



Выявление жирового гепатоза на основании характеристик вязкоэластичности: насколько полезен метод определения контролируемого параметра затухания для клинической практики? Потребность в универсальных пороговых значениях

Manuel Romero-Gomez^{1,2,*,#}, Helena Cortez-Pinto^{3,#}

¹ UCM Inter-centers Digestive Diseases and Ciberehd, University Hospital Virgen del Rocío, Spain; ² Institute of Biomedicine of Seville, University of Seville, Sevilla, Spain; ³ Department of Gastroenterology, Hospital de Santa Maria, Laboratório de Nutricao, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Portugal

См. статью T. Karlas et al. (№ 6)

Выявление и количественная оценка жирового гепатоза в течение долгого времени представляли сложную задачу. Жировая дистрофия гепатоцитов служит характерным признаком неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), однако она тоже, возможно, играет прогностическую роль при ряде других заболеваний печени, таких как вирусный гепатит, гемохроматоз, болезнь Вильсона и даже аутоиммунный гепатит. Обнаружено, что наличие жирового гепатоза способствует более быстрому прогрессированию фиброза [1]. Таким образом, дальнейшая разработка методов выявления и количественной оценки жирового гепатоза не только представляет собой важную задачу, но и крайне востребована. Сообщается о том, что выявить жировой гепатоз позволяют методы исследования сыворотки, сочетающие биохимические и антропометрические параметры, такие как индекс жирового гепатоза (HIS) или индекс ожирения печени (FLI). Эти методы представляются весьма многообещающими для проведения скрининга и количественной оценки жирового гепатоза во всей популяции, хотя, несмотря на их диагностическую точность и низкую стоимость, они до сих пор не были полноценно внедрены в повседневную клиническую практику [2]. В проведенном недавно исследовании, в которое были включены только пациенты

с НАЖБП, было продемонстрировано, что контролируемый параметр затухания (КПЗ) обладает более высокой эффективностью для диагностики жирового гепатоза II–III степени, чем индекс FLI [3].

Все большее внимание привлекают визуализационные биомаркеры. В течение многих лет для диагностики жирового гепатоза используется УЗИ. Однако основным недостатком этого метода является его неспособность обнаружить жировую инфильтрацию при поражении менее 30 % гепатоцитов, что приводит к большому числу ложноотрицательных результатов. Напротив, магнитно-резонансная томография (МРТ) обладает очень высокой диагностической точностью, однако является достаточно дорогим методом с ограниченной доступностью. МР-спектроскопия представляется более эффективной для количественной оценки накопления жира в печени по сравнению с биопсией, но опять же является дорогостоящей и занимает много времени. МР-исследование жировой фракции также относится к точным методам диагностики жирового гепатоза. Однако главным недостатком МР-методов является их непригодность для массового обследования, в котором нуждается 20 % населения [4]. Описанные выше факты указывают на целесообразность применения КПЗ с учетом преимуществ метода, включая более простой и быстрый способ выполнения, меньшую стоимость по сравнению с другими тестами и немедленное получение результатов. Более того, с помощью этого метода можно изучить площадь, в 100 раз превышающую по размеру участок, получаемый при биопсии печени.

Клиническое значение жирового гепатоза при разных заболеваниях остается неизвестным [6]. У пациентов с подозрением на НАЖБП подтверждение наличия жирового гепатоза служит первым этапом в процессе диагностики. В клинической практике большую пользу принесло бы создание метода, который бы позволял подтвердить или исключить наличие жирового гепатоза у больных, у

Получено 20 января 2017 г.; принято в печать 25 января 2017 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: UCM Inter-centers Digestive Diseases, University Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain. Tel.: +34 955015761; fax: +34 955015899.

E-mail: mromerogomez@us.es (M. Romero-Gomez).

Эти авторы внесли равный вклад в работу.

Сокращения: FLI — индекс ожирения печени; HIS — индекс жирового гепатоза; ИМТ — индекс массы тела; КПЗ — контролируемый параметр затухания; МР — магнитно-резонансный; МРТ — магнитно-резонансная томография; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит.

