



The significance of hepatic transaminases and ultrasound in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease

Y. M. Stepanov, N. V. Nedzvetskaya, V. B. Yagmur, I. S. Konenko

Institute of Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Dnipro, Ukraine

Article info

Received 17.02.2017

Received in revised form
14.03.2017

Accepted 16.03.2017

*Institute of Gastroenterology
of National Academy of Medical
Sciences of Ukraine,
Slobzhansky ave., 96,
Dnipro, 49074, Ukraine.
Tel.: +38-056-760-33-05.
E-mail: gastrodnepr@i.ua*

Stepanov, Y. M., Nedzvetskaya, N. V., Yagmur, V. B., & Konenko, I. S. (2018). The significance of hepatic transaminases and ultrasound in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. Regulatory Mechanisms in Biosystems, 8(2), 105–111. doi:10.15421/021815

Non-alcoholic fatty liver disease is characterized by fatty liver infiltration without any another common cause of steatosis (severe alcohol, drugs, etc.). Non-alcoholic fatty liver disease is associated with metabolic risk factors, which are diabetes type 2, dyslipidemia, obesity, and in some cases, it has a genetic predisposition as a main cause. The liver biopsy remains the “gold standard” for assessing the degree of steatosis, necrosis and liver fibrosis. However, non-invasive investigations, especially biochemical markers and visualization methods remain the first-line diagnostic analyses, as well as assessment of the response to treatment. In view of this, the aim of our research was to evaluate the validity of biochemical parameters of liver function and ultrasound in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. Patients diagnosed with non-alcoholic fatty liver disease were studied in this research. Every patient underwent to both an examination and treatment in the Department of Liver and Pancreatic Diseases at the Institute of Gastroenterology, NAMS of Ukraine. All patients were exposed to ultrasound visualization of the abdominal organs, standard biochemical studies (content analyses of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin and its fractions, activity of alkaline phosphatase, gammaglutamyltranspeptidase, X-lipoproteins, total protein, albumin, fibrinogen, international normalized ratio) were performed in the blood serum. Increased echogenicity of the liver and distal decrement of ultrasound, as the main ultrasonographic symptoms of liver steatosis, were determined with high incidence in all patients with non-alcoholic fatty liver disease. A number of symptoms (heterogeneity of the echo-structure of the liver of medium and coarse-grained nature, roundness of the lower edge of the liver, inequalities in the liver contour), the frequency of which is more closely related to the severity of inflammatory, as well as fibrotic changes, were observed more often in patients with non-alcoholic steatohepatitis and cirrhosis compared with steatosis. The deterioration in the visualization of small branches of the liver veins was determined as a result of the smoothness of the vascular pattern and its depletion. Moreover, the results showed an increment of the spleen volume, along with the enlargement of the splenic vein of patients with cirrhosis. All observed changes were considered as a component of portal hypertension and were induced with fibrotic transformation of the liver. The lack of correlation of the degree of fibrosis with the content of transaminases confirms the low diagnostic significance of these indicators. Nevertheless, the moderate direct correlation of the determined ultrasonographic indexes with degree of the fibrosis in the liver indicates the possibility of using this method for screening non-alcoholic fatty liver disease.

Keywords: liver steatosis; nonalcoholic steatohepatitis; alanine aminotransferase; aspartate aminotransferase; ultrasound examination

Значення печінкових трансаміназ і ультразвукового дослідження в діагностиці неалкогольної жирової хвороби печінки

Ю. М. Степанов, Н. В. Недзвєцька, В. Б. Ягмур, І. С. Коненко

Інститут гастроентерології НАМН України, Дніпро, Україна

Неалкогольна жирова хвороба печінки – стан жирової інфільтрації печінки за відсутності іншої загальної причини стеатозу (важкого вживання алкоголю, ліків тощо). Неалкогольна жирова хвороба печінки пов’язана з факторами метаболічного ризику, такими як ожиріння, цукровий діабет другого типу, дисліпідемія та, в деяких випадках, генетична схильність. Біопсія залишається золотим стандартом для оцінювання ступеня стеатозу, некрозапалення та фіброзу печінки. У той же час, використання візуалізаційних і неінвазивних досліджень біохімічних маркерів – методи першої лінії для встановлення діагнозу та оцінювання ефективності лікування. Оцінено значення біохімічних показників функціонального стану печінки та ультразвукового дослідження в діагностиці неалкогольної жирової хвороби печінки. Досліджено пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки, які проходили обстеження та лікування у відділенні захворювань печінки та підшлункової залози ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Всім хворим проводили ультразвукове

дослідження органів черевної порожнини, а також стандартні біохімічні дослідження (визначення в сироватці крові аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, загального білірубину та його фракції, активність лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази, Х-ліпопротеїдів, загального білка, альбуміну, фібриногену, міжнародне нормалізоване відношення). Підвищені ехогенність печінки та дистальне згасання ультразвуку, як основні ультрасонографічні симптоми стеатозу печінки, визначені практично в усіх хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. Низка симптомів (неоднорідність ехоструктури печінки середньо- та крупнозернистого характеру, заокругленість нижнього краю печінки, нерівність контуру печінки), частота яких більшою мірою пов'язана з ураженістю запальних, а також фіброзних змін, зареєстрована частіше у пацієнтів зі стеатогепатитом і цирозом печінки, ніж зі стеатозом. Виявлені погіршення візуалізації дрібних гілок печінкових вен унаслідок згладженості судинного малюнка та його збіднення, збільшення селезінки в розмірах, поряд із розширенням селезінкової вени, у хворих на цироз печінки, розглядались як компонент портальної гіпертензії та були наслідком фібротичної трансформації печінки. Відсутність кореляції ступеня фіброзу з рівнем трансамініаз підтверджує низьку діагностичну значимість цих показників. Помірний прямий кореляційний зв'язок окремих ультрасонографічних показників печінки зі ступенем фіброзу вказує на можливість використання цього методу для скринінгу неалкогольної жирової хвороби печінки.

