



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 60492

(13) A

(51) 7 A61B10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НА РАННІХ СТАДІЯХ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ

1

2

(21) 2002108194

(22) 16 10 2002

(24) 15 10 2003

(46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р.

(72) Вірстюк Наталя Григорівна

(73) Вірстюк Наталя Григорівна

(57) Спосіб діагностики гепатоцелюлярної недостатності на ранніх стадіях цирозу печінки, який

включає визначення активності холінестерази, вмісту в крові фібриногену, проконвертину, проакцелерину, загального білка, альбумінів, глобулінів з оцінкою альбуміно/глобулінового показника, протромбінового індексу, який відрізняється тим, що додатково визначають вміст в крові розчинних рецепторів до інтерлейкіну-2

Винахід відноситься до медицини, зокрема до розділу гепатології, а саме до способу діагностики гепатоцелюлярної недостатності на ранніх стадіях цирозу печінки (ЦП).

Відомо, що проблема хронічних запальних захворювань печінки на теперішній час є однією з найбільш важливих в сучасній гастроентерології, має загальномедичне і соціальне значення [2, 11, 19, 20, 31]. Спектр цих захворювань печінки дуже широкий - це різні варіанти хронічних гепатитів (ХГ) і, в кінцевому рахунку, нерідко ЦП. В цілому по Україні за 5 років захворюваність на ЦП зросла на 76,6%, поширеність ЦП - на 59,6% [7, 18].

Відомо, що розвиток ЦП супроводжується гепатоцелюлярною недостатністю, яку важливо діагностувати на ранніх стадіях [3, 8, 9, 24]. Скарги, що відображають цей синдром, нечисленні. Біохімічно гепатоцелюлярна недостатність проявляється зниженням рівня в крові тих речовин, що синтезуються печінкою - протромбіну, фібриногену, проконвертину, проакцелерину, загального білка за рахунок переважного зменшення вмісту альбумінів, що супроводжується збільшенням вмісту гамаглобулінів, і зниженням альбуміно-глобулінового коефіцієнта, зменшенням вмісту в крові холестерину, інкреторних ферментів, головним представником яких є холінестераза [2, 3, 8].

Відомо, що зменшення синтезуючої функції печінки поєднується із зниженням її детоксикаційної функції. Зниження детоксикаційної функції печінки можна діагностувати за патологічними результатами бромсульфаленової проби. Проте відомо, що показники бромсульфаленової проби більш істотно змінюються при пперазотемії, тоді ж приєднується жовтяниця із-за недостатності печінки метаболізувати білірубін, що характерно для

більш пізніх стадій ЦП [8].

Прототипом діагностики гепатоцелюлярної недостатності на ранніх стадіях ЦП є спосіб, описаний Н.Б. Губергіц [8]. Спільними з ознаками рішення, що заявляється, є діагностика гепатоцелюлярної недостатності на ранніх стадіях ЦП за активністю холінестерази, вмістом в крові фібриногену, проконвертину, проакцелерину, загального білка, альбумінів, глобулінів з оцінкою альбуміно/глобулінового показника, протромбінового індексу.

Недоліками вказаного способу діагностики гепатоцелюлярної недостатності на ранніх стадіях ЦП є недостатня оцінка детоксикаційної функції печінки.

Відомо, що вираженість імунної відповіді в багатьох випадках визначає перебіг ХГ [10, 16, 25]. Розчинний рецептор до інтерлейкіну-2 (SIL-2R) має важливе значення в реалізації імунної відповіді. Його повноцінна експресія на клітинній поверхні починається після стимуляції імункомпетентних клітин [4, 6, 29]. В дослідженнях останніх років виявлено збільшення продукції SIL-2R при хронічних гепатитах, вказується на можливість прогнозувати за його рівнем в крові ефективність інтерферонотерапії [28, 30, 32, 33]. Відомо, що елімінація SIL-2R відбувається з участю печінки [27], яка порушується з розвитком її функціональної недостатності. Проте рівень SIL-2R в крові не враховується при діагностиці гепатоцелюлярної недостатності на ранніх стадіях ЦП.

