

УДК: 616.36 – 003.826 – 056.52 – 072.7

МОНІТОРИНГ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Є.Я. Склярів, Х.Б. Аксентійчук, Н.В. Курляк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна

У статті описуються неінвазивні методи обстеження, які були включені до плану моніторингу функціонального стану печінки у пацієнтів з метаболічним синдромом та групи контролю, до якої входили пацієнти з ІМТ більше 25 кг/м². Було досліджено, що рівні амінотрансфераз підвищуються лише у 30% пацієнтів з НАЖХП, а зміни ліпідограми є лише обтяжуючим прогностичним фактором розвитку жирової інфільтрації печінки. Важливим додатковим ультрасонографічним маркером при НАЖХП є діаметр ворітної вени. При оцінці даних метацетинового тесту основна увага повинна звертатись на результати математичного розрахунку відсотків СО², міченого метацетином та абсолютні величини швидкості метаболізму і кумулятивної дози на 40 і 120 хвилини. Сукупність результатів ліпідограми, біохімічного аналізу крові, ультрасонографії та метацетинового дихального тесту дозволило більш точно віддиференціювати такі клінічні форми НАЖХП, як стеатоз та стеатогепатит. Найбільш результативним методом діагностики, згідно отриманих даних, був ¹³С-метацетиновий дихальний тест, результати якого корелювали з біохімічними та ультрасонографічними показниками при стеатозі та стеатогепатиті.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, стеатоз, стеатогепатит, метаболічний синдром, ¹³С-метацетиновий дихальний тест.

МОНІТОРИНГ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Е.Я. Склярів, Х.Б. Аксентійчук, Н.В. Курляк

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

В статье описываются неинвазивные методы обследования, которые были включены в план мониторинга функционального состояния печени у пациентов с метаболіческим синдромом и пациентов с ИМТ более 25 кг/м², которые

составляли группу контроля. Исследование доказало, что уровни аминотрасфераз повышаются только у 30% пациентов с НАЖБП, а изменение липидограммы является лишь отягчающим прогностическим фактором развития жировой инфильтрации печени. Важным дополнительным ультрасонографическим маркером при НАЖБП является диаметр воротной вены. При оценке данных метацетинового теста, основное внимание должно обращать на результаты математического расчёта процентов CO_2 , меченого метацетином и абсолютные величины скорости метаболизма и кумулятивной дозы на 40 и 120 минутах. Совокупность ультразвуковых данных, липидограммы, биохимического анализа крови и метацетинового дыхательного теста позволило более точно дифференцировать такие клинические формы НАЖБП, как стеатоз и стеатогепатит. Наиболее результативным методом диагностики, согласно полученным данным, был ^{13}C -метацетиновый дыхательный тест, результаты которого коррелировали с биохимическими и ультрасонографическими показателями при стеатозе и стеатогепатите.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, стеатогепатит, метаболический синдром, ^{13}C -метацетиновый дыхательный тест

MONITORING OF LIVER FUNCTION IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE BASED ON METABOLIC SYNDROME

E. Sklyarov, K. Aksentiychuk, N. Kurlyak

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Noninvasive methods of examination included in the monitoring plan of the functional liver condition in patients with metabolic syndrome, and the control group, which included patients with a BMI over 25 kg / m², have been described in the article. The aminotransferase level was increased only in 30% of patients with NAFLD and changes in lipidogram are only a worsening predictor of liver fatty infiltration. An important additional ultrasonographic marker is a portal vein diameter. The attention should be paid to the results of the mathematical calculation of CO_2 percent, marked with methacetin and absolute value of metabolic rate and cumulative doses in 40 and 120 minutes of methacetin test. Combination of the results of lipidogram, biochemical blood analysis, ultrasonography and methacetin breath test enabled to differentiate more accurately such NAFLD clinical forms as steatosis and steatohepatitis. The most specific method of diagnosis, according to the obtained data, was ^{13}C - methacetin breath test, the results of which correlated with biochemical and ultrasonographic parameters in steatosis and steatohepatitis.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, steatosis, steatohepatitis, metabolic syndrome, ^{13}C - methacetin breath test

