

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ СТАТИЧНОЇ ГЕПАТОСЦИНТИГРАФІЇ ДЛЯ ОЦІНКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ У ПІДЛІТКІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Проф. Л. А. Страшок, доц. О. В. Бузницька

**Харківська медична академія післядипломної освіти,
Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна**

Описано характер патологічних змін функціонального стану гепатобіліарної системи за допомогою статичної гепатосцинтиграфії та інших методів діагностики у підлітків з ознаками метаболічного синдрому.

Обстежено 17 підлітків 15–17 років з ожирінням та ознаками метаболічного синдрому. Статична гепатосцинтиграфія проводилася з використанням радіофармпрепарату «Технефіт, ^{99m}Tc» («Диамед», РФ) з наступною візуальною оцінкою сцинтиграм за допомогою гамма-камери ГКС-301Т. У більшості підлітків (70,6 %) відзначалися диспептичні явища різного ступеня. Дифузні зміни печінки без ознак портальної гіпертензії було виявлено у 17,6 % хворих, у тому числі у 40 % дівчат та 8,3 % юнаків. Зв'язків між патологічними змінами, виявленими при УЗД та гепатосцинтиграфії, встановлено не було.

Проведення статичної гепатосцинтиграфії у підлітків із ожирінням і метаболічним синдромом дає змогу виявити ознаки дифузного ураження печінки, які свідчать про латентні форми ураження гепатобіліарної системи та сприяє уточненню діагнозу та своєчасному лікуванню.

Ключові слова: гепатосцинтиграфія, підлітки, метаболічний синдром.

На сьогодні доведено, що система травлення відіграє важливу роль в регуляції маси тіла та енергетичного балансу, а ожиріння призводить до суттєвих порушень функціонування шлунково-кишкового тракту, а саме — розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), стеатозу підшлункової залози, жовчокам'яної хвороби, гастроєзофагальної рефлюксної хвороби тощо [1, 2, 12]. Вперше картина ураження печінки, схожа на алкогольний гепатит, у осіб, які не вживають гепатотоксичних доз алкоголю, описана Ludwig J. у 1980 р. [8]. На поч. XXI ст. було зроблене припущення про те, що жирова інфільтрація печінки є предиктором формування інсулінорезистентності (ІР) та основою формування метаболічного синдрому (МС) [9]. Раніше вважали, що МС діагностується в людей середнього та похилого віку. Але дослідження Американської Асоціації Діабетологів свідчать про те, що ця патологія все частіше виявляється в дітей та підлітків [3]. Серед дитячого контингенту НАЖХП відзначається у 22,5–52,8 % дітей із надлишковою масою тіла [7, 12].

Виділяють послідовні етапи ураження печінки при НАЖХП: стеатоз, стеатогепатит, стеатofіброз

та цироз [8]. Сучасна модель патогенезу НАЖХП представлена теорією «двох ударів», першим з яких виступає розвиток жирової дистрофії, другим — стеатогепатит. При ожирінні, особливо вісцеральному, та в умовах ІР інтенсивність ліполізу жирової тканини зростає, що призводить до збільшення надходження в печінку вільних жирних кислот (ВЖК) і формування стеатозу. Це розглядається як «перший удар». Тривале підвищення рівня ВЖК у гепатоцитах зумовлює мітохондріальну дисфункцію, що сприяє мікросомальному окисненню ліпідів системою цитохрому P450 з утворенням активних форм кисню [4, 5]. Виникає оксидативний стрес — «другий удар», який призводить до підвищеного утворення прозапальних цитокінів з формуванням запальної реакції в печінці та розвитком стеатогепатиту. На певних етапах запалення до процесів клітинної інфільтрації та дистрофії приєднується активація зірчастих клітин печінки, які починають синтезувати компоненти екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) в підвищеній кількості. Початок процесів фіброгенезу супроводжується, здебільшого, зменшенням ознак запалення і переважання фіброзу, що призводить до порушення структури органа

з наступним розвитком цирозу печінки і навіть гепатоцелюлярної карциноми [6, 11].

