ZU_12_Gastro_3.qxd 12.10.2012 17:23 Page 46



Л.А. Адамс, А.Е. Фельдштейн, Австралія

# Неінвазивна діагностика неалкогольної жирової хвороби печінки і неалкогольного стеатогепатиту

**Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) – комплекс гістологічних змін тканини печінки – стеатозу, запалення і гепатоцелюлярного пошкодження, не пов'язаних з надмірним вживанням алкоголю. Надмірним вживанням алкоголю, як правило, вважають більше 20 г чистого етанолу на день для жінок і 30 г на день для чоловіків. НАСГ найчастіше пов'язаний з резистентністю до інсуліну і, отже, часто наявний у пацієнтів з надмірною масою тіла, ожирінням або цукровим діабетом 2 типу. НАСГ є частиною гістологічного спектра неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), яка, крім НАСГ, містить жирову хворобу печінки за відсутності травми або запалення печінки (стеатоз). У сукупності НАСГ і стеатоз печінки вражають від 9 до 30% населення розвинених країн і країн, які розвиваються, що робить НАЖХП найбільш поширеною патологією печінки у світі. Хоча стеатоз печінки вважають порівняно доброякісною патологією, НАСГ може призводити до підвищення рівня захворюваності та смертності.**

## Установлення діагнозу НАЖХП: стеатоз печінки чи НАСГ?

Діагноз НАСГ потребує клініко-патологічних кореляцій, під час яких наявність стеатозу печінки із запаленням і травмою підтверджують проведенням біопсії печінки, а зловживання алкоголем виключають за даними анамнезу. Хоча стеатоз печінки можна легко визначити за допомогою візуалізаційних методик (УЗД, КТ або МРТ), не існує такої візуалізаційної методики, яка б могла виявити мікроскопічні запальні зміни і балонну дистрофію і, отже, диференціювати стеатоз печінки від НАСГ. Вторинні причини стеатозу печінки, такі як вплив лікарських препаратів (наприклад, преднізолону, тамоксифену, аміодарону і метотрексату), токсичний вплив (вінілхлорид), парентеральне харчування, кахексія, кишкове шунтування, віруси (вірус гепатиту С генотип 3, вірус імунодефіциту людини) і ліподистрофія, потрібно виключити в осіб з жировою хворобою печінки. У пацієнтів із хронічним підвищеним рівнем печінкових ферментів необхідно виключити й інші причини захворювання, такі як вірусний гепатит, аутоімунні захворювання печінки і токсичний вплив препаратів, для цього потрібно зібрати анамнез і провести лабораторну діагностику. Серед осіб, яких обстежують у спеціалізованих центрах, із хронічним підвищеним рівнем печінкових ферментів поширеність НАСГ становить близько 33%, разом з іншими діагнозами, у тому числі стеатозом печінки (27%), неспецифічним гепатитом (9%), медулярною регенеративною гіперплазією (2%) і гранулематозним захворюванням печінки (1%).

**Обмеження застосування методу біопсії печінки.** Відомо, що під час проведення патогістологічного дослідження зразків, отриманих під час біопсії печінки, діагностику НАСГ утруднює варіабельність інтерпретації даних одним або декількома патогістологами. Класифікація стеатозу є прийнятною з каппа-статистикою для варіабельності інтерпретації даних одним або декількома дослідниками в інтервалах 0,74-0,98 і 0,79 відповідно. Крім того, порівняно високу варіабельність інтерпретації даних одним або декількома патогістологами (0,68-0,85 і 0,84 відповідно) має визначення стадії фіброзу. При цьому варіабельність інтерпретації даних одним або декількома патогістологами є нижчою для лобулярного запалення (0,37-0,60 і 0,45 відповідно) і балонної дистрофії (0,62-0,66 і 0,56 відповідно). Загальний рівень збігу інтерпретації даних між одним або декількома дослідниками під час діагностики НАСГ може бути помірним або високим – у межах від 0,66-0,90 до 0,61-0,62 відповідно. Рівень помилки під час забору матеріалу у разі виконання біопсії печінки ще більше обмежує її придатність для діагностики потенційно ацинозних гістологічних змін при НАСГ, оскільки зразок становить близько 0,00002% від усієї печінки. Дослідження парних біопсій печінки показали, що НАСГ можна помилково пропустити у 24% випадків, а стадія фіброзу не співпадає у 22-37% випадків.