Вступ. Метаболічний синдром (МС) тісно пов'язаний із захворюваннями серцево-судинної системи (ССС), цукровим діабетом (ЦД), як еквівалентом ішемічної хвороби серця (ІХС), часто обтяжується жировою інфільтрацією печінки, яка може суттєво впливати на перебіг ІХС та артеріальної гіпертензії (АГ) у пацієнтів з ожирінням[1].

Критерії МС прийняті Міжнародною діабетичною асоціацією 2009 р., включають абдомінальне ожиріння, дисліпідемію, АГ, порушення толерантності до глюкози. Наявність МС є сильним предиктором розвитку стеатозу і стеатогепатиту і може бути використане для кращого виявлення пацієнтів з постійно підвищеними біохімічними показниками печінки і рекомендованим виконанням біопсії печінки з діагностичною і прогностичною метою [2, 3]. Відповідно до останніх уявлень в патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) виділяють накопичення ліпідів (тригліцеридів) у гепатоцитах (формування стеатозу) та розвиток запалення і формування власне стеатогепатиту [4]. На сучасному етапі основним фактором ризику жирової дистрофії печінки вважається інсулінорезистентність, а НАЖХП вважають «печінковим» проявом МС [5].

Рівні сироваткових амінотрансфераз та методи візуалізації, такі як ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія (КТ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ), не дозволяють достовірно оцінити наявність стеатозу та стеатогепатиту [6]. Підвищений рівень амінотрансфераз може спостерігатись у вигляді так званого синдрому «ухилення» печінкових

ферментів у кров – «трансамініту», який розвивається при порушенні ліпідних компонентів мембрани гепатоцитів після прийому статинів[7].

Методом першої лінії для діагностики жирової інфільтрації печінки є ультрасонографічне дослідження, проте стеатоз виявляється, коли жирові включення займають $\geq 33\%$ об'єму гепатоцитів. Чутливість та специфічність цього методу дорівнює, відповідно, 89 та 93% [8]. Сонографічними ознаками жирової інфільтрації печінки вважаються збільшення її розмірів, підвищення ехогенності паренхіми, згладженість судинного малюнка, дистальне загасання ультразвуку, збільшення діаметру ворітної вени від 12 мм [9].

^{13}C -метацетиновий дихальний тест (^{13}C -МДТ) використовують для уточнення детоксикаційної функції печінки, шляхом визначення її метаболічної ємності та ступеня відновлення гепатоцитів після навантаження метацетином. При значних ураженнях печінки (розвитку стеатогепатиту та цирозу) існує чітка кореляція між даними ^{13}C -МДТ з критеріями Child-Pugh [10].

Однак, клінічні прояви стеатозу можуть спостерігатись лише у третини пацієнтів[11]. Дані амінотрансфераз підвищені у 30% випадків [12]. Показники ліпідного спектру крові не дають вірогідного результату, хоча є обтяжуючим фактором ризику [13].

Мета дослідження – визначити сукупність критеріїв оцінки НАЖХП у хворих з МС, що включають ультрасонографічне дослідження, дані ліпідограми, рівень амінотрансфераз та результати ^{13}C -МДТ.

Матеріали і методи. Обстежено 163 хворих з МС віком від 37 до 82 років, середній вік яких становив $55,8 \pm 3,5$, з них чоловіків було 75, жінок – 88.