Ключові слова: стеатоз печінки; неалкогольний стеатогепатит; аланінамінотрансфераза; аспартатамінотрансфераза; ультразвукове дослідження

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки – загальне захворювання, яке невпинно зростає в усьому світі. Реальна поширеність її невідома, оскільки неалкогольна жирова хвороба печінки часто не діагностується, й у більшості пацієнтів, навіть хворих із діабетом, лікарі не підозрюють патологію печінки через нормальний рівень трансамініаз (Chalasani, 2012; Gaggini, 2013). Дані щодо поширеності неалкогольної жирової хвороби печінки коливаються від 6,3% до 33,0% (Ong & Younossi, 2007; Chalasani, 2012; Loomba & Sanyal, 2013). Цей показник збільшується до 57% у пацієнтів з ожирінням, до 70% – у пацієнтів із діабетом і до 90% – в осіб із важким ожирінням (Gastaldelli, 2007). Неалкогольна жирова хвороба печінки вражає чоловіків більше, ніж жінок. Порівняно з європейцями латиноамериканці мають вищу поширеність, тоді як у чорношкірих вона нижча порівняно з обома. Однак в азіатів неалкогольна жирова хвороба печінки проявляється за нижчих індексів маси тіла, багато з пацієнтів не мають резистентності до інсуліну (Ong & Younossi, 2007; Gastaldelli, 2007; Chalasani, 2012; Loomba & Sanyal, 2013).

Неалкогольна жирова хвороба печінки включає дві патології: стеатоз та неалкогольний стеатогепатит. Стеатоз характеризується як ожиріння печінки без значного запалення та зазвичай вважається доброякісним і оборотним, з мінімальним ризиком прогресування цирозу або печінкової недостатності. На відміну від стеатозу, для неалкогольного стеатогепатиту характерне запалення та пошкодження печінки у вигляді балонування гепатоцитів і клітинного некрозу. Оскільки неалкогольний стеатогепатит – важча стадія неалкогольної жирової хвороби печінки, ризик прогресування цирозу, печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми вищий, але незначно (Farrell & Larter, 2006; Bellentani & Marino, 2009; Loomba & Sanyal, 2013).

Патогенез неалкогольної жирової хвороби печінки активно вивчається в усіх розвинутих країнах. Інсулінорезистентність – найпоширеніший ключовий механізм, що веде до стеатозу печінки, а згодом – до стеатогепатиту. Багато дослідників підтримує гіпотезу двох ударів, для прогресування стеатозу до неалкогольного стеатогепатиту, і в кінцевому підсумку до цирозу печінки. Початковий перший удар – накопичення жиру в гепатоцитах, яке зазвичай відбувається за макровезикулярним типом. Більшість авторів вважають, що це пов'язано з метаболічними факторами: резистентністю до інсуліну, абдомінальним ожирінням та дисрегуляцією метаболізму жирних кислот. Другий удар – оксидативний стрес, що вважається причиною запалення та розвиненого фіброзу. Цей процес передбачає активацію ферментів цитохрому P₄₅₀, які сприяють генерації окисного стресу, перекисному окисненню ліпідів та дисфункції мітохондрій (Paschos & Paletas, 2009; Liu et al., 2015).

Останніми роками запропоновано складніші гіпотези «багаторазових ударів» із метою пояснення впливу метаболізму жирних кислот, через декілька послідовних або паралельних цитотоксичних шляхів, на прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки. Окрім ліпотоксичності, опосередкованої жирними кислотами, ці гіпотези також розглядають вплив резистентності до інсуліну, гормонів жирової тканини, харчових факторів, мікробіоти кишечника, генетичних та епігенетичних чинників (Berlanga et al., 2014; Buzzetti et al., 2016; Hansen et al., 2017). Вважається також, що

накопичення заліза в гепатоцитах відіграє роль пошкоджувального фактора, спричиненого оксидативним стресом. Це можна вважати можливим поясненням того, чому чоловіки хворіють частіше, ніж жінки, які мають менший загальний запас заліза в організмі через менструації та, як правило, дієту з меншим умістом заліза порівняно з чоловіками (Shim, 2012; Machado & Cortez-Pinto, 2014).

Макровезикулярне відкладення жиру – початкова патологічна ознака за неалкогольної жирової хвороби печінки. Згодом, під час розвитку патології, спостерігається картина гепатоцелюлярного пошкодження, відома як балонна дистрофія. Ця клітинна дегенерація спрямовує запальні клітини (наприклад, нейтрофіли) до паренхіми органа. У свою чергу, запалення запускає механізм репарації, що включає відкладання білків у міжклітинному матриксі. Прогресія фіброзу супроводжується патологічними змінами, які виглядають як перисинусоїдальний / перицелюлярний фіброз. У результаті поширення фіброзу у поєднанні з утратою гепатоцитів розвивається печінково-клітинна недостатність. З прогресом фіброзу та зменшенням кількості гепатоцитів ступінь запалення зрештою знижується та розвивається цироз (Takahashi & Fukusato, 2014; Sharma et al., 2015; Magee et al., 2016).

Для неалкогольної жирової хвороби печінки характерний безсимптомний перебіг. Деякі пацієнти можуть скаржитися на неспецифічні симптоми (нездужання, втома та дискомфорт у правому підребер'ї). Найпоширеніша клінічна ознака – абдомінальне ожиріння та гепатомегалія. У пацієнтів із цирозом можуть виникати асцит або симптоми портальної гіпертензії (Brunt & Tiniakos, 2009; Abd El-Kader & El-Den Ashmawy, 2015). Діагноз, як правило, підозрюється на основі випадкових знахідок підвищених ферментів печінки під час скринінгових лабораторних досліджень, що дає підстави для подальшого обстеження (Bayard et al., 2006).

Діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки вимагає підтвердження стеатозу візуалізаційними або гістологічними методами та виключення інших причин стеатозу та хронічного захворювання печінки (відсутність значного вживання алкоголю, вірусні гепатити, хвороба Вільсона, аутоімунні захворювання та ятрогенні пошкодження печінки). Проведення біопсії печінки суперечливе на ранніх стадіях захворювання, однак на пізніх стадіях необхідне для встановлення ступеня тяжкості пошкодження печінки на основі гістологічного дослідження, що визначає тактику лікування (Sharma et al., 2015; Magee et al., 2016).