У зв'язку з вищевикладеним досить актуальним є пошук нових можливостей діагностики НАЖХП. Останнім часом найбільш активно досліджують різноманітні неінвазивні методи діагностики.

## Біохімічні предиктори НАСГ

**Печінкові ферменти.** Підвищені рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) й аспартатамінотрансферази (АСТ) можуть відображати наявність стеатозу печінки, запалення або фіброзу, хоча вони нерідко більше ніж у чотири рази перевищують норму. Хоча рівні АЛТ, як правило, вищі у хворих з НАЖХП порівняно зі здоровими пацієнтами, когортні дослідження популяції показали, що рівні АЛТ у межах норми можуть спостерігатися майже у 80% осіб з жировою хворобою печінки. Рівні трансаміназ мають тенденцію до зниження під час ремісії стеатозу печінки і процесів запалення, незважаючи на прогресування фіброзу. Коли фіброз виходить на перше місце, співвідношення АЛТ до АСТ може стати зворотним.

Результати досліджень пацієнтів гепатологічних клінік, яким проводили біопсію печінки, й осіб, які страждають на патологічне ожиріння, яким провели баріатричну операцію, показали підвищені рівні АЛТ за наявності НАСГ порівняно з простим стеатозом, хоча це явище не спостерігали у кожного пацієнта. Крім того, у ході кількох досліджень виявили аналогічний спектр гістологічних змін у хворих з підвищеними та нормальними рівнями АЛТ. Використовуючи аналіз кривої залежності чутливості від частоти хибнопозитивних результатів (крива ROC), точність рівнів АЛТ для визначення НАСГ у 139 пацієнтів з НАЖХП становила лише 0,58 (95% за системою CI 0,49-0,68). Аналогічно низьку точність діагностики також виявили у 54 пацієнтів з НАЖХП з Туреччини, коли площа під кривою (AUC) під час проведення аналізу рівнів АЛТ й АСТ становила 0,61 для розрізнення НАСГ і простого стеатозу. Вивчено точність установлення різних граничних концентрацій АЛТ для виявлення НАСГ у 233 жінок, які перенесли баріатричні операції. Зниження граничного рівня від 30 МО/л до 19 МО/л покращило чутливість діагностики НАСГ (від 42 до 72%) завдяки специфічності, яка зменшилася з 80 до 42%. Отже, пацієнти з НАЖХП, які мають високий рівень АЛТ, з більшою вірогідністю мають і НАСГ, однак НАСГ і значний фіброз не можна виключити на основі нормального рівня АЛТ.

**Маркери загибелі клітин.** Одним з основних шляхів травмування печінки і загибелі клітин у пацієнтів з НАСГ виявився апоптоз гепатоцитів. Рівні апоптозу гепатоцитів у пацієнтів з НАСГ підвищені порівняно з простим стеатозом, їх можна оцінити у плазмі шляхом вимірювання фрагментів цитокератину-18 (ЦК-18). ЦК-18 є одним з основних внутрішньопечінкових проміжних білкових філаментів, який розщеплюється ферментами каспаз під час апоптозу. Рівні фрагментів ЦК-18 у хворих на НАСГ вищі порівняно з пацієнтами із простим стеатозом й особами, які втратили вагу в результаті баріатричних операцій. У різних групах дослідження точність фрагментів ЦК-18 під час установлення діагнозу НАСГ, яку визначали за допомогою методу ROC AUC, становила 0,71-0,93. В доповнення до вимірювання фрагментів ЦК-18 Younossi та співавт. визначили рівні загального ЦК-18, які відображають ступінь некрозу й апоптозу гепатоцитів. Рівні загального ЦК-18 порівняно із фрагментами ЦК-18 незначно підвищилися за методом ROC AUC (0,81 проти 0,71) у 101 патологічно огрядного пацієнта. На противагу цьому точність загального ЦК-18 для диференціації НАСГ від простого стеатозу істотно не відрізняється від рівня фрагментів ЦК-18 (0,81 проти 0,83) у групі з 83 пацієнтів із клінікою НАЖХП.