На сьогодні «золотим» стандартом діагностики НАЖХП залишається біопсія печінки, яка дає змогу оцінити стадію хвороби, виключити інші причини ураження печінки та прогнозувати подальший перебіг захворювання. Принциповими недоліками цього методу є інвазивність, варіабельність інтерпретації, ризик ускладнень, складнощі у подальшому динамічному спостереженні дитячого контингенту [6, 10]. Тому в останні роки значно загострився інтерес до пошуку альтернативних і додаткових методів дослідження гепатобіліарної системи в підлітків з ожирінням, зокрема радіоізотопним, завдяки яким стає можливим якісна оцінка функціонального стану печінки. Як один із них була використана статична гепатосцинтиграфія, за допомогою якої можливо з достовірністю визначати анатомо-фізіологічні особливості печінки (розмір, форму, місцеположення відносно інших анатомічних структур), характер ураження органа (дифузний, вогнищевий), оцінити тяжкість пошкодження печінки та її кровообігу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У 17 підлітків 15–17 років, у тому числі 12 хлопців та 5 дівчат, які знаходилися на стаціонарному обстеженні з приводу ожиріння у відділенні ендокринології ДУ «ІОЗДП НАМН», що є клінічною базою ХНУ ім. В. Н. Каразіна, було проведено радіоізотопне дослідження функціонального стану печінки, а саме статичну гепатосцинтиграфію з використанням радіофармапрепарату (РФП) «Технефіт, ^{99m}Tc » («Диамед», РФ), що становить собою колоїдний розчин ^{99m}Tc на основі ліофілізованої суміші фітину, двохлористого олова та двозаміщеного фосфату натрію. Препарат вводився хворим у першій половині дня в дозі 1 МБк/кг маси тіла, через 45 хв за допомогою гамма-камери ГКС-301Т проводилася візуальна оцінка сцинтиграм (рівномірність розподілу РФП, наявність локальних дефектів, характеристика розмірів і форми печінки), питома вага селезінки в сумарному накопиченні РФП (ДС, $N < 10\%$) та співвідношення рахунку над селезінкою та над печінкою (ПСС, $N < 0,6$). Усім хворим проводилося також ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини.

Для підтвердження діагнозу ожиріння у всіх хворих обчислювався індекс маси тіла (ІМТ) за

формулою (маса тіла (кг)/зріст² (м²)) з оцінкою даних за перцентильними таблицями, рекомендованими Всесвітньою організацією охорони здоров'я та Протоколами надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» (2006). У всіх обстежених ІМТ перевищував 85 перцентиль. Для визначення абдомінального типу ожиріння, як одного з основних критеріїв метаболічного синдрому, розраховували співвідношення обхвату талії до обхвату стегон з наступною оцінкою за допомогою перцентильних таблиць. У всіх підлітків було встановлене абдомінальне ожиріння.

Усім дітям було проведено біохімічне дослідження крові з визначенням показників ліпідного (загальний холестерин — ХС, b-ліпопротеїди — b-ЛП, тригліцериди — ТГ, холестерин ліпопротеїдів високої щільності — ХС ЛПВЩ) та вуглеводного обмінів (глікемія натще та постпрандіальна, глюкозотолерантний тест за стандартною методикою). Наявність ІР обчислювалася за індексом НОМА-ІР = $(G0 \times \text{Ins}0)/22,5$, де $G0$ — рівень глюкози сироватки крові натще, ммоль/л; $\text{Ins}0$ — вміст імунореактивного інсуліну в сироватці крові натще, мкОД/мл (Homeostasis model assessment of Insulin Resistance, Matthews D. R., 1985). Результат $\geq 3,5$ Од, свідчив про наявність ІР.

Створення бази даних та статистична обробка результатів проводилася на IBM-Pentium III з використанням пакетів прикладних програм «Stadia-6» (серійний номер ліцензійного паспорта 2118 від 24.05.2001 р., версія «Prof»), Microsoft «Access», «Excel». Дані представлені у вигляді питомої ваги окремих показників, середніх арифметичних значень (M) із помилкою середнього (m). Для оцінки вірогідності відмінностей використовувалися параметричні (t-критерій Стьюдента (p)) та непараметричні методи (Уїл-коксона–Манна–Уїтні), а також кореляційний аналіз для встановлення взаємозв'язку між ознаками. Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез унаслідок порівняння груп приймався рівним 0,05. Етичні норми на всіх етапах обстеження були дотримані. Робота проводилася з урахуванням вимог Європейської конвенції (Страсбург, 1986 р.), положень ІСН GCP (2008 р.), GLP (2002 р.). Дослідження не викликали психологічного дискомфорту у хворих. Пацієнтам та їхнім батькам була надана інформація про методи та обсяг досліджень, підписана інформована згода на участь у дослідженні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними клінічного обстеження, усі хворі мали скарги на головний біль, стомлюваність та підвищення апетиту. У 12 із 17 обстежених (70,6 %) відзначалися диспептичні явища різного ступеня, переважно у вигляді болю в животі, пов'язаного з прийманням їжі, відрижки, печії, відчуття тяжкості у правому підребер'ї.