которых отсутствует гиперэхогенность печени при УЗИ. Степень жировой инфильтрации при НАЖБП не влияет на прогноз [7], а дифференцировка стадий S2 и S3 неинформативна. Гистологический индекс SAF (стеатоз, активность, фиброз) представляет собой новую шкалу, используемую при диагностике НАЖБП, который дает одинаковые результаты у пациентов с жировым гепатозом независимо от степени инфильтрации жиром, и его эффективность подтверждается отсутствием влияния на прогноз заболевания [8]. Тем не менее выявление жирового гепатоза имеет большое значение, и у пациентов с жировым гепатозом 10–30 % (который обычно не выявляется при УЗИ) инфильтрацию жиром можно обнаружить с помощью КПЗ, что повышает возможность диагностики НАЖБП.

Определение КПЗ основано на распространении ультразвуковых волн в печени. Эти волны распространяются с частотой примерно 3,5 МГц, когда КПЗ определяется стандартным аппаратом для ультразвуковой эластографии. Акустический импеданс (сопротивление распространению волн) отражает вязкоэластические характеристики печени. Степень ультразвукового затухания коррелирует с жировой инфильтрацией печени, что связано с влиянием жировых капель в цитоплазме гепатоцитов на вязкоэластические свойства печени. С помощью КПЗ можно оценить изменения в печени помимо жировой инфильтрации. В ряде исследований было подтверждено, что с помощью КПЗ можно определить выраженность метаболического синдрома в печени [3, 9]. В связи с этим КПЗ (дБ/м) служит количественной характеристикой жирового гепатоза печени, которую мы можем использовать в качестве диагностического биомаркера. КПЗ обладает основными признаками визуализационного биомаркера от А до F: А) является доступным и приемлемым для пациентов; В) исключает возникновение систематической ошибки в процессе измерения; С) имеет приемлемую стоимость, поскольку определяется при проведении ультразвуковой эластографии; D) характеризуется приемлемой диагностической точностью; E) возникновение ошибок тщательно контролируется; F) является надежным методом.

В текущем номере журнала Karlas et al. описывают характеристики метода определения КПЗ при заболеваниях печени с помощью метаанализа данных отдельных пациентов [10]. Авторы объединили данные 19 исследований, осуществив большой совместный проект, включивший 2735 пациентов, у которых имелись результаты гистологического исследования и был определен КПЗ. Этот объем данных позволил авторам выполнить полноценный статистический анализ, в котором была продемонстрирована эффективность КПЗ для количественной оценки жирового гепатоза. Они определили пороговые значения, установили факторы, влияющие на результаты, такие как индекс массы тела (ИМТ), сахарный диабет и этиология поражения печени, и объяснили наличие расхождений между результатами определения КПЗ и данными относительно жировой инфильтрации печени при гистологическом исследовании.

Стандартом, использованным в настоящем исследовании, была количественная оценка жирового гепатоза с помощью биопсии печени — характеристика неалко-

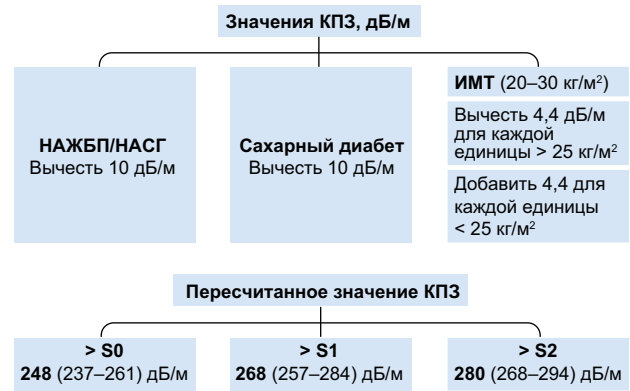


Рис. 1. Алгоритм интерпретации значений КПЗ в зависимости от наличия НАЖБП/НАСГ, сахарного диабета и степени ожирения

гольного стеатогепатита (НАСГ), относительно которой достигнуто значительное согласие между патоморфологами, как было продемонстрировано Ratziu et al. [11]. Тем не менее помимо корреляции между степенью жирового гепатоза по данным биопсии и величиной КПЗ было бы интересно оценить корреляцию между значением КПЗ и клиническими исходами. Однако на сегодня пока отсутствуют данные долгосрочных исследований, поскольку метод был внедрен не так давно.

