

Омилаенко Н.В., Воробьев С.В., Кузьменко Н.А., Демидов И.А.

Неинвазивный комплексный лабораторно-эхографический метод оценки функционального состояния печени у больных сахарным диабетом 2 типа

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону

Omilaenko N.V., Vorob'ev S.V., Kuz'menko N.A., Demidov I.A.

Non-invasive comprehensive laboratory and ultrasound method for the evaluation of the functional status of the liver in patients with type 2 diabetes mellitus

Резюме

В статье проанализированы методы оценки жировой инфильтрации печени у больных сахарным диабетом 2 типа и предложен новый неинвазивный метод на основе использования лабораторных, эхогепатоденситометрических и томографических параметров исследования. Разработаны дискриминантные модели, где в качестве переменных используются величины активности аспаратаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, коэффициента плотности ткани в области передней поверхности печени при эхогепатоденситометрическом исследовании, плотности печени при томографическом исследовании. Используя модели, можно определить степень жировой инфильтрации печени от минимальной до выраженной. Наибольшее классификационное влияние в модели имела величина плотности печени, определяемая при томографическом и эходенситографическом исследовании.

Ключевые слова: жировой гепатоз, неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, неинвазивная диагностика

Summary

The article analyzes the methods of assessment of fatty infiltration of the liver in patients with type 2 diabetes and a new non-invasive method using laboratory, echohepatodensitographic and tomographic study options. Discriminant models are developed which are used as variables in the values activity of aspartate aminotransferase, gamma-glutamyltranspeptidase, coefficient of density of the tissue in the anterior surface of the liver in echohepatodensitographic study, the density of the liver in tomographic ones study. Using the model, you can define the degree of steatoinfiltration of the liver from minimal to marked. The greatest impact of the classification in the model had the density of the liver determined by tomographic ones and echohepatodensitographic study.

Keywords: steatohepatosis, nonalcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus type 2, non-invasive diagnostics

Введение

В настоящее время жировой гепатоз, вызванный неалкогольными причинами, объединен под термином “неалкогольная жировая болезнь печени” (НЖБП), которая протекает в форме жировой дистрофии печени и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) с последующим развитием фиброза и цирроза [8]. Основными этиологическими факторами развития НЖБП и НАСГ являются ожирение, сахарный диабет и гиперлипидемия [7]. Распространенность НЖБП в развитых странах достигает в популяции 10–40%. При этом, НАСГ верифицируют в 1,2–4,8% слу-

чаев [4]. В настоящее время отмечается неуклонный рост заболеваемости НЖБП, на долю которой, например, в США приходится 69% заболеваний печени [9,10]. Несмотря на отсутствие данных о распространенности НЖБП в России, полагают, что из более 2 миллионов больных сахарным диабетом 2-го типа две трети из них страдают НЖБП [4]. На сегодняшний день “золотым стандартом” диагностики диффузных изменений в печени считается пункционная биопсия печени (ПБП) [5]. Все основные критерии оценки активности процессов в печени, степени жировой инфильтрации и фиброза были выработаны

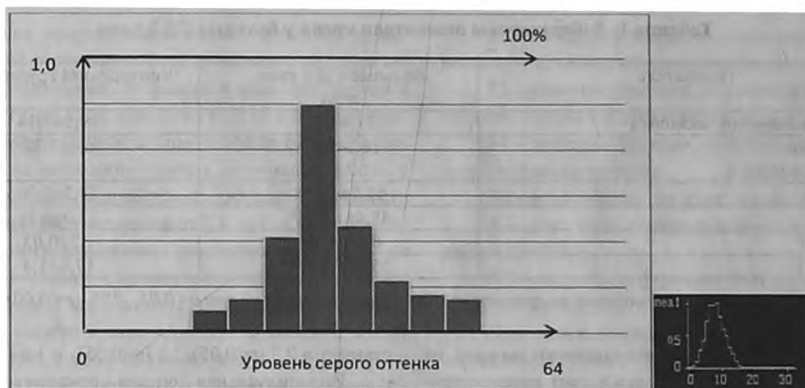


Рис. 1. Двумерная гистограмма для определения эхоплотности печени. Горизонтальная ось — распределение отношения каждого уровня к числу элементов изображения (пиксе-лей) общего уровня в фиксированной или дополнительной площади, принятого за 100.