Аналіз крові у багатьох випадках недостатній для діагностики, тому що рівень печінкових трансамініаз може бути нормальним за наявності неалкогольної жирової хвороби печінки (Shim, 2012). Аланінамінотрансфераза (АЛТ) та аспартатамінотрансфераза (АСТ) присутні у гепатоцитах і виділяються у кровоток у відповідь на пошкодження або смерть гепатоцитів. Обидва ферменти характерні для різних типів тканин, але АЛТ вважається більш специфічною для печінки. АСТ може бути чутливішим показником пошкодження печінки за алкогольного та, у деяких випадках, аутоімунного гепатитів (Newsome et al., 2018). На ранніх стадіях захворювання зміни АСТ і АЛТ – найпоширеніша аномалія, причому обидва ферменти підвищені у співвідношенні АСТ/АЛТ менше ніж 1 (Mofrad et al., 2003). Підвищення гаммаглутамілтранспептидази корисне для підтвердження печінкового походження підвищення АЛТ. Цей показник найчастіше підвищується

внаслідок ожиріння, надмірного споживання алкоголю та наркотиків. Незважаючи на те, що підвищений рівень гаммаглутаміл-транспептидази має низьку специфічність, це один із найточніших показників смертності від патології печінки (Donnan et al., 2009). Рівні лужної фосфатази та тригліцериди також можуть бути підвищеними. Такі показники як білірубін, альбумін та міжнародне нормоване відношення, як правило, перебувають у межах норми, якщо хвороба не прогресувала до розвинутого фіброзу чи цирозу (Charatcharoenwithaya et al., 2012).

Нині тільки біопсія печінки дає можливість точно відрізнити стеатоз, неалкогольний стеатогепатит і фіброз на ранніх стадіях. Роль біопсії полягає, перш за все, у визначенні ступеня захворювання, а саме фіброзу, активності запалення та стеатозу. Вона також необхідна у випадках, коли діагноз піддають сумніву. Це найкорисніше для ідентифікації фіброзу, перш ніж хвороба прогресувала до розвинутої стадії та клінічних проявів, таких як портальна гіпертензія. Біопсія повинна призначатися пацієнтам із більшою ймовірністю прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки, що визначається супутніми захворюваннями, такими як діабет, ожиріння, похилим віком, підвищеним сироватковим феритином або тим, що мають постійне підвищення трансаміназ, незважаючи на модифікацію способу життя. У хворих із тяжким перебігом хвороби – як допоміжний засіб для визначення необхідності трансплантації печінки. Незважаючи на те, що біопсія в цілому безпечна, можуть виникати біль та ускладнення (кровотеча), що вимагає чіткого обґрунтування її проведення та згоди пацієнта (Chalasani, 2012; Shim, 2012).

Клінічне значення неалкогольної жирової хвороби печінки та обмеження біопсії збільшили потребу в точних і неінвазивних методах візуалізації для оцінювання структурних змін печінки. Нині вони включають ультрасонографію, комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію та магнітно-резонансну спектроскопію (Lee & Park, 2014; Lee et al., 2016; Berzigotti et al., 2018). Стеатоз печінки, виявлений комп'ютерною томографією, зазвичай діагностується випадково (КТ-сканування, призначене з інших причин). Комп'ютерна томографія має підвищену специфічність для виявлення інших причин захворювання печінки, але її застосування обмежене високою вартістю (Bayard et al., 2006). Проте цей метод корисний для оцінювання стеатозу під час обстеження кандидата-донора печінки. Висока просторова роздільна здатність комп'ютерної томографії, напевне, необхідна для оцінювання стану судин донорської печінки, включаючи печінкову артерію, портальну та печінкову вени за умов контрастування (Lee, 2017). Магнітно-резонансна томографія – найточніша для визначення кількісного вмісту жиру у печінці, але вона дорого коштує та доступна тільки у великих медичних установах. Як і інші методи візуалізації, обмежується неможливістю диференціювати стеатоз, стеатогепатит і навіть пізні стадії фіброзу або цирозу (Lee et al., 2016; Berzigotti et al., 2018). Ультразвукове дослідження вважається дослідженням першого ряду в діагностиці неалкогольної жирової хвороби печінки, що пояснюється загальною доступністю, низькою вартістю, вищою чутливістю, ніж комп'ютерна томографія. Ультразвуковим зображенням стеатоз печінки визначається як неоднорідність та гіперехогенність паренхіми печінки внаслідок накопичення ліпідів, стертість судинного малюнка. Ультразвукова діагностика не визначає вміст жиру, але може застосовуватись для розрізнення м'якого та розвиненого ураження печінки (Lee & Park, 2014).

Мета цієї статті – оцінити валідність біохімічних показників функціонального стану печінки та ультразвукового дослідження за допомогою діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки.

Матеріал і методи досліджень

Використано результати лабораторних досліджень і клінічні дані 122 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки віком 19–74 років, середній вік – $45,1 \pm 11,9$ років, які проходили обстеження та лікування у відділенні захворювань печінки та підшлункової залози ДУ «ІГ НАМН України» протягом 2010–2016 років.

Серед них 57 жінок (46,7%) середнім віком $47,8 \pm 9,6$ років та 65 чоловіків (53,3%) середнім віком $42,7 \pm 13,3$ років.

Діагностику неалкогольної жирової хвороби печінки здійснювали за загальноприйнятими критеріями з обов'язковим виключенням вживання алкоголю. Обстежених розподілили на три групи: I група – 15 хворих на стеатоз печінки, II група – 92 пацієнти зі стеатогепатитом та III група – 15 хворих на цироз печінки неалкогольної етіології. Серед біохімічних показників цитолітичного синдрому вивчали активність аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази у сироватці крові. Холестатичний синдром характеризували вміст лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази, вміст загального білірубину та співвідношення його фракцій, Х-ліпопротеїдів. Білково-синтетичну функцію печінки оцінювали за вмістом загального білка, альбуміну, фібриногену, міжнародного нормалізованого відношення.

Ультразвукове дослідження структури печінки проводили на апараті SH-2000 Honda Electronics в реальному масштабі часу натще. Аналіз структурних змін мистів оцінювання розмірів, контурів, акустичної структури та ехогенності печінки, стан біліарної системи загальноприйнятим методом. Особливу увагу приділяли таким ультразвуковим характеристикам: дистальне затухання ультразвуку, змінення ехогенності, візуалізації судин, заокругленість краю печінки.

