

КЛІНІКО-СОНОГРАФІЧНІ ПАРАЛЕЛІ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Просоленко К.О., Колеснікова О.В., Дубров К.Ю.

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», м. Харків

Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) є однією з форм неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), яка є найчастішою дифузною хворобою печінки у цивілізованих країнах [1]. Результати досліджень свідчать, що майже 3% населення страждають на НАСГ, при цьому у переважній більшості випадків це відбувається на тлі абдомінального ожиріння та метаболічного синдрому (МС) [2, 6]. Прогресування НАСГ залежить від активності запального (дистрофічного) процесу та інтенсивності фіброутворення [7]. При несприятливому перебігу ця група пацієнтів є групою високого ризику розвитку ЦП. Визначення та моніторинг фіброзу печінки (ФП) є одним з найважливіших аспектів в курації пацієнтів з НАЖХП на тлі МС. Гіалуринова кислота (ГК), нерозчинний високомолекулярний полісахарид, відноситься до прямих маркерів ФП, та вважається одним із найбільш чутливих неінвазивних маркерів цього стану [7]. Хронічні захворювання печінки можуть призводити до збільшення ГК внаслідок зниження функції її видалення печінкою та/або через зростання її продукції в період запалення печінки. Із інструментальних методів діагностики НАСГ найчастіше використовується ультразвукове дослідження печінки та інших органів черевної порожнини [4, 5, 8].

Мета дослідження

Оцінити та проаналізувати сонографічні особливості варіантів перебігу НАСГ в залежності від компонентів МС та визначення вмісту ГК у цих пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 40 пацієнтів у віці 20-60 років (середній вік $45,7 \pm 5,3$ роки) із встановленим за допомогою клініко-інструментальних методів НАСГ на тлі МС, які проходили обстеження та лікування на базі ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України». Всі пацієнти дали письмову згоду на участь у дослідженні.

До групи обстеження включали пацієнтів з ознаками МС згідно до рекомендацій International Diabetes Federation (IDF), 2005. Обстежені хворі не зловживали алкоголем (споживання менше 50 г етанолу/тиждень для чоловіків, менше 30 г етанолу/тиждень для жінок

протягом останнього року); не мали ознак хронічного вірусного гепатиту, асоційованого з HBV-, HCV-, HDV- інфекцією; аутоімунного та лікарського гепатиту. Контрольну групу склали 30 здорових донорів аналогічної вікової категорії чоловічої та жіночої статі. Статевий розподіл був реципрокний.

Пацієнти були розділені на дві групи відповідно до активності трансаміназ: I група - хворі на МС із НАСГ мінімальної активності ($n=20$); II група - хворі на МС із НАСГ помірної активності ($n=20$). При цьому мінімальна активність визначалася, якщо показник аланінамінотрансферази (АЛТ) складав менше 3 норм. Помірна активність визначалася, якщо цей показник складав 3-10 норм. Тривалість захворювання у пацієнтів складала – $6,3 \pm 2,6$. Середній вік хворих I групи – $40,3 \pm 4,6$; II групи – $48,4 \pm 4,8$ років.

Також проводився аналіз перебігу НАСГ в залежності від кількості діагностичних ознак МС. Всіх пацієнтів було поділено на 2 групи: у групу А увійшли 22 пацієнти із НАСГ та двома ознаками МС (неповний МС) і у групу Б – 18 хворих, що мали більше ніж дві ознаки цього патологічного стану (повний МС).

Для визначення ГК використовувався метод твердофазового ферментного аналізу, при якому для зв'язування ГК використовується білок, який зв'язує ГК, – НАВР. В даному наборі використовується нативний білок, що зв'язує ГК – НАВР, який отриманий із хрящів бика для специфічного зв'язування ГК в лунці та кон'югат фермент – НАВР для виявлення та вимірювання ГК, яка зв'язалася.

