

ОЦІНКА РИЗИКУ ПІСЛЕОПЕРАЦІЙНОГО РЕЦИДИВА ТА МЕТАСТАЗУВАННЯ ЗА ДООПЕРАЦІЙНИМИ ПОКАЗНИКАМИ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ПРИ РАКУ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

*О.П. Голобородько, О.Й. Кизим, Ю.Г. Клыс',
Н.В. Зайцева, С.В. Верьовка*

Розвиток післяопераційного рецидива та метастазування становить одну з найгостріших проблем онкології. Порівняння біохімічних доопераційних показників групи хворих раком гортані, ротоглотки, носа та колоносових пазух свідчить про можливість прогнозу ризику розвитку післяопераційного рецидиву та метастазування.

EVALUATION OF POST-OPERATIVE RISK OF RECIDIVE AND METHASTASIS BY PRE-OPERATIVE INDEXES OF HEMOSTATIC SYSTEMS AT UPPER RESPIRATORY TRACT CANCER.

*O.P. Goloborod'ko, A.I. Kizim, Yu.G. Klys',
N.V. Zaitseva, S.V. Verevka*

Post-operative recidives and methastasis form one of the most acute problems of oncology. Comparment of pre-operative bichemical indexes of the group of patients with cancer of upper respiratory tract testify for possibility to predict the development of these complications on post-treatment stage.

УДК 612.357.6:616.36-002

**В.А. Дєєв,¹ В.І. Янченко,² І.В. Гомоляко,¹
І.О. Швадчин,¹ Н.Є. Клочкова¹**

СПІВСТАВЛЕННЯ БІОХІМІЧНИХ ТА МОРФОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С.

¹ Національний інститут хірургії та трансплатології імені О.О. Шалімова АМН України, м. Київ;

² ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського АМН України", м. Київ

Хронічний гепатит С (ХГС) є однією з найрозповсюдженіших хвороб сучасної людини і джерелом багатьох медичних та соціальних проблем, які обумовлені недосконалістю діагностичних методик, відсутністю ефективної вакцинації, недостатнім вирішенням деяких питань патогенезу та лікування [3, 4, 17].

Механізми інфікування, непередбачуваність перебігу та ускладнень, поєднання з іншими вірусними захворюваннями, часткова та повна втрата працездатності хворих ще в молодому віці, високий ризик розвитку цирозу печінки та

гепатоцелюлярної карциноми, велика потреба в трансплантації печінки надає цьому захворюванню статусу загальнодержавної проблеми [3, 4, 7, 13]. В цих умовах дуже важливе значення має рання діагностика ХГС, ефективний моніторинг, можливість прогнозування перебігу хвороби у часі.

Найбільш діагностично значущою та інформативною залишається пункційна біопсія печінки з подальшим морфологічним дослідженням. До недоліків морфологічного методу належить інвазивність і неможливість використання його для моніторингу, а нерівномірність ураження печінки і дуже незначний об'єм біоптату вносять в діагностику елемент випадковості. Але використання максимально стандартизованих морфологічних критеріїв діагностики дозволяє зневілювати ці недоліки [9, 12, 14, 15].

Високоінформативною, особливо для оцінки динаміки хвороби, є так звана "біохімічна біопсія" печінки, яка базується на визначенні коефіцієнту співвідношення АсАТ/АлАТ. Величина цього коефіцієнту вказує на швидкість прогресування хвороби, обумовлює тактику антивірусної терапії, визначає коло необхідних обстежень, а також призначення пункційної біопсії печінки [5, 6, 8].

Удосконалений метод "біохімічної біопсії" — тест Fibro-Max, який базується на використанні шкали METAVIR, також дозволяє непрямо оцінити гістологічну активність ХГС та ступінь фіброзу. В цьому тесті основними маркерами є α_2 -макроглобулін, гаптоглобін, аполіпопротеїн, білірубін, γ -глутамілтранспептидаза, аланін-амінотрансфераза (АлАТ). Недоліком методу "біохімічної біопсії" є отримання хибних результатів при системних позапечінкових проявах ХГС, при ко-інфекції ХГС та інших вірусних інфекціях, при ХГС з нормальною активністю АлАТ [2, 7].

До неінвазивних методів діагностики, зокрема визначення ступеню фіброзу печінки при ХГС, відноситься діагностика за допомогою апарату "Fibro Scan", який на основі імпульсної еластометрії дозволяє оцінити щільність і стадію фіброзу [7, 12].