T — полное число пикселей в дополнительной или фиксированной площади. *L* — уровень шкалы серого выделенного компонента, который является общим в указанной площади. *M* — число пикселей выделенного компонента, который является общим в указанной площади.

на основании данных, полученных с помощью этого метода [5]. Однако, оставаясь самым информативным методом диагностики, ПБП обладает рядом существенных недостатков, ограничивающих ее применение. Во-первых, ПБП является оперативным вмешательством, для ее выполнения больных обычно госпитализируют, несмотря на возможность амбулаторной помощи. Во-вторых, наличие ряда противопоказаний и возможных осложнений, негативное отношение больных к инвазивности метода [1]. Все вышесказанное определило актуальность разработки и внедрения в практику неинвазивных, но вместе с тем достаточно информативных методов диагностики и оценки распространенности жировой инфильтрации печени. В этом ключе многие исследователи возлагают большие надежды на постоянно совершенствующиеся методы ультразвуковой диагностики [3].

Целью работы явилось разработка динамического метода оценки жировой инфильтрации печени у больных сахарным диабетом на основе лабораторных и ультразвуковых методов диагностики.

Материалы и методы

В основу работы положены результаты комплексного клинического, инструментально-лабораторного исследования состояния печени у 81 больного сахарным диабетом 2 типа. Возраст пациентов колебался от 45 до 66 лет, в среднем составив $54,8 \pm 1,9$ лет. Число женщин составило 43 (71,7%), а мужчин 17 (28,3%). Контрольную группу составили 30 здоровых волонтеров с отсутствием патологии печени и нарушений углеводного обмена.

Активность трансаминаз в сыворотке крови, отражающих уровень цитолиза гепатоцитов, определяли кинетическим методом. Референтные значения активности для АСТ составляли: женщины — до 31 ед/л, мужчины — до 38 ед/л. Нормы для АЛТ: женщины — до 34 ед/л, мужчины — до 40 ед/л. Норма гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) — 11-61 ед/л.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости входило в комплекс обязательных методов исследования больных СД 2 типа.

Для повышения объективности оценки эхогенности печени как основного симптома жировой инфильтрации печени была дополнительно проведена эхогепатоденситометрия по способу, разработанному и запатентованному Савельевым В.С. с соавт.[6].

Денситометрия — это метод определения степени потемнения объекта. Оценка плотности печени осуществлялась в двух зонах: зона А и зона В. В двух зонах автоматически происходило построение гистограмм, где была изображена зависимость интенсивности отраженного сигнала на определенной площади ультразвукового изображения. Функция аппарата «НІST-T» показывала распределение отношения в дополнительной площади, которую получали путем обрисовывания маркером окружности методом траектории интересующего участка. Зона А находилась у передней поверхности печени, а зона В занимала место перехода диафрагмальной поверхности печени в висцеральную. У каждой точки или пикселя, составляющей определенную зону, градация серого оттенка (от белого к черному) кодировалась от 0 до 64. Далее строили двумерную гистограмму, на которой по горизонтальной оси откладывался показатель эхоинтенсивности «серой шкалы» в пределах 0-64 дБ с шагом 1 дБ а по вертикальной — число пикселей (элементарных ячеек рассматриваемого изображения), имеющих данную акустическую плотность (рис. 1).

При этом максимальное количество пикселей принималось за 100%, а соответствующая интенсивность, то есть «преобладающая» эхоинтенсивность зоны интереса, рассчитывалась в виде числа с индексом Level(L). Дополнительно определялось число пикселей с «преобладающей» интенсивностью Max (M) и полное число пикселей — Total (T). Т.о., величина эхоинтенсивности (L) имела значение от 0 до 64, число пикселей с такой интенсивностью обозначалась как M.

Таблица 1. Лабораторные показатели крови у больных СД 2 типа

Показатель	Больные СД 2 типа, n=81	Контрольная группа, n=30
Общий билирубин, мкмоль/л	21,4±3,1	19,5±7,14
Билирубин прямой, мкмоль/л	18,1±1,6*	6,4±1,12
АЛТ, У/л	52,7±1,5**	23,2±7,36
АСТ, У/л	45,4±1,2***	27,0±4,28
АСТ/АЛТ	0,86±0,05	1,2±0,03
ГГТП, У/л	55,8±2,1***	17,4±1,4

* - достоверные изменения по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$.