Дослідження гепатобіліарної системи проводили на ультразвуковому сканері „Logic 5” (General Electric, США), конвексним мультисканним датчиком 2,5-3,6 МГц. У режимі сіроканальної ультрасонографії за стандартною методикою були оцінені розміри, контури, ехоструктура та ехогенність печінки, підшлункової залози та селезінки. Визначали форму, стан стінок, об'єм та вміст жовчного міхура. У режимі кольорового доплерівського картування оцінювали анатомічний хід та діаметр загальної печінкової артерії (ЗПА), та селезінкової артерії (СА) у області воріт селезінки. У режимі імпульснохвильової доплерографії оцінювалися якісні та кількісні показники кровотоку у цих артеріях: форма доплерівської кривої, максимальна швидкість кровотоку (V_{max} , см/с), мінімальна

швидкість кровотоку (V_{\min} , см/с), усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку (V_{\max} , см/с), індекс резистентності (IP) та пульсаційний індекс (PI) [3, 8]. Для виключення впливу різних факторів на гемодинаміку доплерографічні показники вимірювали натще, у горизонтальному положенні, на спині, при затримці дихання без додаткового вдихання повітря.

Функцію жовчного міхура оцінювали на підставі результатів тесту з жовчогінним сніданком (два яєчних жовтки). Якщо зменшення об'єму жовчного міхура було 1/2—2/3 від початкового, моторну функцію його розцінювали як нормальну; при гіперкінетичному типі дизкінезії жовчний міхур спорожнявся більш ніж на 2/3 свого початкового об'єму, при гіпокінетичному — менш ніж на S.

Статистична обробка даних виконувалась за допомогою пакету статистичних програм "SPSS 13.0".

Результати та їх обговорення

Найбільш типовою сонографічною ознакою НАСГ є гіперехогенність («яскравість») тканини печінки внаслідок дифузійної жирової інфільтрації. Поступово відбувається погіршення звукопровідності, в зв'язку з чим відбувається «збіднення» судинного малюнку, погіршення візуалізації діафрагми тощо. Зміни ультрасонографічних показників стану печінки і жовчовивідних шляхів у пацієнтів НАСГ, в залежності від активності запального процесу, на тлі МС представлені у табл. 1.

Визначали характер структурних порушень з боку паренхіми печінки (вогнищевий або дифузний стеатоз), структуру протокової системи та характер судинного малюнку печінки. Також оцінювали вираженість змін ехоструктури печінки за ступенем підвищення ехогенності її паренхіми, візуалізації судинного малюнку та діафрагми. При цьому виділяли мінімальний, помірний та виражений ступені жирової дистрофії печінки. Встановлено, що у пацієнтів II групи частіше зустрічалися виражені дифузні зміни паренхіми печінки, біліарний сладж та спленомегалія.

Далі проводили оцінку пацієнтів, яких розподілили в залежності від компонентів МС. Мінімальні дифузні зміни (+) у групі А виявлено у 54,5% проти 44,4% у групі В, що достовірно не відрізнялося ($p > 0,05$). Виражені (+++) зміни виявлялись достовірно частіше у групі Б - 27,8% проти 13,7% у групі А ($p < 0,05$).

Результати сонографії залежно від компонентів МС наведено в табл. 2.

Було зафіксовано, що у 31,8% пацієнтів групи А функція жовчного міхура залишалася в межах норми, при цьому в 40,9% випадків виявля-

Таблиця 1
Зміни сонографічних показників стану печінки, жовчовивідних шляхів та селезінки у пацієнтів НАСГ на тлі МС

| Ознаки | I група (n=20) | | II група (n=20) | |
|-------------------------------|----------------|-------|-----------------|-------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Гепатомегалія | 20 | 100,0 | 20 | 100,0 |
| Вираженість змін ехоструктури | | | | |
| Мінімальна (+) | 13 | 65,0 | 7 | 35,0 |
| Помірна (++) | 5 | 40,0 | 7 | 35,0 |
| Значна (+++) | 2 | 10,0 | 5 | 25,0 |
| Локальна жирова інфільтрація | - | - | 1 | 5,0 |
| Функція жовчного міхура | | | | |
| Гіпотонія | 7 | 35,0 | 6 | 30,0 |
| Нормотонія | 5 | 25,0 | 5 | 25,0 |
| Гіпертонус | 8 | 40,0 | 9 | 45,0 |
| Інші показники | | | | |
| Біліарний сладж | 3 | 15,0 | 6 | 30,0 |
| Спленомегалія | - | - | 2 | 10,0 |