Обробку результатів здійснювали у пакеті Statistica 6.0 (Stat-Soft Inc., USA). Оскільки більшість даних мали нормальний розподіл, використовували показники параметричної статистики. Вірогідність різниці між вибірками оцінювали за t-критерієм Стюдента, розбіжності вважали вірогідними за $P < 0,05$. Усі кількісні показники наведені у вигляді $\bar{x} \pm SD$, де $\bar{x}$ – середнє арифметичне, SD – середньоквадратичне відхилення. Кореляційний аналіз проводили за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона.

Результати

Аналіз клінічної картини показав, що абдомінальний біль превалював у пацієнтів всіх груп і виявлявся в 11 (73,3%) хворих на стеатоз, у 63 (68,5%) пацієнтів зі стеатогепатитом і у 8 (53,3%) хворих із цирозом. Переважала локалізація болю у правому підребер'ї, що може бути наслідком гепатомегалії та розтягування капсули печінки, а також дисфункціональних біліарних порушень. Крім цього, з достовірною перевагою серед осіб зі стеатозом печінки виявляли такі симптоми як біль у лівому підребер'ї, частота яких склала 53,3%. Також майже у третини всіх хворих траплялися біль в епігастральній ділянці (33,3%, 29,3% та 20,0% для I, II та III груп, відповідно) (рис. 1). Наявність такого болю, ймовірно, зумовлена супутніми патологіями (хронічний гастродуоденіт, хронічний холецистит, хронічний панкреатит).

Таким чином, абдомінальний біль однаково часто траплявся в усіх хворих, в основному за рахунок болю у правому підребер'ї. Значимо більша частота болю в лівому підребер'ї у групі зі стеатозом, можливо, зумовлена супутньою гастродуоденальною та панкреатичною патологією.

Аналогічно больовому абдомінальному синдрому, відчуття важкості у правому підребер'ї як прояв гепатомегалії та дисфункціональних біліарних розладів зазначалося рівномірно в усіх групах: за стеатозу в 5 (33,3%) випадках, за стеатогепатиту – у 35 (38%) та у 5 (33,3%) – за цирозу. Досить високу частоту скарг на гіркоту в роті та здуття живота відмічали в усіх хворих, із незначним переважанням у групі зі стеатозом печінки (рис. 2). Цей факт свідчив про вираженість біліарної диспепсії за неалкогольної жирової хвороби як наслідок дисфункціональних розладів жовчовивідних шляхів. У той же час, частота інших проявів диспепсії у спостережуваних хворих значуще не різнилася між групами.

Результати біохімічних досліджень активності АЛТ показали, що в усіх хворих цей показник перевищував дані контрольної групи. При цьому активність АЛТ у хворих I ($68,2 \pm 6,2$ од./л) і III груп ($82,8 \pm 16,4$ од./л) достовірно вища, ніж у здорових людей ($25,4 \pm 9,8$ од./л), що свідчить про підвищення проникності мембран гепатоцитів та їх руйнування. Достовірних відмінностей між

групами хворих не виявлено. Аналізуючи ступінь активності АЛТ, визначили мінімальну активність у 3 (20%) та високу в одному (6,7%) випадку у групі зі стеатозом. У хворих зі стеатогепатитом підвищення АЛТ характеризувало у 49 (53,3 %) – мінімальну, у шести (6,5%) – помірну та у чотирьох (4,3%) – високу активність; у групі з цирозом: у восьми (53,3%) – мінімальну та по одному (6,7%) випадку помірної та високої активності.

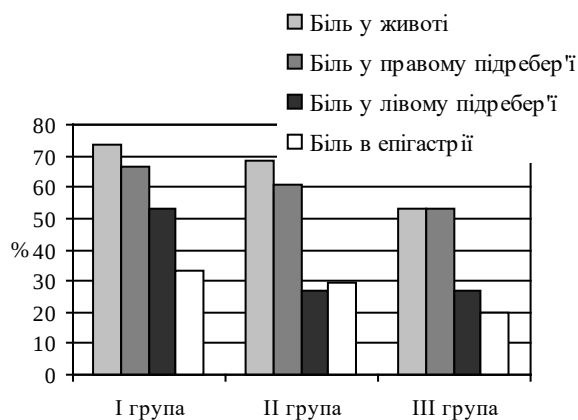


Рис. 1. Особливості болювого абдомінального синдрому в обстежених хворих (%)

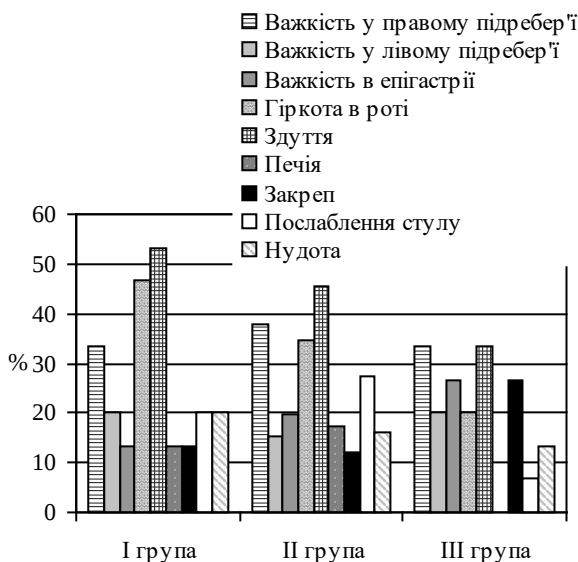


Рис. 2. Особливості диспепсичного синдрому в обстежених хворих (%)

Активність АСТ мала подібні тенденції, проте достовірні відмінності встановлені між пацієнтами з цирозом ($64,5 \pm 16,4$ од./л) і стеатозом ($32,4 \pm 2,7$ од./л), стеатогепатитом ($46,6 \pm 3,8$ од./л) і контрольною групою ($19,6 \pm 7,4$ од./л). Серед особливостей холестаτικού синдрому виявлені гіпербілірубінемія (переважно за рахунок збільшення непрямої фракції) у хворих III групи. Достовірність відмінностей виявлена як з контрольною, так і з I та II групами ($39,7 \pm 8,5$ проти $12,2 \pm 0,7$ та $15,7 \pm 1,0$ мкмоль/л, відповідно). Цьому факту не суперечить і значимо вища активність гаммаглутамілтранспептидази у пацієнтів із цирозом ($228 \pm 62,1$ од./л), ніж за стеатозу ($42,6 \pm 5,7$ од./л) та стеатогепатиту ($85,5 \pm 24,9$ од./л). Активність лужної фосфатази незначно зростала в групі із цирозом ($116,6 \pm 17,6$ од./л), що підтверджувало наявність холестазу, але без достовірних відмінностей між групами та контролем. Гіпо- та гіперпротеїнемія як прояви гепатоцелюлярної недостатності та імуноталічного синдрому, визначені в поодиноких випадках у хворих II та III груп, не мали достовірних відмінностей від контрольного значення. При цьому визначено достовірно нижчий рівень альбуміну в III групі (табл. 1).