Ультразвуковой аппарат автоматически выдавал на экран гистограмму в виде графика и трех количественных показателей (Т, L, M), характеризующих экзогенность выделенного объема ткани.

Коэффициенты плотности (Кплот) в каждой зоне рассчитывали как отношение произведения значения наиболее часто встречающихся пикселей в исследуемой зоне «L» и количества наиболее часто встречающихся пикселей в исследуемой зоне «M» к общему количеству пикселей в исследуемой зоне. $Кплот = (L, M) / T$. Индекс затухания (Изат) ультразвуковой волны вычислялся по формуле: $Изат = (1 - КплотВ/КплотА)100\%$. При этом интегральным показателем в диагностике стеатоза печени может служить индекс затухания ультразвуковой волны, который при стеатозе печени увеличен в 1,5 раза относительно нормы ($N=42,76 \pm 5,97$) [6].

Компьютерную томографию печени и пункционную биопсию печени использовали для верификации диагноза НЖБП.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов описательной статистики и дискриминантного анализа с помощью программы STATISTICA 7.0 (StatSoft).

Результаты и обсуждение

Лабораторные биохимические показатели крови у больных сахарным диабетом 2 типа представлены в таблице 1. У больных СД 2 типа гипербилирубинемия не встречалась. По сравнению с контрольной группой наблюдалось повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТП, соответ-

ственно, в 2,3 ($p < 0,05$), 2,2 ($p < 0,05$), и 1,6 ($p < 0,05$) раза.

Индивидуальная оценка показателей позволила уточнить, что у больных СД 2 типа повышение ферментов АЛТ и АСТ в крови встречалась у 27 (33,3%) пациентов. Повышение ферментов происходило в 1,5-5 раз по сравнению с верхней границей нормы и относилось к умеренному. Соотношение АСТ/АЛТ у больных СД 2 типа соответствовало $0,86 \pm 0,05$ и свидетельствовало о патологии печени. Активность щелочной фосфатазы была умеренно повышена у 12 (14,8%) пациентов, а ГГТП – у 34 (42%).

При ультразвуковом исследовании симптом гепатомегалии встречался среди пациентов с СД 2 типа у 60 (74,1%) больных.

Исходные эходенситометрические показатели гистоплотности печени у больных клинических групп представлены в таблице 2. У больных СД 2 типа различия эхогепатоденситометрических показателей сложились для зоны А. Так, у больных СД 2 типа в зоне А параметр гистоплотности паренхимы печени (L_A) превышал аналогичный показатель в контрольной группе в 2,3 раза ($p < 0,05$). Количество чаще встречающихся пикселей в зоне «А» (M_A) у больных СД 2 типа по сравнению с контрольной группой было ниже на 19,9% ($p < 0,05$). Данное обстоятельство привело к повышению коэффициента плотности ткани в зоне «А» у пациентов с СД 2 типа в 3,3 раза по сравнению с контрольной группой.

Согласно разработанному авторами способу, если у пациента с сахарным диабетом коэффициент плотности в зоне «А» печени менее 1, а в зоне «В» - менее 0,55, ин-

Таблица 2. Исходные эходенситометрические показатели гистоплотности печени у больных клинических групп

Показатель	Больные СД 2 типа, n=81	Контрольная группа, n=30
L _A	27,4±0,4***	12,04±0,7
M _A	42,4±1,2***	52,93±1,5
К _{плотА}	2,98±0,3***	0,92±0,2
L _B	13,3±0,6	12,45±0,2
M _B	27,4±2,5	32,15±2,3
К _{плотВ}	0,93±0,41	0,58±0,32
Изат	67,0±2,3***	43,11±2,1

Примечание: L_A – значение наиболее часто встречающихся пикселей в зоне «А»; M_A – количество чаще встречающихся пикселей в зоне «А»; К_{плотА} – коэффициент плотности ткани в зоне «А»; L_B – значение наиболее часто встречающихся пикселей в зоне «В»; M_B – количество наиболее часто встречающихся пикселей в зоне «В»; К_{плотВ} – коэффициент плотности ткани в зоне «В»; Изат – индекс затухания ультразвуковых колебаний.

* - достоверные изменения по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$.