Метою даної роботи було вивчення зв'язків між морфологічними і біохімічними характеристиками ХГС та винайдення додаткових ефективних, об'єктивних, простих у виконанні та придатних для моніторингу критеріїв, які б суттєво доповнювали існуючі методи діагностики.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджено 79 хворих на ХГС у віці від 18 до 65 років (чол. — 42, жін. — 37) з клінічними проявами захворювання легкої та середньої тяжкості. Хворі мали типові скарги на загальну слабкість, тяжкість у правому підребір'ї, погіршення апетиту, гіркоту у роті. Тривалість хвороби коливалась від 1 до 9 років, в окремих випадках більше. Біохімічні та морфологічні обстеження проводились до початку лікування.

Усім хворим були проведені загальноклінічні та біохімічні дослідження. При статистичному аналізі найбільш значущим виявився показник активності АлАТ. Тому морфологічні характеристики печінки оцінювали відносно рівня активності АлАТ.

Хворі були поділені на 2 групи. В I гр. увійшли пацієнти з нормальною активністю АлАТ (до 0,74 ммоль/г·л), в II гр. — з підвищеною активністю (вище 0,74 ммоль/г·л). Після взяття крові для біохімічного дослідження проводилась пункційна біопсія печінки. Біопсію печінки виконували зранку, через 1,5–2 години після сніданку, під місцевим знеболюванням під контролем УЗ-датчика в ділянці VIII–IX міжребер'я. Для біопсії використовували голку діаметром 16–18G. Біоптат фіксували у 10% нейтральному формаліні. Після загальноприйнятої гістологічної обробки парафінови зрізи фарбували гематоксилін-еозином, пікрофуксином для виявлення колагенових волокон, азур II-еозином для виявлення ділянок білково-гідропічної дистрофії. Співставляли результати біохімічних і морфологічних досліджень.

Індекс гістологічної активності (ІГА) та окремо вираженість запальних та дистрофічних змін оцінювали за шкалою Knodell зі співавт. [9, 15]: ІГА 1–3 бали — мінімальна; ІГА 4–8 бали — низька; ІГА 9–12 балів — помірна; хворі з тяжкими змінами та високим ІГА (13–18 балів) в даній групі дослідження були відсутні. Вираженість запальних та дистрофічних змін оцінювали в балах за власною модифікацією — 0, 1, 2, 3, 4 бали.

Ступінь фіброзу (F) визначали за шкалою METAVIR [9, 14]: F0 — фіброз відсутній, F1 — слабкий фіброз печінки, F2 — помірний фіброз печінки, F3 — тяжкий фіброз печінки, F4 — цироз печінки.

Оцінку достовірності відмінностей між досліджуваними групами визначали за критеріями Манна–Уїтні–Вілкоксона та χ^2 -Пірсона [1, 10, 16]. Для статистичного опрацювання мате-

ріалу використовували комп'ютерну програму "Statistica for Windows" версія 6.0 (розробники Stat Soft and Inc. 1984–2001, USA).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведених досліджень було встановлено, що хворі на ХГС з нормальною активністю АлАТ складають меншість — 32,05% (25 осіб), хворі з підвищеною активністю АлАТ — 67,95% (54 особи).

На рис. 1 представлені дані про співвідношення між рівнем активності АлАТ та ступенем вираженості запальних, дистрофічно-некротичних змін в паренхімі печінки. Встановлено, що у хворих на ХГС з нормальним рівнем активності АлАТ суттєво переважає низька активність запального процесу в печінці (ІГА 4–8 балів, 60%), мінімальна активність (ІГА 1–3 бали) має частоту 32% і лише у 8% виявили помірну активність ХГС. У хворих з підвищеною активністю АлАТ також суттєво переважає низька активність запального процесу — (ІГА 4–8 балів, 61,1%), частота виявлення помірної активності (ІГА 9–12 балів) зростає в 3 рази до 24,1%, а частота мінімальної активності ХГС (ІГА 1–3 бали) знижується вдвічі до 14,8%. Найбільш розповсюдженим і типовим варіантом морфологічних змін незалежно від рівня активності АлАТ є низька активність ХГС, частота якої превалює і є однаковою в обох групах.

