International journal of endocrinology

Практикующему эндокринологу
/To Practicing Endocrinologists/

Додає цінність діагнозу

сінево
медична лабораторія

ЕКСПЕРТ У ЛАБОРАТОРНІЙ ДІАГНОСТИЦІ

УДК 616.36-004.2-611.1

КОБИЛЯК Н.М.[1], ДИННИК О.Б.[2], КИРІЄНКО Д.В.[3]
[1] Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
[2] Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ
[3] Київський міський клінічний ендокринологічний центр

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА СКРИНІНГУ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Резюме. *Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішою патологією серед усіх хронічних захворювань печінки, що призводить до погіршення якості життя, інвалідизації і смерті. Згідно із сучасними уявленнями, НАЖХП належить до одного з компонентів метаболічного синдрому, що підкреслює її взаємозв'язок із цукровим діабетом типу 2 та серцево-судинними захворюваннями. В цій статті узагальнено підходи щодо сучасних методів інструментально-лабораторної діагностики різних стадій НАЖХП. Також акцентовано увагу на проведенні скринінгу метаболічних порушень та оцінці серцево-судинного ризику в цієї когорти хворих, оскільки НАЖХП є раннім предиктором розвитку зазначених патологічних станів.*
Ключові слова: *неалкогольна жирова хвороба печінки, метаболічний синдром, діагностика, скринінг.*

Поняття неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) об'єднує спектр клініко-морфологічних змін печінки, представлених неалкогольним стеатозом (НАСП), стеатогепатитом (НАСГ), фіброзом (ФП) і цирозом печінки (ЦП), що розвиваються у пацієнтів, які не вживають алкоголь у гепатотоксичних дозах (< 21 алкогольної Од/тиждень для чоловіків, < 14 алкогольних Од/тиждень для жінок) [1]. НАЖХП є найпоширенішою патологією серед усіх хронічних захворювань печінки, що призводить до погіршення якості життя, інвалідизації і смерті. Це зумовлено насамперед високим ризиком її прогресування з розвитком НАСГ, печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [2]. Поширеність НАЖХП у різних країнах перебуває в межах 14–40 % [3–5]. НАЖХП трапляється в усіх вікових групах, але найбільший ризик її розвитку спостерігається у жінок віком 40–60 років з ознаками метаболічного синдрому (МС) [6].

У пацієнтів із НАЖХП зазвичай виявляють ряд інших супутніх метаболічних та ендокринних захворювань (табл. 1). Згідно з рекомендаціями авторитетних гепатологічних асоціацій, в обов'язкову програму скринінгу хворих із НАЖХП включено не лише дообстеження з метою виявлення НАСГ, ФП, але й оцінку метаболічних порушень та серцево-судинного ризику.

Після встановлення діагнозу НАЖХП важливо провести обстеження хворих на виявлення цукрового діабету типу 2 (ЦД-2) або ранніх порушень вуглеводневого обміну, таких як порушення глікемії натще та порушення толерантності до глюкози, які сьогодні об'єднують в поняття «прediабет». Цей термін був запропонований департаментом здоров'я США у 2002 р. з метою привертання уваги громадськості до проблеми, що набула соціального значення та підкреслює високий ризик розвитку ЦД-2 у подальшому (приблизно 10 % випадків на рік) [12]. Для його діагностики використовуються вимірювання рівня глікемії натще і пероральний глюкозотолерантний тест, а з 2010 р. ADA запропонувала використовувати пограничний рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) —

© Кобиляк Н.М., Динник О.Б., Кирієнко Д.В., 2015
© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2015
© Заславський О.Ю., 2015

5,7–6,4 %, що є інтегральним показником плазмового рівня глюкози [7].

Таблиця 1. Фактори ризику, асоційовані з розвитком НАЖХП

Патологічні стани з чітко встановленим асоціативним зв'язком (обов'язковий скринінг)	Патологічні стани, асоціативний зв'язок для яких досліджується
Ожиріння ЦД типу 2 Дисліпідемія/атеросклероз МС/інсулінорезистентність	Синдром полікістозних яєчників Гіпотиреоз Синдром обструктивного апное уві сні Гіпогонадизм Гіпопітуїтаризм Дефіцит вітаміну D Панкреатодуоденальна резекція

Провідну роль у патогенезі НАЖХП відіграє інсулінорезистентність (ІР), внаслідок чого в печінці накопичуються тригліцериди (ТГ) і формується НАСП — перший етап, або поштовх, захворювання. У подальшому відбувається вивільнення з жирової тканини і синтез у гепатоцитах *de novo* жирних кислот, що при надмірному накопиченні в клітинах печінки сприяють виникненню окисного стресу, який є другим поштовхом захворювання і призводить до розвитку запально-деструктивних змін у печінці (НАСГ) із подальшим прогресуванням до ФП [1].

Найбільш простим і зручним для застосування в клінічній практиці методом оцінки ІР є гомеостатична модель оцінки (HOMA) ІР, що була вперше описана в 1985 р. [8]. У цій методиці для розрахунку використовується співвідношення концентрацій базального інсуліну чи С-пептиду й глюкози крові, що відображає баланс між ендогенною продукцією глюкози в печінці та секрецією інсуліну β-клітинами, що підтримується за принципом негативного оберненого зв'язку:

HOMA-IR = імунореактивний інсулін (мкОД/мл) × × глюкоза плазми натще/22,5.

Короткотерміновий прогноз при НАЖХП сприятливий, а тривалий залежить від гістологічних даних у момент дослідження. У 12–40 % хворих із НАСП протягом 8–13 років розвивається НАСГ із раннім ФП. У 25 % з них розвивається ЦП або печінкова недостатність (15 %) чи прециротичні зміни (10 %) [9]. Популяційні дослідження дозволяють припустити, що 60–80 % криптогенних ЦП є наслідком НАСГ [10]. Встановлено, що поєднання ЦД-2 і НАСГ у 2–2,5 раза збільшує ризик розвитку ЦП і ГЦК [11]. Недавно опубліковано дані про асоціативний зв'язок ГЦК із підвищеним ІМТ або ЦД-2 [12].

Середня тривалість життя хворих із НАЖХП менша, ніж у популяції. Якщо в загальній популяції печінкова патологія є тільки 13-ю головною причиною смерті, то у пацієнтів із НАЖХП вона перебуває на третьому місці [13]. Саме тому на сьогодні надзвичайно актуальною є проблема ранньої діагностики НАЖХП.

Золотим стандартом діагностики НАЖХП є пункційна біопсія печінки [14]. Проте, коли проведення біопсії недоступне, існують предиктори, що дозволяють передбачити високий ризик прогресування НАЖХП із розвитком НАСГ та ФП. До них належать: ЦД-2; вік понад 45 років; жіноча стать; ІМТ понад 28 кг/м^2; збільшення активності АЛТ удвічі і більше; рівень ТГ понад 1,7 ммоль/л; наявність артеріальної гіпертензії (АГ); індекс HOMA-IR понад 5. Виявлення двох і більше критеріїв свідчить про високий ризик ФП [15–17].

Значення пункційної біопсії печінки в клінічній практиці неоднозначне. Вона дозволяє провести диференціальну діагностику між НАСП і НАСГ, оцінити стадію ФП і на підставі гістологічних даних прогнозувати подальший перебіг захворювання, виключити інші причини ураження печінки [18].