**Цитокіни й адипокіни.** Адипонектин, фактор некрозу пухлини альфа (ФНП-α) й інтерлейкін-6 (IL-6) – це цитокіни, які відіграють ключову роль у виникненні стеатозу печінки, інсулінорезистентності й запалення при НАСГ. Адипонектин – це інсулінчутливий протизапальний адипоцитокін, рівень якого знижується при інсулінорезистентних станах, таких як ожиріння і діабет. Адипонектин негативно корелює зі ступенем стеатозу печінки у пацієнтів з НАЖХП, але дослідження того, чи він незалежно пов'язаний з НАСГ або некротично-запальною активністю, суперечать одне одному. ФНП-α є одним з основних запальних цитокінів печінки, який також секретується жировою тканиною і є антагоністом адипонектину. ФНП-α був пов'язаний з НАСГ і некротично-запальними змінами у китайських і норвезьких пацієнтів з НАСГ, але це не було відтворено у групі австралійських пацієнтів. IL-6 є ще одним ключовим прозапальним цитокіном печінки, який має значення у патогенезі інсулінорезистентності. Хоча рівні печінкових і системних IL-6 у пацієнтів з НАСГ підвищені, існує зв'язок з інсулінорезистентністю й індексом маси тіла (ІМТ). Нещодавні дослідження показали, що адипоцитні білки, які зв'язуються із жирними кислотами (AFBP), які секретуються адипоцитами і макрофагами, незалежно пов'язані з інсулінорезистентністю і некротично-запальними змінами у па-цієнтів з НАЖХП. Патогенетичну роль AFBP в НАЖХП не визначено, хоча вона може мати значення у формуванні інсулінорезистентності й запальної відповіді на ліпосахаридні подразники.

**Серологічна активність пролідазних ферментів (SPEA).** SPEA бере участь у розриві колагенових волокон і запропонована як неінвазивний маркер фіброзу печінки. У невеликому дослідженні з участю 54 пацієнтів SPEA корелювала з лобулярним запаленням, рівнем активності НАЖХП і фіброзом і мала значення AUC 0,85 для диференціювання НАСГ від простого стеатозу. Поки що не ясно, чи предикторна здатність SPEA для визначення НАСГ не залежить від стадії фіброзу, тому необхідна подальша перевірка.

**Розчинний рецептор кінцевих продуктів глікозилювання (sRAGE).** Кінцеві продукти підсиленого глікозилювання впливають на виникнення запальної відповіді й резистентності до інсуліну. Розчинний рецептор можна легко виміряти у плазмі, він пов'язаний з різними параметрами метаболічного синдрому. Yilmaz і співавт. у дослідженні з участю 57 пацієнтів з НАЖХП продемонстрували, що sRAGE був зворотно пов'язаний з рівнем АЛТ і був предиктором НАСГ з показником AUC 0,77. Зв'язок між sRAGE і НАСГ не залежав від віку, статі, інсулінорезистентності, ІМТ і рівня трансаміназ.

**Маркери оксидантного стресу.** Оксидантний стрес печінки вважають ключовим фактором, який викликає травматичне ураження печінки та призводить до розвитку НАСГ. Підвищення перекисного окислення жирних кислот може спричинити вивільнення вільних радикалів і подальше утворення продуктів перекисного окислення. У пацієнтів з НАСГ спостерігали підвищені рівні перекисного окислення ліпідів порівняно із простим стеатозом, але зв'язок між системними рівнями продуктів перекисного окислення і печінковою некротично-запальною активністю був непослідовним. У 51 пацієнта з НАЖХП плазмові рівні малонового діальдегіду були збільшені порівняно з контрольною групою хворих з НАЖХП, хоча не виявили кореляції з некротично-запальною активністю. Крім того, титри антитіл імуноглобуліну G (Ig), похідні від білків, змінених під впливом перекисного окислення ліпідів, у тому числі сироватковий альбумін, пов'язані з малондіальдегідом, гідроперекисом арахідонової кислоти (AAHP) й окисленим кардіоліпіном, не відрізнялися у 79 пацієнтів із простим стеатозом і 74 хворих з НАСГ, хоча існував зв'язок у випадку наявності фіброзу. Плазменні рівні маркерів перекисного окислення ліпідів, тіобарбітурової кислоти й окисленого ліпопротеїну низької щільності у пацієнтів з НАСГ підвищуються порівняно з контрольною групою, підібраною за віком, статтю й ІМТ, але ці рівні не корелюють з гістологічною картиною печінки і можуть відображати резистентність до інсуліну. Подібним чином рівні плазменного перекисного окислення ліпідів і загальної антиоксидантної відповіді від-різняються у пацієнтів контрольної групи без захворювань печінки і хворих з НАСГ. Невідомо, чи можна за їх допомогою відрізнити простий стеатоз від НАСГ. В інших групах вимірювали рівень антиоксидантів, таких як кофермент Q10 і