Із загальної кількості хворих 138 пацієнтів з МС увійшли до складу основної групи

Критеріями, за якими оцінювали морфо-функціональний стан печінки, були дані УЗД, показники ліпідного спектра крові, печінкових трансаміназ та ^{13}C -МДТ

В контрольну групу увійшли 25 пацієнтів з індексом маси тіла (ІМТ) $25\text{--}30 \text{ кг/м}^2$ без важких супутніх захворювань, у яких, за даними УЗД, спостерігалась гіперехогенність паренхіми печінки при нормальних розмірах діаметру ворітної вени (до 12 мм); показники трансаміназ не перевищували межі норми та метаболічна ємність печінки і швидкість відновлення гепатоцитів після проведення ^{13}C -МДТ свідчили про достатню антитоксичну та відновну функцію. Основна та контрольна групи були релевантними за гендерними та віковими показниками.

Ультразвуковими критеріями стеатозу були збільшення розмірів печінки, підвищення ехогенності її паренхіми, гіпоехогенність портальних судин (реверс контрасту). Критеріями стеатогепатиту – збільшення розмірів печінки, гіперехогенність («яскравість») тканини печінки внаслідок дифузної жирової інфільтрації, розширення діаметра портальної вени від 12 мм і більше. За вищезгаданими критеріями УЗД у 72 пацієнтів основної групи був попередньо діагностований стеатоз, у 66 – стеатогепатит.

Як ймовірний фактор ризику розвитку НАЖХП при МС, враховувався діаметр ворітної вени.

Показниками ^{13}C -метацетинового дихального тесту були швидкість метаболізму, кумулятивна доза ^{13}C -метацетину на 40 і 120 хвилині. Дані антитоксичної функції оцінювались на підставі сумарної концентрації міченого $^{13}\text{CO}_2$ на 120 хвилині. Результат більше 35% розцінювався, як результат стимульованої детоксикаційної функції печінки. 20-35% – нормальна детоксикаційна функція, 10-20% – помірні зміни детоксикаційної функції без циротичних змін при масі функціонуючих гепатоцитів 50-100%. 2-10% – виражені порушення детоксикаційної функції печінки при масі функціонуючих гепатоцитів 20-50%. Менше 2% – тяжкі порушення детоксикаційної функції печінки з циротичними змінами при масі функціонуючих гепатоцитів менше 20%.

Оцінка результатів проводиться не лише згідно показників, що відображаються апаратом IRIS, а й шляхом математичних вирахувань, які дозволяють оцінити рівень порушення функції печінки. Швидкість метаболізму відображається як Dose/h, де вибирається її найвищий показник з 0 до 40 хвилини, який ділиться на 27. Отримане число відображає швидкість метаболізму, переведену в необхідні одиниці для оцінки її за шкалою, наведеною в табл. 1. Кумулятивна доза на 40 хвилині відображається як Cum Dose, та отримується шляхом поділу цієї величини на 12. Значення кумулятивної дози на 120 хвилині необхідно розділити на 28. Згідно інструкції, якщо два з трьох па-

раметрів потрапляють до однієї категорії – це оцінюється, як потрапляння до цієї групи.

Отримані дані обробляли методом варіаційної статистики з визначенням двовибіркового тесту з використанням непараметричного критерію Манн-Уїтні для середніх величин.

Результати досліджень.

Результати досліджень показали різноманітність даних ультразвукової діагностики, коливань показників ліпідного спектра, амінотрансфераз та ¹³C-МДТ. Враховуючи описові зміни даних УЗД печінки, обтяжуючий характер показників ліпідного спектра, що свідчать про перенаповнення холестерином кров'яного русла, недостатню вірогідність визначення печінкових трансаминаз та нечітке розділення стеатозу та стеатогепатиту за даними ¹³C-МДТ, необхідно було врахувати сукупність вищеперелічених критеріїв для віддиференціювання клінічних форм НАЖХП.