Гепатомегалія виявлена у більшості хворих I (95,7%) та в усіх хворих II та III груп. Переважно збільшення печінки визначено за

рахунок правої частки, без достовірних відмінностей між групами. Товщина лівої частки також мала тенденцію до збільшення, з достовірною різницею між групами зі стеатозом і цирозом печінки. Товщина хвостатої частки зберігалась у межах норми у більшості хворих, із достовірністю відмінностей між групами зі стеатогепатитом і цирозом печінки. Такі симптоми як підвищена ехогенність печінки та дистальне згасання ультразвуку показані з високою частотою (60–100%) в усіх хворих на неалкогольну жирову хворобу (табл. 3). Ці ознаки визнають як основні ультрасонографічні симптоми стеатозу печінки. З іншого боку, низка симптомів (неоднорідність ехоструктури печінки середньо- та крупнозернистого характеру, заокругленість нижнього краю печінки, нерівність контуру печінки), частота яких більшою мірою могла бути пов'язана з вираженістю запальних, а також фіброзних змін, навпаки, реєструвалися дещо частіше у пацієнтів зі стеатогепатитом і цирозом, ніж зі стеатозом.

Таблиця 1

Показники функціонального стану печінки обстежених хворих ($x \pm SD$)

Показник	I група n = 15	II група n = 92	III група n = 15	Контроль n = 20
АЛТ, од./л	51,9 $\pm 14,8$	68,2 $\pm 6,2^*$	82,8 $\pm 16,4^{**}$	25,4 $\pm 9,8$
АСТ, од./л	32,4 $\pm 2,7$	46,6 $\pm 3,8$	64,5 $\pm 16,4^{**}$	19,6 $\pm 7,4$
Білірубін загальний, мкмоль/л	12,2 $\pm 0,7$	15,7 $\pm 1,0$	39,7 $\pm 8,5^{**}$	13,2 $\pm 2,2$
Білірубін прямий, мкмоль/л	2,9 $\pm 0,2$	3,8 $\pm 0,3$	14,8 $\pm 5,5^{**}$	4,1 $\pm 0,6$
Лужна фосфатаза, од./л	98,6 $\pm 17,2$	125,2 $\pm 27,8$	116,6 $\pm 17,6$	78,6 $\pm 33,5$
Гаммаглутамілтранспептидаза, од./л	42,6 $\pm 5,7$	85,5 $\pm 24,9$	228,0 $\pm 62,1^{**}$	39,7 $\pm 18,2$
Х-ліпопротеїди, ммоль/л	3,15 $\pm 2,81$	3,08 $\pm 1,43$	3,35 $\pm 3,08$	2,13 $\pm 0,81$
Білок загальний, г/л	73,5 $\pm 6,6$	74,9 $\pm 7,2$	72,3 $\pm 6,2$	75,5 $\pm 8,6$
Альбумін, г/л	57,3 $\pm 1,4^{\#}$	47,2 $\pm 0,5$	36,6 $\pm 1,1^{**}$	59,1 $\pm 5,1$
MNV	1,10 $\pm 0,03$	1,15 $\pm 0,02$	1,34 $\pm 0,08^{**}$	1,10 $\pm 0,13$
Фібриноген, г/л	2,9 $\pm 0,25$	3,16 $\pm 0,11$	4,06 $\pm 0,51^{**}$	2,7 $\pm 0,8$

Примітки: $P < 0,05$ – достовірність розходжень між показниками II групи хворих і контрольною групою (*), III та контрольною групою (**), II та III груп (°), III та I груп (°°), I та II груп (°°) за t-критерієм Стьюдента.

Результати комплексного сонографічного дослідження органів черевної порожнини у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки показали характерні відмінності у групі хворих із цирозом (табл. 2).

Таблиця 2

Ультрасонографічні особливості розмірів печінки ($x \pm SD$)

Показник	I група n = 15	II група n = 92	III група n = 15
Товщина правої частки печінки, мм	161,5 $\pm 9,9$	156,7 $\pm 17,4$	160,5 $\pm 20,2$
Товщина лівої частки печінки, мм	76,7 $\pm 9,9$	78,0 $\pm 15,9$	85,9 $\pm 12,6^*$
Товщина хвостатої частки, мм	32,5 $\pm 6,8$	32,8 $\pm 6,4$	38,6 $\pm 9,7^{**}$
Гепатомегалія, n (%)	15 (100)	88 (95,7)	15 (100)

Примітки: * – $P < 0,05$, достовірність розходжень між показниками III та I груп за t-критерієм Стьюдента; ** – $P < 0,05$, достовірність розходжень між показниками III та II груп за t-критерієм Стьюдента.

Подібним співвідношенням характеризувалися зміни ангіоархітектоніки печінки (діаметр ворітної вени, візуалізація печінкових вен). Погіршення візуалізації дрібних гілок печінкових вен через згладженість (меншу виразність) судинного малюнка та його збіднення виявляли достовірно частіше за цирозу (80,0%), ніж за стеатогепатиту (47,8%). У 60 хворих виконано черезшкірну трепанбіопсію печінки під ультразвуковим контролем. Процедура про-

водили під місцевою анестезією. Ускладнень, які вимагали оперативної корекції, не спостерігали. У 5 (8,3%) пацієнтів відмічено короткочасний біль в області пункції, слабкість, запаморочення, що не потребували медикаментозної корекції. В одному випадку (1,7%) больовий синдром після біопсії купірували внутрішньом'язовим введенням анальгетика. Для аналізу отриманого матеріалу використовували систему Е. М. Brunt (Brunt & Tiniakos, 2010).

