

УДК 616.36-003.826-07

Н.В. ДИННИК

/Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ/

Сучасні неінвазивні методи діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки: роль цитокератину 18

Резюме

Мета дослідження. 1. Визначення найоптимальніших неінвазивних методів діагностики ступеня стеатозу та фіброзу печінки у клінічній практиці.

2. Визначення діагностичної цінності ЦК 18 порівняно з валідованими клінічними біомаркерами ступеня стеатозу, запалення та фіброзу печінки.

3. Здійснення кореляційного аналізу ЦК 18 з антропометричними даними та відносним вмістом жиру в печінці, визначеним за допомогою біоелектричної імпедансометрії.

Матеріали і методи дослідження. Всього було досліджено 50 пацієнтів зі встановленим діагнозом неалкогольної жирової хвороби печінки згідно з діючими вітчизняними та міжнародними протоколами віком у межах 18–65 років. Застосовували наступні методи: загальноклінічні методи обстеження; антропометричні, розрахунок клініко-лабораторних індексів, біохімічні, інструментальні.

Результати дослідження. У даній роботі висвітлено клініко-лабораторні та інструментальні тести, доступні методи візуалізації, біомаркери і складні формули як інструмент для прогнозування стеатозу, стеатогепатиту та фіброзу.

При проведенні кореляційного аналізу між рівнем ЦК 18 та валідованими клінічними індексами оцінки ступеня стеатозу встановлено прямиий сильний кореляційний зв'язок між валідованими клінічними індексами ступеня стеатозу печінки Steatofest ($r=0,76$, $p<0,05$), FLI ($r=0,74$, $p<0,05$) та рівнем ЦК 18, що свідчить про патогенетичну роль апоптозу при НАЖХП.

При проведенні оцінки ступеня запалення у вказаній групі пацієнтів за допомогою NASH-тесту встановлено прямиий сильний кореляційний зв'язок ($r=0,72$, $p<0,05$) з рівнем ЦК 18 навіть за нормальних показників печінкових трансаміназ, що свідчить про прогностичну цінність ЦК 18 у розвитку неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ).

Водночас встановлено відсутність кореляції ЦК 18 зі ступенем фіброзу печінки, визначеним за допомогою NAFLD-fibrosis score, та еластографією хвилі зсуву за допомогою УЗД, що свідчить про незалежну діагностичну цінність ЦК 18.

Висновки. ЦК 18 може бути незалежним неінвазивним біомаркером ступеня стеатозу та прогнозування НАСГ у пацієнтів з вісцеральним ожирінням та показниками трансаміназ в межах норми. Визначення ЦК 18 може бути не лише діагностичним маркером, а й маркером оцінки ефективності динаміки лікування.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, неінвазивні біомаркери стеатозу та фіброзу печінки, цитокератин 18

НАЖХП – поетапний спектр захворювань печінки, починаючи від ізолюваного стеатозу печінки з подальшим розвитком неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), фіброзу і цирозу печінки, а часто і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). Загальна поширеність НАЖХП у дорослих осіб складає 20–33%.

Золотим стандартом діагностики НАЖХП залишається біопсія печінки, яка є єдиним способом безпосередньої верифікації наявного НАСГ та фіброзу печінки. Проте біопсія печінки має певні недоліки, адже вона є інвазивною процедурою та часто асоціюється з ризиком ускладнень.

При НАЖХП стеатоз та фіброз печінки не розподіляються рівномірно. Навіть адекватна біопсія печінки покаже тільки 0,05 см³ органа, об'єм коливається між 800 і 1000 см³, що складає менш ніж 1:50 000 її загального об'єму.

Рівень амінотрансфераз коливається в межах норми приблизно у 80% пацієнтів з НАЖХП. Показники амінотрансфераз недостатньо чутливі для НАСГ, який може бути діагностований у 59%

пацієнтів з нормальним їх рівнем. Таким чином, існує необхідність у пошуку новітніх біомаркерів для визначення активності НАЖХП та моніторингу прогресування захворювання.

