

Результаты: при обследовании уровни VEGF ($127,04 \pm 77,57$ нг/мл против $78,96 \pm 112,01$ нг/мл) и sVEGFR1 ($0,25 \pm 0,21$ нг/мл против $0,23 \pm 0,17$ нг/мл) достоверно не отличались у пациентов с разной степенью компенсации СД 2. Однако уровень sVEGFR2 был достоверно повышен при некомпенсированном СД 2 ($4227,68 \pm 1665,94$ нг/мл против $4099,21 \pm 1099,04$ нг/мл, $p = 0,005$). Также было установлено достоверное повышение ENDT1 ($6,25 \pm 5,22$ нг/мл против $5,02 \pm 2,35$ нг/мл, $p = 0,07$) и такого сывороточного цитокина как IL6 ($1,38 \pm 2,54$ нг/мл против $1,00 \pm 0,60$ нг/мл, $p = 0,03$) у пациентов без компенсации углеводного обмена.

Таким образом, при некомпенсированном СД 2 наблюдается достоверное изменение ростовых эндотелиальных факторов и сывороточных цитокинов, что может свидетельствовать об активном влиянии компенсации углеводного обмена на эндотелиальную дисфункцию, а через нее – и на формирование сосудистых осложнений СД 2.

Взаимосвязь метаболических показателей сыворотки крови и результатов КТ диагностики жирового гепатоза

Сухогузова М.Е., Смоленская О.Г.

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из самых распространенных заболеваний в гепатологии, приводящим к ухудшению качества жизни. В России общая распространенность НАЖБП в популяции колеблется от 10 до 40% (Бусверов А.О., 2006 г.). Частота жирового гепатоза в общей популяции в Японии и Италии составляет в среднем 23%. По данным исследователей (U. Leuschner et al., 2006 г.) выявление жирового гепатоза у пациентов контрольной группы составляет 16-20%, у лиц, злоупотребляющих алкоголем 46%, у пациентов с избыточной массой тела 76%, у пациентов с ожирением 95 %, таким образом жировой гепатоз в большей степени ассоциирован с ожирением, чем с злоупотреблением алкоголя

В 1997 г. ожирение названо экспертами ВОЗ эпидемией XX века. В США процентное соотношение тучных пациентов в общей популяции возросло с 10% до 25% за период с 1961 по 1991 г, в 2000 г. распространённость НАЖБП в США составляет 30% (Harrison S. A. et al. 2007 г). Аналогичная тенденция отмечается и отечественными учёными (В.А. Тутельян, М.А. Самсонов, 2001 г): в конце 80-х годов ожирение констатировано у 50% населения, в начале 90-х годов избыточную массу тела имели уже 63% женщин в возрасте 55-65 лет. (В.А. Тутельян, М.А. Погожева, 1995 г). Актуальность проблемы обусловлена также риском прогрессирования жирового гепатоза в стеатогепатит. По данным Harrison S.A. et al. (2007 г.) прогрессивная форма НАЖБП в США варьирует от 3% в общей популяции до 25-70% в группе пациентов с ожирением. По данным отечественных учёных частота перехода жирового гепатоза в стеатогепатит составляет 2-4 % в общей популяции и 70-100% в группе пациентов с ожирением, СД 2 типа. (Буверов А.О. 2006 г)

Понятие НАЖБП объединяет спектр клинико-морфологических изменений печени, представленных жировым гепатозом, НАСГ, фиброзом и циррозом. Синонимами НАСГ по данным U. Leuschner et al., являются псевдоалкогольный гепатит, стеатонекроз, диабетический гепатит. НАЖБП встречается во всех возрастных группах, но особенно среди женщин в возрасте 40-60 лет с признаками «классического» и/или менопаузального метаболического синдрома (МС). Ряд авторов (J.- Gao Fan, Chuttani R, Barkin A, 2008) считают, НАЖБП гепатической манифестацией метаболического синдрома, а его основные компоненты: абдоминально-висцеральное ожирение, гиперинсулинемию (ГИ); дислипидемию, артериальная гипертензию; нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), сахарный диабет (СД) 2-го типа факторами, способствующими прогрессированию стеатоза печени. С другой стороны длительное наблюдение за пациентами с НАЖБП в течение 7 лет, после впервые установленного диагноза, показало, что у 18 (23%) из 102 пациентов с НАСГ, развился сахарный диабет 2 типа, увеличение ИМТ по

