

О.Г. Коновалова, С.Л. Лобанов, Е.В. Размахнин, Ю.С. Ханина, О.Ю. Житкова

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ БОЛЬНЫХ С ТОКСИЧЕСКИМИ И ЦИРРОТИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (Чита)
ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1» (Чита)

Хронические заболевания печени представляют серьезную проблему в здравоохранении. В связи с растущей алкоголизацией населения, распространением наркомании, больных с парентеральными вирусами гепатита (В, С, D) создаются условия для значительного увеличения количества больных с циррозом печени.

Целью нашего исследования явилось определение наиболее оптимальных методов диагностики больных с токсическими и цирротическими поражениями печени. Объектом исследования послужили 67 пациентов ГБУЗ «ГКБ № 1» за период 2007–2011 гг. с диагнозом: цирроз печени. Всем пациентам выполнялась диагностическая лапароскопия с термометрией печени, а также проводился биохимический анализ крови с определением уровня цитокинов, альбуминов и гамма-глобулинов с последующим клинико-морфологическим и статистическим анализом полученных результатов. Выявлено, что комплексное применение инструментальных и лабораторных методов позволяет с высокой точностью диагностировать цирроз печени еще на ранней стадии его прогрессирования.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, вирусные гепатиты, алкогольная интоксикация, цирроз печени, диагностическая лапароскопия, термометрия, «холодный» очаг, электротермометр

OPTIMIZATION OF METHODS FOR DIAGNOSTICS OF PATIENTS WITH TOXIC AND CIRRHOTIC LIVER LESIONS

O.G. Konovalova, S.L. Lobanov, E.V. Razmakhnin, Yu.S. Khanina, O.Yu. Zhitkova

*Chita State Medical Academy, Chita
Municipal Clinical Hospital N 1, Chita*

Chronic liver disease is a serious problem for public health service. As a result of increasing alcoholization of population, drug addiction, number of patients with parenteral hepatitis (B, C, D) the conditions for significant increase of number of patients with hepatocirrhosis appear.

The aim of our study was to determine the most optimal methods of diagnostics of patients with toxic and cirrhotic lesions of liver. The object of the research was 67 patients treated in Irkutsk Municipal Clinical Hospital N 1 during 2007–2011 years with liver cirrhosis. All the patients had diagnostic laparoscopy with determination of the level of cytokines, albumins and gamma-globulins with further clinicomorphological and statistical analysis of the results. It was revealed that complex use of instrumental and laboratory methods allows to diagnose liver cirrhosis at the early stage of its progress very precisely.

Key words: chronic liver diseases, viral hepatitis, alcohol intoxication, liver cirrhosis, diagnostic laparoscopy, thermometry, «cold» center, electrothermometer

Хронические заболевания печени достаточно широко распространены и представляют серьезную проблему в здравоохранении. К основным этиологическим факторам данной патологии относят инфицирование гепатотропными вирусами, токсическое воздействие алкоголя и лекарственных препаратов. Исходом хронической интоксикации алкоголем, вирусных гепатитов является развитие цирроза печени [3]. Цирроз печени рассматривается как диффузный патологический процесс, протекающий с разрастанием соединительной ткани (фиброзом) и образованием структурно-аномальных регенераторных узлов [5]. Под микроскопом отмечается нарушение обычного строения органа. Фиброзные септальные прослойки разделяют паренхиму и портальные тракты таким образом, что терминальные венулы смещены со своих обычных мест. Окружая узелки-регенераты, прослойки формируют связи между смежными портальными трактами, между терминальными венулами и портальными трактами или между соседними терминальными венулами.

Внутри узелков гепатоциты подвергаются очаговой гипертрофии и гиперплазии. Эти процессы могут сопровождаться сдавлением и атрофией отдельных соседних печеночных клеток. Поэтому в одних частях узелка клетки увеличены, а в других имеют гораздо меньшие размеры. Некоторые узелки могут быть частично разделены неравномерными фиброзными перегородками, внедряющимися в них со стороны кольцевидных (септальных) фиброзных прослоек. Мелкие группы гепатоцитов бывают захвачены фиброзными тяжами и прослойками. Встречается увеличение числа мелких дуктуальных элементов, что отражает пролиферацию в желчных протоках. Холестазы, как правило, не выражены (исключение составляет билиарный цирроз), хотя и могут развиваться в терминальные стадии болезни при печеночной недостаточности. В фиброзных прослойках и портальных трактах определяют инфильтраты из лимфоцитов и реже плазматических клеток. Наблюдают жировую дистрофию гепатоцитов, особенно в краевых зонах узелков. Этот признак, сочетающийся с выражен-

ной лимфоцитарной инфильтрацией, указывает на прогрессирующий характер цирроза [2].