Проте опираючись на результати біопсії, в принципі не можна оцінювати процес динамічно, оскільки вона являє собою картину, що констатує стан на момент біопсії. Однак і має серйозні обмеження: залежить від інтерпретації морфологом та відображає 1/500 000 органа. При вивченні парних біопсій, отриманих від хворих із НАСГ, розбіжності у визначенні портального фіброзу спостерігалися у 26 % випадків [19]. Також існує ризик розвитку ускладнень: післяопераційного болю (0,056–83 %), 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. Летальність після пункційної біопсії печінки перебуває в межах від 0,01 до 0,1 % [20].

Серед інструментальних методів діагностики НАЖХП чільне місце посідають сонографія, еходенситометрія, еластографія, комп'ютерна (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ).

Режим В-візуалізації при ультразвуковій діагностиці (УЗД) — простий, неінвазивний метод, що широко використовується в клінічній практиці для виявлення жирової інфільтрації печінки [21]. За даними різних авторів, чутливість і специфічність УЗД для виявлення стеатозу становить від 60 до 94 % і від 84 до 95 % відповідно [22]. З одного боку, чутливість УЗД зростає зі збільшенням ступеня жирової інфільтрації печінки. Так, при вмісті жиру в печінці від 10 до 19 % чутливість УЗД становить 55 % і підвищується до 80 % за наявності стеатозу > 30 % [23]. З іншого боку, ожиріння з ІМТ > 40 кг/м^2 знижує чутливість та специфічність методу до 49 і 75 % відповідно, що пов'язано з технічними проблемами при здійсненні обстеження [24].

Низька внутрішньодослідницька (0,58) та міждослідницька (0,4–0,51) узгодженість, неспроможність точної кількісної оцінки вмісту жиру і неможливість виявлення незначних змін у кількості жиру в печінці з часом — це фактори, що потенційно обмежують використання методу в клінічній практиці [25]. Проте

основним недоліком є візуальна оцінка ехогенності, що лежить в основі стандартного УЗД обстеження в В-режимі, що не виключає впливу людського фактора, суб'єктивної оцінки параметрів ехограми печінки дослідником.

На сучасному етапі у зв'язку з розвитком медичних ультразвукових апаратів з можливістю цифрової та гістографічної обробки отриманих зображень виникла можливість кількісної оцінки змін ехогенності печінки, при якій мінімізується вплив даних факторів. На зазначеному принципі оцінки ехогенності печінки базується метод еходенситометрії [26, 27]. В його основі лежить аналіз текстури УЗ-зображень статистичними та структурними методами з розрахунком специфічних індексів. Найбільш поширеними для використання в клінічній практиці є індекс згасання [28] та гепаторенальний індекс (ГРІ) [29]. 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. Продемонстровано, що при НАЖХП спостерігається збільшення еходенситометричних показників в 1,5–2 раза порівняно зі здоровими. При порівнянні з рутинним УЗД у В-режимі чутливість та специфічність зазначених індексів понад 90 % та їх цінність для діагностики неалкогольного стеатозу печінки надзвичайно висока [28, 29].

КТ, на думку багатьох авторів, є одним із найбільш перспективних методів у розв'язанні питань, пов'язаних із ранньою діагностикою патології печінки [30]. Крім визначення топіки і поширеності патологічного процесу, цей метод дозволяє чітко візуалізувати структуру органа, провести точний аналіз щільності паренхіми. Для КТ-діагностики стеатогепатозу характерне зниження атенуації, що вимірюється в одиницях Хаунсфілда і проявляється гіподенситометрією паренхіми печінки [31]. Чутливість і специфічність КТ без контрастування для ідентифікації стеатозу печінки понад 30 % становить 73–100 і 95–100 % відповідно [32].

Перевагу перед іншими інструментальними методами для ранньої діагностики НАЖХП має МРТ. Для кількісної оцінки стеатозу за допомогою МРТ визначають співвідношення вмісту жиру і води в тканині печінки. МРТ здатна ідентифікувати зміни в паренхімі при накопичені в ній до 3 % [33]. Szczepaniak та ін., використовуючи різновид МРТ — протонну магнітно-резонансну спектроскопію (Н1-МРС), вивчали кількість ТГ, накопичених у печінці в загальній популяції. В даному дослідженні у 34,3 % із 2287 учасників було виявлено рівень накопичення ТГ > 5 % [34]. Чутливість та специфічність МРТ для визначення стеатозу печінки понад 30 % перевищує 80 і 95 % відповідно [35]. Недоліком методу слід вважати його високу вартість, меншу доступність у клінічній практиці та складність проведення.

Сьогодні найбільш перспективними для клінічного застосування є методи визначення жорсткості печінки (еластографія) [36–37]. Умовно даний метод за фізичним принципом можна поділити соноеластографію та магнітно-резонансну еластографію [38]. Спільним для цих методик є вимірювання руху тканин під впливом навантаження з подальшою реконструкцією просторового розподілу модуля жорсткості зсуву.

На сьогодні дана методика має безперечну перевагу перед іншими УЗ-методами і розглядається як неінвазивна альтернатива біопсії печінки, оскільки для неї характерна висока ефективність діагностування та диференціювання різних стадій НАЖХП (НАСП, НАСГ, ФП, ЦП) [39].

Найбільша доказова база з достатньою кількістю накопичених даних отримана для транзиторної еластографії (ТЕ), що реалізується на апараті FibroScan (EchoSens, Франція) [40]. У даному методі зовнішнє навантаження є динамічним, вібрації звукової частоти в тканинах створюються під впливом зовнішніх вібраторів. ТЕ демонструє хороші результати при виявленні вираженого фіброзу та цирозу печінки у хворих на хронічний вірусний гепатит С [41], гепатит В [42], алкогольну хворобу печінки [43] та НАЖХП [44]. Згідно з метааналізом, у хворих із хронічними гепатитами на стадії цирозу сумарна діагностична чутливість методу становить 87 % (95% ДІ 84–90 %), специфічність — 91 % (95% ДІ 89–92 %) [45].

Обмеженнями ТЕ є: асцит (хвилі зсуву не поширюються в рідині), вузькі міжреберні проміжки (неможливо вставити зонд у міжребер'я), абдомінальне ожиріння. При вираженому абдомінальному ожирінні ймовірність технічної помилки збільшується в 9 разів [46]. При ІМТ понад 40 кг/м^2 невдача при проведенні ТЕ зростає до 88 % [47].

Зважаючи на обмеження транзиторної еластографії, найбільш перспективними на сьогодні є методи, в яких навантаження і деформації створюються локально, тобто безпосередньо в середині тканини [48]. У наш час у межах методу інтенсивно розробляються декілька істотно різних модифікацій. В одному з них візуалізація жорсткості зсуву тканин заснована на визначенні швидкості поширення поперечних хвиль зсуву, джерелом яких є імпульсна сила радіаційного тиску в фокальній ділянці, що дозволяє обчислити модуль Юнга за величиною виміряної швидкості. Ця ідея отримала назву «візуалізація жорсткості за допомогою хвиль зсуву» (Shear Wave Elasticity Imaging, SWEI) [49]. Перевагами еластографії хвилі зсуву (ЕХЗ) є 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 як фізичний принцип не потребує додаткового вібраційного впливу на досліджувані тканини. ЕХЗ є двовимірною методикою і надає інформацію з зони інтересу як у якісному вигляді (одномірне кольоро-

ве картування за каліброваною шкалою), так і кількісному вигляді (значення жорсткості тканин у кПа каліброваної шкали) [50].