ZU_12_Gastro_3.qxd 12.10.2012 17:23 Page 47



рівень цинк-мідної супероксиддисмутази. Кореляція з некротично-запальною гістологічною активністю була суперечливою. Декілька шляхів окислення можуть відігравати роль у підвищеній продукції продуктів перекисного окислення ліпідів при НАСГ, у тому числі процеси, опосередковані ферментами та вільними радикалами. Кожен з цих шляхів може генерувати різні продукти окислення, які можна у подальшому обчислити. Під час майбутніх досліджень треба встановити роль різних шляхів розвитку НАСГ.

### Предикторні моделі НАСГ

Оскільки окремі клінічні або біохімічні маркери не досить точні, для прогнозування наявності НАСГ й отримання діагностичних алгоритмів декілька параметрів об'єднали в математичні моделі. Одну з перших моделей розробили в когорті зі 101 пацієнта, яким провели баріатричні операції, вона включала модель оцінки гомеостазу резистентності до інсуліну (HOMA-IR), АЛТ і гіпертензії. Значення AUC у цій групі становило 0,90, а чутливість і специфічність НАСГ – 80 і 89% відповідно. Згодом розробили інші предикторні моделі зі значеннями AUC 0,76-0,82 у групі пацієнтів, яким провели баріатричні операції з використанням аналогічних варіант. Необхідно провести незалежну перевірку у пацієнтів, які не страждають на патологічне ожиріння, перед широким впровадженням цих простих значень.

Для прогнозування фіброзу печінки вивчили моделі з використанням поєднання клінічних і біохімічних серологічних маркерів. Poynard і співавт. застосували цей підхід для розробки моделі (NASHTest) з використанням комбінації із 13 змінних, включаючи вік, стать, зріст, масу тіла і серологічні рівні тригліцеридів, холестерину, альфа-2-макроглобуліну, аполіпопротеїну А1, гаптоглобіну, гамма-глутамілтранспептидази, АЛТ, АСТ і загального білірубіну. Після розробки моделі в наборі зі 160 пацієнтів вони згодом перевірили її у ще 97 хворих на НАЖХП з різних центрів. Для діагнозу підтвердженого НАСГ, установленого згідно з оцінкою рівня активності НАЖХП більше 4, в обох групах значення AUC становило 0,79. Для діагностики НАСГ, установленого згідно з патологоанатомічною класифікацією, значення AUC під час проведення NASHTest у групах навчання і перевірки становило 0,78 і 0,69 відповідно. Під час дослідження з участю 80 хворих на НАЖХП розробили шкалу, яка ґрунтується на рівнях АСТ, ІМТ, АСТ/АЛТ, гіалуронової кислоти і на віці. Значення AUC було невисоким і становило 0,76; групу перевірки не вивчали.

Younossi та співавт. розробили дві моделі у зразках пацієнтів, яким провели баріатричні операції, використовуючи комбінацію ЦК-18 й адипоцитокінів. Використовуючи поєднання рівнів загального ЦК-18 і його фракцій, адипонектину і резистину, розробили модель зі значеннями AUC 0,73-0,91 у когорті зі 101 пацієнта. Згодом таку ж панель повторно оцінили в іншій групі із 79 пацієнтів, вона мала нижче значення AUC – 0,70. Це було підставою для розробки ще однієї моделі (панель діагностики НАСГ), яка враховує цукровий діабет, стать, ІМТ, рівень тригліцеридів, загального і фрагментів ЦК-18. Ця нова модель мала вищий показник AUC, ніж діагностика НАСГ або ізольоване визначення рівнів фрагментів ЦК-18, але її не перевірили у незалежних групах.

У ході недавнього дослідження із застосуванням високочутливої рідинної хроматографічної спектрометрії встановили профіль циркулюючих біологічно активних продуктів перекисного окислення ліпідів, характерний для па-цієнтів з НАСГ і, грунтуючись на цих результатах, розробили показник ризику для НАСГ (oxNASH) у первинній великій клінічній групі пацієнтів з НАЖХП. Показник виявив високу діагностичну точність для НАСГ або стеатозу НАСГ порівняно зі стеатозом у незалежній контрольній групі. Насправді пацієнти з підвищеним рівнем oxNASH з вірогідністю, більшою у 9,7 раза ($p<0,0001$), ніж особи з низьким рівнем, мають НАСГ. Ця проста оцінка ризику виявилася клінічно корисною під час установлення наявності й тяжкості захворювання і потребує подальших досліджень.