Мета дослідження – визначити діагностичну цінність ЦК 18, порівняно з валідованими клінічними біомаркерами ступеня стеатозу, запалення та фіброзу печінки.

Здійснити кореляційний аналіз рівня ЦК 18 з антропометричними даними та відносним вмістом жиру в печінці, визначеним за допомогою біоелектричної імпедансометрії.

Матеріали і методи дослідження

Усього було обстежено 50 пацієнтів. До дослідження були включені особи зі встановленим діагнозом неалкогольної жирової хвороби печінки згідно з діючими вітчизняними та міжнародними протоколами у віці в межах 18–65 років. Кожен пацієнт дав письмову поінформовану згоду на включення його у дослідження.

Критерії виключення із дослідження:

- пацієнти з історією вживання алкоголю понад 210 г/тиждень для чоловіків, 140 г/тиждень для жінок;
- пацієнти, у яких встановлені наступні патологічні стани:
- гепатити В, С;
- декомпенсований цироз печінки;
- медикаментозно асоційована жирова хвороба печінки (оральні контрацептиви, аміодарон, метотрексат, тамоксифен);
- гепатоцелюлярна карцинома;
- аутоімунний гепатит;
- хвороба Вільсона – Коновалова;
- цукровий діабет, який потребує інсулінотерапії;
- вагітність;
- відмова пацієнта на будь-якому етапі дослідження.

У дослідженні застосовували наступні **методи**:

- **загальноклінічні** методи обстеження – збір анамнезу, огляд пацієнта;
- **антропометричні**: вимірювання зросту з використанням ростоміра, маси тіла за допомогою ваги Omron BF-511, обводу талії за допомогою сантиметрової стрічки.

Індекс маси тіла (ІМТ) обчислювали з використанням загальноприйнятої формули – ділення маси тіла в кілограмах на величину зросту в квадраті в метрах (кг/м²).

Індекс вісцерального ожиріння (VAI) обчислювали за формулами:

для жінок: $VAI = [\text{обвід талії} / 36,58 + (1,89 \times \text{ІМТ})] \times [\text{TГ} / 0,81] \times [1,52 / \text{ЛПВЩ}]$;

для чоловіків: $VAI = [\text{обвід талії} / 39,68 + (1,88 \times \text{ІМТ})] \times [\text{TГ} / 1,03] \times [1,31 / \text{ЛПВЩ}]$;

«**Fatty liver index**»: ІМТ, обвід талії, ТГ, ГТТП;

«**NAFLD fibrosis score**»: ІМТ, вік, наявність цукрового діабету, глюкоза крові, протромбіновий індекс (ПТИ), АЛАТ, АсАТ, тромбоцити = $-1,675 + 0,037 \times \text{вік} + 0,094 \times \text{ІМТ} + 1,13 \times \text{глюкоза крові натще (ГНТ)} + 0,99 \times \text{АсАТ/АЛАТ} - 0,013 \times \text{тромбоцити} - 0,66 \times \text{альбумін}$.

«**NASH test**» (**Фібромакс**): загальний білірубін, ГТТП, α_2 -макроглобулін, аполіпопротеїн А1, гаптоглобулін, АЛАТ.

Біохімічні: печінкові проби, ліпідограма, глюкоза крові – Реагенти Human, аналізатор Humalyser 2000, фрагменти М30 цитокератину 18 за допомогою реактивів TPS-Elisa – імуноферментним методом (тканинний специфічний поліпептидний антиген, цитокератин 18, IDL);

Інструментальні: біоелектрична імпедансометрія за допомогою приладу OMRON BF36, ультразвукове обстеження в В-режимі за допомогою приладу Toshiba Aplio XG.

Об'єкт дослідження: неалкогольна жирова хвороба печінки.