Діагностична доступність методу ЕХЗ для діагностики неалкогольного стеатозу печінки становить понад 90 %. Згідно з даними, отриманими як у тварин із морфологічнодоведеним НАСП, так і у хворих на ЦД-2, AUROC при використанні ЕХЗ для виявлення стеатозу > 5 % становить 0,947, чутливість, специфічність, позитивне прогностичне значення (PPV) і негативне прогностичне значення (NPV) відповідно — 89,6; 84; 95,9 і 65,6 %. Цінність методу збільшується паралельно зі зростанням ступеня жирової інфільтрації понад 30 % (AUROC — 0,993, чутливість — 98 %, специфічність — 92 %, PPV — 97,4 % і NPV — 95,8 %) [51–56].

У більшості випадків НАЖХП діагностують у хворих при виявленні підвищеної активності трансаміназ, під час звичайного аналізу крові, оскільки для даного захворювання характерний олігосимптомний, латентний або м'який перебіг [57]. Проте найчастіше у пацієнтів на етапі стеатозу печінки спостерігається нормальний або незначно підвищений рівень амінотрансфераз. Такі пацієнти та їх лікарі не знають про потенційну наявність НАЖХП, і жирова інфільтрація печінки діагностується випадково при проведенні рутинного УЗД з приводу причин, не пов'язаних з її перебігом (дискомфорт у животі, ниркова коліка). У більшості випадків НАЖХП має первинне походження і чітко пов'язана з наявністю ІР та патологічних станів — МС, ожиріння, ЦД-2 та дисліпідемії [58, 59]. Серед вторинних причин, що призводять до НАЖХП, виділяють такі: розлади харчування (швидка втрата маси тіла, синдром мальнутриції), метаболічні (ліподистрофія), медикаментозні (глюкокортикоїди, метотрексат, тамоксифен) фактори, застосування екзогенних гепатотоксинів (органічні розчинники, мікотоксини, фосфор), хірургічне втручання (гастропластика), а також дисбактеріоз, дивертикул тонкої кишки, запальні захворювання кишечника [60, 61]. Тому ключовим етапом в оцінці нового пацієнта з уперше діагностованою НАЖХП є виключення вторинних факторів розвитку НАЖХП та інших конкурентних захворювань печінки, що зумовлюють розвиток хронічного гепатиту іншої етіології: вірусних гепатитів (особливо генотип 3 вірусного гепатиту С), надмірного споживання алкоголю (< 21 алкогольної ОД/тиждень для чоловіків, < 14 алкогольних ОД/тиждень для жінок) [27–29], хвороби Коновалова — Вільсона, природженої недостатності α1-антитрипсину, ідіопатичного гемохроматозу, автоімунного гепатиту тощо [1].

Діагностичний пошук проводиться через виявлення у хворого таких ознак [62]: безсимптомне підвищення активності трансаміназ; незрозуміле існування постійної гепатомегалії; гепатомегалія при радіологічному дослідженні при виключенні всіх інших причин, що призводять до неї.

Лабораторні ознаки цитолізу виявляються у 50–90 % пацієнтів із НАСГ [63, 64] і проявляються незначним підвищенням активності трансаміназ [65]. Однак не виявлено вірогідного кореляційного зв'язку між активністю АТФ і вираженістю некрозапальних змін та ФП за результатами гістологічного дослідження [66, 67]. У хворих із НАЖХП, як правило, коефіцієнт де Рітіса (АСТ/АЛТ) < 1 [68]. Частіше вміст АЛТ перевищує показник АСТ, але при трансформації в ЦП співвідношення АСТ/АЛТ має тенденцію до збільшення, проте втрачає свою діагностичну цінність [69]. Рівень АСТ має сильніший кореляційний зв'язок із ФП, ніж АЛТ [70]. Співвідношення АСТ/АЛТ > 1 є вірогідним показником вираженої стадії ФП, у тому числі і ЦП [71]. Співвідношення АСТ/АЛТ > 1,16 із чутливістю 81,3 % і специфічністю 55,3 % прогнозує ЦП, який протягом року може призвести до летального кінця [72]. Діагностичне значення співвідношення АСТ/АЛТ зростає в комбінації з рівнем тромбоцитів, оскільки тромбоцитопенія є маркером ЦП [73].

Активність лужної фосфатази підвищена у 40–70 % пацієнтів [74]. Сироватковий рівень гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) часто підвищений у пацієнтів із НАЖХП, що часто асоційовано з вираженим ФП та підвищенням смертності [75, 76]. У дослідженні пацієнтів із НАЖХП (n = 50) використання ГГТ як маркера ФП з оптимальним пороговим значенням ≥ 96,5 Од/л свідчило про наявність вираженої його стадії (чутливість — 83 %, специфічність — 69 %, AUROC — 0,74) [77].

Останнім часом у літературі опубліковано багато даних щодо нових біомаркерів, які класифікуються за ключовими механізмами патогенезу НАЖХП. Ці маркери асоційовані із запальними змінами в печінці, ФП, оксидативним стресом або апоптозом гепатоцитів. Запропоновані біомаркери повинні відповідати низці вимог [78]:

— диференціювати НАСП від запальних змін та вираженого ФП;

— бути корисними для моніторингу прогресування НАЖХП протягом тривалого часу;

— бути вірогідним контролем на терапію та прогноз захворювання.

Сьогодні немає таких 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), що розщеплюють печінковий білок-філамент цитокератин-18 (ЦК-18). Так, Wieckowska та ін. зазначають, що концентрація фрагментів ЦК-18 більше ніж 395 Од/л може свідчити про наявність НАСГ. Специфічність і чутливість методу становить 99,9 і 85,7 % відповідно [80]. У низці досліджень продемонстровано, що в пацієнтів із НАСГ рівень ЦК-18 значно вищий порівняно з хворими на простий стеатогепатоз та здоровими і може використовуватись як маркер диференціальної діагностики даних стадій НАЖХП [81, 82].

У пацієнтів після баріатричної хірургії з приводу НАСГ спостерігається зниження сироваткового рівня ЦК-18 [83].

Маркерами оксидативного стресу при НАСГ є продукти перекисного окиснення ліпідів, рівень вітаміну Е, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази [84–86]. Проте однозначної відповіді щодо ефективності цих тестів сьогодні не існує.

Хронічна системна запальна відповідь низького ступеня, що спостерігається у пацієнтів із МС, асоційована з розвитком НАЖХП [87]. Для НАЖХП характерно підвищення рівня ІЛ-1β, ФНП-α та зниження вмісту адипонектину, і цей дисбаланс цитокінів відіграє важливу роль у розвитку НАСГ [88–95]. Рівень адипонектину в сироватці крові значно нижчий у пацієнтів із ранніми стадіями НАСГ, ніж при простому НАСП. Для розмежування цих стадій для адипонектину визначено порогове значення на рівні ≤ 4,0 мкг/мл (AUROC — 0,765, чутливість — 68 %, специфічність — 79 %). Комбінація сироваткового рівня адипонектину, HOMA-IR (порогове значення ≥ 3,0) і колагену типу IV 7S (порогове значення ≥ 5,0 нг/мл) продемонструвала чутливість 94 % і специфічність 74 % для діагностики НАСГ [96].

Рівень прозапального маркера — С-реактивного протеїну зростає у хворих із НАСГ [97, 98] або суттєво не змінюється [99].

Рівень ІЛ-6 асоційований із розвитком НАСГ [100] і може бути використаний для диференціювання НАСГ від простого стеатозу [101], а також є незалежним предиктором ФП [102].

