Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, медицина
Vìsnik Dnìpropetrovs'kogo unìversitetu. Serìâ Bìologìâ, medicina
Visnyk of Dnipropetrovsk University. Biology, medicine

Vìsn. Dnìpropetr. Unìv. Ser. Bìol. Med. 2016. 7(2), 83–89.

doi:10.15421/021615

ISSN 2310-4155 print
ISSN 2312-7295 online

www.medicine.dp.ua

УДК 616.36-003.826-07

Сучасна діагностика неалкогольної жирової хвороби печінки: неінвазивні методи дослідження

Н.М. Паліброда

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Наведено результати огляду літератури, присвяченої проблемі сучасної діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Біопсія печінки залишається «золотим стандартом» для виявлення та визначення стадії стеатогепатиту, дає змогу виключити інші ураження печінки, проте має численні недоліки, зокрема, ризик розвитку ускладнень (післяопераційного болю, кровотечі, бактеріємії, жовчного перитоніту, пневмо- або гемотораксу, підшкірної емфіземи, запалення в місці пункції), залежність від інтерпретації морфологом, відображення лише 1/50 000 органа. Недосконалість морфологічного дослідження печінки зумовила пошуки нових, неінвазивних діагностичних підходів, які дозволили б визначити групу ризику розвитку НАЖХП серед пацієнтів із метаболічними порушеннями, виявити хворих із поганим прогнозом, контролювати прогресування захворювання, ефективність лікування НАЖХП. Узагальнено сучасні клініко-лабораторні та інструментальні методи виявлення стеатозу, неалкогольного стеатогепатиту, зазначено їх чутливість і специфічність. З'ясовано, що хоч і лишається немало спірних питань щодо застосування неінвазивних методів для діагностики ступеня тяжкості НАЖХП, вони активно розробляються, досліджуються та впроваджуються у клінічну практику для рівноцінної заміни біопсії.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит; інструментальні методи дослідження; біомаркери стеатозу; фіброз печінки

Modern diagnostics of nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive research methods

N.M. Palibroda

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasingly recognized as the most common cause of chronic liver disease worldwide. NAFLD represents a wide spectrum of conditions, ranging from simple benign steatosis to nonalcoholic steatohepatitis, which sometimes progresses to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The pivotal issue in the management of patients with NAFLD is the diagnosis of steatohepatitis and fibrosis at an early stage. In this review we present recent data on nonalcoholic fatty liver disease evaluation. Although liver biopsy is regarded as the gold standard for assessment of hepatic steatosis and steatohepatitis, its use has several limitations, including the potential risk of sampling errors, intra- and interobserver variability, invasiveness and the stress it causes to patients, the high cost and the potential for complications. In this review a simple and reliable non-invasive alternative with indicated sensitivity and specificity is described. Non-invasive markers should aim ; in primary care settings, to identify the risk of developing NAFLD among individuals with increased metabolic risk; in secondary and tertiary care settings, to identify those with a worse prognosis, e.g. severe steatohepatitis; monitor disease progression; predict response to therapeutic interventions. Achieving these objectives could reduce the need for liver biopsy. Thus, according to the natural history of NAFLD, all patients with a low risk of developing advanced disease, eventually diagnosed by one of above non-invasive parameters, could be referred to primary care, whereas subjects at high risk of developing advanced disease should be sent to specialists for the evaluation of the degree of fibrosis and the choice of specific management. According to the Clinical Practice Guidelines for the management of NAFLD, ultrasound is the preferred first-line diagnostic procedure for imaging of NAFLD, as it provides additional diagnostic information. Whenever imaging tools are not available or feasible (e.g. large epidemiological studies), serum

Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, Чернівці, 58002, Україна
Bukovinian State Medical University, Theatralna Sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine
Tel.: +38-050-506-33-48. E-mail: nadya.palibroda@gmail.com

biomarkers and scores are an acceptable alternative for the diagnosis of steatosis. The combination of biomarkers/scores and transient elastography might confer additional diagnostic accuracy. At the same time, the identification of advanced fibrosis or cirrhosis by serum biomarkers/scores and/or elastography is less accurate and needs to be confirmed by liver biopsy, according to the clinical context. Although there are a range of controversial issues regarding the use of non-invasive methods for the assessment of NAFLD, these methods are being actively developed, researched and introduced into clinical practice as an equivalent and substitute for liver biopsy.

Keywords: nonalcoholic steatohepatitis; imaging modalities; biomarkers of liver steatosis; fibrosis

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) нині посідає перше місце серед найпоширеніших хронічних захворювань печінки, вражаючи 17–46% загальної світової популяції, найчастіше зумовлює хронічне безсимптомне підвищення активності печінкових ферментів у Сполучених Штатах і Європі (Vernon et al., 2011). НАЖХП включає в себе два різні за патоморфологічними ознаками та прогнозом стани: неалкогольний стеатоз печінки (NAFL – non-alcoholic fatty liver) та неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), який по суті є активною формою НАЖХП. Відокремлюють такі форми НАСГ: ранній НАСГ, коли фіброз відсутній або м'який (F_0–F_1), фіброз печінки (F_2–F_3), цироз (F_4) і гепатоцелюлярну карциному (ГЦК) (EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines, 2016). За різними даними, НАСГ розвивається у 10–40% пацієнтів із НАЖХП. У свою чергу, у 10–30% пацієнтів із НАСГ упродовж 10 років формується цироз печінки – визнаний чинник ризику розвитку гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). Є дані (Chalasani et al., 2012), що частота виникнення ГЦК у пацієнтів із цирозом на тлі НАСГ становить близько 2,6% щороку. Біопсія печінки залишається золотим стандартом для діагностики та визначення стадії НАСГ, наявності та вираженості фіброзу, дає змогу виключити інші ураження печінки. Серед недоліків морфологічного дослідження – ризик розвитку ускладнень (післяопераційного болю (0,056–0,083%), кровотечі (0,03–0,05%), бактеріємії (0,08%), жовчного перитоніту (0,03–0,22%), пневмо- або гемотораксу (0,08–0,28%), підшкірної емфіземи (0,014%), запалення в місці пункції), залежність від інтерпретації морфологом, відображення лише 1/50 000 органа (Kobyliak et al., 2015; Rinella et al., 2014). У фрагментах тканини, отриманої за допомогою лапароскопічної біопсії з лівої та правої частин печінки, різні стадії фіброзу виявляють у майже половині випадків (Regev et al., 2002).