сравнению с исходными данными выявлено у 44 пациентов (68%), а прогрессирование дислипидемии- повышение уровня триглицеридов и общего холестерина, выявлено у 65 пациентов (81%). В ряде работ показано, что НАЖБП повышает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) независимо от других предикторов и проявлений МС. Это подтверждается несколькими фактами, к которым относится связь НАЖБП с концентрацией адипонектина в плазме. Известно, что адипонектин обладает антиатерогенным действием и по данным многих проспективных исследований снижение его уровня является ранним предиктором ССЗ и МС. У пациентов с НАЖБП была отмечена более низкая концентрация адипонектина в плазме, чем у здоровых лиц. Кроме этого, у указанной категории больных по сравнению с контрольной группой отмечается значительное увеличение толщины интимы (ТИ) сонной артерии, которое также признано достоверным субклиническим признаком атеросклероза. Доказано, что величина ТИ менее 0,86 мм связана с низким риском ССЗ, а более 1,1 - с высоким. У пациентов с НЖБП ее значение составляет в среднем 1,14 мм. Другим субклиническим признаком атеросклероза обнаруженным у больных НЖБП, служит выявление эндотелиальной дисфункции, что подтверждается снижением эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у пациентов с НАЖБП. При этом уменьшение этого показателя коррелирует со степенью морфологических изменений в печени независимо от пола, возраста, ИР и других компонентов МС. (С.Н. Мехтиев, В.Б. Гриневиц, 2008 г).

Эти данные демонстрируют более быстрое прогрессирование метаболических проблем при наличии НЖБП и тесную взаимосвязь между компонентами метаболического синдрома в целом.

Патогенез жирового гепатоза и особенно НАСГ изучен недостаточно. Большинство исследователей гиперинсулинемия (ГИ) считается пусковым механизмом для возникновения всех заболеваний, входящих в понятие метаболический синдром. Ряд авторов рассматривают ГИ как компенсаторную

реакцию на тканевую ИР (С.Н. Мехтиев, В.Б. Гриневич, 2008 г). Развитию ГИ способствует прямая стимуляция р-клеток поджелудочной железы повышенным уровнем циркулирующих СЖК, а также снижение деградации инсулина в печени под действием СЖК. В свою очередь ГИ через нарушение ауторегуляции инсулиновых рецепторов усиливает периферическую ИР. Не исключается и возникновение ГИ на ранних этапах формирования ожирения, что способствует гиперфагии и прогрессированию ожирения. ИР приводит к избыточному освобождению СЖК из висцеральных адипоцитов и к увеличению их поступления в печень (фактор «первого толчка» в развитии стеатоза). Нарушается также элиминация ЛПОНП и ЛПНП вследствие снижения активности липопротеинлипазы(ЛПЛ), которая контролируется уровнем инсулина. Затем затруднение элиминации жира из печени происходит и вследствие развития каналикулярного холестаза (лимфоцитарная инфильтрация мелких желчных протоков при стеатозе). Согласно результатам проведённых исследований, снижение скорости б-окисления СЖК в митохондриях способствует повышению продукции супероксид-анионов, эндотоксинов, цитокинов, цитохрома Р450-2-Е1 и является фактором «второго толчка», приводящего к усилению ПОЛ и развитию стеатогепатита.

В целом для жирового гепатоза характерно бессимптомное течение, поэтому наиболее часто в практике врач сталкивается со случайно обнаруженным при биохимическом исследовании синдромом цитолиза. Постановка этого диагноза достаточно сложна ввиду необходимости исключения всех других причин, вызывающих цитолиз, макровезикулярный стеатоз и воспалительно-деструктивные изменения в печени. Следует исключить вторичный характер поражения печени- собрать данные о приёме лекарственных средств, случаях заболевания печени или цирроза у родителей или родственников, исключить вирусные поражения печени, злоупотребление алкоголем, провести исследования, верифицирующие метаболический синдром – определение индекса массы тела, отношение окружности талии к окружности бёдер. В

настоящее время существует перечень лекарственных препаратов, которые могут приводить к увеличению содержания АЛТ в сыворотке крови: амиодарон, аторвастатин, карбамазепин, ципрофлоксацин, дилтиазем, флуконазол, изониазид, кетоконазол, метформин, метотрексат, нифедипин и др. (по данным Marshall M. Kaplan, 2003)

В связи с высокой вероятностью неблагоприятного течения НАЖБП, особенно в сочетании с другими проявлениями МС, все больные независимо от тяжести заболевания нуждаются в динамическом наблюдении и лечении. Широкая распространённость НАЖБП требует внедрения в практику новых высокоинформативных методов диагностики и контроля лечения.

Для выявления жирового гепатоза используются инструментальные методы: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), которые позволяют верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеатоза печени, зарегистрировать формирование портальной гипертензии, КТ-сканирование брюшной полости на предмет отношения и распределения подкожного и висцерального жира. (М. Прокоп, М. Галаски, 2005 г.)