Предмет дослідження: показники активності печінкових ферментів, ліпідного обміну, рівень сироваткового цитокератину 18, індекс маси тіла, відносний вміст жиру в організмі, показники ультрасонографії печінки, жорсткість печінки за даними еластографії хвилі зсуву.

Статистичну обробку даних проводили із застосуванням методів описової статистики за допомогою комп'ютерної програми MedStat. Статистичний аналіз кількісних даних проводили з використанням параметричних і непараметричних методів, залежно від характеру розподілу даних; сплатку здійснювали попередню оцінку нормальності розподілу даних за критерієм Колмогорова – Смирнова. При нормальному розподілі значення представлені у вигляді середніх величин та їх стандартних відхилень (M \pm SD); для аналізу – параметричний критерій t-тест

Стьюдента. При використанні статистичних методів і засобів аналізу за статистично значимі приймали відмінності при значеннях ризику помилки $p < 0,05$. Направленість та силу кореляційного зв'язку визначали за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (rs).

Результати та їх обговорення

Золотим стандартом для діагностики НАЖХП є біопсія печінки. Це єдиний спосіб безпосередньої верифікації наявного НАСГ та фіброзу печінки. Проте біопсія печінки має певні недоліки – вона є інвазивною процедурою, часто асоціюється з ризиком появи ускладнень. Також мають значення похибки у відборі проб для гістологічної верифікації та суб'єктивність патолога, що призводить до помилкового діагнозу в дуже значній кількості випадків. Навіть адекватна біопсія печінки покаже тільки 0,05 см³ органа, об'єм коливається між 800 і 1000 см³, що складає менш ніж 1:50000 загального об'єму печінки [16]. Крім того, при НАЖХП стеатоз та фіброз печінки не розподіляються рівномірно. Саме тому існує багато різноманітних неінвазивних методів, які спрямовані на верифікацію НАЖХП, оцінку ступеня стеатозу печінки, прогнозування розвитку НАСГ та фіброзу печінки. У нашій статті наведено таблиці диференціювання неінвазивних методів діагностики стеатозу та фіброзу печінки при НАЖХП.

Надійність і значимість діагностичних тестів залежить від перебігу захворювання та характеристик популяції, у якій вони застосовуються. Достовірний скринінг-тест повинен мати високу чутливість (Se), тоді як діагностичний тест, який не лише верифікує, а й допомагає обрати подальшу тактику для пацієнта, повинен мати й високу специфічність (Sp). Найзагальнішим підходом до оцінки діагностичного тесту був аналіз кривої робочої характеристики одержувача (ROC) та площі під ROC (AUROC), за допомогою яких можна оцінити імовірність розрізнення істинно-позитивних та хибно-позитивних результатів. Величина AUROC вище ніж 0,8 свідчить про високу точність. Чутливість та специфічність інваріантні для діагностичних тестів, вони можуть залежати від характеристик популяції (таких як вік, стать і тяжкість захворювання). Таким чином, порівняння AUROC різних тестів у різних дослідженнях з різними групами популяції та статистичної обробки не є точним.

Кілька діагностичних панелей були запропоновані для верифікації, кількісної оцінки ступеня та прогнозування стеатозу печінки. Steatofest включає в себе 12 змінних у закритій формулі, яка містить α_2 -макроглобулін, гаптоглобін, аполіпопротеїн А1. У дослідженні французьких вчених на когорті більше 700 пацієнтів цей тест показав достатню точність з 0,79 AUROC для помірно-тяжкого стеатозу, достатню негативну прогностичну цінність (NPV) – 93%, але незначну позитивну прогностичну цінність (PPV) – 63%. Інша група французьких вчених отримала подібні результати у 288 пацієнтів з ожирінням. Вчені під керівництвом професора Poynard здійснили мета-аналіз у пацієнтів з ожирінням та отримали ідентичні висновки.