Результати морфологічного дослідження показали відсутність фіброзу у 24 (40,0%), слабкий фіброз (F₁) мав місце у 23 (38,3%), помірний (F₂) – у 5 (8,3%), виражений (F₃) – у 4 (6,7%), цироз (F₄) виявлено у 4 (6,7%) хворих (рис. 3, 4). У більшості хворих визначено мінімальний (A1) та помірний (A2) ступінь запального процесу та помірний ступінь жирової дистрофії (S2) (рис. 5).

За даними морфологічного дослідження, у 8 (13,3%) хворих виявлено простий стеатоз печінки, у 4 (6,7%) цироз і у 48 (80,0%) стеатогепатит, з яких 26 (54,2%) з мінімальною, 19 (39,6%) – з помірною та 3 (6,3%) – з високою активністю.

Таблиця 3

Акустична характеристика печінки в обстежених хворих

Показник	I група n = 15	II група n = 92	III група n = 15
Підвищення ехогенності, n (%)	12 (80)	87 (94,6)	15 (100)
Дистальне згасання ультразвуку, n (%)	15 (100)	84 (91,3)	9 (60)*
Нерівність контуру, n (%)	1 (6,7)	2 (2,2)	7 (46,7)*
Закруглений край, n (%)	7 (46,7)**	79 (85,9)	13 (86,7)
Неоднорідність структури			
Дрібнозерниста, n (%)	8 (53,3)	54 (58,7)	3 (20)*
Середньозерниста, n (%)	2 (13,3)**	33 (35,9)	5 (33,3)
Крупнозерниста, n (%)	1 (6,7)	0	6 (40)*
Зміни ангіоархітекτονіки печінки			
Воротна вена, мм (x ± SD)	12,0 ± 1,1	12,3 ± 1,4	14,2 ± 1,7
Згладженість судинного малюнка, n (%)	6 (40)	44 (47,8)	12 (80)*

Примітки: * – P < 0,05, достовірність розходжень між показниками III та I і II групами за t-критерієм Стюдента; ** – P < 0,05, достовірність розходжень між I та II і III групами за t-критерієм Стюдента.

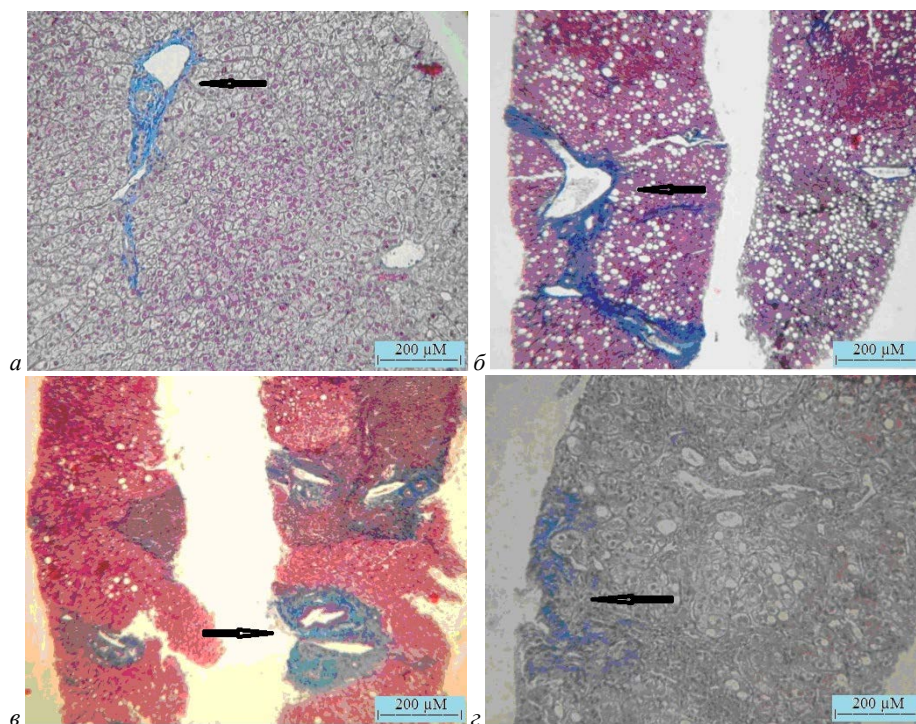


Рис. 3. Стадії фіброзу за Е. М. Brunt: а – хворий З., ступінь фіброзу F₁; б – хвора В., ступінь фіброзу F₂; в – хворий В., ступінь фіброзу F₃; г – хворий Д., ступінь фіброзу F₄; забарвлення за Маллорі в модифікації Слінченко

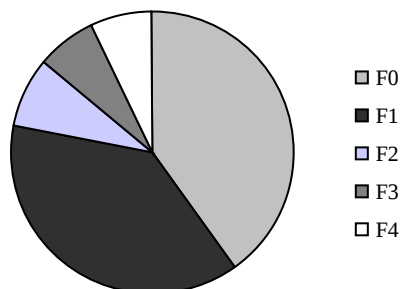


Рис. 4. Результати морфологічного дослідження: ступінь фіброзу F

Таблиця 4

Рівні печінкових трансаміназ залежно від стадії фіброзу

Показник	Ступінь фіброзу				
	F0 n = 24	F1 n = 23	F2 n = 5	F3 n = 4	F4 n = 4
АЛТ, од./л	67,7 ± 15,8	54,8 ± 7,3	109,2 ± 49,7	94,9 ± 32,7	66,8 ± 26,7
АСТ, од./л	42,7 ± 9,7	35,3 ± 3,4	53,0 ± 16,5	56,0 ± 6,5*	90,7 ± 38,1**

Примітки: * – P < 0,05, достовірність розходжень між показниками F₁ та F₃; ** – P < 0,05, достовірність розходжень між показниками F₁ та F₄.

За результатами кореляційного аналізу не виявлено зв'язку між ступенем фіброзу, стеатозу, активністю запального процесу та активністю печінкових трансаміназ, а достовірні відмінності щодо показників АЛТ і АСТ спостерігали між слабким (F₁) і вираженим (F₃) фіброзом і слабким фіброзом (F₁) і цирозом печінки (F₄) (табл. 4).