Суть винаходу пропонується всім хворим на ХГ і ЦП поряд з визначенням активності холінестерази, вмісту в крові фібриногену, проконвертину, проакцелерину, загального білка, альбумінів, глобулінів з оцінкою альбуміно/глобулінового показ-

(13) A

(11) 60492

(19) UA

ника, протромбінового індексу додатково визначати вміст в крові розчинних рецепторів до інтерлейкіну-2 з метою оцінки дезінтоксикаційної функції печінки і виявлення гепатоцелюлярної недостатності на ранніх стадіях ЦП

В основу винаходу поставлено задачу підвищення якості діагностики гепатоцелюлярної недостатності на ранніх стадіях ЦП на основі паралельної оцінки білоксинтезуючої і дезінтоксикаційної функції печінки для вибору раціональної терапії і попередження прогресування захворювання

Об'єкт і методи дослідження

Під спостереженням було 455 пацієнтів, серед яких 375 (82,4%) хворих на хронічні гепатити і 80 (17,6%) - на ЦП А і В стадій за Чайлд-Пью

Всі хворі були розділені на 4 основних групи. Група ХВГ включала 223 (49,0%) хворих, АХП - 88 (19,3%), аутоімунних захворювань печінки - 60 (13,2%), ХТГ - 84 (18,5%) хворих. Серед хворих на ХВГ було 134 (60,1%) випадки HBV-етиології (122 - ХГВ, 12 - ЦП) та 89 (39,9%) - HCV-етиології (67 - ХГС, 22 - ЦП). Серед хворих на АХП було 12 (13,6%) хворих на стеатоз печінки, 40 (45,5%) - на алкогольний гепатит (АГ) та 36 (40,9%) - на ЦП. Серед хворих на ХТГ у 28 (33,3%) випадках захворювання було пов'язане з тривалим контактом з хімічними чинниками, в 10 (35,7%) з них діагностовано ЦП, та у 56 (66,7%) - із вживанням медикаментів, зокрема, в 27 (48,2%) - нестероїдних протизапальних засобів, у 29 (51,8%) - сульфаниламідних. Хворі на ХТГ виділені в одну групу в зв'язку з однотипністю уражень печінки, а саме - розвиток внутрішньопечінкового холестазу. Серед хворих на аутоімунні захворювання печінки було 42 (70,0%) на АІГ та 18 (30,0%) - на ПБЦ. Контрольну групу склали 20 практично здорових донорів.

Серед обстежених було 293 (64,4%) чоловіків і 162 (35,6%) жінки. Вік обстежених хворих коливався від 20 до 74 років, середній вік - $(45,6 \pm 7,7)$ роки. При цьому, хворих молодого віку було 77 (16,9%), зрілого - 125 (27,5%), середнього - 163 (35,8%), похилого - 90 (19,8%). Тривалість захворювання складала в середньому $(5,4 \pm 2,7)$ років.

Дослідження проводили за розробленою програмою з ретельною оцінкою загальноклінічних, лабораторних показників, результатів інструментальних методів обстеження. В діагностиці хронічних захворювань печінки використовували класифікацію Міжнародної робочої групи і Всесвітнього конгресу гастроентерологів (Лос-Анжелес, 1994) та МКБ-10. Діагноз встановлювали на основі клінічних, ультразвукових (УЗД), біохімічних, імунологічних та гістологічних досліджень [3, 12, 13, 15, 17, 24].

Критеріями включення хворих в групи спостереження були тривалість захворювання печінки більше 18 місяців, наявність клініко-лабораторних та ультразвукових доказів ураження печінки, виявлення серологічних маркерів гепатиту В і С, алкогольного, аутоімунного, токсичного генезу захворювання.

Показниками ЦП був розвиток синдрому портальної гіпертензії, гепато-лієнального синдрому, гепатоцелюлярної недостатності, енцефалопатії і гістологічні дані про перебудову архітектури печінки з утворенням несправжніх часточок згідно

критеріїв ЦП [7, 8, 9, 24, 26].

Критеріями виключення пацієнтів з дослідження були хронічний вірусний мікст-гепатит, вживання наркотиків, HDV-інфекція, ВІЛ-інфекція, гострі алкогольні гепатити, радіаційні гепатити, ГЦК, жовчокам'яна хвороба, метаболічні захворювання печінки - гемохроматоз, хвороба Вільсона.

Критеріями диференціації ЦП від гепатоцелюлярної карциноми були результати комп'ютерної томографії та збільшення вмісту α -фетопroteinу в крові на фоні збільшення щільності печінки, схуднення, розвитку асцити та жовтяниці [24].