За даними ліпідограми, не було відмічено суттєвої різниці показників холестерину (ХС), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та тригліцеридів

(ТГ), хоча ці величини перевищували верхню межу норми в групах стеатозу та стеатогепатиту. Оскільки, в контрольну групу входили пацієнти з рівнем ІМТ більше 30 кг/м², слід розцінювати, що нерізка збільшення ТГ відображає дисліпідемічні зміни в крові, пов'язані з депонуванням ТГ у жировій тканині та їх ресинтезом внаслідок ймовірного порушення дієти (табл. 2)

Рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) достовірно підвищувався при стеатозі та стеатогепатиті у порівнянні з контрольною групою.

Оцінювався діаметр ворітної вени, як додатковий прогностичний маркер наявності жирової інфільтрації та відповідних структурних змін паренхіми печінки. Наведені результати табл. 2 свідчать про незначне перевищення норми діаметра ворітної вени у пацієнтів з групи стеатозу (12,1 мм), та збільшення діаметра ворітної вени на, майже, 2 см у хворих на стеатогепатит. Даний показник не перевищував верхньої межі норми серед пацієнтів контрольної групи.

Таблиця 1.

Інтерпретація результатів математичного розрахунку даних ¹³C-метацетинового дихального тесту

	Mvmax40/ Cum. Dose 40/ Cum. Dose 120
Стимульована функція	1,2 і більше
Нормальна функція	0,8 – 1,2
Помірно знижена детоксикаційна функція печінки/Нециротичні зміни з рівнем функціонуючих гепатоцитів 50-100%	0,5 – 0,8
Виразене зниження детоксикаційної функції з масою функціонуючих гепатоцитів 50-20%	0,25 – 0,5
Важке зниження детоксикаційної функції печінки з масою функціонуючих гепатоцитів <20% / Циротичні зміни	0,15 – 0,25

Таблиця 2.

**Показники ліпідного і біохімічного спектра крові
та розміри ворітної вени у пацієнтів з МС та групи контролю**

	Контрольна група	Стеатоз	Стеатогепатит
ХС (n=3,2-5,6 ммоль/л)	5,42± 0,13	6,12± 0,18	5,73± 0,18
ЛПНЩ (n=1,71-3,5 ммоль/л)	3,44± 0,15	4,03± 0,18	3,72± 0,17
ТГ (n=0,41-1,8 ммоль/л)	2,05± 0,15	1,98± 0,22	2,20± 0,15
АЛТ (n=0,1-0,68 ммоль/л)	0,55± 0,03	0,76± 0,05*	1,24± 0,11*
АСТ (n=0,1-0,45 ммоль/л)	0,45± 0,02	0,58± 0,03*	0,9± 0,09 *
Діаметр ворітної вени, (n≤12 мм)	11,28± 0,17	12,1± 0,19	13,66± 0,26*

Примітка: * – $p \leq 0,05$, різниця вірогідна

Найбільш достовірним для визначення функціонального стану печінки є ¹³С-метацетиновий дихальний тест, який враховує метаболічну ємність органу, швидкість відновлення гепатоцитів на 40 і 120 хвилині, що дає можливість оцінювати кількість функціонуючих гепатоцитів.

Отримані дані свідчили про нормальну детоксикаційну функцію печінки у пацієнтів без МС (20,11% ± 0,55), хоча результати відповідали нижній границі норми, що свідчить про початкові зміни функціонального стану печінки у пацієнтів з ІМТ вищим 25 кг/м². У групі стеатозу величина кумулятивної дози на 120 хвилині (15,12% ± 0,49) відповідала помірному зниженню детоксикаційної функції органа при масі функціонуючих гепа-

тоцитів 50-100%. Результати ¹³С-МДТ у групі стеатогепатиту відповідали вираженим змінам детоксикаційної функції печінки (8,88 ± 0,64%).

В табл. 4 демонструються, переведені в необхідні одиниці, показники функціонального стану печінки та її детоксикаційної функції.