Тому дедалі більший інтерес науковців і практичних лікарів викликають неінвазивні методи діагностики НАЖХП. Неінвазивні маркери повинні бути спрямовані на визначення в установах первинної медичної допомоги ризику розвитку НАЖХП у пацієнтів із метаболічними порушеннями, виявлення пацієнтів із поганим прогнозом (важкі форми НАСГ) на вторинній і третинній ланках, контроль прогресування захворювання, визначення ефективності лікування НАЖХП. Досягнення цієї мети може зменшити потребу у біопсії печінки (EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines, 2016).

Для постановки діагнозу НАЖХП потрібно виключити вторинні причини жирової інфільтрації печінки, у тому числі щоденне вживання алкоголю в дозах понад 30 г етанолу для чоловіків та 20 г для жінок. Необхідно встановити наявність власне стеатозу печінки, а також запалення та фіброзу (НАСГ).

Діагностика стеатозу печінки

Останніми роками запропоновано низку неінвазивних клініко-лабораторних тестів для виявлення стеатозу печінки. Зокрема, Steatotest (закрита формула), який враховує такі показники як α_2-макроглобуліни, гаптоглобін, аполіпопротеїн A_1, загальний білірубін, γ-глутамілтранспептидазу (ГГТП), глюкозу, тригліцериди, холестерол, аланінамінотрансферазу (АЛТ), вік, стать, індекс маси тіла (ІМТ). Чутливість тесту – 90%, специфічність – 70% (Poynard et al., 2012).

Запропонований у 2006 р. Fatty liver index (FLI, індекс жирової печінки) (Bedogni et al., 2006) показав достатню точність у виявленні НАЖХП та широко застосовується в епідеміологічних дослідженнях. FLI враховує чотири параметри (тригліцериди, ІМТ, ГГТП, обвід талії) та розраховується за формулою:

$$FLI = (e^{0{,}953*\log e\,(\text{тригліцериди}) + 0{,}139*\text{ІМТ} + 0{,}718*\log e\,(\text{ГГТП}) + 0{,}053*\text{Обвід талії} - 15{,}745}) / (1 + e^{0{,}953*\log e\,(\text{тригліцериди}) + 0{,}139*\text{ІМТ} + 0{,}718*\log e\,(\text{ГГТП}) + 0{,}053*\text{Обвід талії} - 15{,}745}) * 100.$$

Величина індексу коливається від 0 до 100. FLI < 30 виключає, а FLI ≥ 60 підтверджує наявність стеатозу. Чутливість методу – 87%, специфічність – 86%. Потенційне клінічне застосування FLI полягає у відборі пацієнтів для ультразвукового дослідження, ідентифікації пацієнтів для консультування стосовно зміни способу життя.

Kotronen et al. (2009) запропонували NAFLD Liver Fat Score тест, який було порівняно з результатами магнітно-резонансної спектроскопії. За результатами дослідження, яке включало 470 пацієнтів, чутливість і специфічність тесту становила 95%. Формула враховує наявність метаболічного синдрому, цукрового діабету другого типу, показник інсуліну натще, АСТ, АЛТ:

$$-2{,}89 + 1{,}18 * \text{МС (так = 1, ні = 0)} + 0{,}45 * \text{ЦД 2 (так = 1, ні = 0)} + + 0{,}15 * \text{Інсулін натще (од/л)} + 0{,}04 * \text{АСТ (МО/л)} - 0{,}94 * \text{АСТ/АЛТ}$$

За використання цієї моделі з пороговим значенням 0,640 для діагностики НАЖХП чутливість становить 86%, а специфічність 71%.

Іншою комплексною панеллю для діагностики НАЖХП на основі клініко-лабораторних показників із доведеною діагностичною ефективністю є індекс стеатозу печінки (Hepatic steatosis index – HSI):

$$HSI = 8 * \text{АЛТ/АСТ} + \text{ІМТ} + 2 \text{ (за наявного ЦД 2)} + 2 \text{ (жіноча стать)}.$$

За значень HSI < 30 можна виключити НАЖХП із чутливістю 93,1%, а за HSI > 36 у хворих констатують наявність жирового гепатозу зі специфічністю 93,1% (Lee et al., 2010).

Проте у діагностиці стеатозу печінки кращими методами залишаються інструментальні.

Ультразвукове дослідження (УЗД) печінки – найпоширеніший скринінговий метод візуалізації для діагностики НАЖХП. Порівняно з іншими, він широко доступний, зручний, безпечний та відносно недорогий. За даними різних авторів, чутливість і специфічність УЗД для виявлення стеатозу становить 60–94% та 84–95% відповідно (Kobylyak et al., 2015). І все ж, УЗД печінки має обмежену чутливість за вираженості стеатозу менше 20% (за даними біопсії) та у пацієнтів із високим ІМТ (>40 кг/м^2). УЗД корисне для діагностики стеатозу середнього та тяжкого ступеня, дає змогу отримати додаткову інформацію про стан гепатобіліарної системи, тому може виступати як діагностичний тест першої лінії.

