

Додає
цінність діагнозу



ЕКСПЕРТ У ЛАБОРАТОРНИЙ
ДІАГНОСТИЦІ

Н.М. Кобиляк, к.м.н., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, О.Б. Динник, Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Д.В. Кирієнко, Київський міський клінічний ендокринологічний центр

Сучасні підходи до діагностики та скринінгу метаболічних порушень у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки

Продовження. Початок у № 21.

У більшості випадків НАЖХП діагностують при виявленні у хворих підвищеної активності трансаміназ під час проведення звичайного аналізу крові, оскільки для цього захворювання характерний олігосимптомний, латентний чи легкий перебіг [57]. На етапі стеатозу печінки, як правило, спостерігається нормальний або незначно підвищений рівень амінотрансфераз, тому ні пацієнти, ні їхні лікарі не знають про потенційну наявність НАЖХП: жирова інфільтрація печінки діагностується випадково при виконанні рутинного УЗД з приводу причин, не пов'язаних з перебігом НАЖХП (дискомфорт у абдомінальній області, ниркова колька). У більшості випадків НАЖХП має первинне походження і чітко пов'язана з наявністю інсулінорезистентності та асоційованих із нею патологічних станів (МС, ожиріння, ЦД 2 типу та дисліпідемії) [58, 59]. Серед вторинних причин, які призводять до НАЖХП, виділяють розлади харчування (швидке зниження маси тіла, синдром мальнутриції), метаболічні порушення (абеталіпопротеїнемія, ліподистрофія), медикаментозні (глюкокортикоїди, метотрексат, тамоксифен), екзогенні гепатотоксини (органічні розчинники, мікотоксини, фосфор), хірургічне втручання (гастропластика), а також дисбактеріоз, дивертикул тонкої кишки, запальні захворювання кишечника [60, 61]. Тому ключовим етапом огляду пацієнта з уперше діагностованою НАЖХП є виключення вторинних факторів розвитку вказаної патології та супутніх захворювань печінки: вірусних гепатитів (особливо вірусного гепатиту С, генотип 3), надмірного вживання алкоголю (<21 алкогольної ОД/тиж для чоловіків, <14 алкогольних ОД/тиж для жінок) [27-29], хвороби Коновалова-Вільсона, вродженої недостатності α_1 -антитрипсину, ідіопатичного гемохроматозу, аутоімунного гепатиту і т. ін [1].

Діагностичний пошук слід ініціювати при виявленні у хворого наступних ознак [62]: безсимптомне підвищення активності трансаміназ; гепатомегалія незрозумілого походження; гепатомегалія при радіологічному дослідженні; виключення інших причин, що призводять до неї.

Лабораторні ознаки цитолізу спостерігаються у 50-90% пацієнтів з НАСГ [63, 64] і проявляються незначним підвищенням активності трансаміназ [65]. Однак не виявлено вірогідного кореляційного зв'язку між активністю амінотрансфераз і вираженістю некрозапальних змін та ФП (за результатами гістологічного дослідження) [66, 67]. У хворих з НАЖХП, як правило, коефіцієнт де Рітиса (відношення рівня аспартатамінотрансферази до аланінамінотрансферази – АСАТ/АЛАТ) становить <1 [68]. Частіше рівень АЛАТ перевищує такий АСАТ, при трансформації в ЦП співвідношення АСАТ/АЛАТ має тенденцію до збільшення, проте втрачає свою діагностичну цінність [69]. Рівень АСАТ має сильніший кореляційний зв'язок з ФП, ніж АЛАТ [70]. Співвідношення АСАТ/АЛАТ >1 є вірогідним показником вираженої стадії ФП, у т. ч. ЦП [71]. Співвідношення АСАТ/АЛАТ >1,16 з чутливістю 81,3% і специфічністю 55,3% прогнозує розвиток ЦП, який протягом року може призвести до смерті [72]. Діагностичне значення співвідношення АСАТ/АЛАТ зростає при поєднанні з тромбоцитопенією (маркер ЦП) [73].

Активність лужної фосфатази підвищена у 40-70% пацієнтів [74]. Рівень γ -глутамілтрансферази (ГГТ) у сироватці крові у хворих на НАЖХП зростає, що часто асоціюється з вираженням ФП та підвищенням смертності [75, 76]. У дослідженні за участю 50 пацієнтів з НАЖХП використання ГГТ в якості маркера ФП з оптимальним пороговим значенням $\geq 96,5$ од./л свідчило про наявність вираженої його стадії (чутливість – 83%, специфічність – 69%, AUROC – 0,74) [77].

Останнім часом у сучасній літературі з'явилося багато даних відносно нових біомаркерів, які класифікуються за ключовими механізмами патогенезу НАЖХП та пов'язані із запальними змінами в печінці, ФП, оксидативним стресом або апоптозом гепатоцитів. Запропоновані біомаркери повинні відповідати низці вимог, а саме [78]:

- диференціювати НАСП від запальних змін та вираженого ФП;
- бути корисними під час моніторингу прогресування НАЖХП протягом тривалого часу;
- надавати інформацію щодо контролю відповіді на терапію та прогнозу захворювання.