Це означає, що обидві групи дослідження за показником ІГА відрізняються за частотою виявлення мінімальної та помірної активності — при нормальній активності АлАТ найбільш вірогідною є низька або мінімальна активність

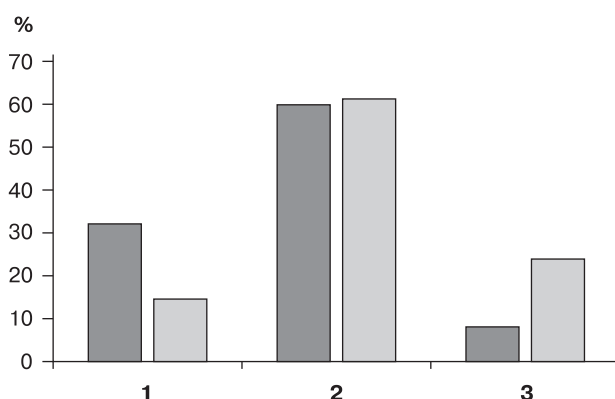


Рис. 1. Розподіл хворих на ХГС за показником індекса гістологічної активності в залежності від активності АлАТ:

1 — мінімальна; 2 — низька, 3 — помірна; ряд 1 (■) — нормальна активність АлАТ; ряд 2 (□) — підвищена активність АлАТ

дистрофічно-запального процесу в печінці, а при підвищеній активності АлАТ — низька або помірна.

ІГА є узагальненою оцінкою щодо таких морфологічних проявів ХГС, як інтралобулярний некроз та дистрофічні зміни гепатоцитів, запальна інфільтрація портальних просторів, перипортальні та септальні некрози. Останні були виявлені лише в окремих випадках і не мали суттєвого впливу на морфологічну характеристику групи дослідження, інші ознаки спостерігались у всіх хворих на ХГС з різним ступенем вираженості.

При подальших дослідженнях активність АлАТ розглядали в залежності від вираженості запальної інфільтрації портальних просторів, дистрофії та інтралобулярного некрозу.

Результати аналізу співвідношення між вираженістю запальної інфільтрації портальних просторів та активністю АлАТ представлені на рис. 2.

За наявності нормальної активності АлАТ запальна інфільтрація портальних трактів в межах біоптата не була виявлена лише у одного хворого (4%), вираженість запалення інтенсивністю в 1 бал — у 56% хворих, 2 бали — 16%, 3 бали — 20%, 4 бали — 4%. За наявності підвищеної активності АлАТ запальна інфільтрація портальних трактів була виявлена у 100% хворих. З них 24,1% мали мінімальну вираженість запалення (1 бал), 14,8% — слабке запалення (2 бали), 44,4% — помірне (3 бали) та 16,7% мали масивну запальну інфільтрацію портальних трактів (4 бали). Характеристики розподілу ступенів вираженості запальної інфільтрації були достовірно відмінні в I і II гр.

Це означає, що при підвищеному рівні АлАТ вірогідність відсутності запальної реакції є нульовою, вірогідність слабого запалення в 2,3 рази нижча, ніж при нормальних значеннях АлАТ, а вірогідність запалення вираженістю у 3 і 4 бали вища в 2,2 і в 4,2 рази відповідно у хворих з підвищеною активністю АлАТ.

Отже, в цілому в усій сукупності у 1,2% хворих запальна інфільтрація була відсутня, 49,4% хворих мали мінімальну та слабку вираженість запалення і така ж кількість хворих (49,4%) мала помірну та виражену запальну інфільтрацію незалежно від рівня активності АлАТ,

У 100% досліджених хворих на ХГС були виявлені виражені дистрофічні зміни в цитоплазмі гепатоцитів, на фоні яких спостерігались дрібні

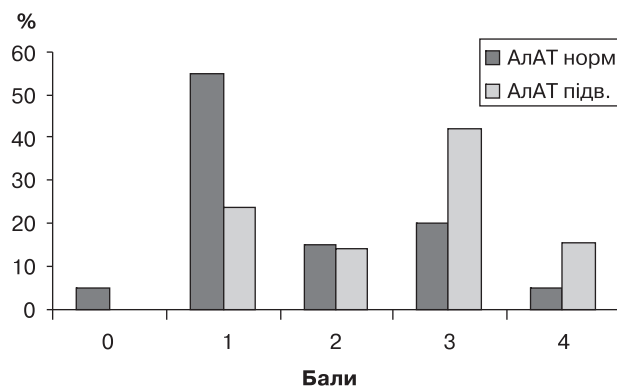


Рис. 2. Розподіл хворих на ХГС за ступенем запальної інфільтрації (в балах) в залежності від активності АлАТ