декс затухания ультразвуковой волны - менее 45, то жировой гепатоз отсутствует. Если у пациента с сахарным диабетом коэффициент плотности в зоне «А» печени в интервале от 1 до 2,3, в зоне «В» - от 0,55 до 0,85, индекс затухания ультразвуковой волны - от 46 до 62, то степень выраженности жирового гепатоза минимальная. Если у пациента с сахарным диабетом коэффициент плотности в зоне «А» печени в интервале от 2,4 до 3, в зоне «В» - от 0,86 до 0,95, индекс затухания ультразвуковой волны - от 63 до 68, то степень выраженности жирового гепатоза умеренная. Если у пациента с сахарным диабетом коэффициент плотности в зоне «А» печени более 3, в зоне «В» - более 0,95, индекс затухания ультразвуковой волны - более 68, то степень жирового гепатоза выраженная [2].

Распределение больных СД 2 типа по степени выраженности жирового гепатоза после эходепситометрического исследования было следующим: около половины больных (48,1%, $n=39$) имели минимальную степень выраженности жирового гепатоза, 19 (23,5%) больных - умеренную и только 2 (2,5%) больных - выраженную степень.

Сопоставление результатов лабораторного, ультразвукового, томографического и гистологического обследования пациентов с СД 2 типа позволило заключить, что у 21 (25,9%) больного нарушений структуры и функции печени нет, у 35 (43,2%) больных был диагностирован стеатогепатит, а 25 (30,9%) - стеатоз печени.

На следующем этапе, учитывая что у 23 больных СД 2 типа с жировым гепатозом одновременно были зарегистрированы параметры плотности печени в зоне А по результатам ультразвукового и томографического исследования, был разработан расширенный способ неинвазивной оценки степени выраженности жирового гепатоза. Пациенты были разделены по степени выраженности жирового гепатоза с помощью «Способа диагностики степени выраженности жирового гепатоза у больных сахарным диабетом» [2]. Методика определения степени выраженности жирового гепатоза основывалась на оценке эхогепатоденситометрического коэффициента плотности ткани печени в зоне «А», томографической плотности печени, уровня ГТТП и АСТ в крови.

Методом дискриминантного анализа, наиболее часто используемого для классификации клинических случаев, были получены четыре математических выражения:

$$F1 = 16,9X1 + 3,1X2 + 0,04X3 + 0,23X4 - 98,6$$

$$F2 = 36,7X1 + 1,8X2 + 0,05X3 + 0,96X4 - 95,1$$

$$F3 = 31,2X1 + 0,95X2 + 0,19X3 + 1,44X4 - 92,2$$

$$F4 = 59,5X1 + 0,6X2 + 0,5X3 + 1,5X4 - 189,6$$

F1 - значение функции, соответствующее отсутствию гепатоза;

F2 - значение функции, соответствующее жировому гепатозу минимальной выраженности;

F3 - значение функции, соответствующее жировому гепатозу умеренной выраженности;

F4 - значение функции, соответствующее выраженному жировому гепатозу.

X1 - коэффициент плотности ткани в зоне «А»;

X2 - плотность печени при томографическом исследовании в НУ;

X3 - активность фермента АСТ в крови в У/л;

X4 - активность фермента ГТТП в крови в У/л.

При использовании дискриминантной модели для определения степени выраженности жировой инфильтрации печени индивидуальные показатели больного СД 2 типа нужно внести в каждое из четырех представленных уравнений и рассчитать четыре значения F: F1, F2, F3 и F4. Сравнив четыре значения F, нужно выбрать решение в пользу того, при котором полученный показатель имеет максимальное значение, т.е. дискриминантная мощность является наиболее высокой.

Например, больной Н.. 46 лет, страдает СД 2 типа в течение 4 лет. Проявляет жалобы на тяжесть в правом подреберье, слабость. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости была установлена гепатомегалия, нечеткость контуров печени, повышение эхогенности паренхимы печени, единичные кисты органа. При проведении эхогепатоденситометрического коэффициента плотности ткани печени в зоне «А» составил 2,6, при томографическом исследовании плотность печени в единицах Хаунсфилда составила 23 НУ. При биохимическом исследовании крови обнаружено повышение активности АСТ до 74 Ед/л, а ГТТП - до 68 Ед/л.