Проводили визначення вмісту в крові загального та прямого білірубину, активності АсАТ, АлАТ, загального холестерину, бета-ліпопротеїдів, сечовини, креатиніну, загального білка та його фракцій, тимолової проби, показників коагулограми за стандартними методиками досліджень [14]. За методом біхроматичної спектрофотометрії на апараті STAT-FAX 1904 Plus (Нім.) проводили визначення активності ферментів ЛДГ, ЛФ, ГГТП, холінестерази, вмісту в крові загального холестерину, тригліцеридів, фосфоліпідів з використанням стандартних наборів.

Вираженість синдрому цитолізу печінкових клітин оцінювали за активністю трансаміназ АлАТ, АсАТ з визначенням коефіцієнта Де Рітиса (АсАТ/АлАТ), ЛДГ, ГГТП, вмістом білірубину в крові, синтетичну функцію печінки - за вмістом білка, зокрема альбуміну, протромбіну, фібриногену, активністю холінестерази. Про вираженість мезенхімально-запального синдрому судили за тимоловою пробою, альбуміно-глобуліновим (А/Г) показником, вмістом γ -глобулінів, імуноглобулінів (Ig) А, М, G в крові [3]. Розвиток синдрому метаболічної інтоксикації оцінювали за вмістом в сироватці крові середньомолекулярних пептидів (СМП) згідно рекомендацій Л.Л. Громашевської [5]. Вивчали вміст пептидних (СМП₂₅₄) та нуклеотидних (СМП₂₈₀) залишків в сироватці крові з наступним розрахунком нуклеотидно-пептидного індексу $\text{СМП}_{280}/\text{СМП}_{254}$. Рівень СМП визначали за допомогою спектрофотометра за методом Н.І. Габріелян.

Маркери вірусів HBsAg, HBeAg, antiHBsAg, antiHBeAg, antiHBcAg IgM, antiHCV і antiEЮУ визначали в сироватці крові за допомогою комерційних наборів Diagnosticum Pasteur (Франція) на апараті фірми Sanofi імуноферментним методом (ELISA), HBV-ДНК та HCV-РНК - методом полімеразної ланцюгової реакції згідно алгоритму діагностики вірусних гепатитів [1].

Вміст SIL-2R в крові визначали у 119 хворих імуноферментним методом (ELISA) за допомогою комерційних наборів Immunotech (Франція) за методикою фірми-виробника. Поріг чутливості для SIL-2R складав 5пМ/мл.

Для гістологічного дослідження тканину печінки отримували шляхом пункційної біопсії. Фарбування проводили гематоксиліном і еозинном, за Ван-Гізоном та за Маллорі. Крім оглядового гістологічного дослідження тканини печінки визначали індекс гістологічної активності (ІГА) за R.G. Knodell і ступінь фіброзу за V.J. Desmet [13, 17, 22, 23, 26].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на IBM PC Pentium-200 з використанням стандартного пакету програм "Statistica 5.1".

for Windows" ("Stat Soft", США) [21]

Результати дослідження

Результати вивчення вмісту SIL-2R в крові обстежених хворих дозволили виявити його підвищення у 87(73,1%) з 119 випадків. Серед хворих на ХГ найвищий рівень SIL-2R відзначався у хворих на аутоімунний та ХГВ у фазу реплікації (Фіг.)

(Фіг.) Рівень розчинних рецепторів до інтерлейкіну 2 в крові хворих на хронічні гепатити різної етіології

Примітки 1 - контроль, 2 - ХГВ у фазу реплікації, 3 - ХГВ у фазу інтеграції, 4-ХГС, 5 - алкогольний ХГ, 6 - токсичний ХГ, 7 - аутоімунний ХГ, * - достовірність відмінності від контролю, $p < 0,05$

У хворих на ХГВ у фазу реплікації вміст SIL-2R в крові складав $(134,75 \pm 4,55)$ пМ/мл і перевищував такий $(61,03 \pm 3,47)$ пМ/мл ($p < 0,05$) при ХГВ у фазу інтеграції, $(72,03 \pm 6,18)$ пМ/мл ($p < 0,05$) - при ХГС і $(17,54 \pm 1,25)$ пМ/мл ($p < 0,05$) - в контролі. У хворих на аутоімунний ХГ виявлено значне збільшення вмісту SIL-2R в крові - до $(156,25 \pm 7,97)$ пМ/мл, який перевищував такий в інших групах хворих ($p < 0,05$). Такі результати вказують, на наш погляд, на пер-