У 8 хворих (47,1 %) виявлено гіперліпідемію, у тому числі у (41,7 ± 14,9) % юнаків та (60,0 ± 24,5) % дівчат. Порушення вуглеводного обміну в обстежених діагностовано у 2 випадках (11,8 %) у вигляді підвищеної глікемії натще, порушення толерантності до глюкози.

У процесі проведення радіоізотопного дослідження печінки шляхом статичної гепатосцинтиграфії тяжких уражень цього органа виявлено не було. У всіх підлітків печінка була розташована типово, анатомічно правильно, ознак вогнищевих уражень виявлено не було. Однак, у трьох хворих (17,6 %), у тому числі у двох дівчат ((40,0 ± 24,5) %) та одного юнака ((8,3 ± 8,3) %), $p < 0,05$) мали місце помірні порушення рівномірності розподілу РФП без вогнищевих уражень органа. У цих хворих також відзначалося збільшення розмірів печінки, у двох — за рахунок лівої частки, у одного пацієнта спостерігалася «блідість» лівої частки, а також нечіткість контурів зображення та зниження контрастування органа.

У всіх хворих ознак портальної гіпертензії, за даними гепатосцинтиграфії, виявлено не було, показник накопичення РФП у селезінці не перевищував 9 %, однак серед хворих із виявленими порушеннями цей показник був дещо вищим порівняно з підлітками без патологічних змін гепатосцинтиграм ((7,1 ± 0,7) % проти (5,8 ± 0,4) %, $p_{m-w} < 0,05$). Відмінностей у величині співвідношення РФП в селезінці та в печінці в цих групах встановлено не було.

Під час аналізу отриманих даних з урахуванням перебігу основного захворювання встановлено, що частота патологічних варіантів гепатосцинтиграм збільшувалася зі зростанням ступеня ожиріння: від (14,3 ± 14,3) % в групі

хворих із 1 ступенем ожиріння до (20,0 ± 13,3) % у групі хворих з 2–3 ступенем ожиріння ($p < 0,01$). Це супроводжувалося більш суттєвими ознаками інсулінорезистентності в групі хворих із 2–3 ступенем ожиріння (імунореактивний інсулін — (22,1 ± 3,4) мМО/мл, НОМА — (4,6 ± 0,7) од.) порівняно з групою хворих із 1 ступенем ожиріння — (4,0 ± 0,9) од., $p_{m-w} < 0,05$).

Суттєвих відмінностей показників ліпідного спектра крові залежно від патологічних змін при сцинтиграфії не виявлено, однак у групі хворих з 2–3 ступенем ожиріння відзначалося помірне зниження рівня ХС ЛПВЩ ((0,92 ± 0,05) ммоль/л) порівняно з групою хворих із 1 ступенем ожиріння ((1,18 ± 0,31) ммоль/л, $p_{m-w} < 0,05$), що збігалось з відмінностями у частоті порушень за даними сцинтиграфії. Кореляційний аналіз показав наявність сильного позитивного зв'язку рівня ТГ сироватки із величиною ДС (рівень накопичення РФП в селезінці) — $r = 0,949$; $p = 0,051$, що опосередковано може свідчити про зв'язок гіперліпідемії та тенденції до портальної гіпертензії при ожирінні в дітей. Виявлено також позитивну кореляцію ДС та рівня білірубінемії — $r = 0,536$; $p = 0,027$, що потребує уточнення зв'язків функціонального стану печінки та патологічних змін, виявлених при гепатосцинтиграфії.

При зіставленні отриманих даних із результатами УЗД встановлено, що в усіх обстежених мали місце ознаки ураження гепатобіліарної системи, а саме дискінезії жовчного міхура, у 9 хворих (52 %) — з ознаками хронічного холециститу, однак вірогідних зв'язків між патологічними змінами, виявленими при УЗД та гепатосцинтиграфії, виявлено не було.

ВИСНОВКИ

Проведення статичної гепатосцинтиграфії у дітей та підлітків з ожирінням і ознаками метаболічного синдрому *перспективно* — дає змогу виявити ознаки дифузного ураження печінки, які свідчать про латентні форми ураження гепатобіліарної системи та сприяє уточненню діагнозу та своєчасному лікуванню.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. *Ивашкин В. Т.* Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / В. Т. Ивашкин. — М.: «МЕДпресс-информ», 2012. — 436 с.
2. Функціональний стан гепатобіліарної системи у дітей при ожирінні / Л. А. Страшок, З. В. Єлоєва, О. В. Бузницька [та ін.] // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. — 2017. — № 4. — С. 37–42.