У хворих із НАЖХП спостерігається підвищення сироваткового рівня лептину, проте вірогідної кореляції зі ступенем ФП або НАСП автори не відзначають [103, 104]. За даними Lemoine та ін., щодо комбінації HOMA-IR та співвідношення «адипонектин/лептин», яка використовувалась для розмежування НАСГ і простого стеатозу, характерне значення AUROC 0,82 [102].

При оцінці НАЖХП важливо враховувати рівень ФП. Потенційними біомаркерами фіброзу є 7S домен колагену типу IV та гіалуронова кислота. Sakugawa та ін. у групі пацієнтів (n = 112) із гістологічно підтвердженою НАЖХП продемонстрували, що для обох біомаркерів, які використовувались для виключення ФП, характерні AUROC 0,82 і 0,80 та негативне прогностичне значення 84 і 78 % відповідно. Для розмежування НАСГ від простого стеатогепатозу AUROC для даних маркерів становила 0,83 і 0,80, а позитивне прогностичне значення — 86 % і 92 % відповідно [105].

Для діагностики НАСГ використовується визначення рівня гомоцистеїну плазми [106], пентраксину-3 [107], тканинспецифічного поліпептидного антигену [108] та інших біомаркерів, однак для визначення їх місця в клінічному застосуванні необхідне проведення додаткових досліджень.

Для поліпшення діагностичної цінності різних лабораторних тестів були розроблені спеціальні панелі з комбінації декількох маркерів. Однією з перших розрахункових діагностичних панелей була шкала жирового гепатозу НАЖХП (NAFLD Fatty Liver Score — NAFLD FLS), що розроблена вченими з Фінляндії при дослідженні когорти хворих (n = 470) на ЦД-2 з використанням H1-MPC як референтного методу. 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 такою формулою:

$$NAFLD\ FLS = -2{,}889 + 1{,}179 \cdot МС\ (1 — так/0 — ні) + 0{,}454 \cdot ЦД\text{-}2\ (2 — так/0 — ні) + 0{,}145 \times інсулін\ (мкОд/л) + 0{,}038 \cdot АСТ\ (Од/л) - 0{,}936 \times АСТ/АЛТ.$$

При використанні цієї моделі з пороговим значенням 0,640 для діагностики НАЖХП AUROC становить 0,86 із чутливістю 86 % і специфічністю 71 % [109].

Для ідентифікації простого стеатогепатозу Bedogni та ін. розробили діагностичну панель — індекс жирового гепатозу (fatty liver index — FLI), в якій використовуються ІМТ, окружність талії (ОТ), рівень ТГ і ГГТ у загальній популяції із низьким рівнем поширеності ЦД-2:

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

де $L = 0{,}953 \cdot \log_e(ТГ) + 0{,}139 \cdot ІМТ + 0{,}718 \cdot \log_e(ГГТ) + 0{,}053 \cdot ОТ - 15{,}745$.

Для цього індексу характерна градація від 0 до 100. При ідентифікації стеатогепатозу за даним тестом AUROC становить 0,84 [110]. Група авторів продемонструвала, що інша панель — продукт акумуляції ліпідів (lipid accumulation product — LAP), розраховується на основі вимірювання ОТ та рівня ТГ, є простим і досить точним предиктором жирової інфільтрації печінки (AUROC — 0,8) [111].

У цьому ретроспективному дослідженні протягом трирічного періоду спостереження серед застрахованих пацієнтів Японії продемонстровано, що наявність НАЖХП, яка діагностувалась при значенні FLI ≥ 60, статистично вірогідно підвищує ризик прогресування передіабету в явний ЦД у 2,68 раза (95% ДІ 1,29–5,56) у чоловіків та в 10,35 раза (95% ДІ 3,22–33,31) у жінок [112].

В іншому дослідженні, в яке включено 7680 суб'єктів без ЦД із Кореї, під час чотирирічного періоду спостереження в 457 (5,8 %) осіб було вперше діагностовано ЦД. При цьому ризик розвитку ЦД-2 незалежно від ІР, яку оцінювали за моделлю HOMA, був значно вищий у групі з FLI ≥ 60 порівняно з особами, в яких FLI < 20 [113].

Використовуючи базу даних дослідження D.E.S.I.R (Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance syndrome), вчені вивчали ризик розвитку ЦД протягом 9 років у загальній популяції залежно від наявності НАЖХП. При FLI ≥ 70 спостері-

гається підвищення ризику розвитку ЦД-2 у 9,33 раза (95% ДІ 5,05–17,25) для чоловіків і в 36,72 раза (95% ДІ 17,12–78,76) для жінок порівняно з FLI < 20. Варто зазначити, що FLI ≥ 70, залишається незалежно асоційованим із розвитком ЦД навіть після корекції на рівень глюкози, інсуліну, наявність АГ, споживання алкоголю, ступінь фізичної активності, куріння, наявність ЦД у родичів, проте спостерігається зменшення відношення шансів до 3,43 (95% ДІ 1,61–7,28) і 11,05 (95% ДІ 4,09–29,81) відповідно для чоловіків та жінок [114].

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 • АЛТ/АСТ + ІМТ + 2 (при наявному ЦД-2) + + 2 (жіноча стать)

При значенні HSI < 30,0 можна виключити НАЖХП із 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 даного індексу характерна середня якість діагностичної моделі, оскільки AUROC становить 0,812 (95% ДІ 0,801–0,824) [115].

Kahl та ін. порівняли ефективність індексів NAFLD FLS, FLI та HSI для діагностики незначного накопичення ліпідів у печінці (медіана 2,49 %; 95% ДІ 0,62–4,23), що визначалось за допомогою Н1-МРС у 92 пацієнтів без ЦД-2 та переважно без ожиріння. Згідно з отриманими даними, для усіх індексів характерна помірна якість діагностичної моделі, а AUROC становила 0,70; 0,72; 0,79 відповідно. Також автори констатували, що індекси стеатозу печінки корелюють з ІР, при цьому незалежний асоціативний зв'язок зберігався після поправки на вік та стать [116].

Найбільшого поширення для діагностики ФП набули діагностичні панелі FibroTest (BioPredictive, Франція) і FibroSure (LabCorp, США) [117, 118]. За даними проспективного дослідження, кількість біопсій печінки зменшилась на 46 %, що обумовлено використанням FibroTest [119, 120]. Серед маркерів, що входять в ці тест-панелі, — ГГТ (ознака ФП, який обумовлений впливом епідермального фактора росту), загальний білірубін (прояв печінкової недостатності), аполіпопротеїн А1 (складова частина ЕЦМ), α2-макроглобулін (гострофазовий протеїн, який активує зірчасті клітини).

За даними різних авторів, у хворих із НАЖХП для діагностики портального фіброзу (F2+) та цирозу (F4) AUROC при використанні FibroTest становить 0,64–0,82 та 0,86–0,89 відповідно [121, 122]. Poynard та ін. продемонстрували достатню діагностичну ефективність тесту Fibromax на когорті пацієнтів (n = 494) із морбідним ожирінням, використовуючи як референтний метод гістологічний аналіз біоптатів печінки за допомогою NAS. При використанні FibroTest для діагностики вираженого ФП середні значення AUROCs становили 0,85 (95% ДІ 0,83–0,87; P < 0,0001); SteatoTest для діагностики 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].