Таблиця 2
Зміни сонографічних показників у пацієнтів НАСГ залежно від компонентів МС

| Ознаки | НАСГ + 2 ознаки МС (n=22) | | НАСГ + >2 ознак МС (n=18) | |
|---------------------------|---------------------------|-------|---------------------------|-------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Гепатомегалія | 22 | 100,0 | 18 | 100,0 |
| Вираженість дифузних змін | | | | |
| Мінімальна (+) | 12 | 54,5 | 8 | 44,4 |
| Помірна (++) | 7 | 31,8 | 5 | 27,8 |
| Значна (+++) | 3 | 13,7 | 5 | 27,8 |
| Функція жовчного міхура | | | | |
| Гіпотонія | 9 | 40,9 | 9 | 50 |
| Нормотонія | 7 | 31,8 | 3 | 16,7 |
| Гіпертонус | 6 | 27,3 | 6 | 33,3 |
| Інші показники | | | | |
| Біліарний сладж | 4 | 15,0 | 5 | 27,8 |
| Спленомегалія | - | - | 2 | 11,1 |

лися ознаки його гіпотонії та гіпокінезії. Для групи Б також характерним були порушення функціональної активності ЖМ, переважно за гіпокінетичним типом – 50,0%, що було підтверджено не тільки тестами з жовчогінним сніданком, але й більш частими випадками виявлення феномену «біліарного сладжу». Спленомегалія не є характерною ознакою для пацієнтів з НАСГ групи А. Збільшення розмірів селезінки було виявлено тільки у 11,1% хворих групи Б.

Для аналізу гемодинамічних особливостей спланхностичного кровотоку у пацієнтів з НАСГ проводили доплерографію загальної печінкової (ЗПА) та селезінкової артерії (СА). Спочатку провели комплексну оцінку вищезазначених судин

у групі контролю (табл. 3).

Спочатку порівнювали показники пацієнтів НАСГ з мінімальною та помірною активністю (I та II групи). Нами виявлено порушення досліджуваних показників доплерограми у ЗПА у всіх пацієнтів з НАСГ на тлі МС (табл. 4). Так V_{max} у I групі складав (108,4±5,23) см/с, що було достовірно менше ніж у другій групі - (121,5±6,78) см/с ($p<0,05$). У ЗПА показник V_{min} у I групі - (24,9±4,31) см/с, в свою чергу, не відрізнявся від II групи - (32,7±3,67) см/с, але був достовірно вищим ніж у групі контролю (21,1±3,9) см/с ($p<0,05$). Відповідні зміни були виявлені стосовно ПІ.

Подібні зміни показників лінійного кровотоку було виявлено для СА ($p<0,05$).

Далі порівнювали пацієнтів груп А та Б (за компонентами МС). Достовірних відмінностей у показниках доплерівського кровотоку отримано не було. Але спостерігалася тенденція до прискорення швидкостей, як для ЗПА так і для СА у пацієнтів з повним МС.

У всіх пацієнтів були визначені показники ГК. У групі контролю цей показник склав (13,8±6,7) нг/мл. Достовірно вищим цей показник був у всіх пацієнтів с НАСГ на тлі МС. У II групі (77,9±18,4) нг/мл він був достовірно вищим ніж у I групі (42,3±12,6) нг/мл. При розгляданні пацієнтів за компонентами МС, у групах А та Б, достовірної різниці між показниками не отримано - (52,6±15,4) та (75,9±15,3) нг/мл. Але знову ж таки спостерігалася тенденція до збільшення цього показника у пацієнтів групи Б.

Зміни, що були виявлені у ЗПА серед пацієнтів з I та II груп і кореляція цих показників зі змінами ГК, ймовірно пов'язані з тим, що серед досліджених у II групі була більша запальна активність у печінці. Відомо, що ступінь запальної активності прямо корелює з ризиком розвитку ФП, а виразність цього патологічного процесу призводить до розвитку шунтуючих колатералей внутрішньопечінкових судин, що в свою чергу призводить до посилення артеріальної перфузії. У нашому дослідженні виявлено тенденцію до появи таких змін у пацієнтів з повним МС, але достовірної різниці у гемодинамічних показниках порівняно з пацієнтами з неповним МС не отримано. Цю тенденцію можна пояснити переважанням у групі Б пацієнтів з більш