активацію імунної системи при ХГ вірусної і аутоімунної етіології

У хворих на алкогольну хворобу вміст SIL-2R в крові складав $(74,37 \pm 6,16)$ пМ/мл порівняно з $(17,54 \pm 1,25)$ пМ/мл ($p < 0,05$) в контролі. Він не змінювався при стеатозі - $(20,64 \pm 1,52)$ пМ/мл ($p > 0,05$), зростав при алкогольному ХГ до $(77,31 \pm 5,49)$ пМ/мл ($p < 0,05$), при алкогольному ЦП - до $(114,25 \pm 8,22)$ пМ/мл ($p < 0,05$). При токсичному ХГ вміст SIL-2R $(54,55 \pm 4,15)$ пМ/мл в крові достовірно перевищував ($p < 0,05$) такий в контролі ($P < 0,05$)

Збільшення вмісту SIL-2R в крові хворих на ХГ супроводжувалось розвитком цитолітичного і мезенхімально-запального синдромів. Це підтверджували виявлені кореляційні зв'язки між вмістом SIL-2R та активністю АЛАТ і вмістом у-глобулінів ($r = +0,61$, $+0,51$ відповідно, $p < 0,05$)

У хворих із сформованим ЦП активність захворювання за клінічними і біохімічними показниками була нижчою, як при ХГ вірусної етіології (табл 1, 2, 3, 4), так і при ХГ алкогольної етіології (табл 5, 6)

Таблиця 1

Порівняльна характеристика клінічних проявів хронічних вірусних гепатитів

Клінічні прояви	ХГВ, фаза реплікації, n=57		ХГВ, фаза інтеграції, n=65		ХГС, n=67	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Астено-вегетативний синдром	40	70,2	30	46,2	49	73,1
Загальна слабкість	43	75,4	38	58,5	56	83,6
Зниження апетиту	19	33,3	24	36,9	45	67,2
Важкість в правому підребер'ї	44	77,2	31	47,7	39	58,2
Больовий синдром	51	89,5	18	27,7	33	49,3
Диспептичний синдром	41	71,9	22	33,8	32	47,8
Нудота	14	24,6	6	9,2	8	11,9
Блювота	6	10,5	-	-	2	3,0
Метеоризм	26	45,6	20	30,8	21	31,3
Закрепи, проноси	12	21,1	9	13,8	9	13,4
Свербіж шкіри	5	8,7	-	-	5	7,5
Жовтяниця	19	33,3	7	10,8	22	32,8
Судинні зірочки	6	10,5	-	-	9	13,4
Гепатомегалія	57	100,0	61	93,8	66	98,5
Спленомегалія	4	7,0	-	-	8	11,9
Субфебрилітет	11	19,3	-	-	4	6,0
Схуднення	12	21,1	5	7,7	19	28,4

Таблиця 2

Характеристика клінічних проявів цирозу печінки вірусної етіології

Клінічні прояви	ЦП HBV-етіології, n=12		ЦП HCV- етіології, n=22		Достовірність відмінності
	Абс	%	Абс	%	
Астено-вегетативний синдром	10	83,3	19	86,4	$p > 0,05$
Загальна слабкість	12	100,0	22	100,0	$p > 0,05$
Зниження апетиту	9	75,0	18	81,8	$p > 0,05$
Важкість в правому підребер'ї	11	91,7	21	95,5	$p > 0,05$
Больовий синдром	8	66,7	15	68,2	$p > 0,05$
Диспептичний синдром	10	83,3	18	81,8	$p > 0,05$
Жовтяниця	9	75,0	17	77,3	$p > 0,05$
Судинні зірочки	11	91,7	20	90,9	$p > 0,05$
Гепатомегалія	12	100,0	22	100,0	$p > 0,05$
Спленомегалія	10	83,3	21	95,5	$p > 0,05$
Розширення вен стравоходу	12	100,0	22	100,0	$p > 0,05$
Розширення геморoidalних вен	12	100,0	22	100,0	$p > 0,05$
Субфебрилітет	1	8,3	2	9,1	$p > 0,05$
Схуднення	9	75,0	17	77,3	$p > 0,05$

Таблиця 3

Характеристика цитолітичного синдрому у хворих на хронічні вірусні гепатити (M±m)

