

## **РОЛЬ НОВЫХ РЕФЕРЕНТНЫХ ЗНАЧЕНИЙ АЛАНИНАМИНОТРАНСФЕРАЗЫ В ДИАГНОСТИКЕ РАЗНЫХ ФОРМ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

**Шиповская Анастасия Андреевна, Лутохина Анна Александровна, Ларина Надежда Алексеевна, Дуданова Ольга Петровна**

ФГБОУ ВПО «Петрозаводский Государственный Университет», Петрозаводск, Россия

О.П. Дуданова

185910 Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, пр. Ленина, 33

E-mail: [odudanova@gmail.com](mailto:odudanova@gmail.com)

**Аннотация.** В настоящее время рекомендуются новые референтные верхние нормы активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которые составляют для мужчин 30 Ед/л и для женщин – 19 Ед/л, но пока они не вошли повсеместно в клиническую практику. **Целью** работы явилось определение диагностической значимости новых референтных норм АЛТ в диагностике разных форм НАЖБП у больных метаболическим синдромом.

**Материалы и методы.** Обследовано 111 больных НАЖБП: 44 (36.6%) больных стеатозом печени (СП) и 67 (63.4%) – стеатогепатитом (СГ) слабой активности. Диагноз НАЖБП устанавливался на основании традиционных клинико-лабораторных, инструментальных и гистологического методов исследования. У всех больных исключен вирусный, алкогольный и аутоиммунный генез заболевания печени.

**Результаты.** Сравнили клинико-лабораторные показатели у больных стеатозом печени и стеатогепатитом двух групп: I – со старыми референтными нормами АЛТ (подгруппа АI – СП и подгруппа ВI – СГ) и II – с новыми референтными нормами АЛТ (подгруппа АII – СП и подгруппа ВII – СГ). Закономерно выявили увеличение частоты обнаружения СГ при использовании новых референтных норм АЛТ на 10.0%. Согласно новому уровню АЛТ, у больных с признаками стеатоза отмечался достоверно более высокий уровень щелочной фосфатазы (ЩФ), чем у больных со стеатозом печени по старой классификации –  $428.00 \pm 85.60$  Ед/л против  $294.44 \pm 95.60$  Ед/л ( $p < 0.05$ ). Кроме того, уровень ЩФ в подгруппе АII теснее коррелировала с показателями метаболического синдрома – с окружностью талии, уровнем холестерина и триглицеридов, чем в подгруппе АI:  $r = 0.70$ ,  $r = 0.65$ ,  $r = 0.85$  ( $p < 0.05$ ) против  $r = 0.14$ ,  $r = 0.58$ ,  $r = 0.61$  ( $p < 0.05$ ), соответственно. При СГ корреляций не обнаружено.

**Выводы.** Применение новых референтных норм АЛТ при НАЖБП у больных метаболическим синдромом позволило: а) улучшить дифференциальную диагностику двух форм НАЖБП: стеатогепатита и стеатоза печени без применения гистологического метода исследования; б) выявить более значимую роль внутрипеченочного холестаза в патогенезе стеатоза печени по сравнению со стеатогепатитом слабой активности; в) определить роль ЩФ в дифференциальной диагностике стеатоза и стеатогепатита слабой активности.

**Ключевые слова:** новый референтный уровень аланинаминотрансферазы, неалкогольная жировая болезнь печени, холестаза, метаболический синдром.

## THE ROLE OF NEW REFERENCE VALUES OF ALANINE AMINOTRANSFERASE IN DIAGNOSIS OF VARIOUS FORMS OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Anastasiya A. Shipovskaya, Anna A. Lutokhina, Nadezhda A. Larina, Olga P. Dudanova

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

O.P. Dudanova

33 Lenin str., Petrozavodsk, Russia 185910

E-mail: [odudanova@gmail.com](mailto:odudanova@gmail.com)

**Abstract.** To date, new upper limits of normal (ULN) alanine aminotransferase (ALT) levels for patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) are recommended: ULN = 19 IU/l for women and ULN = 30 IU/l for men, however, these limits still do not have wide acceptance in clinical practice. **The aim** of our work was to determine the diagnostic value of new reference ALT serum levels in the diagnosis of different forms of NAFLD in patients with metabolic syndrome (MS).