Таблиця 3

Показники артеріального кровотоку в осіб контрольної групи

| Показники | ЗПА | СА |
|-------------------|------------|------------|
| Діаметр, см | 0,47±0,04 | 0,46±0,03 |
| V_{max} , см/с | 102,7±6,18 | 61,9±5,31 |
| V_{min} , см/с | 23,1±3,9 | 26,9±1,89 |
| $V_{усер}$, см/с | 61,9±6,78 | 43,13±2,76 |
| IP | 0,78±0,07 | 0,57±0,18 |
| ПІ | 1,29±0,02 | 0,85±0,08 |

Таблиця 4

Показники артеріального кровотоку у пацієнтів з НАСГ

| Показники | I група, n=20 | II група, n=20 | Група А, n=22 | Група В, n=18 |
|-------------------|-------------------------|-------------------------|---------------|---------------|
| | | | | |
| V_{max} , см/с | 108,4±5,23 ² | 121,5±6,78 ¹ | 111,5±4,93 | 118,8±4,56 |
| V_{min} , см/с | 24,9±4,31 | 32,7±3,67 | 26,8±4,6 | 30,1±4,88 |
| $V_{усер}$, м/с | 66,3±3,55 ² | 76,8±4,28 ¹ | 67,5±3,4 | 74,2±5,3 |
| IP | 0,76±0,04 | 0,73±0,05 | 0,75±0,07 | 0,74±0,04 |
| ПІ | 1,25±0,03 ² | 1,17±0,03 ¹ | 1,21±0,06 | 1,2±0,03 |
| СА | | | | |
| V_{max} , см/с | 61,8±4,23 ² | 69,3±3,32 ¹ | 62,8±3,8 | 67,4±5,32 |
| V_{min} , см/с | 26,3±3,57 ² | 35,9±4,27 ¹ | 27,2±4,1 | 33,5±3,87 |
| $V_{усер}$, см/с | 44,5±5,68 | 52,8±4,18 | 46,1±5,3 | 50,9±4,66 |
| IP | 0,58±0,06 | 0,49±0,06 | 0,58±0,02 | 0,5±0,04 |
| ПІ | 0,78±0,09 ² | 0,65±0,03 ¹ | 0,78±0,04 | 0,68±0,02 |

Примітка: ¹ - $p<0,05$, у порівнянні з I групою, ² - $p<0,05$, у порівнянні з II групою

активним стеатогепатитом та додатковим, потенціуючим впливом всіх компонентів МС на перебіг фіброутворення у печінці, який ще потребує уточнення. Це дослідження потребує продовження з використанням більшої кількості спостережень.

Висновки

Таблиця 5

Вміст гіалуронової кислоти у обстежених хворих (M ± m)

| Показник | Контроль, n=20 | НАСГ n=40 (розподіл за активністю) | | НАСГ n=40 (розподіл за варіантами МС) | |
|-----------|----------------|---------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------|---------------|
| | | I група, n=20 | II група, n=20 | Група А, n=22 | Група Б, n=18 |
| ГК, нг/мл | 13,8±6,7 | 42,3±12,6 ^{К,2} | 77,9±18,4 ^{К,1} | 52,6±15,4 | 75,9±15,3 |

Примітки: ^К - різниця достовірна ($p<0,05$) при порівнянні з показниками контрольної групи; ¹⁻²⁾ - різниця достовірна ($p<0,05$) при порівнянні показників хворих із I та II груп.

1. Наявність МС негативно впливає на структуру гепатобілярної системи: при повному МС у пацієнтів з НАСГ достовірно частіше зустрічаються дифузні зміни III ступеню, біліарний сладж та спленомегалія.

2. Функціональні порушення з боку жовчовивідної системи представлені, як гіпомоторною, так і гіпермоторною дисфункцією, при переважанні першого варіанту. Частіше дисфункція виникає у осіб з повним МС.

3. Доведено, що у пацієнтів з НАСГ помірної активності на тлі МС підвищені гемодинамічні показники загальної печінкової та селезінкової артерій, які корелюють з підвищенням рівнів гіалуринової кислоти. Це свідчить про достовірно більш інтенсивні процеси фіброутворення у печінці.

