



УКРАЇНА

(19) UA (11) 66744 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61B 8/00ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТОЗ

1

2

(21) u201109723

(22) 05.08.2011

(24) 10.01.2012

(46) 10.01.2012, Бюл.№ 1, 2012 р.

(72) БОДНАР ПЕТРО МИКОЛАЙОВИЧ, ДИННИК
ОЛЕГ БОРИСОВИЧ, МИХАЛЬЧИШИН ГАЛИНА
ПЕТРІВНА, КОБИЛЯК НАЗАРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

(57) Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит, що включає проведення ультразвукового дослідження в В-режимі, який відрізняється тим, що до та після лікування проводять еластографію хвилі зсуву і при зниженні жорсткості печінкової тканини, яка виражається в кілопаскалях (кПа), після проведеного курсу терапії, лікування оцінюють як ефективне.

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до терапії, ендокринології, гастроентерології і призначена для оцінки ефективності лікування хворих на неалкогольний стеатогепатоз.

Неалкогольна жирова хвороба печінки є неспецифічним, інтегральним і багатофакторним ураженням печінки при цукровому діабеті типу 2, ожирінні, інсулінорезистентності, метаболічному синдромі, дисліпідемії та атеросклерозі. Вона проявляється стадійно: стеатозом печінки, стеатогепатитом, фіброзом та стеатогенним цирозом. У хворих з ожирінням неалкогольна жирова хвороба печінки зустрічається у 30-100 %, діабеті типу 2 75 %, при гіперліпідемії 20-92 %, а також у 10-24 % здорових людей [1].

Короткостроковий прогноз при неалкогольній жировій хворобі печінки сприятливий. Довгостроковий прогноз залежить від гістологічних даних у момент дослідження. У 12-40 % хворих з простим стеатозом протягом 8-13 років розвивається неалкогольний стеатогепатоз з раннім фіброзом. Серед цих пацієнтів приблизно у 25 % протягом такого ж періоду часу розвиваються цироз печінки або печінкова декомпенсація (15 %), або прециротичні зміни (10 %) [2]. У 7 % хворих з компенсованим цирозом печінки внаслідок неалкогольної жирової хвороби печінки протягом 10 років розвивається гепатоцелюлярна карцинома, причому близько 50 % з них або потребують трансплантації печінки, або вмирають внаслідок печінкових ускладнень [3]. Ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми при цирозі внаслідок неалкогольної жирової хвороби печінки такий же як при алкогольному цирозі або цирозі внаслідок вірусного гепатиту С [4]. Цим мо-

жна частково пояснити дані, які недавно з'явилися про частоту асоціації гепатоцелюлярної карциноми з підвищеним індексом маси тіла або цукровим діабетом 2 типу [5].

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є спосіб діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки за допомогою ультразвукової еластографії печінки (УЕП) за допомогою апарату FibroScan (EchoSens, Франція) [6]. Печінка досліджується через міжреберні проміжки. Метод заснований на законі Гука, який визначає реакцію пружного матеріалу на стиснення. Датчик складається зі змонтованих по одній осі прийомного УЗ п'єзоелемента і генератора низькочастотних коливань. У ході дослідження використовується пульс-ехо ультразвукова методика, щоб відстежити поширення створюваних механічних коливань на підлеглу тканину органа та оцінити їх швидкість. Остання залежить від жорсткості тканини: чим більше жорсткість тканини, тим швидше поширюється хвиля. Таким чином визначається жорсткість тканини печінки, яка виражається в кілопаскалях (кПа).

Оскільки ділянка печінки, яка досліджується при ультразвуковій еластографії, являє собою циліндр розміром 1×4 см (приблизно 1/100 всієї паренхіми печінки), глибиною 25-65 мм від поверхні шкіри і обмежується краєм правої частки печінки, існує ризик отримати похибку вибірки. При вираженому абдомінальному ожирінні (індекс маси тіла більше 28 кг/м²) ймовірність технічної помилки ультразвукової еластографії збільшується в 9 разів [6].

Діагностична цінність цього методу при неал-

(19) UA (11) 66744 (13) U

когальному стеатогепатозі до кінця не визначена. На жорсткість печінки може впливати метаболічний синдром, навіть за відсутності біологічних маркерів неалкогольної жирової хвороби печінки. В недавньому дослідженні, де взяло участь 429 пацієнтів без патології печінки та нормальними рівнями печінкових ферментів спостерігалось підвищення печінкової жорсткості на еластограмах у пацієнтів з метаболічним синдромом ($n=59$) в порівнянні із контролем ($6,5 \pm 1,6$ проти $5,3 \pm 1,5$ кПа відповідно, $p < 0,0001$) [7].