Було відмічено, що при стеатозі всі показники входили до групи помірного зниження детоксикаційної функції печінки з рівнем функціонуючих гепатоцитів 50-100%, та, відповідно, становили $M_{\max 40} = 0,66$, $\text{Cum. Dose } 40 = 0,7$, $\text{Cum. Dose } 120 = 0,54$. У пацієнтів зі стеатогепатитом показники відповідали групі вираженого зниження детоксикаційної функції з масою функціонуючих гепатоцитів 50-20%, а саме $M_{\max 40} = 0,46$, $\text{Cum. Dose } 40 = 0,5$,

Таблиця 3.

**Результати ¹³С-метацетинового дихального тесту
у пацієнтів з МС та групи контролю**

	Контрольна група	Стеатоз	Стеатогепатит
Швидкість метаболізму ($M_{\max 40}$) (%)	21,62± 0,55*	17,71± 0,48*	12,37± 0,39*
Cum. Dose 40 (%)	10,82± 0,26*	8,42± 0,23	5,89± 0,24*
Cum. Dose 120 (%)	20,11± 0,55*	15,12± 0,49	8,88± 0,64*

*Примітка:** – $p \leq 0,05$, різниця вірогідна

**Дані математичного розрахунку ^{13}C -метацетинового дихального тесту
у пацієнтів з МС та групи контролю**

	Контрольна група	Стеатоз	Стеатогепатит
Швидкість метаболізму (Mvmax40)	0,8*	0,66	0,46*
Cum. Dose 40	0,9*	0,7	0,5*
Cum. Dose 120	0,72*	0,54*	0,32*

*Примітка:** – $p \leq 0,05$, різниця вірогідна

Cum. Dose 120 = 0,32. Проаналізувавши результати групи контролю, побачили відповідність її даних групі норми, проте, один з показників, а саме Cum. Dose 120 відносився до групи помірного зниження детоксикаційної функції. Як було зазначено вище – перевага віддається групі, де потрапило більшість критеріїв. Отже, результати контрольної групи за показниками відповідають групі з нормальною детоксикаційною функцією печінки. Проте, отримані дані свідчать про порушення детоксикаційної функції печінки на ранніх стадіях у пацієнтів з ІМТ більше 25 кг/м².

Порівняння результатів УЗД, змін діаметра портальної вени, показників ліпідного спектра, амінотрансфераз і показників ^{13}C -МДТ дозволили виявити особливості перебігу стеатозу та стеатогепатиту.

Для стеатозу більш характерними були УЗД дані – збільшення розмірів печінки, підвищення ехогенності її паренхіми, гіпоехогенність портальних судин (реверс контрасту), дані амінотрансфераз (АЛТ $0,76 \pm 0,05$ ммоль/л, АСТ $0,58 \pm 0,03$ ммоль/л), ліпідні зміни (ХС $6,12 \pm 0,18$ ммоль/л, ЛПНЩ $4,03 \pm 0,18$ ммоль/л, ТГ $1,98 \pm 0,22$ ммоль/л) і дані ^{13}C -МДТ (швидкість метаболізму

$17,71 \pm 0,48$, кумулятивна доза на 40 хвилині $8,42 \pm 0,23$, кумулятивна доза на 120 хвилині $15,12 \pm 0,49$). Ознаками стеатогепатиту на УЗД були збільшення розмірів печінки, гіперехогенність (“яскравість”) тканини печінки, розширення діаметра портальної вени від 12 мм і більше, АСТ $1,24 \pm 0,11$ ммоль/л, АЛТ $0,9 \pm 0,09$ ммоль/л, ХС $5,73 \pm 0,18$ ммоль/л, ЛПНЩ $3,72 \pm 0,17$ ммоль/л, ТГ $2,20 \pm 0,15$ ммоль/л, та діаметр ворітної вени $13,66 \pm 0,26$ мм.

Обговорення результатів. Отримані дані можуть дозволити більш детально розрізняти клінічні форми НАЖХП – стеатоз та стеатогепатит. Важливим маркером, який необхідно враховувати при оцінці стану печінки у пацієнтів з МС, є діаметр ворітної вени. Даний показник є ефективним при діагностиці портальної гіпертензії та цирозу, проте результати дослідження показали його специфічність при стеатозі та стеатогепатиті. На це вказують також підвищені рівні амінотрансфераз, однак ці показники виявляють лише у 30% пацієнтів з НАЖХП.