Bedogni та співавт. у 2006 році вперше запропонували формулу розрахунку Fatty liver index (FLI) як алгоритм у дослідженні Dionysos Nutrition & Liver Study. Індекс варіює від 0 до 100 і розраховується за допомогою формули, до якої входять значення ІМТ, обводу талії, рівня тригліцеридів і ГТТП. Використання цього індексу показало достатню точність у виявленні НАЖХП, він був використаний у декількох популяційних дослідженнях. Основним показан-

ням до його застосування є епідеміологічні дослідження, спроба уникнення ультразвукової верифікації. Нещодавно проведені дослідження Стептона на популяції 2075 осіб середнього віку при спостереженні впродовж 15 років показали, що FLI незалежно асоціюється із загальною, серцево-судинною та онкологічною смертністю.

Та ж сама група вчених також запропонувала параметр накопичення ліпідів (LAP), що включає в себе стать, обвід талії і рівень тригліцеридів [25].

Нещодавно опубліковані результати дослідження NAFLD Liver Fat Score на фінській популяції з 95-відсотковою чутливістю та специфічністю. У якості золотого стандарту була обрана магнітно-резонансна спектроскопія. Для розрахунку формули потрібні такі параметри: наявність метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу, рівень інсуліну натще, співвідношення АсАТ до АлАТ. Група з Нідерландів підтвердила отримані результати [13]. Даний тест можна застосовувати при оцінці стеатозу не вдаючись до радіологічних методів.

Одними з найкращих тестів для діагностики стеатозу печінки залишаються інструментальні. Метод ультразвукової діагностики (УЗД) є доступним для застосування в клінічних умовах і має наступні переваги: невисоку вартість, широку доступність, чутливість у межах 60–94% та 66–97% специфічності для стеатозу печінки [24]. Проте точність УЗ-методу суттєво знижується при верифікації м'яких форм стеатозу. У дослідженні 100 живих донорів для трансплантації печінки за допомогою УЗД не змогли виявити стеатоз печінки при ураженні менше 10% гепатоцитів, було виявлено лише 55% і 72% пацієнтів зі ступенем стеатозу 10–19% і 20–29%, відповідно.

Оскільки якісна ультразвукова верифікація стеатозу суб'єктивна, триває вивчення шляхів його кількісної оцінки. Дослідження гепаторенального індексу встановили 91% чутливості та 84% специфічності для печінкового стеатозу. Також була запропонована напівкількісна оцінка стеатозу – ультразвуковий індикатор жирової печінки (US FLI). Це вимагає наявності посиленої ехогенності печінки порівняно з ниркою серед інших параметрів. У разі відповідності шкали щонайменше 2 – відповідає високій точності ідентифікації НАЖХП. Проте УЗД має ряд обмежень: неточність у встановленні стеатозу помірного ступеня – має лише до 67% PPV, оператор-залежний метод з суттєвим зниженням чутливості нижче 50% та специфічності нижче 75% при морбідному ожирінні. Крім того, на оцінку рівня стеатозу можуть хибно впливати наявність фіброзу, некрозу, набряку і екстрапечінкової жирової тканини. У нормі печінкові вени при доплерівському дослідженні мають трифазний сигнал, тоді як при НАЖХП він змінюється на двофазний або монофазний, ймовірно, в результаті стиснення печінкових вен збільшеними гепатоцитами [24].

Комп'ютерна томографія (КТ) має таку ж точність, як і ультразвуковий метод, вона точніша у разі вогнищового стеатозу, має 100% специфічність та низький рівень чутливості. КТ має кілька обмежень, що робить її клінічно неприйнятною для скринінгу стеатозу: інші дифузні захворювання печінки можуть бути помилково розцінені як стеатоз, вміст печінкового заліза посилює згасання, викликаючи хибнонегативні результати для стеатозу, також значення загасання є сканер-залежними, не стандартизованими між різними виробниками [19], крім того, КТ чинить на пацієнтів радіаційний вплив.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) перевершує ультразвукову діагностику у виявленні і кількісній ідентифікації навіть

незначної жирової інфільтрації, у змозі виявити до 3% стеатозу з AUROC 0,95–0,97, чутливістю 92–100% та 92–97% специфічністю. Висунута думка, що магнітно-резонансна спектроскопія (MPC) може бути новим золотим стандартом якісної та кількісної верифікації печінкового стеатозу, оминаючи біопсію печінки, проте цей метод є достатньо дорогим та не дуже доступним для населення. Точність MPT знижується при наявності суттєвого фіброзу.