**Materials and methods.** The study involved 111 patients with NAFLD: 44 (36.6%) – with hepatic steatosis (HS), and 67 (63.4%) – with steatohepatitis (SH) of weak activity. The diagnosis of NAFLD was established on the basis of conventional clinical, laboratory, instrumental, and histological methods.

**Results.** We compared the clinical and laboratory parameters in patients with HS and SH subdivided into two groups: I – with old reference ALT standards (subgroup AI – HS, and subgroup BI – SH), and II – with new reference ALT standards (subgroup AII – HS, and subgroup BII – SH). We revealed a 10% increase in the frequency of detection of SH when using new reference ALT standards. Patients with signs of HS, according to new reference ALT standards, had significantly higher levels of alkaline phosphatase (ALP) than patients with HS defined on the basis of old reference ALT standards –  $428.0 \pm 85.6$  IU/l vs.  $294.44 \pm 95.6$  IU/l ( $p < 0.05$ ). The level of ALP in the subgroup AII correlated more strongly with indicators of MS – waist circumference, levels of triglycerides and cholesterol, than in subgroup AI:  $r = 0.70$ ,  $r = 0.65$ ,  $r = 0.85$  ( $p < 0.05$ ) vs.  $r = 0.14$ ,  $r = 0.58$ ,  $r = 0.61$  ( $p < 0.05$ ), respectively. For patients with SH, such correlations were not found.

**Conclusions.** Applying of new reference ALT standards for NAFLD patients with metabolic syndrome allowed to improve the differential diagnosis of steatohepatitis and hepatic steatosis without need to use histological methods of research, and to identify a more significant role of intrahepatic cholestasis in the pathogenesis of hepatic steatosis compared to steatohepatitis of weak activity.

**Keywords:** new upper limits of normal of alanine aminotransferase levels, nonalcoholic fatty liver disease, cholestasis, metabolic syndrome.

## Введение

Активность сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ) является рутинным показателем для определения повреждения гепатоцитов при различных патологических процессах. Однако до сих пор остается спорным вопрос о верхней границе нормы данного фермента, позволяющей разделить пациентов на здоровых и имеющих патологию печени (Zhang, 2015). Современные стандарты для «нормального» уровня АЛТ были определены 30 лет назад на основании исследования данного показателя у популяций, которые, вероятно, включали лиц со скрытой метаболической и вирусной патологией печени, такой, как, например, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) или хронический гепатит С. В связи с этим, в последнее десятилетие эти нормы неоднократно пересматривались (Zheng, 2012; Wu, 2012; Pacifico, 2013).

Prati и соавт. первыми подняли вопрос о том, что наличие метаболических нарушений должно быть критерием исключения из когорты обследуемых для определения верхней границы нормы АЛТ из-за потенциального риска для здоровья населения (Prati, 2002). При исключении из общего числа обследуемых тех, кто имел метаболические нарушения, средняя концентрация АЛТ снижалась примерно на 30%, что также свидетельствовало в пользу необходимости изменения норм АЛТ (Mohamadnejad, 2003).

По данным литературы, в настоящее время верхняя граница нормы для АЛТ составляет 30 Ед/л для мужчин и 19 Ед/л для женщин, а среди азиатского населения – еще ниже – 21 Ед/л для мужчин и 17 Ед/л – для женщин (Ruhl, 2012; Wu, 2012). С учётом обновлённых норм выявляются пациенты с минимальными и умеренными патологическими изменениями в печени, подтверждаемыми при гистологическом исследовании (Sachin, 2005). Более того, при проведении исследований обнаружено, что при использовании новых норм частота выявления повышенного уровня АЛТ увеличивается от 2 до 5 раз (Liu, 2014). При использовании новых норм АЛТ в качестве диагностических маркеров НАЖБП повышается частота выявления всех форм жировой болезни печени (стеатоза, стеатогепатита, фиброза и цирроза печени). Кроме того, уровни сывороточной АЛТ прямо коррелировали с индексом массы тела (ИМТ), дислипидемией и нарушением углеводного обмена (Kariv, 2006; Zhang, 2015).

