УДК 616.36-003.826-07

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ: СУЧАСНА ДІАГНОСТИКА

В.А. Скибчик, М.О. Войтович

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Стаття присвячена актуальному питанню сучасної гепатології та кардіології – діагностиці неалкогольної жирової хвороби печінки.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, стеатогепатит, інсулінорезистентність, діагностика.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА

В.А. Скибчик, М.О. Войтович

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Статья посвящена актуальному вопросу современной гепатологии и кардиологии – диагностике неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, инсулинорезистентность, диагностика.

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: CONTEMPORARY MODERN TREATMENT APPROACHES

V.A. Skybchyk, M.O. Voitovych

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

This article is devoted to the important issues of modern hepatology and cardiology – diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, insulin resistence, diagnosis.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) і його наступна прогресуюча форма – неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) є найбільш поширеними причинами хронічних захворювань печінки в економічно розвинених країнах і все більшого значення набувають в країнах, що розвиваються [1].

НАЖХП на гістологічному рівні включає в себе спектр пошкодження печінки і в своїй загальній формі розглядається як простий стеатоз. НАСГ також обумовлений наявністю стеатозу, до якого приєднується набряк гепатоцитів, запалення та фіброз. Поширеність НАСГ та у подальшому розвиток цирозу, печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми подвоюється при наявності ожиріння [2]. НАСГ ускладнює або/і прискорює прогресування інших захворювань печінки (хронічний гепатит С і В).

НАЖХП є печінковим проявом метаболічного синдрому, при якому надмірно нагромаджується жир в печінці. Останній спричиняє порушення чутливості органів-мішеней до інсуліну, тобто, викликає резистентність до інсуліну (ІР) [3]. НАЖХП підвищує ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу у 2 рази і серцево-судинних захворювань (ССЗ) у 1,4-2 рази [4]. Крім того, ССЗ є найчастішою причиною смерті серед пацієнтів з НАЖХП. Adams L.A. та співавт. показали, що на серцево-судинні захворювання припадає близько 25% випадків смерті у пацієнтів з НАЖХП, а на інші захворювання печінки – лише 13% [5].

Важко оцінити справжню захворюваність та поширеність НАЖХП і НАСГ через відсутність точних і неінвазивних діагностичних заходів. За даними деяких авторів, поширеність НАЖХП становить від 10 до 24% від загальної чисельності населення в різних країнах [6]. На підставі гістологічної діагностики, поширеність НАЖХП є 12-18% у Європі і 27-38% в США [7]. При цьому ця нозологія зустрічається серед людей всіх расових і етнічних груп країн світу. НАЖХП на сьогоднішній день вже витіснила такі поширені патології печінки, як алкогольна хвороба печінки та вірусні гепатити. У пацієнтів з ожирінням вона досягає 75-100%, а частота виникнення НАСГ – 25-75% [6, 8]. Якщо взяти популяцію пацієнтів з ЦД 2 типу, то НАЖХП в середньому зустрічається у 60% випадків. Недавно були опубліковані дані, які свідчать, що 6,3% чоловіків і 2,6% жінок з ЦД 2 типу вмирають від цирозу печінки як прояву неалкогольного стеатогепатиту, а не від серцево-судинних захворювань, які виступають в якості ведучої причини смерті таких пацієнтів.

У 1998 р. C.P. Day, O.F. James для пояснення патогенезу НАЖХП запропонували гіпотезу «двох ударів». «Перший удар» –це розвиток стеатозу, а «другий удар» – виникнення стеатогепатиту. При «першому ударі» нагромаджується надмірна кількість ліпідів в гепатоцитах – жирова дистрофія. При «другому ударі» відбувається реакція окислювального стресу і в подальшому – перекисне

окислення ліпідів, прозапальні цитокіни, адипокіни і мітохондріальна дисфункція спричиняють апоптоз і некроз гепатоцитів, реактивне запалення, розвиток фіброзу [9]. Однак, в останні роки ті ж самі автори скептично відносяться до цієї теорії. Клінічна практика свідчить про те, що у більшості пацієнтів стеатоз так і залишається на все життя стеатозом і не спричиняє вираженого запалення. При розвитку стеатогепатиту стеатоз і запалення зазвичай прогресують одночасно. Не виключено, що концепція «двох ударів» буде замінена концепцією «одного удару».

Діагностика. Складність діагностики НАЖХП полягає в тому, що ознаки і симптоми захворювання часто відсутні або є неспецифічними. Пацієнти з НАЖХП можуть відчувати втому, важкість в правому підребер'ї, біль в животі або дискомфорт. Як правило, у цих пацієнтів виявляють ожиріння (39-93%), ЦД 2 типу (21-55%) [10] та зрідка – гепатомегалію.