Зміни ліпідного спектра крові виявляють практично у всіх пацієнтів з МС та НАЖХП, однак вони є лише обтяжуючим прогностичним фактором розвитку жирової інфільтрації печінки.

При оцінці даних ^{13}C -МДТ основна увага звертається на результати математичного розрахунку відсотків CO_2 , міченого метацетином. Разом з тим, слід брати до уваги абсолютні величини швидкості метаболізму

і кумулятивної дози на 40 і 120 хвилин, які отримані в ході тесту. Це дозволяє більш точно на ранніх етапах виявити початок порушень детоксикаційної функції печінки.

Література

1. Долженко М.М. Неалкогольна жирова хвороба печінки як новий фактор ризику ішемічної хвороби серця / М.М. Долженко, А.Я. Базилевич, Ю.В. Лимар та ін. // Ліки України. – 2011. – №8 (154). – С. 73-77.
2. Палій І.Г. Неалкогольна жирова хвороба печінки у контексті метаболічного синдрому: діагностика та лікування в амбулаторній практиці / І.Г. Палій, С.В. Заїка, А.В. Ліфанов // Український медичний часопис. – 2012. – № 4 (90). – С. 85-87.
3. Скрипник Н.В. Гепатопротекція – шлях до подолання інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу з метаболічним синдромом (огляд літератури) / Н.В. Скрипник, В.А. Гриб, Л.Я. Білик // Ліки України. – 2012. – №10 (166). – С. 20-25.
4. Харченко Н.В. Неалкогольна жирова хвороба печінки / Н.В. Харченко, О.М. Ліщишина, Г.А. Анохіна // Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. – 2014. – С. 14-16.
5. Hamaguchi M. The metabolic syndrome as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease. / M. Hamaguchi, T. Kojima, N. Takeda et al // Ann Intern Med. – 2005. – №143(10). – P.8.
6. Suzuki A. Chronological development of elevated aminotransferases in a nonalcoholic population. / A.Suzuki, P.Angulo, J.Lymp et al // Hepatology. – 2005. – №41(1). – P. 64-71.
7. Стаценко М.Е. Коррекция атерогенной дислипидемии у больных с сахарным диабетом 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина // Лекарственный вестник. – 2012. – №5 (45). – С. 30-39.
8. Ягмур В.Б. Неалкогольна жирова хвороба печінки: сучасний погляд на патогенез, діагностику та лікування / В.Б. Ягмур // Гастроентерологія. – 2013. – №3 (49). – С. 1-10.
9. Аксентійчук Х.Б. Методи неінвазивної діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет типу 2 / Х.Б. Аксентійчук // Мед. реабілітація, курортологія, фізіотерапія: научно-практичний журнал. – 2013. – №1. – С.36-39.
10. Кляритская И.Л. Диагностическая ценность ^{13}C -метацетинового дыхательного теста при некоторых хронических диффузных заболеваниях печени / И.Л. Кляритская, Т.А. Цапяк и др. // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – №5 (31). – С. 4-7.
11. Михальчук Л.М. Неалкогольна жирова хвороба печінки. / Л.М. Михальчук, А.С. Єфімов // Международный эндокринологический журнал. – 2010. – №2(26). – С. 1-14.
12. Vuppalanchi R. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their management / R. Vuppalanchi, N. Chalasani // Hepatology. – 2009. – № 49 (306). – P. 317.
13. Колеснікова О.В. Динамічне спостереження за хворими з неалкогольною жировою хворобою печінки у поєднанні з ожирінням та кардіоваскулярним ризиком / О.В. Колеснікова. – 2013. – №4(72). – С.36-43.