Обмежена анатомічна зона печінки, що доступна для дослідження та відсутність візуальної навігації розповсюдження акустичного променя, що зондує печінку є суттєвими вадами способу ультразвукової еластографії печінки за допомогою апарату FibroScan.

Задача, яку вирішує корисна модель, що заявляється, полягає у створенні способу оцінки ефективності лікування хворих на неалкогольний стеатогепатоз, який би був точним, інформативним та дозволив отримати найбільш достовірні дані, які б сприяли адекватній оцінці результатів проведеного лікування.

Технічний результат, що досягається від вирішення задачі, на відміну від прототипу полягає у підвищенні точності оцінки ефективності лікування за рахунок проведення в реальному часі еластографії хвилі зсуву (ShearWave™ Elastography-SWE) під час рутинного ультразвукового дослідження в В-режимі – та можливості призначення в подальшому адекватної терапії хворим на неалкогольний стеатогепатоз.

За доступними літературними даними такий спосіб оцінки ефективності лікування хворих на неалкогольний стеатогепатоз не відомий.

Поставлена задача досягається тим, що у відомому способі, який включає проведення ультразвукового дослідження в В-режимі, згідно корисної моделі, до та після лікування проводять еластографію хвилі зсуву і при зниженні жорсткості печінкової тканини, яка виражається в кілопаскалях (кПа), після проведеного курсу терапії, лікування оцінюють як ефективне.

Спосіб, що заявляється, здійснюється наступним чином: До та через 1 міс. після проведеного курсу ентеросорбції, антиоксидантної та гепатопротекторної терапії у хворих проводилось ультразвукове дослідження В-методом з одночасною еластографією хвилі зсуву на апараті Ultima PA (фірма "Радмір" ДП АТ НДІРІ, Харків, Україна) контактно датчиком лінійного формату на частотах 7-10 МГц на глибині 10-30 мм. У сканерах ULTIMA фірми "Радмір" реалізують одновимірний режим візуалізації жорсткості тканини та оцінки модуля Юнга методом еластографії хвилі зсуву.

На екрані приладу "ULTIMA PA" у відповідності з кольоровою шкалою виводяться в зоні інтересу кольорові пікселі, які відображають жорсткість тканин в кПа (синє - м'яке, червоне - жорстке), а також цифрові значення жорсткості в межах контрольного об'єму (середня - mean, мінімальна - min., максимальна - max.).

Конкретні приклади виконання.

Приклад 1. Хворий К., 47 р. Перебував на ста-

ціонарному лікуванні з діагнозом: Цукровий діабет типу 2, середнього ступеня важкості, стан субкомпенсації. Діабетична периферична полінейропатія нижніх кінцівок. Діабетичний стеатогепатоз. На цукровий діабет хворіє 3 роки. Зріст 156 см, вага 124 кг. Пацієнт скаржиться на загальну слабкість, швидку втомлюваність, біль у правому підребер'ї, гіркота в роті, метеоризм. Об'єктивне обстеження - пальпаторно нижній край печінки виступає на 5 см з під реберної дуги. Індекс маси тіла 42 кг/м^2 .

Протокол УЗ-дослідження: печінка незначно збільшена за рахунок правої доли; ліва доля 70 мм, права 161 мм; контур чіткий, рівний, кут заокруглений. Паренхіма зерниста, виражено дифузно ущільнена, виражено підвищена ехогенність, згасання УЗ помірно підвищено. Внутрішньопечінкові жовчні протоки не розширені, одиничні ущільнені. ЕЗХ: ліва доля (16,6 і 11,6 кПа), права доля (15,9 і 11,6 кПа). Висновок: ехографічні ознаки дифузного жирового гепатозу, помірно вираженого ступеня.

Отримував лікування: метформін (сіофор) 1000 мг.х2 р / в день; ентеросорбенти: ентеросгель іст. л.х3 р / в день - 1 місяць; антиоксиданти: α -ліпоєва кислота (Берлітрон) 600 МО в/в крапельно - 2 неділі; гепатопротектори: тіотриазолін - 2,5 % розчин по 2,0 внутрішньом'язово з подальшим переходом на пероральне вживання по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 20 днів; холівер 2 тх3 р / в день - 1 місяць.