Для збільшення інформативності УЗД діагностики стеатозу використовують індекс згасання та гепаторенальний індекс (ГРІ). В основі індексу згасання лежить ослаблення УЗ-сигналу в глибоко розташованих відділах органа внаслідок накопичення ліпідів у паренхімі печінки, а в основі ГРІ – збільшення ехогенності паренхіми печінки порівняно з кірковою речовиною нирки. За НАЖХП спостерігається збільшення еходенситометричних показників у 1,5–2,0 раза порівняно зі здоровими. Порівняно з рутинним УЗД у В-режимі чутливість і специфічність зазначених індексів складає понад 90%, їх цінність для діагностики неалкогольного стеатозу печінки надзвичайно висока (Kobylyak et al., 2012). Ballestri et al. (2012) запропонували критерії УЗ діагностики жирової хвороби печінки US-FLI: посилена ехогенність печінки порівняно з ниркою, інтенсивність якої можна оцінити як середню (2 бали) та сильну (3 бали), плюс один додатковий параметр (знижена звукопровідність, розмиття судин, утруднена візуалізація стінки жовчного міхура, утруднена візуалізація діафрагми, ділянки незміненої паренхіми). За наявності 2–3 балів – помірна НАЖХП, понад 4 бали – прогноз НАСГ (специфічність – 94%, чутливість – 46%).

Незважаючи на недоліки сонографічного дослідження, за браком кращого, цей метод все ж залишається методом першої лінії, обов'язковим інструментальним методом обстеження для діагностики НАЖХП в Україні (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 06.11.2014 р. № 826 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит»).

Комп'ютерна томографія (КТ) також має обмежену чутливість, якщо стеатоз помірний, цей метод дорогий, характеризується променевим навантаженням. Через ці обмеження КТ недоцільно використовувати для діагностики НАЖХП (Noureddin et al., 2013).

Для неінвазивної кількісної оцінки ступеня стеатозу печінки Sasso et al. (2012) (EchoSens, Франція) розробили новий метод – CAP (Controlled Attenuation Parameter), що ґрунтується на технології транзиторної еластографії (FibroScan®). Функція CAP – визначення величини згасання ультразвуку, що відповідає зменшенню амплітуди ультразвукових хвиль за їх розповсюдження через тканину печінки; вимірюється в децибелах на метр (дБ/м) та значно корелює зі ступенем стеатозу. Зокрема, Feng Shen et al. (2014) наводять такі дані: для S_0, S_1, S_2 та S_3 ступеней стеатозу характерні показники 211 (181–240), 270 (253–305), 330 (302–360) та 346 (313–363) дБ/м, відповідно. Порівнюючи з іншими результатами клінічних досліджень (Kumar et al., 2013; Masaki et al., 2013), автори вважають, що показники CAP можуть ідентифікувати НАЖХП (стеатоз >5% гепатоцитів), але менш ефективні в диференціації близьких стадій стеатозу, особливо вираженого та помірного. Причиною цього може бути те, що індекс маси тіла збільшується разом з умістом жиру в печінці, що впливає на результати дослідження.

Точна кількісна оцінка вмісту жиру у печінці можлива лише з використанням протонної магнітно-резонансної спектроскопії (^{1}H-MRS). Переваги методу – висока чутливість і специфічність за кількісної оцінки стеатозу, безпека для пацієнта. Недолік – висока вартість, що обмежує його використання у клінічних умовах (Idilman et al., 2016). Основний недолік методів візуалізації – їх нездатність диференціювати НАСГ від ізольованого стеатозу печінки.

Діагностика фіброзу печінки

Фіброз – найважливіший прогностичний фактор НАЖХП, оскільки корелює зі смертністю, спричиненою захворюванням печінки (Neuman et al., 2014). Саме тому науковці світу багато уваги приділяють вивченню неінвазивних методик діагностики фіброзу печінки з використанням як клініко-лабораторних, так і інструментальних методів досліджень. Декілька індексів для кількісної оцінки фіброзу у пацієнтів із НАЖХП, заснованих на простих клінічних або лабораторних показниках, запропоновані для використання в рутинній практиці.

Дослідження 2010 р. показало, що з використанням найпростішого із цих маркерів – співвідношення АСТ/АЛТ (< 0,8), щоб виключити виражений фіброз печінки, можна було уникнути біопсії печінки у 69% пацієнтів, а 93% випадків були правильно класифіковані (Botros and Sikaris, 2013).

Індекс APRI (Yilmaz et al., 2011) враховує рівень аспартатамінотрансферази (АСТ, од./л), кількість тромбоцитів у крові та обчислюється за формулою:

APRI = (АСТ пацієнта / верхня межа норми) / тромбоцити (×10^9/л) × 100.

Чутливість методу – 67%, специфічність – 81%.

Індекс NFS (NAFLD fibrosis score) (Angulo et al., 2007) дає змогу передбачити виникнення діабету. Його зростання чітко корелює зі смертністю. Цей тест дає змогу виявити виражений фіброз печінки (≥ F_3), його з упевненістю можна застосовувати для стратифікації ризику виникнення серйозного захворювання. Формула для розрахунку:

NFS = −1,675 + 0,037 × вік (роки) + 0,094 × ІМТ (кг/м^2) + 1,13 × порушена толерантність до глюкози або ЦД (так = 1, ні = 0) + 0,99 × АСТ/АЛТ − 0,013 × тромбоцити (×10^9/л) − 0,66 × альбумін (г/дл).

Прорахувати індекс для кожного конкретного хворого допоможе он-лайн калькулятор (http://nafldscore.com). Показник <–1,455 з 90% чутливістю і 60% специфічністю виключає виражений фіброз (F_0–F_2), а показник >0,676 з 67% чутливістю і 97% специфічністю вказує на наявність вираженого фіброзу (F_3–F_4).

Індекс BARD (McPherson et al., 2010) вираховують за сумою трьох змінних: ІМТ > 28 – 1 бал, АСТ/АЛТ > 0,8 –

2 бали, ЦД – 1 бал. Кількість балів 2–4 асоціюється з вираженим фіброзом.