Клинические проявления цирроза печени достаточно разнообразны и в основном определяются особенностями этиологических факторов, степенью активности процесса, функциональными изменениями печени, а также развитием портальной гипертензии. Все это приводит к тому, что у многих больных заболевание диагностируют лишь при развитии осложнений или выраженных обострений болезни в терминальной стадии [6]. Таким образом, возникает необходимость оптимизации методов диагностики больных с вирусными и цирротическими поражениями печени. Целью нашего исследования явилось определение наиболее оптимальных методов диагностики вирусных и цирротических поражений печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования были проведены в трех группах за период с 2007 по 2011 гг. В первой группе ($n = 35$) не было визуальных и клинико-лабораторных изменений со стороны печени. Доля женщин составила 58,5 %, мужчин — 41,5 %, возраст колебался от 32 до 68 лет. Во вторую группу были включены 37 пациентов с признаками гепатитов различной этиологии, в третью группу вошли 30 пациентов с диагнозом: цирроз печени, в возрасте от 36 до 72 лет, из них мужчин было 64,3 %, женщин — 35,7 %. Средний возраст больных составил $52,4 \pm 15,6$ года. Всем больным с целью верификации диагноза проводилась диагностическая лапароскопия в сочетании с термометрией поверхности печени на аппаратуре с инструментарием фирм «Auto Suture» (США), «Karl Storz» (Германия), «Эндомедиа» (Казань), определялся уровень цитокинов, а также биохимический анализ крови с определением уровня билирубина, активности ферментов (трансаминаз и щелочной фосфатазы), гамма-глутаматтранспептидазы (ГГТП), концентрации альбуминов, гамма-глобулинов. Дополнительно всем пациентам определялся уровень цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО α , ИЛ-4, ИФ α , ИФ γ) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск). Анализ полученных данных проведен с помощью методов вариационной статистики с определением различий по критерию Стьюдента и Уайта. Диагностическую лапароскопию проводили по стандартной методике [1]. Для термометрии использовали изготовленный совместно с лабораторией Забайкальского института транспорта электротермометр. После введения троакаров проводили контактную термометрию поверхности правой доли печени. Интервал времени, необходимый для нагревания прибора, зависел от температуры окружающей среды, при использовании его в условиях стабильного температурного режима (операционной) не превышал 60 секунд. Для объективизации полученных данных мы сопоставляли температуру поверхности печени с температурой в области печеночно-двенадцатиперстной связки

(ПДС) и подмышечной впадины (ПВ). В норме температура печени составила $37,3 \pm 0,29$ °C. Температура ПДС — $37,61 \pm 0,41$ °C, температура ПВ — $36,68 \pm 0,25$ °C. Во время проведения лапароскопического вмешательства, помимо измерения температуры поверхности печени, проводилась прицельная биопсия наиболее «проблемных» зон печени с последующим гистологическим анализом биоптатов [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За период с 2007 по 2011 гг. в ГБУЗ «ГКБ № 1» было проведено 1557 лечебно-диагностических лапароскопических вмешательств по различным показаниям. Визуальные изменения печени обнаружены у 241 пациента (15,5 %). В основном имелись признаки органического поражения печени (гепатиты, жировая деструкция, циррозы). В данной группе исследования проведены у 30 пациентов с лапароскопическими признаками цирроза печени и у 37 — с визуальной картиной алкогольного гепатита. Проведенная диагностическая лапароскопия в сочетании с термометрией позволила визуально оценить состояние ткани печени и измерить температуру на ее поверхности. В норме температура печени составила $37,3 \pm 0,29$ °C, однако при циррозе отмечается снижение температуры до $35,67 \pm 0,31$ °C, что, вероятно, связано со значительной перестройкой ткани печени, в результате которой нарушаются соотношения паренхимы и стромы в пользу последней. Наряду с этим, отмечается существенное изменение микроциркуляции, что приводит к заметному снижению температуры ткани печени.