**Целью** данного исследования явилось определение диагностической значимости новых референтных значений АЛТ в диагностике разных форм НАЖБП у больных метаболическим синдромом (МС).

## Материалы и методы

Обследовано 111 больных НАЖБП на фоне МС: 44 (36.6%) больных стеатозом печени (СП) и 67 (63.4%) – стеатогепатитом (СГ) слабой активности. Наличие метаболического синдрома устанавливалось с использованием стандартных критериев (Чазова, 2009). Функциональное состояние печени оценивалось по данным традиционных биохимических исследований (сывороточному уровню АЛТ, АСТ, билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), липидограммы, общего белка и белковых фракций, протромбинового индекса). Структура печени оценивалась по данным ультразвукового исследования. Некоторым пациентам (n=12) выполнена пункционная биопсия печени с оценкой гистологической активности и фиброза по методу, описанному Brunt и соавт. (Brunt, 2009). У всех обследованных пациентов был исключён вирусный, алкогольный и аутоиммунный генез поражения печени. Статистическая обработка проводилась с помощью стандартного пакета Microsoft Office 2010. Для сравнения величин применяли критерий Манна-Уитни. Для оценки связи количественных показателей рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона r.

## Результаты

Среди 111 пациентов с НАЖБП мужчин было 73 (65.8%), женщин – 38 (34.2%), средний возраст составил  $51.71 \pm 12.70$  лет; индекс массы тела (ИМТ) –  $32.58 \pm 5.43$  кг/м<sup>2</sup>, объём талии (ОТ) –  $105.73 \pm 10.39$  см. Необходимо отметить, что среди пациентов, кому была выполнена биопсия печени, у всех (n=12, 100%) выявлялся разной степени выраженности некроз гепатоцитов и внутريدольковая воспалительная инфильтрация, и в том числе у тех, у кого уровень АЛТ был нормальным согласно новым референтным нормам (n=7). Это свидетельствовало о достаточно низкой чувствительности АЛТ как маркера некротически обусловленного воспалительного процесса при НАЖБП. Но в связи с тем, что биопсию печени, как инвазивную процедуру, невозможно использовать без ограничений для дифференциальной диагностики стеатогепатита и стеатоза, стеатоз печени нами традиционно диагностировался при нормальном уровне АЛТ, а стеатогепатит – при повышенном уровне АЛТ.

Сравнили две большие группы пациентов – I и II со старыми и новыми нормами уровня активности АЛТ. Согласно старым референтным нормам АЛТ, больные I группы были распределены на две подгруппы: AI – с уровнем АЛТ < 40 Ед/л – со стеатозом печени (n=44, 36.6%), BI – с уровнем АЛТ > 40 Ед/л – со стеатогепатитом (n=67, 63.4%). Среди пациентов подгруппы А соотношение мужчин и женщин было одинаковым – по 22 человека (50.0%), в подгруппе В преобладали мужчины – 51 человек (76.1%), женщин было 16 (23.9%) (Таблица 1). Затем тех же больных распределили согласно новым референтным нормам АЛТ (II группа) на две подгруппы: подгруппу AII составили пациенты, у кого активность АЛТ была < 30 Ед/л для мужчин и < 19 Ед/л для женщин, то есть пациенты со стеатозом, подгруппу BII составили пациенты, у кого активность АЛТ была > 30 Ед/л для мужчин и > 19 Ед/л для женщин, то есть пациенты со стеатогепатитом. Как видно из Таблицы 1, активность стеатогепатита у всех больных была слабой, так как уровень АЛТ в среднем не превышал 1.5-2 норм.