Контрольований параметр загасання (CAP), який можна оцінити за допомогою апарату FibroScan, дозволяє точніше кількісно оцінити рівень стеатозу печінки [14]. Ретроспективно оцінили CAP у 115 пацієнтів, показуючи AUROCs 0,91 і 0,95 для стеатозу вище, ніж 10% і 33% відповідно, і достатню точність в класифікації стеатозу. CAP вирізняється більшою точністю, ніж Steatotest, FLI або Hepatic Steatosis Index. FLI використовує рутинні клінічні параметри і може бути дуже корисним у великомасштабних епідеміологічних дослідженнях, оскільки дозволяє уникнути радіологічного впливу і є широкодоступним [13].

Значення цитокератину 18 при НАЖХП

Апоптоз клітин печінки посідає провідну роль у патогенезі НАЖХП, а фрагменти M30 цитокератину 18 на сьогодні визначаються науково-медичною спільнотою як один з найголовніших біомаркерів НАЖХП [5].

У попередніх роботах встановлено, що сироватковий рівень фрагментів M30 цитокератину 18 вищий у пацієнтів з НАСГ, порівняно зі стеатозом печінки, та може бути маркером для диференціювання даних станів [31]. Встановлена діагностична цінність фрагментів цитокератину 18 у верифікації НАСГ з АУС показниками від 0,77–0,93 [8].

Також рівень цитокератину 18 був значно вищим у пацієнтів з НАЖХП з тяжким фіброзом печінки, порівняно з хворими без фіброзу або з його початковим ступенем. Крім того, рівень фрагментів цитокератину 18 корелює зі ступенем стеатозу, вогнищового запалення, балонування та точніше відображає гістологічну шкалу активності НАЖХП NAS (NAFLD Activity Score) [15], порівняно з рівнем АлАТ [27].

Зміни фрагментів M30 цитокератину 18 паралельно відображають NAS [5], що не було відзначено для рівня амінотрансфераз [27].

Інше дослідження підтвердило кореляцію зменшення фрагментів M30 цитокератину 18 з гістологічним покращенням NAS, порівняно з групою без гістологічного покращення [30].

Також встановлено паралельне значиме зниження показників фрагментів M30 та амінотрансфераз у пацієнтів з НАЖХП після баріатричної хірургії [8].

При проведенні кореляційного аналізу рівня ЦК 18 та за допомогою валідованих клінічних індексів оцінки ступеня стеатозу було встановлено прямиий сильний кореляційний зв'язок між валідованими клінічними індексами ступеня стеатозу печінки Steatotest ($r=0,76$, $p<0,05$), FLI ($r=0,74$, $p<0,05$) та рівнем ЦК18, що свідчить про патогенетичну роль апоптозу при НАЖХП.

При оцінці ступеня запалення у даної групи пацієнтів за допомогою NASH-тесту встановлено прямиий сильний кореляційний зв'язок ($r=0,72$, $p<0,05$) з рівнем ЦК 18 навіть за нормальних показників трансаміназ, що свідчить про прогностичну цінність ЦК 18 у розвитку НАСГ.

Встановлено також відсутність кореляції ЦК 18 зі ступенем фіброзу печінки, визначеним за допомогою NAFLD-fibrosis score

та еластографією хвилі зсуву за допомогою УЗД, що свідчить про незалежну діагностичну цінність ЦК 18.