Морфологическая картина печени при диагностической лапароскопии выглядела следующим образом: в 56 % случаев печень была увеличена в размере, поверхность ее была неоднородная, бугристая за счет узлов до 1 см в диаметре, край печени закруглен. При микроскопическом исследовании биоптатов печени в 63 % случаев были выделены монобулярные узелки в пределах одной печеночной доли, в них отсутствовали портальные тракты и центральные вены. Узелки были окружены тонкими тяжами соединительной ткани, отмечалась жировая дистрофия гепатоцитов, наличие в них гигантских митохондрий, образование алкогольного гиалина (тельца Маллори), центральный и перигепатоцеллюлярный фиброз, что свидетельствует об алкогольной этиологии цирроза; некроз гепатоцитов, а также лимфоидно-клеточная инфильтрация паренхимы и соединительнотканых септ указывает на активный цирротический процесс [3].

При воспалении в термогенезе большую роль играют цитокины, обладающие пирогенным действием, к ним относятся ИЛ-1, ФНО α , интерфероны. Существует прямая средняя корреляционная связь между температурой печени, при токсических гематитах и уровнем ИЛ-1 β ($r = 0,49$; $p < 0,05$), а также ФНО α ($r = 0,58$; $p < 0,05$). При анализе полученных данных обнаружено значительное

увеличение ИЛ-1 β — в 7 раз ($p < 0,001$), ИЛ-8 — в 6,5 раз ($p < 0,001$), ФНО α — в 11 раз ($p < 0,001$), ИЛ-4 — в 3,5 раза ($p < 0,001$), ИФ α — в 4 раза ($p < 0,001$) и ИФ γ — в 4,5 раза ($p < 0,001$). Такая динамика цитокинов свидетельствует в пользу острого воспалительного процесса в печени. Примерно такая же закономерность прослеживается и у лиц с циррозами печени: ИЛ-1 β — в 5 раз ($p < 0,001$), ИЛ-8 — в 3 раза ($p < 0,001$), ФНО α — в 6,5 раза ($p < 0,001$), ИЛ-4 — в 3 раза ($p < 0,001$) и ИФ α — в 3,5 раза ($p < 0,001$). Однако в отличие от больных с острыми воспалительными изменениями печени нарастание изучаемых показателей происходит в меньшей степени, возможно, с хронизацией процесса, количество цитокинов уменьшается (табл. 1).

Известно, что печень играет важную роль в процессах детоксикации и клиренса эндогенных и экзогенных факторов. В результате поражения печени происходит изменение этих показателей, что находит подтверждение в тестах оценки функций печени. По результатам биохимических показателей, в нашей работе у больных с циррозом печени концентрация билирубина в сыворотке крови была повышена в 2 раза, что указывает на блокаду билиарного тракта, в клинике у больных развивается желтуха. Также больным с подозрени-

ем на цирроз печени определяли активность двух трансаминаз — аланин-транспептидазы (АЛТ) и аспартат-транспептидазы (АСТ), — которые являются чувствительными, неспецифическими показателями острого поражения гепатоцитов. АЛТ является специфичным индикатором поражения печени, в свою очередь, АСТ более чувствительна, так как содержится в печени в большем количестве. Уровень ферментов АЛТ, АСТ и ГГТП по результатам нашего исследования был повышен в 4, 7, 5 и 2 раза соответственно, что свидетельствует об остром поражении гепатоцитов, а повышение активности ГГТП — микросмального фермента, указывает на холестаз и является показателем печеночной недостаточности (табл. 2).

Уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови был повышен в 2 раза ($p < 0,001$), что является результатом увеличенного синтеза фермента клетками, расположенными в желчных канальцах, в основном в ответ на холестаз.

Определение уровня альбуминов в сыворотке крови — основного белка, синтезируемого печенью, — является важным показателем функциональной активности печени. По результатам нашего исследования было выявлено снижение уровня альбуминов и повышение концентрации гамма-глобулинов, что

Таблица 1
Уровень цитокинов (пкг/мл) у больных с токсическими гепатитами и циррозами печени по сравнению с группой клинического сравнения