На сьогодні не існує біомаркерів, які б повністю відповідали зазначеним вимогам та мали достатню діагностичну ефективність [79].

Апоптоз гепатоцитів на пізніх стадіях НАЖХП характеризується активацією каспаз (зокрема, каспази 3 і 7), які розщеплюють печінковий білок-філамент цитокератин-18 (ЦК-18). Wiescowska та співавт. зазначають, що концентрація фрагментів ЦК-18 >395 од./л може свідчити про наявність НАСГ. Специфічність і чутливість методу становлять 99,9 і 85,7 % відповідно [80]. У низці досліджень продемонстровано, що у пацієнтів з НАСГ рівень ЦК-18 значно вищий порівняно з хворими на стеатогепатоз та здоровими особами і може використовуватися як маркер під час диференційної діагностики цих стадій НАЖХП [81, 82]. У пацієнтів після бариатричної хірургії з приводу НАСГ спостерігається зниження рівня ЦК-18 у сироватці крові [83].

Маркерами оксидативного стресу при НАСГ є продукти перекисного окислення ліпідів, рівні вітаміну Е, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази [84-86]. Проте одностайної думки щодо ефективності цих тестів на сьогодні не існує.

Системна запальна відповідь низького ступеня вираженості, типова для пацієнтів з МС, пов'язана з розвитком НАЖХП [87]. Для НАЖХП характерними є підвищення рівня інтерлейкіну-1 β , фактора некрозу пухлини та зменшення концентрації адипонектину; цей дисбаланс цитокінів відіграє важливу роль у розвитку НАСГ [88-95]. Рівень адипонектину в сироватці крові значно нижчий у пацієнтів з ранніми стадіями НАСГ, ніж при НАСП. Для розмежування вказаних етапів визначено порогове значення адипонектину на рівні $\leq 4,0$ мкг/мл (AUROC – 0,765, чутливість – 68%, специфічність – 79%). Комбінація маркерів – сироватковий рівень адипонектину, НОМА-IR (порогове значення $\geq 3,0$) і колагену IV типу 7S (порогове значення $\geq 5,0$ нг/мл) – забезпечила чутливість на рівні 94% і специфічність на рівні 74% у діагностиці НАСГ [96].

Рівень прозапального маркера (С-реактивного білка) у хворих на НАСГ зростає [97, 98] або суттєво не змінюється [99].

Рівень інтерлейкіну-6 асоційований з розвитком НАСГ [100], може бути використаний для розмежування НАСГ та стеатозу [101], є незалежним предиктором ФП [102].

У хворих на НАЖХП спостерігається підвищення сироваткового рівня лептину, проте вірогідної кореляції зі ступенем ФП чи НАСП автори не відмічають [103, 104]. За даними Lemoine та співавт., для комбінації НОМА-IR та співвідношення адипонектин/лептин, яка використовувалася для диференційної діагностики НАСГ і стеатозу, характерна AUROC 0,82 [102].

При оцінці НАЖХП важливо враховувати вираженість ФП. Потенційними біомаркерами фіброзу є 7S домен колагену типу IV та гіалуронова кислота. У дослідженні Sakugawa та співавт. за участю 112 пацієнтів з гістологічно підтвердженою НАЖХП було продемонстровано, що для обох біомаркерів, які використовувалися для виключення ФП, характерна AUROC 0,82 та 0,80, а NPV становить 84 і 78% відповідно. Для диференціації НАСГ і стеатогепатозу AUROC для цих маркерів становила 0,83 і 0,80, а PPV – 86 і 92% відповідно [105].

Оцінка рівня гомоцистеїну плазми [106], пентраксину-3 [107], тканинного поліпептидного антигену [108] та інших біомаркерів використовується в діагностиці НАСГ. Для визначення їх місця в клінічному застосуванні необхідно виконати додаткові дослідження.

Для підвищення діагностичної цінності різних лабораторних тестів були розроблені спеціальні панелі, які складалися з комбінації кількох маркерів, зокрема NAFLD FLS, запропонована вченими із Фінляндії.

Рівняння для розрахунку NAFLD FLS є лінійною функцією, яку отримано за допомогою логістичної регресії. NAFLD FLS відображає вміст жирів у тканині печінки і розраховується за формулою:

$$\text{NAFLD FLS} = -2,889 + 1,179 \times \text{МС} (1 - \text{так} / 0 - \text{ні}) + 0,454 \times \text{ЦД 2 типу} (2 - \text{так} / 0 - \text{ні}) + 0,145 \times \text{інсулін} (\text{мкОД/л}) + 0,038 \times \text{АСАТ} (\text{од./л}) - 0,936 \times \text{АСАТ/АЛАТ}$$

При використанні цієї моделі з пороговим значенням 0,64 для діагностики НАЖХП AUROC становить 0,86 з чутливістю 86% і специфічністю 71% [109].