Рівень ЦК 18 має прямий кореляційний зв'язок середньої сили з ІМТ ($r=0,385$) (рис. 1), рівнем тригліцеридів ($r=0,319$) і сильний прямий кореляційний зв'язок з обводом талії ($r=0,734$) та індексом вісцерального ожиріння ($r=0,766$) (рис. 2), що свідчить про патогенетичну роль саме вісцерального ожиріння у пацієнтів з НАЖХП.

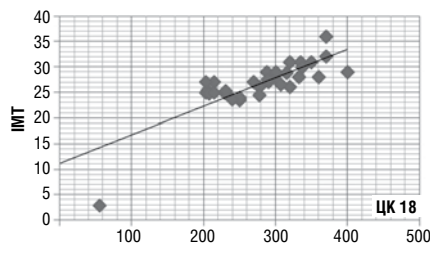


Рис. 1. Графік кореляційної залежності рівня цитокератину 18 (ЦК 18) з індексом маси тіла

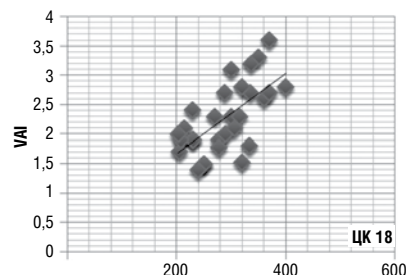


Рис. 2. Графік кореляційної залежності рівня цитокератину 18 (ЦК 18) з індексом вісцерального ожиріння (VAI)

Висновки

Серед неінвазивних інструментальних методів діагностики стеатозу печінки найоптимальнішим є ультразвуковий. Серед клініко-лабораторних індексів найбільшу чутливість та специфічність мають Fatty liver index та Steatofest для оцінки ступеня стеатозу печінки та ступеня фіброзу печінки – NAFLD-fibrosis score. Для прогнозування розвитку неалкогольного стеатогепатиту найчутливішими є NASH-тест та визначення неінвазивного біомаркера запалення та апоптозу цитокреатину 18 фрагментів M30.

ЦК 18 – незалежний неінвазивний біомаркер ступеня стеатозу та прогнозування НАСГ у пацієнтів з вісцеральним ожирінням і показниками трансаміназ в межах норми та може застосовуватись у клінічній практиці для верифікації НАЖХП та у динаміці терапії.

Конфлікт інтересів. Немає ніякого конфлікту інтересів, який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження.