Показники	Контроль, n=20	ХГВ, n=122		ХГС, n=67	Цироз печінки, n=34
		Фаза реплікації, n=57	Фаза інтеграції, n=65		
Заг білірубін, мкмоль/л	12,08±0,92	57,08±4,52*♦	30,83±2,16**♦	39,85±3,51*	58,47±3,34*
АсАТ, ммоль/л*год	0,35± 0,03	1,01±0,07*♦	0,66±0,04**	0,63±0,05*	0,71±0,06*
АлАТ, ммоль/л*год	0,33± 0,03	1,66±0,10*♦	0,79±0,05**♦	1,39±0,08*	0,98±0,08*
ЛДГ, ммоль/л*год	2,01±0,17	3,95±0,15*	2,43± 0,09**♦	2,98±0,19*	3,15±0,09*

Примітки * - достовірність відмінності від контролю, p<0,05,

" - достовірність відмінності при ХГВ у фазу реплікації і фазу інтеграції, p<0,05,

♦ - достовірність відмінності від цирозу печінки, p<0,05

Таблиця 4

Характеристика мезенхімально-запального синдрому у хворих на хронічні вірусні гепатити (M±m)

Показники	Контроль, n=20	ХГВ, n=122		ХГС, n=67	Цироз печінки, n=34
		Фаза реплікації, n=57	Фаза інтеграції, n=65		
А/Г показник	1,32±0,11	0,86±0,06*♦	1,21±0,06**♦	0,93±0,06*	0,77±0,05*
γ-глобуліни, г/л	10,42±0,48	18,12±0,85*♦	11,83±0,55**♦	17,47±0,87*	16,75±0,62*
IgA, г/л	1,38±0,13	2,3 ± 0,09*	1,58±0,08**♦	1,92±0,15*	2,30± 0,08*
IgG, г/л	12,64± 1,08	21,22±1,24*♦	15,67±0,78**♦	19,55± 1,22*	18,45±0,76*
IgM, г/л	1,65±0,09	2,85±0,12*♦	1,82±0,08**♦	2,40±0,16*	2,39±0,14*
Тимолова проба, од	2,64±0,19	9,46± 0,75*	4,47±0,28**	9,39± 0,72*	8,60±0,73*

Примітки * - достовірність відмінності від контролю, p<0,05,

" - достовірність відмінності при ХГВ у фазу реплікації і фазу інтеграції, p<0,05,

♦ - достовірність відмінності від цирозу печінки, p<0,05

Таблиця 5

Характеристика клінічних проявів алкогольної хвороби печінки в залежності від стадії захворювання

Клінічні прояви	Стеатоз, n=12		Гепатит, n=40		Цироз, n=36	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Астено-вегетативний синдром	4	33,3	23	57,5	29	80,6
Загальна слабкість	5	41,7	26	65,0	31	86,1
Зниження апетиту	-	-	19	47,5	19	52,7
Важкість в правому підребер'ї	11	91,7	25	62,5	34	85,0
Больовий синдром	1	8,3	27	67,5	25	69,4
Диспептичний синдром	7	58,3	24	60,0	28	77,8
Нудота	-	-	9	22,5	11	30,5
Блювота	-	-	8	17,0	7	21,2
Метеоризм	7	58,3	26	65,0	29	80,5
Закрепи, проноси	-	-	7	17,5	8	22,2
Свербїж шкіри	1	8,3	5	12,5	7	19,4
Жовтяниця	-	-	16	40,0	19	52,7
Судинні зірочки	-	-	7	17,5	39	80,6
Гепатомегалія	11	91,7	40	100,0	36	100,0
Спленомегалія	-	-	3	7,5	31	86,1
Розширення вен стравоходу	-	-	-	-	36	100,0
Розширення гемороїдальних вен	-	-	-	-	32	88,9
Субфебрилітет	-	-	3	7,5	3	8,3
Схуднення	-	-	10	25,0	19	52,7

Таблиця 6

Характеристика цитолітичного та мезенхімально-запального синдромів у хворих на алкогольну хворобу печінки ($M \pm m$)