Стадія фіброзу безпосередньо корелювала з частотою низки показників ультразвукографії печінки: підвищена ехогенність (r = 0,56, P = 0,04), неоднорідність ехоструктури печінки (r = 0,58, P = 0,04), зниження візуалізації печінкових вен (r = 0,64, P = 0,01), які можна розглядати як клінічні еквіваленти фіброзу.

Обговорення

Таким чином, для хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки характерна наявність цитолітичного синдрому через підвищення активності трансаміназ, до того ж, відмічали вищу активність АЛТ, ніж АСТ. Подібні тенденції спостерігали у хворих усіх груп, але зміни були значнішими у хворих на цироз печінки. Підвищення концентрації загального білірубину (переважно за рахунок збільшення непрямой фракції) та активності гаммаглутамілтранспептидази у пацієнтів із цирозом порівняно зі хворими на стеатоз і стеатогепатит указує на розвиток внутрішньо-печін-

кового холестазу, що пояснюється порушенням структури печінки через фіброзну трансформацію. Підвищення фібриногену, визначене у групі з цирозом, показує дисбаланс у системі гемостазу: схильність до гіперкоагуляції та ризик утворення тромбів.

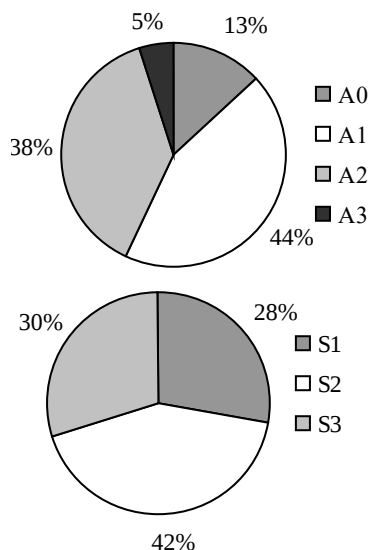


Рис. 5. Результати морфологічного дослідження: ступінь активності запального процесу (A) та стеатозу печінки (S)

У цілому, активність трансаміназ характеризувала цитоліз гепатоцитів, характерний для неалкогольної жирової хвороби печінки. Також мінімальна активність АЛТ та АСТ у групі зі стеатозом, підтверджує дані, що рівень трансаміназ не завжди відображає морфологічну активність запального процесу в печінці (Shim, 2012).

У дослідженні 440 осіб, пацієнти з нормальним та підвищеним показником АЛТ мали подібну тяжкість неалкогольної жирової хвороби. Це свідчить, що рівні амінотрансфераз плазми – недосконалі параметри для її діагностики (Maximos et al., 2015). Навпаки, у статті корейських вчених (Lee et al., 2017) активність АЛТ визначена як незалежний предиктор розвитку тяжкого фіброзу. Також у дослідженні, проведеному в Іспанії, за даними регресійного аналізу, рівень АЛТ у сироватці крові визначений як головний показник неалкогольної жирової хвороби (незалежно від статі, віку, індексу маси тіла та окружності талії). Крім того, крива ROC мала AUC 0,93 і показала, що значення АЛТ у сироватці крові ≥ 23 од./л передбачало наявність неалкогольної жирової хвороби печінки з чутливістю 0,94 та специфічністю 0,72 (Martin-Rodriguez et al., 2017).

Діагностична значущість ультразвукового дослідження щодо виявлення стеатозу змінюється залежно від наявності супутньої патології печінки. У пацієнтів без супутнього захворювання печінки цей метод пропонує достатньо точну діагностику середньоважкого стеатозу печінки, з показником чутливості 81,8–100,0%, а специфічність 98,0%. На відміну від цього, ультразвукове дослідження менш точне за діагностики стеатозу печінки, коли враховували всі його ступені (тобто $\geq 3\%$ або 5%), із зареєстрованою чутливістю від 53,3% до 66,6% та специфічністю від 77,0% до 93,1% (Lee et al., 2010). Оскільки печінковий фіброз також збільшує ехогенність печінки, наявність хронічного захворювання цього органа знижує точність ультразвукового дослідження за діагностики стеатозу. Наприклад, одне дослідження, яке включало пацієнтів із гепатитом С (Hepburn et al., 2005), виявило, що ультразвукове дослідження мало чутливість 60% та специфічність 73% у процесі виявлення середньоважкого ступеня стеатозу печінки.

Наше дослідження показало, що такі симптоми як підвищена ехогенність печінки та дистальне згасання ультразвуку (основні ультрасонографічні симптоми стеатозу печінки) характеризувалися високою частотою в усіх хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. Низка симптомів (неоднорідність ехоструктури печінки середньо- та крупнозернистого характеру, заокругленість

нижнього краю, нерівність контуру), частота яких більшою мірою пов'язана з вираженістю запальних, а також фіброзних змін, виявлені незначно частіше у пацієнтів зі стеатогепатитом і цирозом, ніж зі стеатозом. Погіршення візуалізації дрібних гілок печінкових вен внаслідок згладженості судинного малюнка та його збіднення, збільшення селезінки в розмірах, поряд із розширенням селезінкової вени у хворих на цироз печінки розглядалися як компонент портальної гіпертензії та були наслідком фібротичної трансформації печінки.

Висновки

Відсутність кореляції ступеня фіброзу з рівнем трансаміназ підтверджує низьку діагностичну значимість цих показників. Навпаки, виявлений у наведеному дослідженні помірний прямий кореляційний зв'язок окремих ультрасонографічних показників печінки зі ступенем фіброзу вказує на можливість використання цього методу для скринінгу неалкогольної жирової хвороби печінки.