Висновок

НАЖХП є найпоширенішою патологією серед усіх хронічних захворювань печінки, що призводить до погіршення якості життя, інвалідизації і смерті. Згідно з сучасними уявленнями, НАЖХП є одним із компонентів МС, що підкреслює її взаємозв'язок із ЦД-2 та серцево-судинними захворюваннями. Саме тому в обов'язкову програму скринінгу хворих із НАЖХП включено не лише дообстеження з метою виявлення НАСГ або ФП, але й оцінку метаболічних порушень та серцево-судинного ризику.

Сучасні візуалізаційні методики, що включають УЗД, КТ та МРТ, дають можливість виявити жировий гепатоз, якщо залучено понад 1/3 печінки, але не дозволяють надійно діагностувати НАСГ або ФП. Тому з метою верифікації діагнозу необхідне проведення пункційної біопсії. Цей метод, хоча і має високу діагностичну цінність, є інвазивною процедурою, а тому травмонебезпечний і може спричинити серйозні ускладнення.

Сьогодні найбільш перспективними для клінічного застосування є методи визначення жорсткості печінки — еластографія та діагностичні панелі FibroMax (BioPredictive, Франція). Ці методики мають безперечну перевагу перед іншими інструментально лабораторними методами та розглядаються як неінвазивна альтернатива біопсії печінки, оскільки для них характерна висока ефективність діагностування та диференціювання різних стадій НАЖХП, а їх використання на сучасному етапі, за даними різних проспективних досліджень, дозволило зменшити кількість проведення біопсій печінки до 30–40 %.

Список літератури

1. Боднар П.М. Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет типу 2: патогенез, діагностика та лікування (лекція) / П.М. Боднар, Г.П. Михальчишин, Н.М. Кобиляк // Ендокринологія. — 2012. — Т. 17, № 1. — С. 94-101.

2. Neuschwander-Tetri B.A. Non-alcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference / B.A. Neuschwander-Tetri, S.H. Caldwell // Hepatology. — 2003. — Vol. 37, № 5. — P. 1202-1219.

3. Living donor liver transplantation: histological abnormalities found on liver biopsies of apparently healthy potential donors / T.T. Tran, C. Changsri, C.R. Shackleton [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. — 2006. — Vol. 21, № 2. — P. 381-383.

4. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti [et al.] // Hepatology. — 2005. — Vol. 42, № 1. — P. 44-52.

5. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China / J.G. Fan, J. Zhu, X.J. Li [et al.] // Journal of Hepatology. — 2005. — Vol. 43, № 3. — P. 508-514.

6. Lazo M. The Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Global Perspective / M. Lazo, J.M. Clark // Seminars in Liver Disease. — 2008. — Vol. 28, № 4. — P. 339-350.

7. American Diabetes Associations. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. — 2010. — Suppl. 1. — S. 62-69.

8. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski [et al.] // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28, № 7. — P. 412-419.

9. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among Type 2 diabetic patients / G. Targher, L. Bertolini, R. Padovani [et al.] // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30, № 5. — P. 1212-1218.

10. Clark J.M. The prevalense and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States / J.M. Clark // American Journal of Gastroenterology. — 2003. — Vol. 98, № 5. — P. 955-956.

11. Bugianesi E. Non-alcoholic steatohepatitis and cancer / E. Bugianesi // Clinics in Liver Disease. — 2007. — Vol. 11, № 1. — P. 191-207.

12. Nair S. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? / S. Nair, A. Mason, J. Eason // Hepatology. — 2002. — Vol. 36, № 1. — P. 150-155.

13. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study / L.A. Adams, J.F. Lymp, J. Sauver [et al.] // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 129, № 1. — P. 113-121.

14. Afdhal N.H. Evaluation of liver fibrosis: a concise review / N.H. Afdhal, D. Nunes // American Journal of Gastroenterology. — 2004. — Vol. 99, № 6. — P. 1160-1174.

15. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity / N. Chalasani, H. Aljadhey, J. Kesterson [et al.] // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 126, № 5. — P. 1287-1292.

16. Goessling W. Increased liver chemistry in an asymptomatic patient / W. Goessling, L.S. Friedman // Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2005. — Vol. 3, № 9. — P. 852-858.

17. One-year intense nutritional counselling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study / M.A. Huang, J.K. Greenson, C. Chao [et al.] // American Journal of Gastroenterology. — 2005. — Vol. 100, № 5. — P. 1072-1081.

18. Kobyliak N., Abenavoli L. The role of liver biopsy to assess non-alcoholic fatty liver disease / N. Kobyliak, L. Abenavoli // Reviews on Recent Clinical Trials. — 2014. — Vol. 9, № 3. — P. 159-169.

19. Stauber R.E. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C / R.E. Stauber, C. Lackner // World Journal of Gastroenterology. — 2007. — Vol. 13, № 32. — P. 4287-4294.

20. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations / J. Foucher, L. Castera, P.H. Bernard [et al.] // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. — 2006. — Vol. 18, № 4. — P. 411-412.

21. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis / B. Palmentieri, I. de Sio, V. La Mura [et al.] // Digestive and Liver Disease. — 2006. — Vol. 38, № 7. — P. 485-489.

22. Saverymuttu S.H. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis / S.H. Saverymuttu, A.E. Joseph, J.D. Maxwell // British Journal of Radiology. — 1986. — Vol. 292, № 6512. — P. 13-15.

23. Noninvasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance / N. Schwenzer, F. Springer, C. Schraml [et al.] // Journal of Hepatology. — 2009. — Vol. 51, № 3. — P. 433-45.

24. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients / C.C. Mottin, M. Moretto, A.V. Padoin [et al.] // Obesity Surgery. — 2004. — Vol. 14, № 5. — P. 635-637.

25. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver / S. Strauss, E. Gavish, P. Gottlieb, L. Katsnelson // American Journal of Roentgenology. — 2007. — Vol. 189, № 6. — P. 320-323.

26. Liver echogenicity: measurement or visual grading? / T. Vehmasa, A. Kaukiainena, K. Luoma [et al.] // Computerized Medical Imaging and Graphics. — 2004. — Vol. 28, № 5. — P. 289-293.

27. Митьков В.В. Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их сосудов / В.В. Митьков. — М.: Видар, 2000. — 129 с.

28. Роль індексу згасання еходенситометрії в діагностиці неалкогольного стеатогепатозу у хворих на цукровий діабет типу 2 / Н.М. Кобиляк, П.М. Боднар, О.Б. Динник, Г.П. Михальчишин // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2012. — № 3(40). — С. 42-49.

29. Діагностична ефективність гепаторенального індексу у хворих на цукровий діабет типу 2 з неалкогольним стеатогепатозом / Н.М. Кобиляк, П.М. Боднар, Г.П. Михальчишин, О.Б. Динник // Український медичний часопис. — 2012. — № 6(92). — С. 125-128.

30. Лучевая диагностика заболеваний печени (МРТ, КТ, УЗИ, ОФЭКТ и ПЭТ) / Под ред. проф. Труфанова Г.Е. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2007. — 193 с.

31. Noninvasive evaluation of graft steatosis in living donor liver transplantation / M. Iwasaki, Y. Takada, M. Hayashi [et al.] // Transplantation. — 2004. — Vol. 78, № 10. — P. 1501-1505.

32. Noninvasive assessment of hepatic steatosis / S.M. Mazhar, M. Shiehmorteza, C.B. Sirlin // Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2009. — Vol. 7, № 2. — P. 135-140.

33. Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis / R. Longo, P. Pollesello, C. Ricci [et al.] // Journal of Magnetic Resonance Imaging. — 1995. — Vol. 5, № 3. — P. 281-285.

34. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population / L.S. Szczepaniak, P. Nurenberg, D. Leonard [et al.] // American Journal of Physiology. — 2005. — Vol. 288, № 2. — P. 462-468.

35. Mazhar S.M. Noninvasive assessment of hepatic steatosis / S.M. Mazhar, M. Shiehmorteza, C.B. Sirlin // Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2009. — Vol. 7, № 2. — P. 135-140.

36. Elastography: imaging the elastic properties of soft tissues with ultrasound (review article) / J. Ophir, S.K. Alam, B.S. Garra [et al.] // Journal of Medical Ultrasonics. — 2002. — Vol. 29, № 4. — P. 155-171.

37. Doppler ultrasound detection of shear waves remotely induced in tissue phantoms and tissue in vitro / E.A. Barannik,

S.A. Girnyk, V.V. Tovstiak [et al.] // Ultrasonics. — 2002. — Vol. 40, № 1–8. — P. 849-852.

38. Ультразвукова еластографія: різноманітність та пастки: Мат-ли IV конгресу Української асоціації фахівців ультразвукової діагностики (Севастополь, 14–16 травня, 2012 р.) / О.Б. Динник, Н.М. Кобиляк, О.М. Мішанич [та ін.] — К.: ВБО «Український Доплерівський Клуб», 2012. — С. 133.

39. Bavu E. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients / E. Bavu, J. Gennisson, M. Couade // Ultrasound Med. Biol. — 2011. — Vol. 37, № 9. — P. 1361-1373.

40. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis / L. Sandrin, B. Fourquet, J.M. Hasquenoph [et al.] // Ultrasound in Medicine & Biology. — 2003. — Vol. 29, № 12. — P. 1705-1713.

41. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C / M. Ziol, A. Handra-Luca, A. Kettaneh [et al.] // Hepatology. — 2005. — Vol. 41, № 1. — P. 48-54.

42. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B / P. Marcellin, M. Ziol, P. Bedossa [et al.] // Liver International. — 2009. — Vol. 29, № 2. — P. 242-247.

43. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease / P. Nahon, A. Kettaneh, I. Tengher-Barna [et al.] // Journal of Hepatology. — 2008. — Vol. 49, № 6. — P. 1062-1068.

44. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease / V.W. Wong, J. Vergniol, G.L. Wong [et al.] // Hepatology. — 2010. — Vol. 51, № 2. — P. 454-462.

45. Непрямая эластография печени с помощью ультразвука в диагностике фиброза: систематический обзор и метаанализ / J.A. Talwalkar, D.M. Kurtz, S.J. Schoenleber [et al.] // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 76-83.

46. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome / D. Roulot, S. Czernichow, H. Le Clésiau [et al.] // Journal of Hepatology. — 2008. — Vol. 48, № 4. — P. 606-613.

47. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations / J. Foucher, L. Castera, P.H. Bernard [et al.] // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. — 2006. — Vol. 18, № 4. — P. 411-412.

48. Ультразвукова еластографія: теорія і практика створення навчального тренажеру / О.Б. Динник, М.М. Жайворонок, Н.М. Кобиляк, М.С. Харченко // Променева діагностика, променева терапія. — 2014. — № 3. — С. 42-53.

49. Дынник О.Б. Сдвигововолновая эластография и эластометрия паренхимы печени (методические аспекты) / О.Б. Дынник, А.В. Линская, Н.Н. Кобыляк // Променева діагностика, променева терапія. — 2014. — № 1–2. — С. 73-82.

50. Вікові зміни жорсткості тканини печінки білих щурів в нормі за даними біофізичного методу ультразвукової еластографії на основі хвиль зсуву / О.Б. Динник, В.Я. Березовський, Н.М. Кобиляк [та ін.] // Фізіологічний журнал. — 2013. — Т. 59, № 3. — С. 111-118.

51. Діагностична ефективність нового ультразвукового методу оцінки жорсткості печінки — еластографія хвилі зсуву у тварин з експериментальним ожирінням / П.М. Боднар, О.Б. Динник, Г.П. Михальчишин [та ін.] // Доповіді НАН України. — 2013. — № 4. — С. 159-166.

52. Diagnosis of experimental steatohepatosis using ultrasound shear wave elastography / P.M. Bodnar, O.B. Dynnik, G.P. Mykhalchyshyn [et al.] // Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. — 2013. — Vol. 26, № 1. — P. 97-101.

53. Жорсткість печінки за даними зсувнохвильової еластографії у хворих на цукровий діабет типу 2 з неалкогольною жировою хворобою печінки залежно від активності процесу НАЖХП / О.Б. Динник, Г.П. Михальчишин, Н.М. Кобиляк, П.М. Боднар // Гастроентерологія. — 2014. — № 3(53). — С. 24-29.

54. Кобиляк Н.М. Жорсткість печінки за даними ультразвукової еластографії хвилі зсуву у тварин з глютамат-індукованим ожирінням / Н.М. Кобиляк // Лікарська справа. — 2013. — № 3. — С. 85-89.

55. Оцінка діагностичної ефективності еластографії хвилі зсуву у хворих на цукровий діабет типу 2 з неалкогольним стеатогепатозом / П.М. Боднар, Г.П. Михальчишин, О.Б. Динник, Н.М. Кобиляк // Ендокринологія. — 2012. — Т. 17, № 3. — С. 38-48.

56. Оцінка еластографії хвилі зсуву в діагностиці експериментальної неалкогольної жирової хвороби печінки / П.М. Боднар, О.Б. Динник, Г.П. Михальчишин [та ін.] // Журнал НАМН України. — 2011. — Т. 17, № 4. — С. 422-430.

57. Фадеенко Г.Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение / Г.Д. Фадеенко // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — № 3. — С. 9-16.

58. McCullough A.J. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease / A.J. McCullough // Clinical Liver Disease. — 2004. — Vol. 8, № 3. — P. 521-533.

59. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition / M. Cave, I. Deaciuc, C. Mendez [et al.] // The Journal of Nutritional Biochemistry. — 2007. — Vol. 18, № 3. — P. 184-195.

60. Кособян Е.П. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени / Е.П. Кособян, О.М. Смирнова // Сахарный диабет. — 2010. — № 1. — С. 55-64.

61. The epidemiology of fatty liver / S. Bellentani, G. Bedogni, L. Miglioli, C. Tiribelli // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. — 2004. — Vol. 16, № 11. — P. 1087-1093.

62. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy / S. Bellentani, G. Saccoccio, F. Masutti [et al.] // Annals of Internal Medicine. — 2000. — Vol. 132, № 2. — P. 112-117.

63. Скрипник Н.В. Патогенетичне обґрунтування гепатопротекторної терапії у хворих на цукровий діабет // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2014. — № 6(62). — С. 85-90.

64. Reply to Alanine Aminotransferase as an Independent Predictor of Incident Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Y. Chang, S. Ryu, E. Sung [et al.] // Clinical Chemistry. — 2007. — Vol. 53, № 6. — P. 1159-1161.

65. Некоторые клинико-патогенетические и терапевтические аспекты течения сахарного диабета 1-го типа под влиянием жировой дистрофии печени / В.Н. Хворостинка,

О.И. Цивенко, О.В. Лахно, Ю.А. Горюшко // Международный эндокринологический журнал. — 2009. — № 3(21). — С. 24-28.

66. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years / E.E. Powell, W.G. Cooksley, R. Hanson [et al.] // Hepatology. — 1990. — Vol. 11, № 1. — P. 74-80.

67. Sonsuz A. Relationship between aminotransferase levels and histopathological findings in patients with nonalcoholic steatohepatitis / A. Sonsuz, M. Basaranoglu, G. Ozbay // American Journal of Gastroenterology. — 2000. — Vol. 95, № 5. — P. 1370-1371.

68. Diehl A.M. Alcohol-like liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcoholinduced liver injury / A.M. Diehl, Z. Goodman, K.G. Ishak // Gastroenterology. — 1988. — Vol. 95, № 4. — P. 1056-1062.

69. Independed predictors of liver fibrosis in patients whith non-alcoholic steatohepatitis / P. Angulo, J.C. Keach, K.P. Batts, K.D. Lindor // Hepatology. — 1999. — Vol. 30, № 6. — P. 1356-1362.

70. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients / S. Daniel, T. Ben-Menachem, G. Vasudevan [et al.] // American Journal of Gastroenterology. — 1999. — Vol. 94, № 10. — P. 3010-3014.

71. Schaffner F. Nonalcoholic fatty liver disease / F. Schaffner, H. Thaler // Prog. Liver Dis. — 1986. — № 8. — P. 283-298.

72. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan / H. Nomura, S. Kashiwagi, J. Hayashi [et al.] // Japanese Journal of Medicine. — 1988. — Vol. 27, № 2. — P. 142-149.

73. Бабак О.Я. Стан сироваткових маркерів фіброзу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки / О.Я. Бабак, О.В. Колеснікова // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 3. — С. 9-13.

74. Pantsari M.W. Nonalcoholic fatty liver disease presenting with an isolated elevated alkaline phosphatise / M.W. Pantsari, S.A. Harrison // Journal of Clinical Gastroenterology. — 2006. — Vol. 40, № 7. — P. 633-635.

75. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels / R. Haring, H. Wallaschofski, M. Nauck [et al.] // Hepatology. — 2009. — Vol. 50, № 5. — P. 1403-1411.

76. Ruhl C.E. Elevated serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase and mortality in the United States population / C.E. Ruhl, J.E. Everhart // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 136, № 2. — P. 477-485.

77. Serum gamma-glutamyltranspeptidase distinguishes non-alcoholic fatty liver disease at high risk / V. Tahan, B. Canbakan, H. Balci [et al.] // Hepato-Gastroenterology. — 2008. — Vol. 55, № 85. — P. 1433-1438.

78. Lewis J.R. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update / J.R. Lewis, S.R. Mohanty // Digestive Diseases and Sciences. — 2010. — Vol. 55, № 3. — P. 560-578.

79. Wieckowska A. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive / A. Wieckowska, A.E. Feldstein / Seminars in Liver Disease. — 2008. — Vol. 28, № 4. — P. 386-395.

80. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease / A. Wieckowska, N.N. Zein, L.M. Yerian [et al.] // Hepatology. — 2006. — Vol. 44, № 1. — P. 27-33.

81. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study / A.E. Feldstein, A. Wieckowska, A.R. Lopez [et al.] // Hepatology. — 2009. — Vol. 50, № 4. — P. 1072-1078.

82. The clinical utility of biomarkers and the nonalcoholic steatohepatitis CRN liver biopsy scoring system in patients with nonalcoholic fatty liver disease / R. Malik, M. Chang, K. Bhaskar [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. — 2009. — Vol. 24, № 4. — P. 564-568.

83. Cytokeratin 18 fragment levels as a noninvasive biomarker for non-alcoholic steatohepatitis in bariatric surgery patients / D.L. Diab, L. Yerian, P. Schauer [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2008. — Vol. 6, № 11. — P. 1249-1254.

84. Wieckowska A. Noninvasive diagnosis and monitoring of non-alcoholic steatohepatitis: present and future / A. Wieckowska, A.J. McCullough, A.E. Feldstein // Hepatology. — 2007. — Vol. 46, № 2. — P. 582-589.

85. Blood oxidative stress markers are unreliable markers of hepatic steatosis / D. Bonnefont-Rousselot, V. Ratziu, P. Giral [et al.] // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. — 2006. — Vol. 23, № 1. — P. 91-98.

86. Chalasani N. Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis / N. Chalasani, M.A. Deeg, D.W. Crabb // American Journal of Gastroenterology. — 2004. — Vol. 99, № 8. — P. 1497-1502.

87. Diehl A. M. Tumor necrosis factor and its potential role in insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease / A.M. Diehl // Clinics in Liver Disease. — 2004. — Vol. 8, № 3. — P. 619-638.

88. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis / S. Abiru, K. Migita, Y. Maeda [et al.] // Liver International. — 2006. — Vol. 26, № 1. — P. 39-45.

89. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF-α expression via a lysosomal pathway / A.E. Feldstein, N.W. Werneburg, A. Canbay [et al.] // Hepatology. — 2004. — Vol. 40, № 1. — P. 185-194.

90. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-α or adiponectin? / J.M. Hui, A. Hodge, G.C. Farrell [et al.] // Hepatology. — 2004. — Vol. 40, № 1. — P. 46-54.

91. Михальчишин Г.П. Рівень чинника некрозу пухлин альфа і його кореляційні взаємозв'язки у хворих на цукровий діабет типу 2 із неалкогольною жировою хворобою печінки / Г.П. Михальчишин, П.М. Боднар, Н.М. Кобиляк // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2014. — № 1(46). — С. 33-40.

92. Михальчишин Г.П. Рівень ІЛ-1β та його кореляційні взаємозв'язки у хворих на цукровий діабет типу 2 із неалкогольною жировою хворобою печінки / Г.П. Михальчишин, П.М. Боднар, Н.М. Кобиляк // Ендокринологія. — 2013. — Т. 18, № 4. — С. 21-28.

93. Патофізіологічна роль адипонектину в розвитку ожиріння та супутніх захворювань / Н.М. Кобиляк, Г.П. Михальчишин, О.А. Савченюк, Т.М. Фалалєєва // Світ медицини та біології. — 2013. — № 3(40). — Ч. 2. — С. 81-87.

94. Михальчишин Г.П. Кореляційні взаємозв'язки адипонектину у хворих на цукровий діабет типу 2 із неалкогольною жировою хворобою печінки в залежності від рівня трансамі-

наз / Г.П. Михальчишин, П.М. Боднар, Н.М. Кобиляк // Лікарська справа. — 2014. — № 5–6. — С. 130-138.

95. Михальчишин Г.П. Гіпоадипонектинемія у хворих на цукровий діабет типу 2 з неалкогольною жировою хворобою печінки / Г.П. Михальчишин, П.М. Боднар, Н.М. Кобиляк // Ендокринологія. — 2013. — Т. 18, № 2. — С. 18-25.

96. Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis / M. Shimada, H. Kawahara, K. Ozaki [et al.] // American Journal of Gastroenterology. — 2007. — Vol. 102, № 9. — P. 1931-1938.

97. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH / M. Yoneda, H. Mawatari, K. Fujita [et al.] // Journal of Gastroenterology. — 2007. — Vol. 42, № 7. — P. 573-582.

98. Targher G. Relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and liver histology in subjects with non-alcoholic fatty liver disease / G. Targher // Journal of Hepatology. — 2006. — Vol. 45, № 6. — P. 879-881.