Дане дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

Список використаної літератури

- Adams L. A. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study [Text] / L. A. Adams, J. F. Lymp, S. J. Sauger // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 129. – P. 113–121.
- An obesity associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest [Text] / P. J. Turnbaugh, R. E. Ley, M. A. Mahowald [et al.] // *Nature*. – 2006. – Vol. 444. – P. 1027–1031.
- The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD / Angulo P. [et al.] // *Hepatology*. – 2007. – T. 45, № 4. – P. 846–854.
- Bahcecioglu I. H. Demographic and clinicopathological characteristics of nonalcoholic fatty liver disease in the east-southeastern Anatolia regions in Turkey [Text] / I. H. Bahcecioglu, M. Koruk, O. Yilmaz // *Med. Princ. Pract.* – 2006. – Vol. 15. – P. 62–68.
- Castera L. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease // *Seminars in liver disease*. – Thieme Medical Publishers. – 2015. – T. 35, № 03. – C. 291–303.
- Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications [Text] / K. Cusi // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 142. – P. 711–725.
- Day C. P. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis [Text] / C. P. Day // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 129. – P. 375–378.
- Cytokeratin 18 fragment levels as a noninvasive biomarker for nonalcoholic steatohepatitis in bariatric surgery patients / Diab D. L. [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2008. – T. 6, № 11. – C. 1249–1254.
- European Association for the Study of the Liver et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease // *Obesity Facts*. – 2016. – T. 9, № 2. – P. 65–90.
- Review article: the diagnosis of non alcoholic fatty liver disease—availability and accuracy of non invasive methods / D. Festi [et al.] // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2013. – T. 37, № 4. – P. 392–400.
- Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD / M. Friedrich-Rust [et al.] // *European journal of radiology*. – 2012. – T. 81, № 3. – P. e325–e331.
- Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease [Text] / A. Suzuki, P. Angulo, J. Lymp [et al.] // *Liver Int.* – 2005. – Vol. 25. – P. 779–786.
- Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity [Text] / J. Henao-Mejia, E. Elinav, C. Jin [et al.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 482. – P. 179–185.
- Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and 1-h-mr spectroscopy / T. Karlas [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – T. 9, № 3. – P. e91987.
- Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease / D. E. Kleiner [et al.] // *Hepatology*. – 2005. – T. 41, № 6. – C. 1313–1321.
- [et al.] Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors / A. Kotronen // *Gastroenterology*. – 2009. – T. 137, № 3. – P. 865–872.
- V. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography / Lédinghen [et al.] // *Liver International*. – 2012. – T. 32, № 6. – C. 911–918.
- Managing nonalcoholic fatty liver disease. Recommendations for family physicians [Text] / I. Grattagliano, P. Portincasa, V. O. Palmieri, G. Palasciano // *Can. Fam. Physician*. – 2007. – Vol. 53. – P. 857–863.
- Machado M. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal [Text] / M. Machado, H. Cortez-Pinto // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 1007–1019.
- Obesity alters gut microbial ecology [Text] / R. E. Ley, F. Bäckhed, P. Turnbaugh [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2005. – Vol. 102. – P. 11070–11075.
- Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in patients with newly diagnosed chronic liver disease [Text] / S. R. Weston, W. Leyden, R. Murphy [et al.] // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 41. – P. 372–379.
- Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance / N. F. Schwenzer [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2009. – T. 51, № 3. – P. 433–445.
- Non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis by combined serum biomarkers / J. Shen [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2012. – T. 56, № 6. – C. 1363–1370.
- The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology [Text] / N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine [et al.] // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 58. – P. 2005–2023.
- The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis [Text] / T. Poynard, V. Ratziu, S. Naveau [et al.] // *Comp. Hepatol.* – 2005. – Vol. 4. – ID 10.
- The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease [Text] / M. Hamaguchi, T. Kojima, N. Takeda [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 143. – P. 722–728.
- Serum fragmented cytokeratin 18 levels reflect the histologic activity score of nonalcoholic fatty liver disease more accurately than serum alanine aminotransferase levels / M. Tsutsui [et al.] // *Journal of clinical gastroenterology*. – 2010. – T. 44, № 6. – P. 440–447.
- Tuyama A. C. Non-alcoholic fatty liver disease [Text] / A. C. Tuyama, C. Y. Chang // *J. Diabetes*. – 2012. – Vol. 4. – P. 266–280.
- Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD [Text] / S. Ballestri, A. Lonardo, D. Romagnoli [et al.] // *Liver Int.* – 2012. – Vol. 32. – P. 1242–1252.
- Relationship between changes in serum levels of keratin 18 and changes in liver histology in children and adults with nonalcoholic fatty liver disease / R. Vuppalanchi [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2014. – T. 12, № 12. – P. 2121–2130.
- In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease / A. Wieckowska [et al.] // *Hepatology*. – 2006. – T. 44, № 1. – P. 27–33.
- Yki-Järvinen H. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / H. Yki-Järvinen // *Diabetologia*. – 2016. – T. 59, № 6. – P. 1104–1111.

Резюме

Современные неинвазивные методы в диагностике неалкогольной жировой болезни печени: роль цитокератина 18

Н.В. Дынник

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Цель исследования. 1. Определение оптимальных неинвазивных методов диагностики степени стеатоза и фиброза печени в клинической практике.

2. Определение диагностической ценности ЦК 18 по сравнению с валидированными клиническими биомаркерами степени стеатоза, воспаления и фиброза печени.