Показники	Контроль, n=20	Стеатоз, n=12	Гепатит, n=40	Цироз, n=36
Заг білірубін, мкмоль/л	12,08±0,92	23,05±1,07**◆	36,54±2,79*◆	48,36±3,60*
АсАТ, ммоль/л*год	0,35±0,03	0,89±0,07*	1,10±0,07*◆	0,72±0,06*
АлАТ, ммоль/л*год	0,33±0,03	0,68±0,05*	0,88±0,09*◆	0,67±0,06*
ЛДГ, ммоль/л*год	2,01±0,17	2,10±0,20◆"	2,66±0,16*◆	3,51±0,06*
ГГТП, ммоль/л*год	2,25±0,17	8,13±0,50***◆	14,29±1,31*◆	26,12±0,64*
А/Г показник	1,32±0,11	1,25±0,04◆	0,92±0,02*	0,77±0,02*
γ-глобулін, г/л	10,42±0,48	11,31±0,36◆	15,53±0,65*◆	14,54±1,20*
IgA, г/л	1,38±0,13	2,26±0,13***◆	3,48±0,19***	3,92±0,05*
IgG, г/л	12,64±1,08	12,81±0,49◆	17,49±1,32*	18,74±0,86*
IgM, г/л	1,65±0,09	1,74±0,08◆	2,09±0,10*	2,28±0,11*
Тимолова проба, од	2,64±0,19	3,35±0,21***◆	5,42±0,41*◆	7,36±0,40*

У хворих на ЦП при зменшенні активності захворювання порівняно з ХГ наростала гепатоцелюлярна недостатність за показниками білоксинтезуючої функції печінки - зниження активності холінестерази, зменшення вмісту загального білку, альбуміну А/Г-показника, фібриногену, протромбінового індексу (табл 7, 8)

Таблиця 7

Характеристика показників білоксинтезуючої функції печінки у хворих на хронічний токсичний гепатит в залежності від етіології ($M \pm m$)

Показники	Контроль n=20	Хімічний, n=18	Медикаментозний		Цироз печінки, n=10
			НПЗС, n=27	сульфаніаміди, n=29	
Холінестераза, ммоль/л*год	307,02±17,68	252,17±20,80*◆	258,70±21,52*◆	266,14±19,05*◆	119,27±11,56*
Заг білок, г/л	76,45±2,26	76,55±5,15◆	73,42±5,16◆	72,00±4,03◆	64,72±3,12*
Альбумін, г/л	42,81±1,85	34,81±1,94*◆	36,55±2,38*◆	34,64±2,05*◆	28,93±2,19*
γ-глобуліни, г/л	10,42±0,48	18,12±0,85*◆	11,83±0,55"◆	17,47±0,87*	16,75±0,62*
А/Г показник	1,32±0,11	0,86±0,06*◆	1,21±0,06"◆	0,93±0,06*	0,77±0,05*
Фібриноген, г/л	3,65±0,19	3,18±0,24◆	3,56±0,28◆	3,63±0,30◆	2,59±0,22*
Протромбіновий індекс, %	86,24±3,72	78,28±5,15◆	84,57±5,32◆	84,11±3,09◆	68,47±5,19*

Примітки * - достовірність відмінності від контролю, $p < 0,05$,

" - достовірність відмінності між хімічним та медикаментозними хронічними гепатитами, $p < 0,05$

◆ - достовірність відмінності від ЦП, $p < 0,05$

Таблиця 8

Характеристика показників білоксинтезуючої функції печінки у хворих на алкогольну хворобу печінки в залежності від стадії захворювання ($M \pm m$)

Показники	Контроль, n=20	Стеатоз, n=12	Гепатит, n=40	Цироз, n=36
Холінестераза ммоль/л*год	307,02±17,68	300,56±17,65*◆	206,47±12,12*◆	123,80±5,63*
Заг білок, г/л	76,45±2,26	78,28±3,16◆	72,00±5,03◆	65,59±3,74*
Альбумін, г/л	42,81±1,85	42,52±2,29◆	34,06±2,54*◆	29,55±1,97*
Фібриноген, г/л	3,65±0,19	3,60±0,23◆	3,12±0,25◆	2,32±0,15*
Протромбіновий індекс, %	86,24±3,72	85,96±4,07◆	75,37±4,28◆	69,55±2,95*
А/Г показник	1,32±0,11	1,25±0,04◆	0,92±0,02*	0,73±0,04*

Примітки * - достовірність відмінності від контролю, $p < 0,05$,

" - достовірність відмінності між стеатозом та гепатитом, $p < 0,05$,

◆ - достовірність відмінності від цирозу, $p < 0,05$

У хворих на ЦП вміст SIL-2R в крові був високим порівняно з таким в контролі і складав ($120,73 \pm 6,85$) пМ/мл ($p < 0,05$), що перевищувало відповідний показник ($89,56 \pm 7,12$) пМ/мл ($p < 0,05$) при ХГ. Причому, він достовірно не відрізнявся при ЦП вірусної ($128,64 \pm 9,29$) пМ/мл і алкогольної ($114,25 \pm 6,22$) пМ/мл етіології ($p < 0,05$). Враховуючи, що в цілому активність захворювання за клініко-біохімічними показниками при ЦП була нижчою, як при хронічних гепатитах, ми прийшли до висновку,