Індекс FIB-4 враховує чотири показники: АЛТ, АСТ, тромбоцити крові та вік пацієнта. Формула для розрахунку:

$$FIB\text{-}4 = вік \times АСТ\ (од./л)/тромбоцити\ (\times 10^9/л) \times \sqrt{АЛТ\ (од./л)}.$$

Показник < 1,45 і > 3,25 дозволяє правильно ідентифікувати пацієнтів, які мають помірний (F_0–F_2) або значний (F_3–F_4) фіброз, відповідно. Індекс FIB-4 виявився співставним із результатами FibroTest (Sumida et al., 2012).

У дослідженні McPherson et al. (2013) порівняно оцінку ефективності цих простих неінвазивних тестів для діагностики фіброзу печінки у 305 хворих із НАЖХП, підтвердженою біопсією. Індекс FIB-4 найінформативніший як у пацієнтів із нормальним АЛТ (чутливість – 82%, специфічність – 77%, негативна прогностична цінність – 92%), так і за підвищеного рівня АЛТ (чутливість – 81%, специфічність – 72%, негативна прогностична цінність – 95%). Таким чином, FIB-4 може бути корисним інструментом для виявлення пацієнтів із НАЖХП на первинній ланці, для виключення наявності важкого фіброзу, що допоможе зменшити потребу у біопсії печінки.

Основна перевага використання будь-якої із цих простих систем оцінки – те, що вони отримані з доступних клінічних і лабораторних показників. Очевидно, що співвідношення АСТ/АЛТ та індекс BARD – найпростіші. Вони можуть бути легко обчислені, коли пацієнт обстежується в клініці. Оцінки FIB-4 і NFS вимагають більш складних обчислень. Упровадження цих тестів у повсякденну практику має бути відносно простим, не викличе надмірних витрат.

Для неінвазивної оцінки фіброзу печінки у пацієнтів із НАЖХП впроваджуються сучасні нструментальні методи досліджень.

Транзиторна еластографія (ТЕ) стала одним із провідних і визнаних інструментальних методів для оцінки фіброзу печінки в Європі. Новатором у вимірюванні жорсткості паренхіми печінки (ЖПП) став Fibroscan® (Echosence, Франція) (Sandrin et al., 2003). Розробники вперше показали тісну кореляцію між ЖПП і стадіями фіброзу печінки за шкалою METAVIR. Принцип методу ТЕ полягає в оцінюванні ЖПП за швидкістю поширення в ній хвилі пружного зсуву, породженої механічним поштовхом. Згідно з метааналізом, у хворих із хронічними гепатитами на стадії цирозу сумарна діагностична чутливість методу становить 87%, специфічність – 91% (Wong et al., 2010). Обмеження ТЕ рекомендовані при асциті (хвилі зсуву не поширюються в рідині), вузьких міжреберних проміжках (неможливо вставити зонд у міжребер'я), абдомінальному ожирінні. При вираженому абдомінальному ожирінні ймовірність технічної помилки збільшується в 9 разів, при ІМТ понад 40 кг/м^2 невдача під час проведення ТЕ зростає до 88%. Ключовим обмеженням ТЕ у клінічній практиці став високий рівень (20%) результатів, які не піддаються інтерпретації. Метод не дозволяє візуалізувати зону вивчення, що знижує вірогідність результатів у конкретного пацієнта (Dynnik et al., 2014).

Компресійна (статична) еластографія, інтегрована у вигляді модуля в ультразвукове (УЗ) обладнання високого рівня, використовує датчик-індуковані або власні (тобто дихальні або серцеві) зміщення в організмі, дає змогу отримувати зображення кольорового картування жорсткості на зрізі печінки. Оскільки сила деформації (stress) в цьому методі невідома, можлива лише якісна, відносна, але не кількісна оцінка жорсткості тканини (Dynnik et al., 2014).

Еластографія хвилі зсуву (ЕХЗ) у режимі реального часу – новий неінвазивний метод оцінювання фіброзу печінки, який ґрунтується на кількісному вимірі ЖПП. Фірма Supersonic Imaging запропонувала термін методу – Real-Time Shear Wave Elastography™ (SWE™) Imaging (Dynnik et al., 2014). Переваги ЕХЗ – те, що вона проводиться спільно з рутинним УЗ-дослідженням В-методом у реальному масштабі часу, що дозволяє здійснювати візуальну навігацію зони інтересу еластографії будь-яких сегментів печінки. ЕХЗ – двовимірна методика, яка надає інформацію із зони інтересу як у якісному вигляді (одновимірне кольорове картування за каліброваною шкалою), так і кількісному (значення жорсткості тканин у кПа каліброваної шкали) (Kobylyak et al., 2015). Діагностична доступність методу ЕХЗ для діагностики неалкогольного стеатозу печінки становить понад 90%; для виявлення стеатозу > 5% чутливість та специифічність методу становить 89,6% та 84,0%. Метод ЕХЗ у поєднанні з В-режимом і допплерографією в одному УЗ-приладі повинен стати рутинним для широкого застосування у визначенні стадії фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки (Bodnar et al., 2012).

Близька до ЕХЗ, але є однофокусним методом оцінювання ЖПП, технологія Acustic Radiation Forse Imaging (ARFI). Принцип методу ґрунтується на тому, що ультразвуковий датчик автоматично виробляє акустичний «поштовх», який генерує хвилі зсуву, що поширюються у тканині. Їх швидкість (м/с) відображається на екрані. Швидкість поширення зростає зі збільшенням тяжкості фіброзу (Friedrich-Rust et al., 2012).

Переваги зазначених методів оцінювання фіброзу печінки – їх неінвазивність, відносно невисока вартість, швидке отримання результатів. Недоліки, порівняно з біопсією печінки, – неможливість визначити причину захворювання (тільця Меллорі тощо), оцінити ступінь жирової дистрофії гепатоцитів, запальної інфільтрації.