осередкові інтралобулярні некрози. Головним чином це білково-гідропічна дистрофія, яка проявляється набряком клітин різної інтенсивності в результаті прямої та опосередкованої дії вірусу. Це супроводжується значними втратами глікогену. Крім того, в частині випадків спостерігались осередки великокрапельної жирової дистрофії, яка, однак, лише в окремих випадках перевищувала 10,0%. Порушення будови гепатоциту передую порушенням їх функцій, в результаті чого в організмі виникає інтоксикація та біохімічні зсуви, а тому вираженість дистрофічних процесів є однією з головних ланок морфогенезу ХГС. Залежність між вираженістю дистрофічних процесів в печінці і активністю АлАТ представлена на рис. 3, причому оцінювали сумарно наявність дистрофічних змін і інтралобулярну активність.

За нормальної активності АлАТ мінімальні дистрофічні зміни та інтралобулярна активність (1 бал) мали 56% хворих, інтралобулярну активність дистрофічні зміни інтенсивністю в 2 бали — 4% хворих, 3 бали — 36% хворих, виражені дис-

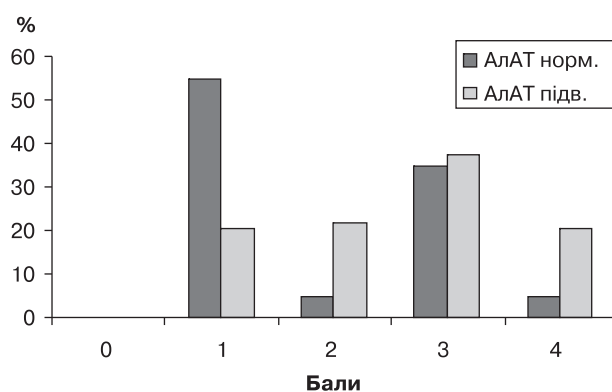


Рис. 3. Розподіл хворих на ХГС за ступенем дистрофії і інтралобулярної активності (в балах) в залежності від активності АлАТ

трофічні зміни (4 бали) — 4% хворих. Отже, слабкий ступінь дистрофії в цій групі мали 60% хворих, а помірний та виражений — 40%.

За підвищеної активності АлАТ мінімальні дистрофічні зміни — 1 бал — спостерігались в 20,4%, 2 бали — 22,2%, в 3 бали — 37,0% та 4 бали — 20,4%; 42,6% хворих мали мінімальну та слабку дистрофію, а 57,4% хворих — виражену дистрофію та інтралобулярна активність. Таким чином в II гр. спостерігається достовірне зниження частоти випадків з мінімальними дистрофічними змінами (в 2,7 раза) та достовірне ($p < 0,031$) підвищення частоти випадків з вираженими дистрофічними змінами (в 5,1 раза). Розподіли ступенів дистрофії в I і II гр. достовірно відмінні ($p < 0,034$).

Слід відмітити, що частота вираженості дистрофічних та інтралобулярних змін інтенсивністю в 3 бали практично однакова в обох групах, що вірогідно і є основною морфологічною характеристикою ХГС. В цілому в сукупності спостережень мінімальні та слабкі дистрофічні зміни мають частоту 48,1%, а помірні та виражені — 51,9%. дистрофічними змінами в паренхімі печінки мають підвищені показники АлАТ.

Це означає, що при ХГС вірогідність відсутності дистрофічних змін є нульовою в обох групах, вказана ознака є визначальною, а відсутність запальної інфільтрації портальних просторів — не є достатнім критерієм для визначення активності запального процесу.

Дані про співвідношення між рівнем активності АлАТ та вираженістю фіброзних змін (F) в печінці хворих на ХГС наведено на рис. 4.