**Таблица 1.** Клинико-лабораторные показатели у больных НАЖБП с разными референтными нормами АЛТ (M±m)

Показатели	Группа I (старая референтная норма уровня АЛТ)		Группа II (новая референтная норма уровня АЛТ)	
	Подгруппа AI (стеатоз печени)	Подгруппа BI (стеатогепатит)	Подгруппа AII (стеатоз печени)	Подгруппа BII (стеатогепатит)
Число больных, n (%)	44 (36.64)	67 (63.36)	29 (26.13)	82 (73.87)
Мужчины, n (%)	22 (50)	51 (76.12)	15 (51.72)	58 (70.73)
Женщины, n (%)	22 (50)	16 (23.88)	14 (48.28)	24 (29.27)
АЛТ, Ед/л	$21.74 \pm 11.17$	$56.71 \pm 42.57$	$15.16 \pm 8.35$	$52.49 \pm 39.2$
АСТ, Ед/л	$23.43 \pm 8.43$	$43.78 \pm 30.50$	$21.76 \pm 9.87$	$40.53 \pm 28.25$
ЩФ, Ед/л	$294.44 \pm 95.60$	$337.66 \pm 106.80$	$428.00 \pm 85.60^*$	$303.25 \pm 121.20$
Холестерин, ммоль/л	$6.03 \pm 0.53$	$6.14 \pm 0.57$	$5.90 \pm 0.57$	$6.16 \pm 0.28$
Триглицериды (ТГ), ммоль/л	$2.65 \pm 0.84$	$2.80 \pm 1.1$	$2.53 \pm 0.92$	$3.03 \pm 1.2$
Липопротеины низкой	$3.89 \pm 0.70$	$3.96 \pm 0.42$	$3.71 \pm 0.46$	$4.01 \pm 0.51$

плотности  
(ЛПНП), ммоль/л

\*  $p < 0.05$

Была выявлена следующая закономерность: согласно новым границам диапазона нормы для активности сывороточной АЛТ, у больных с признаками стеатоза (подгруппа АII) отмечался достоверно более высокий уровень ЩФ, чем у больных со стеатозом по старой классификации (подгруппа AI) –  $428.00 \pm 85.60$  Ед/л против  $294.44 \pm 95.60$  Ед/л ( $p < 0.05$ ). Это позволяет предположить, что внутрипеченочный холестаз играет более значимую патогенетическую роль при стеатозе, чем при стеатогепатите слабой активности.

Данный факт подтвердился при оценке коррелятивных связей ЩФ с различными показателями метаболического синдрома. Коэффициенты корреляции в I группе при стеатозе печени составили:  $r = 0.14$  для ЩФ и ОТ,  $r = -0.58$  для ЩФ и содержанием холестерина ( $p < 0.05$ ),  $r = -0.09$  для ЩФ и ЛПОНП,  $r = 0.61$  для ЩФ и ТГ ( $p < 0.05$ ); во II группе корреляция была более выраженной:  $r = 0.70$  для ЩФ и ОТ,  $r = 0.65$  для ЩФ и холестерина,  $r = -0.44$  для ЩФ и ЛПОНП,  $r = 0.85$  для ЩФ и ТГ ( $p < 0.05$ ). При стеатогепатите как в группе I, так и в группе II достоверных корреляционных связей между ЩФ и ОТ, а также ЩФ и показателями липидного обмена не было обнаружено (Таблица 2).

**Таблица 2.** Коррелятивные связи между уровнем щелочной фосфатазы и некоторыми показателями метаболического синдрома у больных стеатозом печени и стеатогепатитом с разными референтными нормами АЛТ

Показатели	r			
	Группа I (старые референтные нормы уровня АЛТ)		Группа II (новые референтные нормы уровня АЛТ)	
	Стеатоз	Стеатогепатит	Стеатоз	Стеатогепатит
ИМТ	+0.29*	+0.03	+0.39*	+0.01
Окружность талии	+0.14	+0.05	+0.70*	-0.04
Холестерин	+0.58*	-0.01	+0.65*	-0.06
Липопротеины низкой плотности	+0.12	+0.15	+0.44*	+0.04
Триглицериды	+0.61*	+0.01	+0.85*	-0.04