4. При порівнянні хворих з повним та неповним МС, виявлено що у перших існує тенденція до переважання порушень гемодинаміки загальної печінкової та селезінкової артерій та рівня гіалуринової кислоти, що характеризують фіброз печінки.

Література

1. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольний стеатогепатит: патофізіологія, патоморфологія, клініка і підходи к лечению // Фарматека. 2003.

№ 10. С. 31-39.

2. Звенигородская Л.А. Метаболический синдром: основы патогенеза, исследования в будущем // Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. 2007. №1. С. 5-7.

3. Митьков В.В., Митькова М.Д., Федотов И.Г. и др. Оценка портального кровотока при циррозе печени // Ультразвуковая диагностика. 2000. №4. С. 10-17.

4. Жестовская С.И., Якимова В.Б. Особенности артериальной гемодинамики при хронических гепатитах и циррозе печени // Ультразвуковая диагностика. 2005. №5. С. 13-17.

5. Erdogmus B., Tamer A., Buyukkaya R. et al. Portal vein hemodynamics in patients with non-alcoholic fatty liver disease // Tohoku J. of Experimental Med. 2008. Vol. 215. P. 89-93.

6. Guha I.N., Parkes J., Roderick P. et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers // Hepatol. 2008. Vol. 47(2). P. 455-460.

7. Kaneda H., Hashimoto E., Yatsuji S. et al. Hyaluronic acid levels can predict severe fibrosis and platelet counts can predict cirrhosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease // J. of Gastroenterol. and Hepatol. 2006. Vol. 21(9). P. 1459-1465.

8. Magalotti D., Marchesini G., Ramilli S. et al. Splanchnic haemodynamics in non-alcoholic fatty liver disease: effect of a dietary/pharmacological treatment. A pilot study // Dig. and Liv. Dis. 2004. Vol.36. P. 406-411.

Поступила в редколлегию 25-11.2009

Клініко-сонографічні паралелі у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі метаболічного синдрому / К.О. Просолєнко, О.В. Колєснікова, К.Ю. Дубров // Медицина и... – 2009. – № 4(26). – С. 57-60

Наведені результати дослідження сонографічних особливостей печінки та інших органів черевної порожнини а також рівнів гіалуринової кислоти крові у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом в залежності від тяжкості стеатогепатита та метаболічного синдрому. Були виявлені більш виражені зміни у пацієнтів зі стеатогепатитом помірної активності та «повним» метаболічним синдромом, у тому числі й відносно показників спланхностичної гемодинаміки. Ці показники корелювали з показниками гіалуринової кислоти, що характеризує фіброз печінки.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, метаболічний синдром, доплерографія, порушення гемодинаміки, гіалуринова кислота.

Клинико-сонографические параллели у больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне метаболіческого синдрома /К.А. Просолєнко, Е.В. Колєснікова, К.Ю. Дубров // Медицина и... – 2009. – № 4(26). – С. 57-60

Приведены результаты изучения сонографических особенностей печени и других органов брюшной полости а также уровней гиалуриновой кислоты крови у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом в зависимости от тяжести стеатогепатита и метаболіческого синдрома. Выявлены более выраженные изменения у пациентов со стеатогепатитом умеренной активности и «полной» формой метаболіческого синдрома, в том числе и относительно показателей спланхностической гемодинамики, которые коррелировали с показателями гиалуриновой кислоты, что характеризует фиброз печени.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, метаболіческий синдром, доплерография, нарушения гемодинамики, гиалуриновая кислота.

Clinic and ultrasound parallels of nonalcoholic fatty liver disease on background of metabolic syndrome / К.О. Prosolenko, O.V. Kolesnikova, K.Yu. Dubrov // Medicine and... – 2009. – № 4(26). – P. 57-60.

The results of study of ultrasound features of liver and other organs of abdominal region and hyaluronic acid levels for patients with nonalcoholic steatohepatitis depending on weight of the steatohepatitis and metabolic syndrome are presented. More expressed changes are exposed for patients with mild activity steatohepatitis and the «complete» form of metabolic syndrome, including in relation to the indexes of splanchnic hemodynamics. These indexes correlated with hyaluronic acid levels and characterized liver fibrosis

Ключові слова: nonalcoholic steatohepatitis, metabolic syndrome, dopplerography, hemodynamic abnormalities, hyaluronic acid.