3. *Dania Al-Hamad*. Metabolic syndrome in children and adolescents / Dania Al-Hamad, V. Raman // *Translational Pediatrics*. — 2017. — № 6 (4). — С. 397–407.
4. *Jayakumar S*. Noninvasive Markers of Fibrosis and Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease / S. Jayakumar, S. Harrison, R. Loomba // *Curr. Hepatol. Rep.* — 2016. — Vol. 15 (2). — P. 86–95.
5. *Mantovania A*. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis / A. Mantovania, G. Zazab, C. D. Byrne // *Metabolism*. — 2018. — Vol. 79. — P. 64–76.
6. *Naim A*. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: Are we there yet? / Naim Alkhouriab, Ariel E. Feldstein // *Metabolism*. — 2016. — Vol. 65. — P. 1087–1095.
7. Nonalcoholic fatty liver in children and adolescents: an overview / C. Della Corte, A. Alisi, A. Saccari [et al.] // *J. Adolesc. Health*. — 2015. — № 51 (4). — P. 305–312.
8. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease / J. Ludwig, T. R. Viggiano, D. B. McGill, B. J. Ott // *Mayo Clinic Proceedings*. — 1980. — Vol. 55 (7). — P. 434–438.
9. *O'Neill S*. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies / S. O'Neill, L. O'Driscoll // *Obes Rev*. — 2015. — Vol. 16 (1). — P. 1–12.
10. *Papagianni M*. Non-invasive methods for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease / M. Papagianni, A. Sofogianni, K. Tziomalos // *World J. Hepatology*. — 2015. — Vol. 7 (4). — P. 638–648.
11. *Stergios A*. Nonalcoholic fatty liver disease / A. Stergios, C. Polyzosa, S. Mantzoros // *Metabolism*. — 2016. — Vol. 65. — P. 1007–1016.
12. 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 the American Gastroenterological Association // N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — № 107 (6). — P. 811–826.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТАТИЧЕСКОЙ ГЕПАТОСЦИНТИГРАФИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ У ПОДРОСТКОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Проф. Л. А. Страшок, доц. Е. В. Бузницкая

Описан характер патологических изменений функционального состояния гепатобилиарной системы с помощью статической гепатосцинтиграфии и других методов диагностики у подростков с признаками метаболического синдрома.

Обследовано 17 подростков 15–17 лет с ожирением и признаками метаболического синдрома. Статическая гепатосцинтиграфия проводилась с использованием радиофармпрепарата «Технефит, ^{99m}Tc» («Диамед», РФ) с последующей визуальной оценкой сцинтиграмм с помощью гамма-камеры ГКС-301Т. У большинства подростков (70,6 %) отмечались диспепсические явления разной степени. Диффузные изменения печени без признаков портальной гипертензии были обнаружены у 17,6 % больных, в том числе у 40 % девушек и 8,3 % юношей. Связей между патологическими изменениями, выявленными при УЗИ и гепатосцинтиграфии, не было установлено.

Проведение статической гепатосцинтиграфии у подростков с ожирением и метаболическим синдромом позволяет выявить признаки диффузного поражения печени, которые свидетельствуют о латентных формах поражения гепатобилиарной системы и способствует уточнению диагноза и своевременному лечению.

Ключевые слова: гепатосцинтиграфия, подростки, метаболический синдром.

EXPERIENCE OF USING STATIC HEPATOSCINTIGRAPHY TO ASSESS THE FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER IN ADOLESCENTS WITH METABOLIC SYNDROME

L. A. Strashok, O. V. Buznytska

The character of pathological changes in the functional state of the digestive system using static hepatoscintigraphy and other diagnostic methods in adolescents with signs of the metabolic syndrome are described. A total of 17 adolescents aged 15–17 years with obesity and signs of metabolic syndrome were examined. Static hepatoscintigraphy was conducted using radiopharmaceuticals "Teknefit ^{99m}Tc" (Diamed, RF), followed by a visual assessment of the scintigrams using the GCM-301T gamma camera. Most adolescents (70.6 %) had dyspeptic symptoms of varying degrees. Diffuse changes in the liver without signs of portal hypertension were found in 17.6 % of patients, including 40.0 % of girls and 8.3 % of boys. The relationship between the pathological changes identified by ultrasound and hepatoscintigraphy has not been established.

Thus, conducting static hepatoscintigraphy in adolescents with obesity and metabolic syndrome reveals signs of diffuse liver damage, which indicate latent forms of damage to the digestive system and helps to clarify the diagnosis and timely treatment.

Keywords: hepatoscintigraphy, adolescents, metabolic syndrome.