УЗИ является недорогим и, по мнению некоторых авторов, достаточно информативным инструментальным методом диагностики стеатоза печени. Выделяют 4 основных ультразвуковых признака стеатоза печени: дистальное затухание эхосигнала, диффузная гиперэхогенность печени (<яркая печень>), увеличение эхогенности печени по сравнению с почками, нечеткость сосудистого рисунка.

Ряд авторов (С.Н. Мехтиев, В.Б. Гриневич, 2008 г) считают недостаточным использование визуализационных методов для диагностики стеатоза, поэтому с целью верификации диагноза считают необходимым проведение пункционной биопсии. В настоящее время, значение пункционной биопсии печени в клинической практике неоднозначно - с одной стороны, биопсия печени позволяет провести дифференциальный диагноз между стеатозом и

стеатогепатитом, оценить стадию фиброза и на основании гистологических данных прогнозировать дальнейшее течение заболевания, с другой стороны отсутствие чётких морфологических критериев НАЖБП, трудность проведения пункции печени у пациентов с избыточной массой тела, инвазивность делают проблематичным активное использование пункционной биопсии. Таким образом, на сегодняшний день не существует какого-либо одного диагностического метода, позволяющего точно установить степень и активность НАЖБП. (Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. 2009 г)

Цель исследования: определить взаимосвязь метаболических показателей сыворотки крови и результатов КТ диагностики жирового гепатоза,

Задачи исследования:

1. Сравнить критерии диагностики жирового гепатоза по данным УЗИ, КТ печени, биохимического анализа крови.
2. Определить тип зависимости биохимических показателей и данных УЗИ.
3. Определить тип зависимости биохимических показателей крови и данных КТ.

Материалы и методы исследования: На базе городской больницы № 41 в период с 2008 г по 2009 г обследовано 52 пациента. Из них в соответствии с критериями включения и исключения в группу наблюдения отобрано 38 пациентов со стеатозом печени в возрасте от 24 до 67 лет (средний возраст – $44,53 \pm 1,75$). Распределение по полу в исследуемой группе – 10 женщин (26,3%), 28 мужчин (73,7%). Критериями включения в исследование было наличие признаков стеатоза печени по данным УЗИ, повышение АлТ и АсТ до 3 N. Для исключения вирусной этиологии поражения печени у всех больных были проведены серологические исследования с определением маркеров вирусных гепатитов В и С. Особое внимание уделялось употреблению алкоголя и его дозам, проводился опрос больных (анкеты CAGE, ПАС) и их

родственников. В исследование не включались лица, употребляющие суррогаты алкоголя и/или гепатотоксичные препараты. Оценивалось среднее употребление алкоголя в алкогольных единицах в неделю. За одну алкогольную единицу, согласно рекомендациям ВОЗ (1995 г), принимали количество алкогольных напитков, содержащее 10 г этанола - это 25 г водки(45%), или 125 мл вина (8%), или 250 мл пива (4%).

Физикальное исследование выполнялось в соответствии с классическими представлениями пропедевтики внутренних болезней. В сыворотке крови определяли активность АлТ, АсТ, уровень общего билирубина, глюкозы, ГГТП, липидный спектр по стандартным методикам. Показатели биохимических анализов сравнивались с данными контрольной группы ($n = 30$) здоровых людей среднего возраста $41,48 \pm 3,65$, обследованных в биохимической лаборатории ГКБ №41.

Кроме лабораторной диагностики всем больным проводили ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы с оценкой размеров печени и эхогенности печеночной ткани и КТ- печени на аппарате Siemens sensation 16.. Методика КТ – диагностики стеатоза заключалась в проведении трёх аксиальных срезов ткани печени с измерением рентгеноплотности печени на каждом срезе. КТ выполнялась без контрастного внутривенного усиления, независимо от приёма пищи. При оценке полученных срезов, основными признаками стеатоза являлись: 1. снижение рентгеноплотности печени менее 55 HE. 2. визуализация внутрипеченочных сосудов, воротной и нижней полой вен как более плотных структур по сравнению с тканью печени.

Полученные результаты сравнивались с контрольной группой ($n=20$), в которой рентгеноплотность печени составляла $60,0 \pm 5,0$ HE и соответствовала норме, согласно данным литературы. Статистическая обработка результатов выполнена на IBM PC Pentium при помощи пакета программ для статистической обработки данных SPSS.

Результаты исследования и их обсуждение:

Средние значения исследуемых параметров представлены в таблице 1.