Неінвазивні біомаркери в діагностиці НАЖХП

Клінічні, біохімічні та візуалізаційні методи дослідження не можуть з упевненістю розрізнити НАСГ від стеатозу печінки. У таких умовах корисні біомаркери. Поєднання еластографії та сироваткових біомаркерів більш інформативне для оцінювання наявності та вираженості фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП, ніж застосування цих методів поодинці (Petta et al., 2015).

Наявні клінічні та експериментальні дані свідчать про посилення процесів апоптозу гепатоцитів у пацієнтів із НАСГ. Апоптоз викликає запалення, що спричинює пошкодження тканин печінки та розвиток фіброзу. Цитокератин-18 (СК-18), що утворюється внаслідок загибелі клітин печінки (М65-фрагмент) або апоптозу (М30-фрагмент), вивчаються як маркери НАСГ (66% чутливість, 82% специфічність) (Machado et al., 2013). Wieckowska et al. (2006) зазначають, що концентрація фрагментів СК-18 більше ніж 395 од./л

може свідчити про наявність НАСГ. Специфічність і чутливість методу становить 99,9% і 85,7% відповідно. Низка досліджень показала, що CK-18 M30 не здатен виявити різницю між фіброзом першої та другої стадій, на відміну від CK-18 M65. У цілому, всі показники могли б ефективно використовуватися для розрізнення НАЖХП та НАСГ; проте тільки CK-18 M65 і CK-18 M65ED достовірно відрізняються за наявності НАЖХП та у здорових осіб контрольної групи (Joka et al., 2012). Дві моделі, що поєднують CK-18 і гіалуронову кислоту, CK-18 і розчинний Fas-ліганд, показали кращу прогностичну цінність для диференційної діагностики НАСГ та стеатозу печінки (Lebensztejn et al., 2011; Tamimi et al., 2011).

Чи інформативні функціональні проби печінки? Загалом, підвищені рівні АЛТ та АСТ відображають неспецифічні гепатоцелюлярні пошкодження (цитоліз) та свідчать про активність захворювання. За наявності НАЖХП/НАСГ, рівні амінотрансфераз можуть зростати у 2–4 рази, причому АЛТ більш суттєво, ніж АСТ, на відміну від алкогольного стеатогепатиту. У хворих із НАЖХП, як правило, коефіцієнт де Рітіса (АСТ/АЛТ) < 1. Рівні амінотрансфераз падають за умови зворотного розвитку жирової дистрофії печінки та активності запалення (Neuman et al., 2014).

Багато лікарів надмірно покладаються на рівень АЛТ як сурогатного маркера тяжкості захворювання. Однак цікавий той факт, що у пацієнтів із вираженим фіброзом рівні АЛТ значно нижчі, ніж у пацієнтів із відсутнім або м'яким фіброзом. Тож цей маркер не є інформативним у виявленні пацієнтів із прогресуючим захворюванням. Співвідношення АСТ/АЛТ > 1 – вірогідний показник вираженої стадії фіброзу, а АСТ/АЛТ > 1,16 із чутливістю 81,3% і специфічністю 55,3% вказує на ЦП, який протягом року може призвести до загибелі пацієнта (Kobylyak et al., 2015). За низької активності патологічного процесу або на пізніх стадіях захворювання функціональні печінкові тести можуть залишатись у межах норми або незначно зростати (McPherson et al., 2010).

Хронічна системна запальна відповідь низького ступеня, що спостерігається у пацієнтів із метаболічним синдромом, асоційована з розвитком НАЖХП. Основні адипокіни та цитокіни, які відіграють значну роль у розвитку НАЖХП, – адипонектин, лептин, резистин, туморнекротизуючий фактор-альфа (TNF-α), інтерлейкін (ІЛ-6) (Armutcu et al., 2013).

Адипонектин – протеїн, який синтезується жировою тканиною та відіграє важливу роль в обміні жирів та вуглеводів. Він негативно корелює з інсулінорезистентністю, цукровим діабетом другого типу, дисліпідемією. Гіпоадипонектинемія при НАЖХП – складова порушення обміну речовин, пов'язаного з метаболічним синдромом. Виявлено сильний негативний зворотний зв'язок між рівнем адипонектину та стеатозом печінки, а також з інсулінорезистентністю, рівнем інсуліну, глюкози, глікованого гемоглобіну та тригліцеридів у крові пацієнтів з ожирінням (Ozcelik et al., 2013). За даними нещодавного метааналізу (Polyzos et al., 2011), адипонектин – біомаркер прогресування НАЖХП у НАСГ (за рівня 29,16 мг/л). Низка інших досліджень (Finelli et al., 2013; Purmono et al., 2015) також вказує на те, що рівень адипонектину плазми достовірно нижчий у пацієнтів із НАСГ порівняно з НАЖХП без стеатогепатиту. Більше того, рівень адипонектину у хворих за наявності НАЖХП достовірно нижчий порівняно з іншими хронічними захворюваннями печінки (Balmer et al., 2010). Також виявлено зворотний кореляційний зв'язок рівня адипонектину з фіброзом печінки (Leite et al., 2013). Проте, зважаючи на значні відмінності у середніх показниках рівня адипонектину в різних дослідженнях, цей показник навряд чи буде корисний як єдиний біомаркер для діагностики НАЖХП/НАСГ. Його регулярний моніторинг може допомогти під час оцінювання прогресування або регресії НАСГ у кожного конкретного пацієнта.

Інший вагомий адипоцитокін, пов'язаний із НАЖХП, – лептин, який бере участь у регуляції споживання їжі, енергетичному балансі регуляції ваги тіла. Лептин синтезується диференційованими адипоцитами, проте також виявлений в інших тканинах, у тому числі скелетних м'язах, печінці та плаценті. Концентрація лептину у крові відображає загальний вміст жиру в організмі (Baratta, 2002). Комбінація субоптимальних рівнів адипонектину та підвищеного рівня лептину – предиктор розвитку НАСГ на ранніх стадіях (Zelber-Sagi et al., 2012), а прогресивне збільшення лептину та зменшення адипонектину корелює з вираженістю стеатозу печінки (Machado et al., 2015).