Для ідентифікації стеатогепатозу Bedogni та співавт. розробили діагностичну панель – індекс жирового гепатозу (Fatty liver index – FLI), для визначення якого використовуються ІМТ, окружність талії, рівень тригліцеридів і ГГТ у загальній популяції з низьким рівнем поширеності ЦД 2 типу:

$$\text{FLI} = e^L / (1 + e^L) \times 100,$$

де $L = 0,953 \times \log_e (\text{тригліцериди}) + 0,139 \times \text{ІМТ} + 0,718 \times \log_e (\text{ГГТ}) + 0,053 \times \text{окружність талії} - 15,745$.

Для цього індексу характерна градація від 0 до 100. При проведенні тесту з метою ідентифікації стеатогепатозу AUROC має становити 0,84 [110].

Інша панель – продукт акумуляції ліпідів (LAP – lipid accumulation product), розраховується на основі вимірювання окружності талії та рівня тригліцеридів, є простим і досить точним предиктором жирової інфільтрації печінки (AUROC – 0,8) [111].

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

$$\text{HSI} = 8 \times \text{АЛАТ} / \text{АСАТ} + \text{ІМТ} + 2 \text{ (за наявності ЦД 2 типу)} + 2 \text{ (жіноча стать)}$$

При значенні HSI <30,0 можна виключити НАЖХП з чутливістю 93,1% (95% ДІ 92,1-94,1), а при HSI >36,0 зі специфічністю 93,1% (95% ДІ 92,0-94,0) у хворих констатують наявність жирового гепатозу. Загалом для цього індексу характерна середня якість діагностичної моделі, оскільки AUROC становить 0,812 (95% ДІ 0,801-0,824) [115].

Kahl та співавт. порівняли ефективність індексів NAFLD FLS, FLI та HSI у діагностиці незначного накопичення ліпідів у печінці (медіана – 2,49%; 95% ДІ 0,62-4,23), яке визначалося за допомогою протонної магнітно-резонансної спектроскопії у 92 пацієнтів без ЦД 2 типу та переважно без ожиріння. Для усіх індексів характерна помірною якість діагностичної моделі, а AUROC відповідно становить 0,70; 0,72 і 0,79. Також автори констатували, що індекси стеатозу печінки корелюють з інсулінорезистентністю, причому незалежний асоціативний зв'язок зберігається після корекції на вік та стать [116].

Найбільшого поширення у виявленні ФП набули діагностичні панелі FibroTest (Франція) і FibroSure (США) [117, 118]. За даними проспективного дослідження, кількість біопсій печінки зменшилася на 46%, що зумовлено використанням FibroTest [119, 120]. Серед маркерів, які входять до цих тест-панелей, виділяють ГГТ (маркер ФП, спричиненого дією епідермального фактора росту), загальний білірубін (прояв печінкової недостатності), аполіпопротеїн А1 (складова екстрацелюлярного матриксу), α_2 -макроглобулін (білок гострої фази запалення).

За даними різних авторів, у хворих на НАЖХП для діагностики портального фіброзу та цирозу AUROC при використанні FibroTest становить 0,64-0,82 та 0,86-0,89 відповідно [121, 122]. Rougnard та співавт. продемонстрували достатню діагностичну ефективність тесту FibroMax у 494 пацієнтів із морбідним ожирінням, використовуючи в якості референтного методу гістологічний аналіз біоптатів печінки. Середні значення AUROC при використанні FibroTest для діагностики вираженого ФП становили 0,85 (95% ДІ 0,83-0,87; $p < 0,0001$); SteatoTest для виявлення жирової інфільтрації >30% – 0,80 (95% ДІ 0,79-0,83); ActiTest для діагностики НАСГ – 0,84 (95% ДІ 0,82-0,86; $p < 0,0001$) [123].

Список літератури знаходиться в редакції.



ВАШ НАДІЙНИЙ ЛАБОРАТОРНИЙ ПОМІЧНИК



СІНЕВО
медична лабораторія

Понад 150 лабораторних
центрів у 34 містах України

**>17'000 ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ «СІНЕВО»**

Міжнародний
контроль якості

Автоматизований
лабораторний процес

Найкраще світове
обладнання

штрих-кодів зразків

Більше ніж 1500
лабораторних тестів

1148 **ФіброМакс**

(холестерин, глюкоза (сироватка), білірубін загальний, γ-глутаматтрансфераза (ГГТ, GGT), тригліцериди, гаптоглобін, аланінамінотрансфераза/РУР, аполіпопротеїн А-1, α-2-макроглобулін, аспартатамінотрансфераза/РУР, неінвазивна оцінка ризику захворювань печінки)

1576 **Пакет № 134**

«Порушення вуглеводного обміну»

(глюкоза (сироватка), інсулін, з'єднуючий пептид (С-пептид), глікований гемоглобін (HbA1c), розрахунок індексу HOMA)

0 800 50 70 30

безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

www.synevo.ua

 facebook.com/SynevoLab