Співставлення активності АлАТ та вираженості фіброзних змін в печінці хворих на ХГС

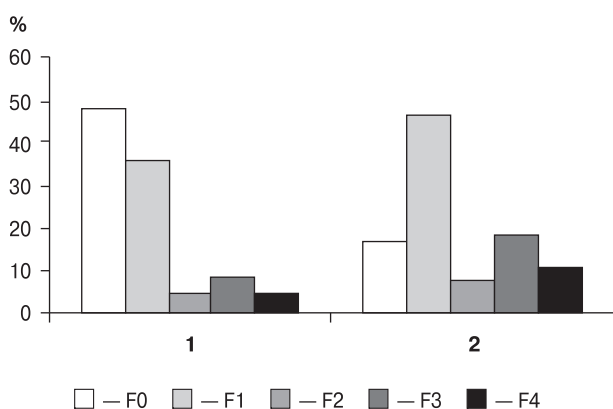


Рис. 4 Розподіл хворих на ХГС за ступенем фіброзу (в балах) в залежності від активності АлАТ:

1 — нормальна активність АлАТ; 2 — підвищена активність АлАТ

показало, що у хворих з нормальною активністю АлАТ фіброзні зміни в області портальних просторів або відсутні (F0 — 48%), або незначні (F1 — 36,0%); сумарно F0 та F1 спостерігались у 84% хворих; інші варіанти сумарно склали 16% (F2 — 4%; F3 — 8,0%, F4 — 4%). При підвищеній активності АлАТ 46,3% спостережень мають ізольований фіброз портальних трактів (F1), а сумарно випадки з F0 (16,7%) та F1 складають 63,0%, інші варіанти складають 37% (F2 — 7,4%, F3 — 18,5%, F4 — 11,1%). В I гр. частота випадків з відсутністю фіброзу спостерігалась в 2,9 разів частіше, ніж в II гр. Фіброз печінки F1, F2, F3, F4 спостерігався частіше в II гр. відповідно в 1,3, 1,8, 2,3 і 2,8 разів, що свідчить про зв'язок між посиленням фіброзних змін і підвищенням активності АлАТ. При підвищенні активності АлАТ шкала фіброзу зміщується вправо в бік більш виражених змін, посилення фібропластичних процесів в печінці супроводжується підвищенням активності АлАТ, хоча найбільш розповсюдженим залишається фіброз портальних просторів F1.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Результати проведених досліджень показали, що у хворих на ХГС в 32,05% спостерігається нормальна активність АлАТ, в 67,95% — підвищена. Ці групи відрізняються за всіма морфологічними ознаками ХГС.

За нормальної активності АлАТ вищою є частота мінімальної гістологічної активності (в I гр. 32%, в II гр. 14,8%), спостерігаються випадки з відсутністю запальної інфільтрації портальних просторів, в 2,3 рази вища вірогідність слабкої запальної інфільтрації портальних просторів. Мінімальними є дистрофічні зміни та інтралобулярна активність (56%), сумарно F0 та F1 спостерігались у 84% хворих, F3 та F4 — у 12%. Відсутність запальної інфільтрації портальних просторів не є достатнім критерієм для визначення активності запального процесу.

За підвищеної активності АлАТ вищою є частота помірної гістологічної активності ХГС (II гр. — 24,1%, I гр. — 8%), вірогідність запалення вираженістю у 3 і 4 бали вища в 2,2 і в 4,2 раза, ніж в I гр.; спостерігається підвищення в 5,1 рази частоти випадків з вираженими дистрофічними змінами. У хворих з підвищеною активністю АлАТ вірогідність фіброзу (F3) та цирозу печінки (F4) збільшується до 29,6%. В цілому у хворих на ХГС з високою активністю

АлАТ морфологічна характеристика стану печінки є більш виражена, поліморфна. Наявність підвищеного рівня АлАТ практично виключає можливість відсутності некротично-запальних та дистрофічних змін, але не виключає можливості відсутності фіброзу.

Незалежно від рівня активності АлАТ в даній групі спостереження найбільш вірогідними є низька активність дистрофічно-запального процесу (ІГА2) та фіброз портальних просторів F1.