Показатели	Группа клинического сравнения (n = 35)	Группа больных с токсическими гепатитами (n = 37)	Группа больных с циррозом печени (n = 30)
ИЛ-1 β	34,0 $\pm$ 2,5	248,6 $\pm$ 10,2 ($p_1 < 0,001$)	181,0 $\pm$ 15,1 ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$)
ИЛ-8	42,5 $\pm$ 1,7	271,9 $\pm$ 21,2 ($p_1 < 0,001$)	135 $\pm$ 5,8 ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$)
ФНО α	35,3 $\pm$ 3,2	381,9 $\pm$ 13,0 ($p_1 < 0,001$)	230,0 $\pm$ 20,5 ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$)
ИЛ-4	50,8 $\pm$ 4,7	174,8 $\pm$ 12,5 ($p_1 < 0,001$)	166,0 $\pm$ 12,5 ($p_1 < 0,001$)
ИФ α	30,6 $\pm$ 4,3	132,7 $\pm$ 15,3 ($p_1 < 0,001$)	112,0 $\pm$ 17,1 ($p_1 < 0,001$)
ИФ γ	33,7 $\pm$ 3,2	156,5 $\pm$ 36,0 ($p_1 < 0,001$)	65,0 $\pm$ 25,4 ($p_2 < 0,05$)

Примечание: p_1 — уровень значимости достоверных различий количества цитокинов между больными с токсическими гепатитами и группой клинического сравнения; p_2 — уровень значимости достоверных различий количества цитокинов между больными с циррозом печени и токсическими гепатитами соответственно.

Таблица 2
Биохимические показатели в норме и у пациентов с токсическими и цирротическими поражениями печени

Показатели	Группа клинического сравнения (n = 35)	Группа больных с токсическими гепатитами и циррозом печени (n = 67)
Альбумины, г/л	45,0 $\pm$ 4,9	30,3 $\pm$ 6,4 ($p < 0,05$)
Гамма-глобулины, г/л	24,1 $\pm$ 3,7	60,0 $\pm$ 5,8 ($p < 0,05$)
АЛТ	20,1 $\pm$ 4,8	75,8 $\pm$ 56,6 ($p < 0,05$)
АСТ	18,6 $\pm$ 5,1	140,0 $\pm$ 92,5 ($p < 0,05$)
Щелочная фосфатаза	100,1 $\pm$ 7,5	200,0 $\pm$ 3,2 ($p < 0,05$)
ГГТП	100,0 $\pm$ 1,8	200,2 $\pm$ 4,2 ($p < 0,05$)
Билирубин	18,4 $\pm$ 1,3	33,2 $\pm$ 2,1 ($p < 0,05$)

Примечание: p — уровень значимости достоверных различий биохимических показателей у больных с токсическими гепатитами и циррозом печени по сравнению с группой клинического сравнения.

указывает на снижение синтетической активности печени и развитие цирротического процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о диагностическом значении комплексного применения лапароскопии в сочетании с контактной термометрией печени, что позволяет не только визуально оценить поверхность печени, но и на ранней стадии прогрессирования заболевания при отсутствии морфологических изменений поверхности печени выявить снижение температуры печени, что указывает на цирротический процесс. Лапароскопия, усиленная возможностями биопсии, позволяет получить необходимое количество ткани печени для детальной оценки морфологического субстрата болезни. Комплексное применение инструментальных и лабораторных методов позволяет с высокой точностью выставить диагноз цирроз печени еще на ранней стадии его прогрессирования, что дает возможность врачу определиться с верной тактикой лечения, замедлить прогрессирование заболевания и тем самым продлить жизнь больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Казанцева. — М.: Миклош, 2007 — 602 с.
2. Диагностика синдрома механической желтухи / Ю.А. Шевченко, П.С. Ветшев, Ю.М. Стойко [и др.] // Вестн. Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. — 2008. — Т. 3, № 2. — С. 3—7.
3. Паршиков В.В. Практическая хирургия [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://surgeon.myl.ru/publ/1-1-0-30> (27 мая 2010).
4. Сочетанные эндовидеохирургические вмешательства в абдоминальной хирургии / О.Э. Луцевич, Э.А. Галлямов, К.С. Преснов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. — 2006. — № 2. — С. 78.
5. Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени / А.Г. Рахманова, А.А. Яковлев, Е.Н. Виноградова [и др.]. — СПб.: СпецЛит, 2006. — 98 с.
6. Mechanisms of hepatotoxicity / H. Jaeschke, G.J. Gores, A.I. Cederbaum, J.A. Hinson // Toxicol. Sci. — 2002. — Vol. 65, N 2. — P. 166—176.

Сведения об авторах

Коновалова Ольга Геннадьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (672090, г. Чита, ул. Горького 39а; тел.: + 8 (3022) 35-43-24, факс: 8 (3022) 32-30-58; e-mail: pochta@medacadem.chita.ru)

Лобанов Сергей Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ

Размахнин Евгений Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ

Ханина Юлия Сергеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ

Житкова Ольга Юрьевна — врач-лаборант ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1»