\*  $p < 0.05$

Как известно, внутрипеченочный холестаз может быть гепатоцеллюлярным и обструктивным, обусловленным задержкой желчи как внутри гепатоцитов, так и в канальцевых пространствах, в междольковых желчных протоках, портальных трактах и пролиферирующих желчных протоках. Учитывая тот факт, что маркер холестаза снижался при развитии стеатогепатита, можно предположить следующую причину данного состояния. Видимо, при стеатозе печени происходит сдавление канальцев увеличенными гепатоцитами, находящимися в состоянии жировой дистрофии, и нарушается секреция желчи через билиарный полюс гепатоцита в результате снижения текучести мембраны из-за высокого уровня холестерина. При развитии стеатогепатита вследствие некроза гепатоцитов происходит уменьшение механического сдавления канальцев, а в результате воспалительной лимфоцитарной инфильтрации происходит освобождение биологически активных веществ в очагах воспаления, в том числе оксида азота, которые вызывают расслабление

гладкомышечных волокон в стенках желчных протоков, что приводит к улучшению оттока желчи. При увеличении активности стеатогепатита с развитием более выраженного центрлобулярного и портального воспаления возможен дальнейший рост внутрипеченочного холестаза, но среди наблюдаемых пациентов у всех СГ был слабой активности.

### Заключение

Применение новых референтных норм активности АЛТ при НАЖБП у больных метаболическим синдромом позволило:

а) улучшить дифференциальную диагностику двух форм НАЖБП: стеатогепатита и стеатоза печени без применения гистологического метода исследования;

б) выявить более значимую роль внутрипеченочного холестаза в патогенезе стеатоза печени, по сравнению со стеатогепатитом слабой активности;

в) определить роль щелочной фосфатазы в дифференциальной диагностике стеатоза и стеатогепатита слабой активности.

### Библиография

1. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999, 94:2467-2474.
2. Kariv R, Leshno M, Beth-Or A, Strul H, Blendis L, Kokia E, Noff D, Zelber-Sagie S, Sheinberg B, Oren R, Halpern Z. Re-evaluation of serum alanine aminotransferase upper normal limit and its modulating factors in a large-scale population study. *Liver Int* 2006, 26(4):445-450.
3. Mohamadnejad M, Pourshams A, Malekzadeh R, Mohamadkhani A, Rajabiani A, Asgari AA, Alimohamadi SM, Razjooyan H, Mamar-Abadi M. Healthy ranges of serum alanine aminotransferase levels in Iranian blood donors. *World J Gastroenterol* 2003, 9(10):2322-2324.
4. Pacifico L, Ferraro F, Bonci E, Anania C, Romaggioli S, Chiesa C. Upper limit of normal for alanine aminotransferase: quo vadis? *Clin Chim Acta* 2013, 422:29-39.
5. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, Vianello L, Zanuso F, Mozzi F, Milani S, Conte D, Colombo M, Sirchia G. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002, 137(1):1-10.
6. Ruhl CE, Everhart JE. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population. *Hepatology* 2012, 55(2):447-454.
7. Kunde SS, Lazenby AJ, Clements RH, Abrams GA. Spectrum of NAFLD and Diagnostic Implications of the Proposed New Normal Range for Serum ALT in Obese Women. *Hepatology* 2005, 42(3):650-656.
8. Wu WC, Wu CY, Wang YJ, Hung HH, Yang HI, Kao WY, Su CW, Wu JC, Chan WL, Lin HC, Lee FY, Lee SD. Updated thresholds for serum alanine aminotransferase level in a large-scale population study composed of 34 346 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2012, 36(6):560-568.
9. Zhang P, Wang CY, Li YX, Pan Y, Niu JQ, He SM. Determination of the upper cut-off values of serum alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in Chinese. *World J Gastroenterol* 2015, 21(8):2419-2424.
10. Zheng MH, Shi KQ, Fan YC, Liu WY, Lin XF, Li LF, Chen YP. Upper Limits of Normal for Serum Alanine Aminotransferase Levels in Chinese Han Population. *PLoS One* 2012, 7(9):e43736.
11. Liu Z, Que S, Xu J, Peng T. Alanine aminotransferase-old biomarker and new concept: a review. *Int J Med Sci* 2014, 11(9):925-935.
12. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Кисляк О.А., Кузнецова И.В., Литвин А.Ю., Шестакова М.В. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике

и лечении метаболического синдрома. Второй пересмотр. 2009. – *Режим доступа:*  
<http://www.cardiosite.info/articles/article.aspx?articleid=6247>.