Роль адипонектину та лептину в розвитку НАЖХП та НАСГ потребує подальшого вивчення.

Грелін – пептид, який відіграє важливу роль в енергетичному балансі. Він в основному синтезується шлунком, що дає право вважати шлунок ендокринним органом. Проте невелика кількість греліну продукується в гіпоталамусі, гіпофізі, дванадцятипалій кишці, серці, плаценті та нирках. Грелін стимулює кортикотропну функцію та впливає на функціонування травного каналу, підшлункової залози, продукцію інсуліну, а також метаболізм глюкози та ліпідів. Грелін має адипогенні, кардіоваскулярні та антипроліферативні ефекти. Рівень греліну негативно корелює з резистентністю до інсуліну, гіперінсулінемією, а також підтримує механізм зворотного зв'язку, за допомогою якого регулюється маса тіла (Machado et al., 2015). Грелін можна розглядати як антагоніст лептину в регуляції споживання їжі й утилізації жиру.

Сироваткові рівні ретинолзв'язувального протеїну 4 (RBP4), ще одного адипокіну, який асоціюється з інсулінорезистентністю, був також вищий у пацієнтів із НАЖХП, порівняно з контролем, та негативно корелював із рівнем адипонектину (Boyraz et al., 2013).

Враховуючи наведені численні дослідження, можна зробити висновок, що концентрация адипонектину, лептину, греліну, RBP4 корелює з розвитком НАЖХП і метаболічного синдрому, проте самі поодинці вони навряд чи можуть слугувати надійними біохімічними маркерами.

Прозапальні цитокіни та хемокіни, які використовуються для діагностики НАСГ включають TNF-α, IL-6, С-реактивний протеїн (CRP)(Neuman et al., 2014). За даними досліджень Genc et al. (2013), концентрація TNF-α вища у хворих НАЖХП порівняно з контролем без ознак НАЖХП, вона також вища при НАСГ порівняно з НАЖХП без ознак запалення, у той час як в іншому дослідженні (Pirvulescu et al., 2012) такої різниці не знайдено. Інший маркер запалення, CRP, вищий у хворих із НАЖХП порівняно з контролем (Kim et al., 2011). За даними Tarantino et al. (2009), рівень ІЛ-6

асоційований із розвитком НАСГ і може бути використаний для диференціювання НАСГ від простого стеатозу, а також є незалежним предиктором фіброзу печінки. В інших працях не виявлено суттєвого зростання показників TNF-α, IL-6, IL-8, IL-10, CRP при розвитку НАСГ у пацієнтів із жировим гепатозом (Leite et al., 2013).

Нещодавнє дослідження 2015 року із залученням пацієнтів із НАЖХП (підтверджено біопсією печінки) показало, що комбінація підвищення рівня АСТ (≥ 25 од./л) зі зростанням TNF-α (≥ 3,28 пг/мл) може бути використана як неінвазивний метод діагностики НАСГ серед пацієнтів із НАЖХП (точність – 82%, чутливість – 76%, специфічність – 90%, позитивна прогностична цінність – 92%) (Purmono et al., 2015).

Висновки

Біопсія печінки залишається золотим стандартом для діагностики НАЖХП, проте має низку недоліків, що зумовлює активне вивчення та впровадження у практику неінвазивних методів. У діагностиці стеатозу печінки кращими залишаються інструментальні методи, серед яких найдоступніше ультразвукове дослідження, а найточніший – магніторезонансна спектроскопія, широке використання якої обмежує висока вартість. Основний недолік методів візуалізації – їх нездатність диференціювати НАСГ від ізольованої жирової дистрофії печінки. Клініко-лабораторні індекси діагностики стеатозу та фіброзу печінки можуть бути отримані з доступних клінічних та лабораторних показників, володіють достатньо високою чутливістю та специфічністю, можуть бути корисні не лише в діагностиці НАЖХП/НАСГ, а й для вибору тактики ведення пацієнта, оцінювання ефективності лікування та прогнозу. Хоча й досі залишається немало спірних питань щодо застосування неінвазивних методів як діагностики та оцінки ступеня тяжкості НАЖХП, вони активно розробляються, досліджуються та впроваджуються у клінічну практику для рівноцінної заміни біопсії печінки.

Бібліографічні посилання

Angulo, P., Hui, J.M., Marchesini, G., Bugianesi, E., George, J., Farrell, G.C., Enders, F., Saksena, S., Burt, A.D., Bida, J.P., Lindor, K., Sanderson, S.O., Lenzi, M., Adams, L.A., Kench, J., Therneau, T.M., Day, C.P., 2007. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology 45, 846–854.

Armutcu, F., Akyol, S., Ucar, F., Erdogan, S., Akyol, O., 2013. Markers in nonalcoholic steatohepatitis. Adv. Clin. Chem. 61, 67–125.

Ballestri, S., Lonardo, A., Romagnoli, D., Carulli, L., Losi, L., Day, C.P., Loria, P., 2012. Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD. Liver Int. 32(8), 1242–1252.

Balmer, M.L., Joneli, J., Schoepfer, A., Stickel, F., Thormann, W., Dufour, J.F., 2010. Significance of serum adiponectin levels in patients with chronic liver disease. Clin. Sci. (Lond). 119, 431–436.

Baratta, M., 2002. Leptin – from a signal of adiposity to a hormonal mediator in peripheral tissues. Med. Sci. Monit. 8, 282–292.

Bedogni, G., Bellentani, S., Miglioli, L., Masutti, F., Passalacqua, M., Castiglione, A., Tiribelli, C., 2006. The fatty liver index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. BMC Gastroenterol. 2, 26–33.