Діагноз цієї патології вимагає виключення, в першу чергу, вживання алкоголю (не більше 20 г за добу у чоловіків і 10 г за добу у жінок), також інших захворювань печінки: автоімунні, медикаментозні, гепатиту В і С, хвороби Вільсона тощо [10]. Нормальний рівень ферментів печінки не виключає, діагноз НАЖХП [11]. Однак, лабораторні тести показують, що у більшості пацієнтів з НАЖХП є ферментні аномалії печінки, найчастіше у 2-3 рази вищі аланінамінотрансфераза (АЛТ) і аспартатамінотрансфераза (АСТ) із співвідношенням АСТ/АЛТ<1 [10]. Останнє може бути зворотне на пізніх стадіях захворювання печінки. М'яка гіперхолестеринемія, зниження холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та високий рівень тригліцеридів часто притаманні пацієнтам з НАЖХП, що аналогічно до порушень ліпідного спектра при ЦД 2 типу [12]. Інші лабораторні зміни при цій патології (гіпоальбумінемія і подовження протромбінового часу) виявляються на пізніх стадіях НАЖХП, а саме при цирозі. Високий рівень феритину вказує на фіброз. Відомо, якщо пацієнти мають підвищений рівень амінотрансфераз (АЛТ, АСТ), тригліцеридів і холестерину, то більш ніж у 80% з них є НАЖБП [13].

Для встановлення діагнозу НАЖХП на додаток до лабораторних досліджень, широко використовуються радіологічні методи. Зокрема, ультразвукове дослідження (УЗД) печінки визначає суб'єктивну та якісну оцінку ожиріння печінки з чутливістю (60-90%) [14]. Результат УЗД у значній мірі залежить від кваліфікації фахівця, і може бути неточним у пацієнтів з великою масою тіла або при вмісті жиру в печінці менше 20-30% [15]. Магнітно-резонансна спектроскопія (МРС) на відміну від комп'ютерної томографії (КТ) дозволяє оцінити кількісно ступінь стеатозу. Діагноз НАЖХП ставлять при вмісті жиру > 5,6% (еквівалентно 55,6 мг/г тканини печінки). У нормі відсоток жиру в печінці від 1,9% до 5,6%. Дані МРС корелюють з даними біопсії печінки [12, 16].

Радіологічні дослідження можуть тільки візуально виявити в печінці жир в якості підвищеної ехогенності. Проте, ці процедури дослідження зображень не можуть відрізнити стеатоз окремо від НАСГ, а також вони не визначають стадію захворювання печінки або ступінь її фіброзу.

В даний час проводиться багато досліджень з вивчення інформативності неінвазивних сурогатних маркерів фіброзу печінки. Встановлено, що факторами, які асоціюються з вираженим фіброзом печінки у хворих НАЖХП, є вік старше 45 років, індекс маси тіла (ІМТ) > 30 кг/м², ЦД 2 типу, співвідношення АЛТ/АСТ > 1, гіперферитинемія і наявність аутоантитіл [17]. Деякі з цих факторів (вік, ІМТ, ЦД, співвідношення АЛТ/АСТ) у поєднанні з кількістю тромбоцитів і сироватковою концентрацією альбуміну були виділені в «шкалу фіброзу» при НАЖХП, що дозволяє досить точно (> 90%) виявляти наявність або відсутність фіброзу у більшості хворих НАЖХП [18].

Біопсія печінки є єдиним методом верифікації НАСГ, встановлює важкість стеатозу/фіброзу. На теперішний час, її проводять у пацієнтів з клінічними факторами ризику, підвищеним АЛТ (у три рази від верхньої границі норми) або при результатах біопсії, які є визначальними для вибору терапії [16]. Недоліком методу є його інвазивність, можливість ускладнень (кровотеча, гемоперитонеум, біліарний перитоніт), «помилки попадання», висока вартість, варіабельність у трактуванні результату, нестача морфологів.

Визначення стадії фіброзу на апараті «Фіброскан» (EchoSens) – порівняно нова, неінвазивна методика, яку можна розглядати як альтернативу біопсії печінки у разі неможливості її проведення. В основу покладена еластометрія печінки – методика визначення ступеня фіброзу печінки за допомогою пружних хвиль [18]. Принцип еластографії заснований на взаємозв'язку еластичності тканини і ступеню фіброзу: чим нижча еластичність (тобто, щільніше. тканина печінки), тим більше виражений фіброз. Ступінь фіброзу оцінюється за шкалою Metavir (F0-F4 при значеннях еластичності в кПа від ≤ 5,8 до > 12,5). Перевагою методики є її неінвазивність, відсутність побічних ефектів, можливість моніторингу проведеної терапії та оцінки її ефективності.