Таким образом, минимальный синдром цитолиза (АсТ, АлТ менее 3 N) выявлялся у 66% (25) пациентов, гипербилирубинемия у 2% (1) пациента, маркер внутрипечёночного холестаза (ГГТП) был повышен (не более 2 N) у 39% (15) пациентов, гипергликемия натощак наблюдалась у 34% (13) человек, повышение уровня общего холестерина, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП у 45% (17). В целом выявленные биохимические отклонения в исследуемой группе подтверждают данные литературы (Ивашкин В.Т. Дралкина О.М. 2009 г) о том, что для стадии стеатоза печени характерны: минимальное повышение трансаминаз (больше АлТ), гипергликемия натощак, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, а гипербилирубинемия и повышение ГГТП более 2 N свидетельствуют о прогрессивной форме стеатоза – НАСГ. По данным УЗИ органов бр. полости - экзогенность была повышена (т.е. выявлен жировой гепатоз) – у 84,2% (32) пациентов, соответственно экзогенность была в норме – у 15,6% (6).

Таблица 1. Анализ исследуемых показателей.

	N=38	Значение (M± m)
Возраст	38	44, 53±1,75
АсТ(ЕД/л)	38	27, 96±1,94
АлТ(ЕД/л)	38	24,03± 3, 90
Билирубин	38	15,84±1,34
ГГТП	38	38,58±3,71
О.хс	38	5,52±0,2
ЛПНП	38	3,75±0,2
ЛПОНП	38	0,81±0,05

ЛПВП	38	1,3±0,05
ТГ	38	1,8±0,19
Глюкоза	38	5,39±0,1
ЛП (НЕ)	38	50,03±1,74

III- плотность печени

В сравнении, при выполнении КТ- диагностики у данных пациентов показатели рентгеноплотности печени были ниже нормы (т.е. выявлен жировой гепатоз) только у 50% (19) пациентов. ($p < 0,05$). Среднее значение рентгеноплотности у обследованных пациентов составило $50,0 \pm 1,7$ НЕ. Согласно данным, представленным в таблице 2, достоверной связи перечисленных показателей с эхоплотностью печени не получено. В сравнении, выявлена достоверная ($p < 0,05$) корреляция перечисленных показателей с рентгеноплотностью печени.

Выявленная достоверная ($p < 0,05$) корреляция между показателями активности АсТ, АлТ и снижением рентгеноплотности печени, подтвердила, что одним из основных лабораторных признаков жирового гепатоза является синдром цитолиза. (Григорьев П.Я, Яковенко Э.П. 2008 г). С другой стороны, дифференциальным отличием жирового гепатоза от НАСГ, доступным в клинической практике, является выраженность синдрома цитолиза.(Ивашкин В.Л., Драпкина О.М, 2009 г). Это также подтверждается при анализе полученных данных – корреляция уровня АсТ,АлТ и рентгеноплотности печени - средняя, обратно-пропорциональная ($r = -0,353$; $r = - 0,548$ соответственно).

Выявление статистически значимой ($p = 0,041$) корреляции уровня ТГ и рентгеноплотности печени, подтверждает предположение ряда авторов (Звенигородская Л.А., 2009 г) о взаимосвязи уровня ЛПОНП, ТГ со степенью выраженности жирового гепатоза. Уже на стадии жирового гепатоза нарушается элиминация ЛПОНП, ЛПНП, ТГ вследствие снижения активности

липопротеинлипазы(ЛПЛ) и вследствие развития каналикулярного холестаза (лимфоцитарная инфильтрация мелких желчных протоков при стеатозе).(Звенигородская Л.А., Мельникова Н.В., 2009 г).

Отсутствие достоверной взаимосвязи уровня общего холестерина, ЛПОНП, ЛПНП и показателя рентгеноплотности печени свидетельствует о наличии начальной стадии стеатоза (избыточное поступление и накопление ТГ в гепатоцитах) у обследованных пациентов и предполагает выявление корреляции в дальнейшем. Определение корреляции уровня глюкозы и плотности печени показало достоверную, среднюю, обратно пропорциональную зависимость ($r = -0,261$, $p < 0,05$), это подтверждает нарушение углеводного обмена при стеатозе печени, согласно литературным данным. Достоверной связи показателей общего билирубина, ГГТП с данными КТ выявлено не было, что согласуется с данными литературы.

Чувствительность метода КТ диагностики составила - 47% в сравнении с УЗИ - 88%, специфичность метода КТ-диагностики составила 58 % в сравнении с УЗИ 70%. По данным ряда авторов (Кривошапкина Л.Г. 2007г) - специфичность КТ- диагностики при заболеваниях печени составляет 93-100%, чувствительность КТ - 63%, специфичность УЗИ печени - 82%, чувствительность УЗИ печени - 55%-91%.

Выводы:

1. Выраженность жирового гепатоза по КТ достоверно коррелирует с уровнем АЛТ, АСТ, ТГ и глюкозой сыворотки крови.
2. Компьютерной томография печени является методом выбора для диагностики НАЖБП (как на стадии жирового гепатоза, так и на стадии НАСГ).