Bodnar, P.M., Myhalchyshyn, G.P., Dynnik, O.B., Kobylyak, N.M., 2012. Ocinka diagnostichnoi efectivnosti elastographii hvyli zsuvu u khvorich na cukrovii diabet II typu z nealkoholnym steatohepatozom [Evaluation of diagnostic efficiency of shear wave elastography imaging in patients with type II diabetes with nonalcoholic steatohepatosis]. Endokrinologia 17(3), 38–48 (in Ukrainian).

Botros, M., Sikaris, K.A., 2013. The de Ritis ratio: the test of time. The Clinical Biochemist Reviews 34(3), 117–130.

Boyraz, M., Cekmez, F., Karaoglu, A., Cinaz, P., Durak, M., Bideci, A., 2013. Serum adiponectin, leptin, resistin and RBP4 levels in obese and metabolic syndrome children with nonalcoholic fatty liver disease. Biomark. Med. 7, 737–745.

Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J.E., Diehl, A.M., Brunt, E.M., Cusi, K., Charlton, M., Sanyal, A.J., 2012. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology 55(6), 2005–2023.

Dynnik, O.B., Linskaya, A.V., Kobylyak, N.N., 2012. Cdvigovovolnovaya elastographia s elastometria parenchsmy pecheni [Shear wave elastography imaging of liver parenchyma]. Promeneva Diagnostika, Promeneva Terapiya 1–2, 73–82 (in Russian).

EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease, 2016. J. Hepatol. 64, 1388–1402.

Festi, D., Schiumerini, R., Marzi, L., Di Biase, A.R., Mandolesi, D., Montrone, L., Scaioli, E., Bonato, G., Marchesini-Reggiani, G., Colecchia, A., 2013. The diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 37(4), 392–400.

Finelli, C., Tarantino, G., 2013. What is the role of adiponectin in obesity related non-alcoholic fatty liver disease? World. J. Gastroenterol. 19(6), 802–812.

Genc, H., Dogru, T., Kara, M., Tapan, S., Ercin, C.N., Acikel, C., Karslioglu, Y., Bagci, S., 2013. Association of plasma visfatin with hepatic and systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. Ann. Hepatol. 12, 548–555.

Idilman, I.S., Keskin, O., Celik, A., Savas, B., Halil Elhan, A., Idilman, R., Karcaaltincaba, M., 2016. A comparison of liver fat content as determined by magnetic resonance imaging-proton density fat fraction and MRS versus liver histology in non-alcoholic fatty liver disease. Acta. Radiol. 57(3), 271–278.

Joka, D., Wahl, K., Moeller, S., Schlue, J., Vaske, B., Bahr, M.J., Manns, M.P., Schulze-Osthoff, K., Bantel, H., 2012. Prospective biopsy-controlled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and nonalcoholic steatohepatitis. Hepatol. 55, 455–464.

Kim, Y.C., Cho, Y.K., Lee, W.Y., Kim, H.J., Park, J.H., Park, D.I., Sohn, C.I., Jeon, W.K., Kim, B.I, Park, S.E., Rhee, E.J., Park, C.Y., Oh, K.W., Park, S.W., Kim, S.W., Ryu, S.H., 2011. Serum adipocyte-specific fatty acidbinding protein is associated with nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy subjects. J. Nutr. Biochem. 22, 289–292.

Kobylyak, N.M., Bodnar, P.M., Myhalchyshyn, G.P., Dynnik, O.B., 2012. Diagnostichna efectivnist hepatorenalnogo indeksu u khvorich na cukrovii diabet II typu z nealkoholnym steatohepatozom [Diagnostic efficiency of hepatorenal index in patients with type II diabetes with nonalcoholic steatohepatosis]. Ukrainskii Medichnii Chasopys 92, 125–128 (in Ukrainian).

Kobylyak, N.M., Dynnik, O.B., Kiriyenko, D.V., 2015. Suchasni pidhody to diagnostiki ta skriningu metabolichnih porushen u khvoryh iz nealkogolnoyu zhirovoyu hvoroboyu pechinki [Current approaches to diagnosis and screening of metabolic

disorders in patients with nonalcoholic fatty liver disease]. Mizhnarodnii Endokrinologichnii Zhurnal 69 (in Ukrainian).

Kotronen, A., Peltonen, M., Hakkarainen, A., Sevastianova, K., Bergholm, R., Johansson, L.M., Lundbom, N., Rissanen, A., Ridderstråle, M., Groop, L., Orho-Melander, M., Yki-Järvinen, H., 2009. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. Gastroenterol. 137(3), 865–872.

Kumar, M., Rastogi, A., Singh, T., Behari, C., Gupta, E., Garg, H., Kumar, R., Bhatia, V., Sarin, S.K., 2013. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis: Does etiology affect performance? J. Gastroenterol. Hepatol. 28, 1194–1201.

Lebensztejn, D.M., Wierzbicka, A., Socha, P., Pronicki, M., Skiba, E., Werpachowska, I., Kaczmarski, M., 2011. Cytokeratin-18 and hyaluronic acid levels predict liver fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. Acta Biochim. Pol. 58, 563–566.

Lee, J.H., Kim, D., Kim, H.J., Lee, C.H., Yang, J.I., Kim, W., Kim, Y.J., Yoon, J.H., Cho, S.H., Sung, M.W., Lee, H.S., 2010. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. Dig. Liver Dis. 42(7), 503–508.

Leite, N.C., Salles, G.F., Cardoso, C.R., Villela-Nogueira, C.A., 2013. Serum biomarkers in type II diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis. Hepatol. Res. 43, 508–515.

Machado, M.V., Cortez-Pinto, H., 2013. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. J. Hepatol. 58, 1007–1019.

Machado, M.V., Coutinho, J., Carepa, F., Costa, A., Proença, H., Cortez-Pinto, H., 2012. How adiponectin, leptin, and ghrelin orchestrate together and correlate with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 24, 1166–1172.

Masaki, K., Takaki, S., Hyogo, H., Kobayashi, T., Fukuhara, T., Naeshiro, N., Honda, Y., Nakahara, T., Ohno, A., Miyaki, D., 2013. Utility of controlled attenuation parameter measurement for assessing liver steatosis in Japanese patients with chronic liver diseases. Hepatol. Res. 43, 1182–1189.