References

- Abd El-Kader, S. M., & El-Den Ashmawy, E. M. (2015). Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. *World Journal of Hepatology*, 7(6), 846–858.
- Bayard, M., Holt, J., & Boroughs, E. (2006). Nonalcoholic fatty liver disease. *American Family Physician*, 73(11), 1961–1968.
- Bellentani, S., & Marino, M. (2009). Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Annals of Hepatology*, 8(1), 4–8.
- Berlanga, A., Guiu-Jurado, E., Porras, J. A., & Auguet, T. (2014). Molecular pathways in non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 7, 221–239.
- Berzigotti, A., Feraioli, G., Bota, S., Gilja, O. H., & Dietrich, C. F. (2018). Novel ultrasound-based methods to assess liver disease: The game has just begun. *Digestive and Liver Disease*, 50(2), 107–112.
- Brunt, E. M., & Tiniakos, D. G. (2010). Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Hepatology*, 16(42), 5286–5296.
- Brunt, E. M., & Tiniakos, D. G., Odze, R. D., Goldblum, J. R. (2009). Fatty liver disease. In: *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas*. Saunders Elsevier, Philadelphia.
- Buzzetti, E., Pinzani, M., & Tsochatzis, E. A. (2016). The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*, 65(8), 1038–1048.
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Diehl, A. M., Brunt, E. M., Cusi, K., Charlton, M., & Sanyal, A. J. (2012). The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 55(6), 2005–2023.
- Charatcharoenwithaya, P., Lindor, K. D., & Angulo, P. (2012). The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 57(7), 1925–1931.
- Donnan, P. T., McLemon, D., Dillon, J. F., Ryder, S., Roderick, P., Sullivan, F., & Rosenberg, W. (2009). Development of a decision support tool for primary care management of patients with abnormal liver function tests without clinically apparent liver disease: A record-linkage population cohort study and decision analysis (ALFIE). *Health Technology Assessment*, 13, 1–134.
- Farrell, G. C., & Larter, C. Z. (2006). Nonalcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrhosis. *Hepatology*, 43(2), 99–112.
- Gaggini, M., Morelli, M., Buzzigoli, E., DeFronzo, R. A., Bugianesi, E., & Gastaldelli, A. (2013). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*, 5, 1544–1560.
- Gastaldelli, A., Cusi, K., Pettiti, M., Hardies, J., Miyazaki, Y., Beria, R., Buzzigoli, E., Sironi, A. M., Cersosimo, E., & Ferrannini, E. (2007). Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology*, 133, 496–506.
- Hansen, H. H., Feigh, M., Veidal, S. S., Rigbolt, K. T., Vrang, N., & Fosgerau, K. (2017). Mouse models of nonalcoholic steatohepatitis in preclinical drug development. *Drug Discovery Today*, 22(11), 1707–1718.
- Hepburn, M. J., Vos, J. A., Fillman, E. P., & Lawitz, E. J. (2005). The accuracy of the report of hepatic steatosis on ultrasonography in patients infected with hepatitis C in a clinical setting: A retrospective observational study. *BMC Gastroenterology*, 5, 14.
- Lee, D. H. (2017). Imaging evaluation of non-alcoholic fatty liver disease: Focused on quantification. *Clinical and Molecular Hepatology*, 23, 290–301.

- Lee, H. W., Kim, B. K., Kim, S. U., Park, J. Y., Kim, D. Y., Ahn, S. H., Kim, K. J., & Han, K. H. (2017). Prevalence and predictors of significant fibrosis among subjects with transient elastography-defined nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 62(8), 2150–2158.
- Lee, S. S., & Park, S. H. (2014). Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 20(23), 7392–7402.
- Lee, S. S., Park, S. H., Kim, H. J., Kim, S. Y., Kim, M. Y., Kim, D. Y., Suh, D. J., Kim, K. M., Bae, M. H., & Lee, J. Y. (2010). Non-invasive assessment of hepatic steatosis: Prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. *Journal of Hepatology*, 52, 579–585.
- Lee, W. H., Park, S. Y., Kim, S. U., Jang, J. Y., Park, H., Kim, J. K., Lee, C. K., Chon, Y. E., & Han, K. H. (2016). Discrimination of nonalcoholic steatohepatitis using transient elastography in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PLOS One*, 11(6), e0156358.
- Liu, J., Wang, G., Jia, Y., & Xu, Y. (2015). GLP-1 receptor agonists: Effects on the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 31(4), 329–335.
- Loomba, R., & Sanyal, A. J. (2013). The global NAFLD epidemic. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 10, 686–690.
- Machado, M. V., & Cortez-Pinto, H. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease: What the clinician needs to know. *World Journal of Gastroenterology*, 20(36), 12956–12980.
- Magee, N., Zou, A., & Zhang, Y. (2016). Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: Interactions between liver parenchymal and nonparenchymal cells. *BioMed Research International*, 2016, 1–11.
- Martin-Rodriguez, J. L., Gonzalez-Cantero, J., Gonzalez-Cantero, A., Arrebola, J. P., & Gonzalez-Calvin, J. L. (2017). Diagnostic accuracy of serum alanine aminotransferase as biomarker for nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance in healthy subjects, using 3T MR spectroscopy. *Medicine (Baltimore)*, 96(17), e6770.
- Maximos, M., Bril, F., Portillo Sanchez, P., Lomonaco, R., Orsak, B., Biernacki, D., Suman, A., Weber, M., & Cusi, K. (2015). The role of liver fat and insulin resistance as determinants of plasma aminotransferase elevation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 61(1), 153–160.
- Mofrad, P., Contos, M. J., Haque, M., Sargeant, C., Fisher, R. A., Luketic, V. A., Sterling, R. K., Shiffman, M. L., Stravitz, R. T., & Sanyal, A. J. (2003). Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*, 37(6), 1286.
- Newsome, P. N., Cramb, R., Davison, S. M., Dillon, J. F., Foulerton, M., Godfrey, E. M., Hall, R., Harrower, U., Hudson, M., Langford, A., Mackie, A., Mitchell-Thain, R., Sennett, K., Sheron, N. C., Verne, J., Walmsley, M., & Yeoman, A. (2018). Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*, 67, 6–19.
- Ong, J., & Younossi, J. M. (2007). Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clinical Liver Disease*, 11(1), 1–16.
- Paschos, P., & Paletas, K. (2009). Non alcoholic fatty liver disease two-hit process: Multifactorial character of the second hit. *Hippokratia*, 13(2), 128.
- Sanyal, A. J. (2002). AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 123(5), 1705–1725.
- Sharma, M., Mitala, S., Vishnubhotla, R. K., Mukherjee, R., Reddy, D. N., & Rao, P. N. (2015). The riddle of nonalcoholic fatty liver disease: Progression from nonalcoholic fatty liver to nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 5(2), 147–158.
- Shim, J. J. (2012). Body iron, serum ferritin, and nonalcoholic fatty liver disease. *Korean Journal of Hepatology*, 18(1), 105–107.
- Takahashi, Y., & Fukusato, T. (2014). Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(42), 15539–15548.