На результаты этого метаанализа могло повлиять включение большого числа пациентов с фиброзом. На самом деле это было ожидаемым, поскольку это были пациенты, которым выполнялась биопсия с целью установить тяжесть поражения печени. Однако они не были репрезентативными в отношении общей «здоровой» популяции, что может затруднить использование метода для скрининга. Влияние степени фиброза на значение КПЗ остается неизвестным. В действительности интерес представляет вопрос о том, позволит ли сочетание методов определения КПЗ и жесткости печени получить дополнительную информацию. Недавно Lee et al. описали новую шкалу, включающую значения КПЗ, жесткости печени и уровень аланинаминотрансферазы (шкала CLA), которая позволяет дифференцировать НАСГ и жировой гепатоз с приемлемой точностью (AUROC = 0,812) [12]; однако для валидации этого алгоритма необходимы дополнительные исследования.

Наиболее ценной информацией, полученной в метаанализе Karlas et al., является определение пороговых значений. Наличие четко установленных пороговых значений имеет чрезвычайно важное значение для клинической практики, особенно если КПЗ предполагается внедрить для использования врачами общей практики, а также для обследования популяций с высоким риском, таких как пациенты с сахарным диабетом, ожирением или чрезмерным употреблением алкоголя. Доказано, что этиологию поражения печени и присутствие или отсутствие ожирения необходимо учитывать при интерпретации результатов определения КПЗ. На основании данных, полученных в исследовании Karlas et al., на диаграмме, представленной на рис. 1, обозначен алгоритм по коррекции

Редакционная статья

результатов определения КПЗ в зависимости от наличия НАЖБП, сахарного диабета или ожирения. Необходимы дальнейшие исследования по оценке эффективности этих пороговых значений и их влияния на клинические исходы.

Конфликты интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов в отношении финансирования и написания статьи.

Литература

- [1] Romero-Gomez M. Hepatitis C and insulin resistance: steatosis, fibrosis and non-response. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98:605–615.
- [2] Carvalhana S, Leitao J, Alves AC, Bourbon M, Cortez-Pinto H. How good is controlled attenuation parameter and fatty liver index for assessing liver steatosis in general population: correlation with ultrasound. *Liver Int* 2014;34:e111–e117.
- [3] de Ledinghen V, Wong GL, Vergniol J, Chan HL, Hiriart JB, Chan AW, et al. Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:848–855.
- [4] Hannah Jr WN, Harrison SA. Noninvasive imaging methods to determine severity of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2016;64:2234–2243.
- [5] Sasso M, Tengher-Barna I, Zioli M, Miette V, Fournier C, Sandrin L, et al. Novel controlled attenuation parameter for noninvasive assessment of steatosis using Fibroscan[®]: validation in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012;19:244–253.
- [6] Machado MV, Oliveira AG, Cortez-Pinto H. Hepatic steatosis in hepatitis B virus infected patients: meta-analysis of risk factors and comparison with hepatitis C infected patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1361–1367.
- [7] Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:389–397.
- [8] Bedossa PFLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;60:565–575.
- [9] Mikolasevic I, Milic S, Orlic L, Stimac D, Franjic N, Targher G. Factors associated with significant liver steatosis and fibrosis as assessed by transient elastography in patients with one or more components of the metabolic syndrome. *J Diabetes Complications* 2016;30:1347–1353.
- [10] Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Ledinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017;66:1022–1030.
- [11] Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. LIDO Study Group. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005;128:1898–1906.
- [12] Lee HW, Park SY, Kim SU, Jang JY, Park H, Kim JK, et al. Discrimination of nonalcoholic steatohepatitis using transient elastography in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2016;11 e0157358.