McPherson, S., Stewart, S.F., Henderson, E., Burt, A.D., Day, C.P., 2010. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gut. 59, 1265–1269.

Neuman, M.G., Cohen, L.B., Nanau, R.M., 2014. Biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease. Can. J. Gastroenterol. Hepatol. 28(11), 607–618.

Ozcelik, F., Yuksel, C., Arslan, E., Genc, S., Omer, B., Serdar, M.A., 2013. Relationship between visceral adipose tissue and adiponectin, inflammatorymarkers and thyroid hormones in obese males with hepatosteatosis and insulin resistance. Arch. Med. Res. 44, 273–280.

Petta, S., Vanni, E., Bugianesi, E., Di Marco, V., Cammà, C., Cabibi, D., Mezzabotta, L., Craxì, A., 2015. The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Liver Int. 35, 1566–1573.

Pirvulescu, I., Gheorghe, L., Csiki, I., Becheanu, G., Dumbravă, M., Fica, S., Martin, S., Sarbu, A., Gheorghe, C., Diculescu, M., Copăescu, C., 2012. Noninvasive clinical model for the diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis in overweight and morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. Chirurgia (Bucur). 107, 772–779.

Polyzos, S.A., Toulis, K.A., Goulis, D.G., Zavos, C., Kountouras, J., 2011. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. Metabolism 60, 313–326.

Poynard, T., Lassailly, G., Diaz, E., 2012. Performance of biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in patients with severe obesity: Meta analysis of individual patient data. PLoS One 7(3), 303–305.

Purnomo, H.D., Mundhofir, F.E., Kasno, Sudijanto, E., Darmono, D., Djokomoeljanto, R., Faradz, S.M., 2015. Combination of aspartate aminotranferase and tumor necrosis factor-α as non invasive diagnostic tools for non alcoholic steatohepatitis (NASH). Acta Med. Indones. 47(1), 16–23.

Regev, A., Berho, M., Jeffers, L.J., Milikowski, C., Molina, E.G., Pyrsopoulos, N.T., Feng, Z.Z., Reddy, K.R., Schiff, E.R., 2002. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. Am. J. Gastroenterol. 97, 2614–2618.

Rinella, M.E., Loomba, R., Caldwell, S.H., Kowdley, K., Charlton, M., Tetri, B., Harrison, S.A., 2014. Controversies in the diagnosis and management of NAFLD and HASH. Gastroenterol. Hepatol. (N.Y.) 10(4), 219–227.

Sandrin, L., Fourquet, B., Hasquenoph, J.M., Yon, S., Fournier, C., Mal, F., Christidis, C., Ziol, M., Poulet, B., Kazemi, F., Beaugrand, M., Palau, R., 2003. Transient elastography: A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound Med. Biol. 29(12), 1705–1713.

Sasso, M., Miette, V., Sandrin, L., Beaugrand, M., 2012. The controlled attenuation parameter (CAP): A novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan. Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 36, 13–20.

Shen, F., Zheng, R.D., Mi, Y.Q., Wang, X.Y., Pan, Q., Chen, G.Y., Cao, H.X., Chen, M.L., Xu, L., Chen, J.N., Cao, Y., Zhang, R.N., Xu, L.M., Fan, J.G., 2014. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis in Chinese patients. World J. Gastroenterol. 20(16), 4702–4711.

Strobel, D., Takahashi, H., Yoneda, M., Suda, T., Zeuzem, S., Herrmann, E., 2012. Acoustic radiation force impulse-imaging for non-invasive assessment of liver fibrosis: A pooled meta-analysis. J. Viral. Hepat. 19(2), 212–219.

Sumida, Y., Yoneda, M., Hyogo, H., 2012. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. BMC Gastroenterol. 12, 2–9.

Tamimi, T.I., Elgouhari, H.M., Alkhouri, N., Yerian, L.M., Berk, M.P., Lopez, R., Schauer, P.R., Zein, N.N., Feldstein, A.E., 2011. An apoptosis panel for nonalcoholic steatohepatitis diagnosis. J. Hepatol. 54, 1224–1229.

Tarantino, G., Conca, P., Pasanisi, F., Ariello, M., Mastrolia, M., Arena, A., Tarantino, M., Scopacasa, F., Vecchione, R., 2009. Could inflammatory markers help diagnose nonalcoholic steatohepatitis? Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 21(5), 504–511.

Vernon, G., Baranova, A., Younossi, Z.M., 2011. Systematic review: The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholicsteatohepatitis in adults. Aliment. Pharmacol. Ther. 34, 274–285.

Wieckowska, A., Zein, N.N., Yerian, L.M., Lopez, A.R., McCullough, A.J., Feldstein, A.E., 2006. *In vivo* assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatol. 44(1), 27–33.

Wong, V.W., Vergniol, J., Wong, G.L., Foucher, J., Chan, H.L., Le Bail, B., Choi, P.C., Kowo, M., Chan, A.W., Merrouche, W., Sung, J.J., de Lédinghen, V., 2010. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatol. 51(2), 454–462.

Yilmaz, Y., Yonal, O., Kurt, R., Bayrak, M., Aktas, B., Ozdogan, O., 2011. Noninvasive assessment of liver fibrosis with the aspartate transaminase to platelet ratio index (APRI): Usefulness in patients with chronic liver disease: APRI in chronic liver disease. Hepatitis Monthly 11(2), 103–107.

Zelber-Sagi, S., Ratziu, V., Zvibel, I., Goldiner, I., Blendis, L., Morali, G., Halpern, Z., Oren, R., 2012. The association between adipocytokines and biomarkers for nonalcoholic fatty liver diseaseinduced liver injury: A study in the general population. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 24(3), 262–269.

Надійшла до редколегії 23.08.2016