 1027-1031.
3. Antioxidant supplements for nonalcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis [Text] / F. Lirussi, L. Azzalini, S. Orando [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — Vol. 24. — CD004996.
4. Bahcecioglu I.H. Demographic and clinicopathological characteristics of nonalcoholic fatty liver disease in the east-southeastern Anatolia regions in Turkey [Text] / I.H. Bahcecioglu, M. Koruk, O. Yilmaz // *Med. Princ. Pract.* — 2006. — Vol. 15. — P. 62-68.
5. Barchetta I. Liver vitamin D3 receptor, CYP2R1, and CYP27A1 expression: relationship with liver histology and vitamin D3 levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis or hepatitis C virus [Text] / I. Barchetta, S. Carotti, G. Labbadia // *Hepatology*. — 2012. — Vol. 56. — P. 2180-2187.
6. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications [Text] / K. Cusi // *Gastroenterology*. — 2012. — Vol. 142. — P. 711-725.
7. Day C.P. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis [Text] / C.P. Day // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 129. — P. 375-378.
8. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial [Text] / J.E. Lavine, J.B. Schwimmer, M.L. Van Natta [et al.] // *JAMA*. — 2011. — Vol. 305. — P. 1659-1668.
9. Furuya C.K. Jr. Effects of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: preliminary findings after 2 years [Text] / C.K. Furuya Jr., C.P. Oliveira, E.S. de Mello // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 22. — P. 510-514.
10. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease [Text] / A. Suzuki, P. Angulo, J. Lymp [et al.] // *Liver Int.* — 2005. — Vol. 25. — P. 779-786.
11. Inflammation-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity [Text] / J. Heno-Mejia, E. Elinav, C. Jin [et al.] // *Nature*. — 2012. — Vol. 482. — P. 179-185.
12. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents [Text] / J.B. Schwimmer, N. Mc Greal, R. Deutsch [et al.] // *Pediatrics*. — 2005. — Vol. 115. — P. 561-565.
13. Managing nonalcoholic fatty liver disease. Recommendations for family physicians [Text] / I. Grattagliano, P. Portincasa, V.O. Palmieri, G. Palasciano // *Can. Fam. Physician*. — 2007. — Vol. 53. — P. 857-863.
14. Mc Cullough A.J. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis [Text] / A.J. Mc Cullough // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 40. — P. 17-29.
15. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity [Text] / R. Gambino, M. Cassader, G. Pagano [et al.] // *Annals of Medicine*. — 2011. — Vol. 43. — P. 617-649.
16. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal [Text] / M. Machado, H. Cortez-Pinto // *J. Hepatol.* — 2013. — Vol. 58. — P. 1007-1019.
17. Obesity alters gut microbial ecology [Text] / R.E. Ley, F. Bäckhed, P. Turnbaugh [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2005. — Vol. 102. — P. 11070-11075.
18. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial [Text] / C.O. Zein, L.M. Yerian, P. Gogate [et al.] // *Hepatology*. — 2011. — Vol. 54. — P. 1610-1619.
19. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis [Text] / A.J. Sanyal, N. Chalasani, K.V. Kowdley [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362. — P. 1675-1685.
20. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease [Text] / S.R. Weston, W. Leyden, R. Murphy [et al.] // *Hepatology*. — 2005. — Vol. 41. — P. 372-379.
21. Resolution of nonalcoholic steatohepatitis after gastric bypass surgery [Text] / X. Liu, A.J. Lazenby, R.H. Clements [et al.] // *Obes. Surg.* — 2007. — Vol. 17. — P. 486-492.
22. 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 [Text] / N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine [et al.] // *Gastroenterology*. — 2012. — Vol. 58. — P. 2005-2023.
23. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis [Text] / T. Poynard, V. Ratziu, S. Naveau [et al.] // *Comp. Hepatol.* — 2005. — Vol. 4. — ID 10.
24. The epidemiology and risk factors of NASH [Text] / A.J. McCullough, G.C. Farrell, J. George [et al.] // *Fatty liver disease: NASH and related disorders*. — Blackwell, 2005. — P. 23-37.
25. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies [Text] / L.A. Adams, S. Sanderson, K.D. Lindor, P. Angulo // *J. Hepatol.* — 2005. — Vol. 42. — P. 132-138.
26. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease [Text] / M. Hamaguchi, T. Kojima, N. Takeda [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 143. — P. 722-728.
27. Tuyama A.C. Non-alcoholic fatty liver disease [Text] / A.C. Tuyama, C.Y. Chang // *J. Diabetes*. — 2012. — Vol. 4. — P. 266-280.
28. Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD [Text] / S. Ballestri, A. Lonardo, D. Romagnoli [et al.] // *Liver Int.* — 2012. — Vol. 32. — P. 1242-1252.

Надійшла до редакції 02.09.2015

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: POSSIBILITIES FOR NONINVASIVE DIAGNOSIS

N. Dynnyk

Summary

The paper summarizes the data about the features of diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The diagnosis of NAFLD can be made through imaging studies or liver biopsy with histologic confirmation. Although there are several non-invasive methods and biomarkers of stage of liver steatosis and fibrosis. The article represents results of study of sensitivity and specificity of different non-invasive methods of hepatic steatosis and fibrosis in different cohorts of patients.

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