що вміст SIL-2R в крові хворих на ЦП відображав не тільки активність захворювання, а й інші метаболічні зрушення. Зокрема, виявлено його обернений кореляційний зв'язок з маркерами функціональної здатності гепатоцитів - вмістом протромбіну та холінестерази ($r = -0,39$, $+0,48$ відповідно, $p < 0,05$). Тому, з нашої точки зору, більш виражене збільшення вмісту SIL-2R в крові хворих на ЦП порівняно з ХГ зумовлено порушенням їх елімінації з організму внаслідок розвитку гепато-

целюлярної недостатності. Це супроводжувалось наростанням метаболічної інтоксикації, на що вказувала пряма кореляція між вмістом в крові SIL-2R та нуклеотидних і пептидних СМП ($r=+0,60$, $+0,66$ відповідно, $p<0,05$).

Висновки. Таким чином, збільшення вмісту SIL-2R в крові хворих на ЦП порівняно з ХГ при зменшенні клініко-біохімічних показників активності захворювання відображає розвиток гепатоцелюлярної недостатності на ранніх стадіях захворювання. Тому визначення в крові вмісту SIL-2R доцільно проводити всім хворим на ХГ і ЦП для діагностики гепатоцелюлярної недостатності на ранніх стадіях ЦП.

Література

- 1 Алгоритмы диагностики хронических вирусных гепатитов В и С и лечения больных // Доктор - 2001 - №2 - С 32-34
- 2 Апросина З Г Аутоиммунный гепатит // Рос журн гастроэнтерол , гепатол , колонопроктол - 1998 - №5 - С 47-57
- 3 Бабак О Я Хронические гепатиты - Киев "Блиц-Информ", 1999 - 207с
- 4 Галактионов В Г Иммунология -М Нива России, 2000 -488с
- 5 Громашевская Л Л „Средние молекулы" как один из показателей „метаболической интоксикации" в организме //Лаб диагностика -1997 -№1 - С 11
- 6 Возианов А Ф , Бутенко А К , Зак К П Цитокины Биологические и противоопухолевые свойства - Киев Наукова думка, 1998 - 313с
- 7 Возианова Ж І Інфекційні і паразитарні хвороби - Київ, "Здоров'я", 2001 -Т 1 -С 566-653
- 8 Губергриц Н Б Хронические гепатиты и циррозы печени. Современные классификация, диагностика и лечение - Донецк ООО "Лебедь", 2002 -164с
- 9 Дегтярева И И Заболевания органов пищеварения - К Демос, 2000 -321с
- 10 Дранник Г Н Клиническая иммунология и аллергология - Одесса, 1999 - 603 с
- 11 Интерлейкины при хроническом вирусном гепатите /А С Логинов, Т М Царегородцева, М М Зотина и соавт // Тер арх - 2001 - №2 - С 17-20
- 12 Клиническая гастроэнтерология / Под ред Н В Харченко - К Здоров'я, 2000 -445с
- 13 Классификация хронического гепатита: диагностика, определение степени тяжести и стадии течения / V Desmet, M Cerber, Hooflaeghe et al // Рос журн гастроэнтерол , гепатол , колонопроктол -1995 -№2 -С 38- 45
- 14 Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник /Под ред В В Меньшикова - М Медицина, 1987 - 366с
- 15 Майер К-П Гепатит и последствия гепатита. Практик рук Пер с нем / Под ред А А Шептулина - М Гэотар медицина, 1999 - 432с
- 16 Маянский Д Н , Зубахин А А Клеточно-молекулярные механизмы формирования цирроза

печени // Рос журн гастроэнтерол , гепатол , колонопроктол - 1998 -№6 - С 6-13

17 Морфо логическая диагностика заболеваний печени / Под ред В В Серова, К Лапиш -М Медицина, 1989 - 128с

18 Москаленко В Ф , Харченко Н В , Голубчиков М В Заболевания гепатобилиарной системы (распространенности, нерешенные проблемы) // Збірник наукових праць співр КМАПО ім П Л Шупика - 2000 - вип 9, КН 4 -С 5-10