99. High sensitivity C-reactive protein values do not reliably predict the severity of histological changes in NAFLD / J.M. Hui, G.C. Farrell, J.G. Kench, J. George // Hepatology. — 2004. — Vol. 39, № 5. — P. 1458-1459.

100. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis / A. Wieckowska, B.G. Papouchado, Z. Li [et al.] // American Journal of Gastroenterology. — 2008. — Vol. 103, № 6. — P. 1372-1379.

101. Could inflammatory markers help diagnose nonalcoholic steatohepatitis? / G. Tarantino, P. Conca, F. Pasanisi [et al.] // European Journal of Gastroenterology and Hepatology. — 2009. — Vol. 21, № 5. — P. 504-511.

102. Serum adipokine levels predictive of liver injury in non-alcoholic fatty liver disease / M. Lemoine, V. Ratziu, M. Kim [et al.] // Liver International. — 2009. — Vol. 29, № 9. — P. 1431-1438.

103. Does leptin play a role in the pathogenesis of human non-alcoholic steatohepatitis? / N. Chalasani, D.W. Crabb, O.W. Cummings [et al.] // American Journal of Gastroenterology. — 2003. — Vol. 98, № 12. — P. 2771-2776.

104. Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis / A. Uygun, A. Kadayifci, Z. Yesilova [et al.] // American Journal of Gastroenterology. — 2000. — Vol. 95, № 12. — P. 3584-3589.

105. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease / H. Sakugawa, T. Nakayoshi, K. Kobashigawa [et al.] // World Journal of Gastroenterology. — 2005. — Vol. 11, № 2. — P. 255-259.

106. Elevated plasma homocysteine concentrations as a predictor of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / M. Gulsen, Z. Yesilova, S. Bagci [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. — 2005. — Vol. 20, № 9. — P. 1448-1455.

107. Plasma Pentraxin 3 is a novel marker for nonalcoholic steatohepatitis (NASH) [Електронний ресурс] / M. Yoneda, T. Uchiyama, S. Kato [et al.] // BMC Gastroenterology. — 2008. — Vol. 8, article 53. — 7 p. — Режим доступу до журн.: http://www.biomedcentral.com/1471-230X/8/53

108. Serum concentrations of the tissue polypeptide specific antigen in patients suffering from non-alcoholic steatohepatitis / G. Tarantino, P. Conca, A. Coppola [et al.] // The European Journal of Clinical Investigation. — 2007. — Vol. 37, № 1. — P. 48-53.

109. Kotronen A., Peltonen M., Hakkarainen A. et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. Gastroenterology. — 2009. — Vol. 137. — P. 865-872.

110. The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population [Електронний ресурс] / G. Bedogni, S. Bellentani, L. Miglioli [et al.] // BMC Gastroenterology. — 2006. — Vol. 6, article 33. — 9 p. — Режим достуну до журн.: http://www.biomedcentral.com/1471-230X/6/33

111. A simple index of lipid overaccumulation is a good marker of liver steatosis [Електронний ресурс] / G. Bedogni, H.S. Kahn, S. Bellentani, C. Tiribelli // BMC Gastroenterology. — 2010. — Vol. 10, article 98. — 8 p. — Режим доступу до журн.: http://www.biomedcentral.com/1471-230X/10/98

112. Nishi T., Babazono A., Maeda T., Imatoh T., Une H. Evaluation of the fatty liver index as a predictor for the development of diabetes among insurance beneficiaries with prediabetes // Journal of Diabetes Investigation. — 2015. — Vol. 6, № 3. — P. 309-316.

113. Jung C.H., Lee W.J., Hwang J.Y. et al. Assessment of the fatty liver index as an indicator of hepatic steatosis for predicting incident diabetes independently of insulin resistance in a Korean population. Diabet Med. — 2013. — Vol. 30, № 4. — P. 428-435.

114. Balkau B., Lange C., Vol S., Fumeron F. et al. Nine-year incident diabetes is predicted by fatty liver indices: the French D.E.S.I.R. study // BMC Gastroenterol. — 2010. — Vol. 10. — e. 56.

115. Lee J.H., Kim D., Kim H.J. et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease // Dig Liver Dis. — 2010. — Vol. 42, № 7. — P. 503-508.

116. Kahl S., Straßburger K., Nowotny B. Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance // PLoS One. — 2014. — Vol. 9, № 4. — e. 94059.

117. Liver stiffness measurement in children using FibroScan: feasibility study and comparison with Fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy / V. De Ledinghen, B. Le Bail, L. Rebouissoux [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — 2007. — Vol. 45, № 4. — P. 443-450.

118. Liver fibrosis: noninvasive assessment with MR elastography versus aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index / L. Huwart, C. Sempoux, N. Salameh [et al.] // Radiology. — 2007. — Vol. 245, № 2. — P. 458-466.

119. Transient elastography predicts fibrosis progression in patients with hepatitis and cirrhosis / L. Castera, P.H. Bernard, B. Le Bail [et al.] // Hepatology. — 2008. — Vol. 48, № 2. — P. 156-159.

120. Evolving practices of noninvasive markers of liver fibrosis patients with chronic hepatitis C in France: Time for new guidelines? // Journal of Hepatology. — 2007. — Vol. 46, № 3. — P. 528-529.

121. Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease / L.A. Adams, J. George, E. Bugianesi [et al.] // J. Gastroenterol Hepatol. — 2011. — Vol. 26. — P. 1536-1543.

122. The impact of liver disease aetiology and the stages of hepatic fibrosis on the performance of non-invasive fibrosis biomarkers: an international study of 2411 cases / G. Sebastiani, L. Castera, P. Halfon [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 34. — P. 1202-1216.

123. Performance of biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in patients with severe obesity: meta analysis of individual patient data / T. Poynard, G. Lassailly, E. Diaz [et al.] // PLoS One. — 2012. — Vol. 7. — e. 30325.

Отримано 01.08.15

Кобыляк Н.М.[1], Дынник О.Б.[2], Кириенко Д.В.[3]
[1] Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца
[2] Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, г. Киев
[3] Киевский городской клинический эндокринологический центр

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И СКРИНИНГУ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Резюме. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самой распространенной патологией среди всех хронических заболеваний печени, приводящей к ухудшению качества жизни, инвалидизации и смерти. Согласно современным представлениям, НАЖБП является одним из компонентов метаболического синдрома, что подчеркивает ее взаимосвязь с сахарным диабетом типа 2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В данной статье обобщены подходы относительно современных методов инструментально-лабораторной диагностики различных стадий НАЖБП. Также акцентировано внимание на проведении скрининга метаболических нарушений и оценке сердечно-сосудистого риска у данной когорты больных, поскольку НАЖБП является ранним предиктором развития указанных патологических состояний.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, диагностика, скрининг.

Kobyliak N.M.[1], Dynnyk O.B.[2], Kyriienko D.V.[3]
[1] National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv
[2] Institute of Physiology named after O.O. Bohomolets of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv
[3] Kyiv City Clinical Endocrinology Centre, Kyiv, Ukraine

CURRENT APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND SCREENING FOR METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Summary. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common pathology among all chronic liver diseases, which leads to poor quality of life, disability and death. According to current concepts, NAFLD is one of the components of metabolic syndrome that emphasize its relationship with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. This article summarizes the approaches to modern methods of instrumental and laboratory diagnosis of different stages of NAFLD. Also, attention is focused on the screening for metabolic disorders and evaluation of cardiovascular risk in this cohort of patients, because NAFLD is an early predictor of these pathological conditions.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, diagnosis, screening.