Отримані дані свідчать про те, що 63% хворих на ХГС з високою активністю АлАТ і 69,6% з всієї сукупності мають хороші перспективи лікування завдяки відсутності грубих органічних порушень будови печінки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боровиков В. *STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере*. — С.-П.: Питер, 2003. — 688 с.
2. Бурневич Э.З. Неинвазивные серологические маркеры фиброза печени / Э.З. Бурневич, М.С. Краснова // *Гепатол. форум*. — 2007. — № 2. — С. 18–22.
3. Возіанова Ж.И. Вирусные гепатиты в структуре хронической патологии печени / Ж. И. Возіанова — К.: НМУ ім. О.О. Богомольця, видавництво “Медицина Україна”, 2007 // *Сучасні інфекції* — № 4. — С. 4–9.
4. *Гепатит С: епідеміологія, діагностика, клініка, лікування: [метод. рекомендації]* / Л.Л. Громашевська, А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський, А.Д.Вовк, Т.А. Сергеева, В.Р. Шагінян, В.І. Матяш. — К.: Міністерство охорони здоров'я України, Академія медичних наук України, Український центр науково-медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи, 2003. — 31 с.
5. Громашевская Л.Л. Биохимические исследования при гепатитах В и С // *Лаб. диагностика*. — 2009. — № 1. — С. 46–64.
6. Громашевська Л.Л. Діагностика хронічного гепатиту С: біохімічні дослідження // *Лаб. диагностика*. — 2003. — № 4. — С. 9–13.
7. Губергерц Н.Б. *Хронические гепатиты и циррозы печени. Современные классификация, диагностика и лечение: Учеб. пособие / Н.Б. Губергерц. 3-е изд., исправ. и доп.* — К.: ЗАО “Віпол”, 2010. — 328 с.
8. Дегтярьова І. Оптимізація лікування в гепатології / І. Дегтярьова, Г. Осьодло, І. Скрипник // *Ліки України* — 2005. — № 6. — С. 57.
9. Некрасова Т.П. Морфологическая оценка активности хронических гепатитов // *Гепатологический форум*, 2008. — № 3. — С. 19–21.
10. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
11. Bataaler R., Brenner D.A. Liver fibrosis // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115. — P. 209–218; Beaugrand M. How to assess liver fibrosis and for what purpose? // *J. Hepatol.* — 2006. — Vol. 44. — P. 444–445.
12. *Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study* / J. Foucher, E. Chanteloup, J. Vergnioul et al. // *Gut*. — 2006. — Vol. 55. — P. 403–408.
13. Fleming C.A., Craven D.E., Thornton D., Tumilty S., Nunes D. *Hepatitis C virus and human immunodeficiency*

virus coinfection in an urban population: low eligibility for interferon treatment // *Clin. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 36 (1). — P. 97–100.

14. French METAVIR Cooperative Study Group. *Intraobserver and interobserver variations in liver biopsies in patients with chronic hepatitis C* // *Hepatology*. — 1994. — Vol. 20. — P. 15–20.
15. Kndell R., Ishak K., Black W. et al *Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis* // *Hepatology*. — 1981. — Vol. 1. — P. 431–435.
16. Rao C.R., Chakraborty R. (ed.) *Statistical methods in biological and medical sciences*. — Elsevier, 1991. — 554 p.
17. Yao G.B. *Efficacy and safety of Bicyclol in treatment of 2200 chronic viral hepatitis* / G.B. Yao, D.Z. Xu, P. Lan // *Clin. J. New Drug Clin. Rem.* — 2005. — Vol. 24. — P. 421–425.

СОПОСТАВЛЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

В.А. Деев, В.И. Янченко, И.В. Гомоляко,
И.А. Швадчин, Н.Е. Клочкова

У больных с хроническим гепатитом С в группах с нормальной и повышенной активностью АлАТ морфологические характеристики печени отличаются. При нормальной активности АлАТ выше частота ИГА1, F0 и F1 (84,0%). При повышенной его активности выше частота ИГА3, вероятность F3 и цирроза (F4) возрастает в 2,5 раза. У 69,6% пациентов отмечается благоприятный прогноз лечения благодаря отсутствию грубых органических нарушений строения печени.

COMPARISON OF BIOCHEMICAL AND MORPHOLOGIC CHARACTERISTICS OF CHRONIC HEPATITIS C

V.A. Deyev, V.I. Yanchenko, I.V. Gomolyako,
I.A. Shvadchin, N.Ye. Klochkova

The morphologic characteristics of liver in patients with chronic hepatitis C in groups with normal and increased activity of AlAT are different. When normal activity of AlAT there is the frequency is higher of IHA1, F0 and F1 (84,0%). When increased activity of AlAT there is the frequency is higher of IHA3, probability of F3 and cirrhosis (F4) groups rises 2,5 times. 69,6% of patients have favorable prognosis of treatment owing to absence of gross organic disturbance of liver structure.