Найбільш перспективним біомаркером діагностики НАСГ вважають вимірювання рівня каспаз-цитокератину – 18 в плазмі (СК-18) – основного протеїну печінки [19]. Вважається, що активність каспаз можна виміряти в плазмі завдяки викиду частинок СК-18 у кровоплин, ряд досліджень показали підвищення рівня цього протеїну у пацієнтів з НАСГ [19]. Однак, в одному з досліджень кількість фрагментів СК-18 була достовірно підвищена не лише у хворих з НАСГ, а й у пацієнтів з «доброякісним» стеатозом [20].

Подальші дослідження повинні підтвердити роль СК-18 та інших нових плазмових біомаркерів.

Література

1. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. / Musso G., Gambino R., Cassader M. [et al.] // *Obes. Rev.* – 2010. – Vol. 11 (6) – P.430-445

2. Barrera F. Non-alcoholic fatty liver disease: more than just ectopic fat accumulation. / F. Barrera, J. //George*Drug Discov. Today* – 2013. – Vol.10 (1–2) – P.47-54.

3. Insulin resistance in patients with steatohepatitis. / Saglam K., Kilic R., Yilmaz M.I. [etal.]// Hepatogastroenterology – 2003. – Vol. 50 (50) – P. 456–459.

4. Need for a three-focused approach to nonalcoholic fatty liver disease. / Musso G., Gambino R., Cassader M. [et al.] // Hepatology – 2011. – Vol. 53 (5) – P.1773;

5. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. / Adams L.A, Lymp J.F., St Sauver J. [et al.] // Gastroenterology – 2005. –Vol. 129(1) – P.113-121.

6. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. / P. Angulo // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346 (16) – P.1221-1231

7. Living donor liver transplantation: histological abnormalities found on liver biopsies of apparently healthy potential donors. / Tran T.T., Changsri C., Shackleton C.R. [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 21(2) – P. 381-383.

8. Rimonabant: from RIO toBan. / Sam A.H., Salem V., Ghatei M.A. [etal.]// J. Obes. – 2011. – 432607.

9. Day C.P. Steatohepatitis: a taleoftwo «hits»? / C.P.Day, O.F.James// Gastroenterology – 1998. – Vol.114 – P. 842-45.

10. McCullough A.J. Updateonnonalcoholicfattyliverdisease. /A.J.McCullough // J. Clin. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 34(3) – P.255-262

11. Clinicalandhistologicspectrumofnonalcoholicfattyliverdiseaseassociatedwithnormal ALT values. / Mofrad P., Contos M.J., Haque M.[etal.]// Hepatology – 2003. – Vol. 37(6) – P. 1286-1292.

12. Histopathologicalstagesofnonalcoholicfattyliverdiseaseintype 2 diabetes: prevalencesandcorrelated/ Leite N.C., Villela-Nogueira C.A., Pannain V.L. [etal.] // LiverInt. – 2011. – Vol. 31 – P.700-706.

13. Fraser A., Thingaard M., Christensen K. Alanineaminotransferase, gamma-glutamylransferase (GGT) and all-causemortality: resultsfrom a population-based Danishtwinsstudy alanineaminotransferase, GGT and mortalityinelderlytwins // LiverInt. – 2009.– №29. – P.1494-1499.

14. Non-invasiveassessmentandquantificationof liver steatosis byultrasound, computed tomography and magnetic resonance. / Schwenzer N.F., Springer.F, Schraml C. [etal.]//J.Hepatol. – 2009 – Vol. 51(3) – P. 433-445.

15. Diagnosisoffibrosisandcirrhosisusingliverstiffnessmeasurementinnonalcoholicfattyliverdisease/ Wong V.W., Vergniol J., Wong G.L. [etal.] // Hepatology. – 2010. – Vol.51. – P.454-462.

16. Leite N.C., Villela-Nogueira C.A., Pannain V.L. etal. Histopathologicalstagesofnonalcoholicfattyliverdiseaseintype 2 diabetes: prevalencesandcorrelated // LiverInt. – 2011. – Vol. 31. – P.700-706.

17. Predictorsofsteatohepatitisandadvancedfibrosisin non-alcoholicfattyliverdiseasePagadala M., Zein C.O., McCullough A.J. [et al.] // Clin. LiverDis. – 2009. – Vol. 13. – P.591-606.

18. Dowman J.K., Tomlinson J.W., Newsome P.N. Systematicreview: thediagnosisandstagingof non-alcoholicfattyliverdiseaseand non-alcoholicsteatohepatitis // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol.33. – P.525-540

19. Cytokeratin-18 fragmentlevelsasnoninvasive bio-markersfornonalcoholicsteatohepatitis: a multicentervalidationstudy/ Feldstein A.E., Wieckowska A., Lopez A.R. [etal.] // Hepatology. – 2009. – Vol.50. – P.1072-1078.

20. Cusi K. Roleofinsulinresistanceandlipotoxicityin non-alcoholicsteatohepatitis / K.Cusi // Clin. LiverDis. – 2009. – №13 – P.545-563