### Діагностична стратегія

Установити діагноз НАЖХП в більшості осіб, як правило, не важко за наявності ознак стеатозу печінки, виявлених за допомогою візуалізаційних методик, коли інші причини клінічно виключено. В усіх пацієнтів треба встановити стадію і ступінь тяжкості НАЖХП. Пацієнти з НАСГ мають більш важкі метаболічні фактори ризику (діабет, метаболічний синдром і/або значне ожиріння). Хоча жодного із цих факторів не достатньо для упевненого визначення прогнозу НАСГ, ця патологія рідко трапляється за їх відсутності. Значно підвищений рівень трансаміназ свідчить на користь НАСГ або альтернативного діагнозу, хоча нормальні рівні АЛТ й АСТ не виключають прогресії захворювання. Серед біо-хімічних маркерів, які використовують для визначення прогнозу НАСГ, лише фрагменти ЦК-18 незалежно не підтверджені, але це дослідження не завжди є доступним. У наш час біохімічні маркери і моделі недостатньо перевірені, для того щоб витіснити біопсію печінки з метою діагностики НАСГ, але вони можуть змінити поріг чутливості.

Перед проведенням біопсії печінки для остаточного підтвердження діагнозу НАСГ необхідно зважити значний ризик ускладнень, таких як кровотеча і, рідше, смерть. Європейська асоціація з вивчення печінки (EASL) рекомендує проводити біопсію у хворих з підозрою на розвинений фіброз й уникати її у пацієнтів, які планують змінити спосіб життя для зменшення ваги і покращення резистентності до інсуліну, АЛТ і неінвазивних маркерів. Інші дослідники припускають, що за відсутності надійних неінвазивних предикторів НАСГ доцільно виконувати біопсію у пацієнтів з факторами ризику розвитку значного фіброзу, такими як вік, діабет, патологічне ожиріння і метаболічний синдром.

### Висновки

НАЖХП є серйозною проблемою охорони здоров'я. Для вдосконалення методів діагностики НАЖХП використовують різні підходи. Завдяки розумінню патофізіологічних механізмів, залучених до розвитку хвороби, стали доступними методики визначення біомаркерів, спрямованих на певні патологічні шляхи, які спричиняють ураження печінки і прогресування НАСГ. У зв'язку з тим, що на НАЖХП страждає велика кількість осіб, існує необхідність проведення дос-ліджень для визначення і перевірки нових неінвазивних маркерів виявлення пацієнтів з НАСГ. Це може призвести до нової ери в діагностиці та визначенні стадії захворювання у клінічній практиці.

Adams L.A., Feldstein A.E. Non-invasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis. J Dig Dis. 2011 Feb; 12(1): 10-6

Переклад з англ.: С.М. Ткач, д.м.н., професор, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ


# Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

*Заполните анкету и отправьте по адресу:*

***«Медична газета «Здоров'я України», 03151, г. Киев, ул. Народного Ополчения, 1.***

***Укажите сведения, необходимые для базы данных тематического номера «Гастроэнтерология. Гепатология. Колопроктология»***

Фамилия, имя, отчество .....

.....

.....

.....

Специальность, место работы .....

.....

Индекс .....

город.....

село.....

район ..... область.....

улица ..... дом .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дом. .....

раб. .....

моб. .....

E-mail: .....

## Нам важно знать ваше мнение!

**Понравился ли Вам тематический номер «Гастроэнтерология. Гепатология. Колопроктология»?** .....

**Назовите три лучших материала номера** .....

**1.** .....

**2.** .....

**3.** .....

**Какие темы, на Ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?** .....

.....

.....

.....

**Публикации каких авторов Вам хотелось бы видеть?** .....

.....

**Хотели бы Вы стать автором статьи для тематического номера «Гастроэнтерология. Гепатология. Колопроктология»?** .....

**На какую тему?** .....

.....

**Является ли для Вас наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации?** .....

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Здоровье Украины». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на помещение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

**Подпись** _____