19 Передерий В Г , Ткач С М Клинические лекции по внутренним болезням - Киев, 1998 - Т 2 - 558с

20 Подымова С Д Болезни печени. Руководство для врачей - М Медицина, 1993 -544с

21 Сергиенко В И , Бондарева И Б Математическая статистика в клинических исследованиях - М , Гэотар Медицина, 2000 - 255с

22 Серов В В Морфологическая верификация хронических вирусных и алкогольного гепатитов //Рос журн гастроэнтерол , гепатол , колонопроктол -1998 - №5 - С 26- 28

23 Серов В В Сравнительная морфологическая характеристика хронических вирусных гепатитов В и С // Рос журн гастроэнтерол , гепатол , колонопроктол - 1999 - №1 - С 36- 40

24 Шерлок ИЛЛ, Дули Дж Заболевания печени и желчных путей // Практик Рук-во - М Гэотар Медицина, 1999 - 864с

25 Ярилин А А Основы иммунологии - М Медицина, 1999 - 606с

26 Desmet V J Histological classification of chronic hepatitis /Acta Gastro-enterol Belgia - 1997 - Vol 60, No4 - P 259-267

27 Gavin S Oxford Handbook of Clinical Immunology - Oxford, 1999 - 240p

28 Gessoni G , Valverde S , Giacomini A In subjects with antibody to hepatitis C virus a high serum level of interleukin-2 soluble receptor suggests activity of liver disease // J of Viral Hepatitis - 1998 - Vol 5, No2 - P 99-103

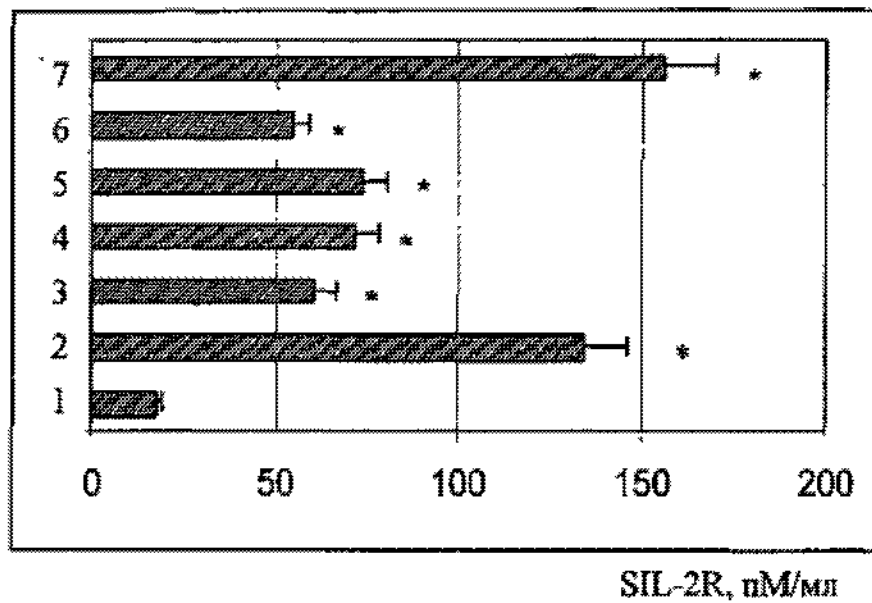
29 Heaney M L ,Golde D W Soluble cytokine receptors // Blood - 1996 -Vol 87, No3 -P 847-857

30 In subjects with antibody to hepatitis C virus a high serum level of interleukin-2 soluble receptor suggests activity of liver disease / G Gessoni, S Valverde, A Giacomini et al // J of Viral Hepatitis - 1998 - Vol 5, No2 - P 99-103

31 Lee M , Lee M , Lee S K Expression of Th1 and Th2 type cytokines responding to HBsAg and HBxAg in chronic hepatitis B patients // J Korean Med Sci - 1999 -Vol 14, No2 -P 175-181

32 Prognostic value of the soluble interleukin-2 receptor in chronic hepatitis C treated with interferon-alpha / S Naveau, A Balian, F Degos et al // J of Hepatol - 1999 -Vol 31, №4 -P 612-617

33 Serum levels of soluble interleukin-2 receptor in alcoholic patients / B Sopena, C M Fernandez-Rodriguez, V C Martinez et al // An Med Interna - 1998 -Vol 15, No4 -P 189-193



Фіг.