Протокол УЗ-дослідження: печінка незначно збільшена за рахунок правої доли; ліва доля 60 мм, права 156 мм; контур чіткий, рівний, кут заокруглений. Паренхіма зерниста, виражено дифузно ущільнена, виражена підвищена ехогенність, згасання УЗ помірно підвищено. Внутрішньопечінкові жовчні протоки не розширені, одиничні ущільнені. ЕЗХ: ліва доля (9,2 і 6,4 кПа), права доля (5,9 і 7,6 кПа). Висновок: ехографічні ознаки дифузного жирового гепатозу, легкого ступеня.

Проведені дослідження після етапу лікування показали достовірне зниження жорсткості печінкової тканини, які отримували курс ентеросорбції, антиоксидантної, гепатопротекторної терапії.

По запропонованому способу було обстежено 15 хворих на неалкогольний стеатогепатоз. Отримані результати виявили високу інформативність запропонованого способу в порівнянні зі способом-прототипом (табл. 1). Контрольну групу склали 10 здорових осіб, співставлюваних за віком та статтю. Діагноз та стадію неалкогольного стеатогепатозу встановлювали за допомогою клінічних ознак (гепатомегалія, біль у правому підребер'ї, гіркота в роті, метеоризм, астеничний синдром), ультразвукового дослідження (дистальне загасання ехосигналу, дифузна гіперехогенність печінки ("яскрава (світла) печінка"), збільшення ехогенності паренхіми печінки у порівнянні з нирками, нечіткість судинного малюнка) та лабораторних показників (підвищення АЛТ, АСТ не більше ніж вдвічі, індекс АСТ/АЛТ не більше 2, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, гіпергілікемія, незначне підвищення лужної фосфатази). Еластографія хвилі зсуву проводилась двічі: до лікування та через 1 місяць постійної терапії.

Статистична обробка отриманих результатів

виконана на персональному комп'ютері з використанням пакету прикладних програм Microsoft XP

"Excel". Зміни рівня показників жорсткості печінкової тканини в динаміці лікування наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Зміна жорсткості печінкової тканини в динаміці лікування (M±m)

	Хворі на неалкогольний стеатогепатоз		Контрольна група (n=10)
	До лікування (n=15)	Після лікування (n=15)	
Ліва доля печінки	11,25±4,09*	6,18±2,14**	4,42±1,97
Права доля печінки	13,21±3,85*	7,16±1,33**	5,31±0,82

Примітки: * - достовірність різниці показників порівняно з контрольною групою (p<0,01)

** - достовірність різниці показників до та після лікування (p<0,01)

Перевагою запропонованого способу є те, що еластографія хвилі зсуву провадиться сумісно з рутинним УЗ-дослідженням В-методом у реальному масштабі часу, що дозволяє виконувати візуальну навігацію зони інтересу еластографії будь-яких сегментів печінки. Еластографія хвилі зсуву як фізичний принцип не потребує додаткового акустичного чи вібраційного впливу на досліджувані тканини. Спосіб надає інформацію з зони інтересу як у якісному вигляді (одномірне кольорове картування за каліброваною шкалою), так і кількісному вигляді (значення жорсткості тканин у кПа каліброваної шкали).

Джерела інформації:

1. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // N. Engl. J. Med. - 2002. - Vol. 346. - P. 1221-1231.
2. Ekstedt M., Franzen L.E., Mathiesen U.L., Thorelius L., Holmqvist M, Bodemar G., et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology 2006; 44:865-873.
3. Day C.P. Natural history of NAFLD: remarkably

benign in the absence of cirrhosis. Gastroenterology 2005;129:375-378.

4. Sanyal A.J., Banas C, Sargeant C, Luketic V.A., Sterling R.K., Stravitz R.T., et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. Hepatology 2006; 43:682-689.

5. Nair S., Mason A., Eason J., Loss G., Perillo R. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? Hepatology 2002; 36:150-155.

6. Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M., et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound Med Biol 2003; 29:1705-1713.

7. Roulot D., Czernichow S., Le Clesiau H., Costes J.L., Vergnaud A.C., Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. J Hepatol. 2008 Apr; 48(4):606-13. Epub 2008 Jan 3.