3. Осуществление корреляционного анализа ЦК 18 с антропометрическими данными и относительным содержанием жира в печени, определенным с помощью биоэлектрической импедансометрии.

Материалы и методы исследования. Всего было обследовано 50 пациентов с установленным диагнозом неалкогольной жировой болезни печени согласно действующим отечественным и международным протоколам в возрасте в пределах 18–65 лет. В исследовании применяли следующие методы: общеклинические методы обследования, антропометрические, определение клинико-лабораторных индексов, биохимические, инструментальные.

Результаты исследования. В данной работе показаны клинико-лабораторные и инструментальные тесты, доступные методы визуализации, биомаркеры и сложные формулы как инструмент для прогнозирования стеатоза, стеатогепатита и фиброза. При проведении корреляционного анализа уровня ЦК 18 и валидированных клинических индексов оценки степени стеатоза установлена прямая сильная корреляционная связь между валидированными клиническими индексами степени стеатоза печени Steatotest ($r = 0,76, p < 0,05$), FLI ($r = 0,74, p < 0,05$) и уровнем ЦК 18, что свидетельствует о патогенетической роли апоптоза при НАЖБП.

При оценке степени воспаления у данной группы пациентов с помощью NASH-теста установлена прямая сильная корреляционная связь ($r = 0,72, p < 0,05$) с уровнем ЦК 18 даже при нормальных показателях печеночных трансаминаз, что свидетельствует о прогностической ценности ЦК 18 в развитии НАСГ.

В то же время установлено отсутствие корреляции ЦК 18 со степенью фиброза печени, определенного с помощью NAFLD-fibrosis score и эластографией волны сдвига с помощью УЗИ, что свидетельствует о независимой диагностической ценности ЦК 18.

Выводы. ЦК 18 может быть независимым неинвазивным биомаркером степени стеатоза и прогнозирования НАСГ у пациентов с висцеральным ожирением и показателями трансаминаз, находящимися в пределах нормы. Определение ЦК 18 может быть не только диагностическим маркером, но и маркером оценки эффективности динамики лечения.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, неинвазивные биомаркеры стеатоза и фиброза печени, цитокератин 18

Summary

Contemporary noninvasive diagnostic of nonalcoholic fatty liver disease: role of cytokeratin 18

N.V. Dynnyk

O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv

The aim of this study was: 1. Determination of optimum non-invasive diagnostic methods of steatosis and liver fibrosis degree in clinical practice.

2. Determination of the diagnostic value of the CK 18, compared with clinical biomarkers of the degree of steatosis, inflammation and fibrosis of the liver.

3. Implementation of the correlation analysis of the CK 18 with anthropometric data and the relative content of fat in the organism by a bioelectrical impedance.

Materials and methods. We investigated 50 patients. Inclusion criteria in the study: patients with an established diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease according to current national and international protocols, age-range 18-65 years. The study used the following methods: general clinical examination methods, anthropometric, clinical and laboratory indices, biochemical, instrumental.

The results. During the correlation analysis of the level of the CK 18 and clinical indices of the degree of steatosis assessment of a direct strong correlation between clinical indices of the degree of hepatic steatosis Steatotest ($r = 0,76, p < 0,05$), FLI ($r = 0,74, p < 0,05$) and the level of CK18 that suggests pathogenetic role of apoptosis in NAFLD. In assessing the degree of inflammation in these patients using the NASH-test - a direct strong correlation ($r = 0,72, p < 0,05$) with the CK 18 level, even with normal transaminases, indicating the predictive value of the CK18 in developing NASH. At the same time it found no correlation CK 18 with a degree of liver fibrosis determined by a NAFLD-fibrosis score and shear wave elastography using ultrasound, indicative of independent diagnostic value of the CK 18 level.

Conclusions. Determination CK18 may be independent biomarker of prediction NASH development and can be used not only diagnostic marker and also can be used as a marker of evaluating the effectiveness of treatment in dynamics.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, non-invasive biomarkers of liver steatosis and fibrosis