Подставляем величины показателей в четыре дискриминантных выражения и рассчитываем значения функций:

$$F1 = 16,92,6 + 3,123 + 0,0474 + 0,2368 - 98,6 = 35,24$$

$$F2 = 36,72,6 + 1,823 + 0,0574 + 0,9668 - 95,1 = 110,7$$

$$F3 = 31,22,6 + 0,9523 + 0,1974 + 1,4468 - 92,2 = 122,75$$

$$F4 = 59,5X1 + 0,623 + 0,574 + 1,568 - 189,6 = 117,9$$

По больному Н. автоматические расчеты показали, что $F1=35,24$, $F2=110,7$, $F3=122,75$ и $F4=117,9$.

Делаем заключение в пользу большего значения $F3=122,75$, то есть у больного жировая инфильтрация печени умеренной выраженности. У больного Н. умеренная выраженность жировой инфильтрации печени была подтверждена при пункционной биопсии органа. Гистологическое исследование микропрепаратов печени позволило установить, что содержание жира клетках в печени было 32%. Таким образом, неинвазивная оценка выраженности

Таблица 3. Характеристики дискриминантной мощности показателей, входящих в модель

Показатель	Парциальный коэффициент корреляции	F-критерий	Чувствительность	p
$K_{плотнА}$	0,59	13,6	0,85	0,01
Плотность печени в НУ	0,64	27,2	0,86	0,02
АСТ	0,29	6,1	0,78	0,04
ГТТП	0,45	7,6	0,75	0,03

сти жировой инфильтрации печени совпала с результатами гистологического исследования.

Дискриминантная мощность модели была высокой, о чем свидетельствовало значение $F=51,3$ при $p<0,001$.

Для оценки дискриминантной мощности каждого из показателей, входящих в модель, были рассчитаны парциальный коэффициент корреляции, диагностическая чувствительность и доверительная вероятность (табл. 3).

Исходя из полученных данных, было установлено, что наибольшее классификационное влияние имела величина плотности печени, определяемая при томографическом исследовании и коэффициент плотности ткани в зоне «А».

Заключение

Эхогепатоденситометрическое томографическое исследование печени в комплексе с лабораторным анализом гиперферментемии относительно АЛТ, АСТ и ГГТП является неинвазивным и доступным методом объективизации течения жировой инфильтрации у больных СД

2 типа. ■

Омилаенко Н.В. – аспирант кафедры эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФПК ППС ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону; Воробьев С.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФПК ППС ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону; Кузьменко Н.А. – к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФПК ППС ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону; Демидов И.А. – к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №2 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону; Автор, ответственный за переписку – Демидов И.А., г. Ростов-на-Дону, Россия: 344068, г. Ростов-на-Дону, ул. Фурмановская 100, тел. +79081764900, alald@inbox.ru

Литература:

1. Араблинский А.В., Чеченов М.Х. Возможности компьютерной томографии и компьютерной томографической ангиографии в диагностике выраженности жировой инфильтрации печени при неалкогольной жировой болезни печени. // Радиология-практика. 2009. 2. С.10-27.
2. Воробьев С.В., Кузьменко Н.А. Способ диагностики степени выраженности жирового гепатоза у больных сахарным диабетом. Патент РФ 2495626, опубл. 20.10.2013
3. Громов А.И., Рыбчинский С.С. Значение ультразвукового исследования в диагностике жирового гепатоза. // Клиническая медицина. 2009. 8. С.64-66
4. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности не-алкогольной жировой болезни печени в России. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. 4. С.32-38.
5. Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. 5. С.36-41.
6. Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В., Кузнецов М.Р. с соавт. Способ диагностики диффузного жирового гепатоза. Патент РФ 2204327, опубл. 20.03.2000
7. Сляднев С.А., Корой П.В. Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени. // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2013. 4. С.86-87.
8. Цуканов В.В., Амелъчугова О.С., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Пациент с НАЖБП: алгоритм диагностики и лечения // Фарматека. 2013. 18. С.102-104.
9. Gholam PM, Flanebaum L, Machan JT, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects. // Am J Gastroenterol. 2007. 102. P.399-408.
10. Torres D.M., Harrison S.A. Diagnosis and Therapy of Nonalcoholic Steatohepatitis. // Gastroenterology. 2008. 134. P.1682-1698.