

УДК 616.36-002.2:616.36-004:616-079.1

## ВИКОРИСТАННЯ БЕЗПУНКЦІЙНИХ МЕТОДІВ В ОЦІНЦІ ІНТЕНСИВНОСТІ ФІБРОЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Пінський Л.Л., Громашевська Л.Л., Фролов В.М.

*Луганський державний медичний університет, Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського, м. Луганськ*

**РЕЗЮМЕ:** на підставі проведених досліджень було встановлено, що на інтенсивність фіброзу у хворих на ХГС в більшій мірі мають вплив фактори «метаболічної інтоксикації», такі як: концентрація середніх молекул сироватки, рівень циркулюючих імунних комплексів та показники перекисного стресу (спонтанна та індукована хемілюмінесценція, площа хемілюмінограми)

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, фіброз, лабораторні методи

**Вступ.** Хронічний вірусний гепатит С (ХГС) є головною причиною розвитку цирозу і гепатоцелюлярного раку печінки [3, 4]. Останнє десятиріччя спостерігається неухильне зростання інфікування населення України цим вірусом. Адекватна оцінка стану гепатобілярної системи, інтенсивності метаболічних зсувів при ХГС дозволяє не тільки прогнозувати перебіг хронічного гепатиту, діагностувати його ускладнення, а й своєчасно призначати етіотропне і патогенетичне лікування [1, 2]. Необхідність проведення у більшості хворих на ХГС саме «біохімічної біопсії» печінки обумовлена неможливістю частого динамічного морфологічного обстеження пацієнтів, наявністю ускладнень при проведенні біопсій [5].

З метою оцінки інтенсивності фіброзу у хворих на ХГС раніш були запропоновані такі маркери, як рівень тромбоцитозу та коефіцієнт ASAT/ALAT [10], вміст гіалуронової кислоти (ГК) [12], концентрація N-термінального пептиду проколагену (PIIINP), 7S – фрагменту типа IV колагену (PIVNP), активності металопротеїнази MMP – 1, MMP – 2 та тканинних інгібіторів металопротеїнази TIMP – 1, – 2, – 3, ГГТП [9] та інші. Також були запропоновані багатоскладові алгоритми для біохімічної верифікації фіброзу при ХГС. В ряді робіт були використані комплекси біохімічних маркерів, які включали альфа-макроглобулін, альфа<sub>2</sub>-глобулін, гама-глобулін, аполіпопротеїн А1, гамаглутамілтранспептидазу і загальний білірубін, а також – фібронектин, протромбін, псевдохолінестеразу, АЛАТ, дисмутазу та N – ацетіл – бета – глюкозамінідазу [8]. Проте більшість з наведених технологій мають високу специфічність лише для кінцевої стадії фіброзу (F<sub>4</sub>) – цирозу печінки і включають в себе методи, які можливо проводити тільки в спеціалізованих добре оснащених лабораторіях. Крім того, суттєву клінічну значущість має визначення стадій фіброзу, які не перевищують F0-F1, тому що ці групи пацієнтів (F0-F1) мають найбільшу чутливість до інтерферонотерапії і складають основний контингент для ефективного віруселімінуючого лікування.

При прогресуванні хронічного гепатиту С до цирозу печінки спостерігається зростання інтенсивності «метаболічної інтоксикації» [6]. В проведе-

них раніше дослідженнях нами була встановлена діагностична значущість хемілюмінесценції в оцінці перекисного стресу, прооксидантних і антиоксидантних властивостей сироватки крові, у визначенні функціональних властивостей імункомпетентних клітин у хворих на ХГС [11].

**Метою нашого дослідження** стала розробка біохімічного алгоритму оцінки інтенсивності фіброзу у хворих на хронічний гепатит С.

**Матеріали і методи дослідження.** Під спостереженням знаходилось 36 хворих на хронічний гепатит С у віці від 19 до 57 років, з яких було 29 чоловіків і 7 жінок. Діагноз ХГС був встановлений на підставі комплексу клініко-біохімічних показників, підтверджувався визначенням антитіл – анти – HCV і полімеразною ланцюговою реакцією – HCV – RNA. Для виключення вірусних гепатитів іншої етіології проводилось обстеження хворих на HbsAg, HbeAg, анти – HbeAg сумарні, анти – HbcIg M і анти –HbcIg G, анти – Hbs, анти – HDV. Для біохімічної верифікації фіброзу у хворих на ХГС нами були співставлені результати лабораторного і морфологічного обстеження цих хворих. Для оцінки стадії була використана система METAVIR [12]. Біопсія печінки проводилась під контролем ультразвукового дослідження під місцевою анестезією. Кожен екземпляр біопсії був оцінений від F0 до F<sub>4</sub> за стандартною шкалою: F0 = фіброзу немає, F1 = портальний фіброз без перетинки, F<sub>2</sub> = поодинокі перетинки, F<sub>3</sub> = численні перетинки без цирозу, F<sub>4</sub> = цироз печінки.

Обстежені хворі на ХГС були розподілені на 2 групи за вираженістю фіброзу. До 1 групи увійшло 15 пацієнтів (41, 7 %) із стадією фіброзу F<sub>0</sub> – F<sub>1</sub>, до другої – 21 хворий (58, 3 %) із стадією F<sub>2</sub> – F<sub>4</sub>. Віковий і статевий склад першої і другої групи вірогідно не відрізнявся. Контрольною групою були результати обстеження 63 практично здорових донорів Луганської обласної станції переливання крові.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проаналізовано 16 біохімічних ознак у 3 обстежених групах. При співставленні показників 1 і 2 групи хворих на ХГС за допомогою критерію Манна – Уїтні (непараметрична статистика) і логістичного регресійного аналізу (логіт – регресія)

нами встановлено, що вірогідну міжгрупову відмінність мають 10 ознак.

Збільшення інтенсивності фіброзу у хворих на ХГС супроводжувалось підвищенням активності маркерів цитолізу – ферментів АлАТ і АсАТ відповідно в 1, 3 рази ( $p < 0,039$ ) і 1,5 разу ( $p < 0,0012$ ). В другій групі було встановлено вірогідне зменшення білковосинтетичної функції печінки, яке супроводжувалось зменшенням концентрації альбуміна в 1,3 разу ( $p < 0,033$ ) і розвитком диспротеїнемії – зменшенням коефіцієнту альбумін / гама – глобуліни в 1,4 разу ( $p < 0,012$ ). Висока інтенсивність фіброзу також супроводжується збільшенням рівню «метаболічної інтоксикації» – зростанням концентрації середніх молекул до  $2,53 \pm 0,17$  г/л ( $p < 0,0076$ ) і підвищенням концентрації циркулюючих імунних комплексів в 2,8 разу ( $p < 0,0042$ ). При помірному фіброзі (F0-F1) відбувається зростання прооксидантних властивостей сироватки крові, яке підтверджується збільшенням інтенсивності індукованої хемілюмінесценції у співставленні із показниками практично здорових (в 3,3 разу;  $p < 0,0001$ ), зростанням інтенсивності перекисного окислення ліпідів, про що свідчило підвищення рівню спонтанної ХЛ (в 4,1 разу;  $p < 0,0001$ ). Проте при аналізі показників 2 групи було встановлено, що при стадії F<sub>2</sub> – F<sub>4</sub> інтенсивність СХЛ знизилась у порівнянні з 1 групою у 1,3 разу ( $p < 0,0034$ ), а індукована ХЛ знизилась в 1,5 разу ( $p < 0,0053$ ), перевищуючи показник практично здорових в 2,2 разу ( $p < 0,0001$ ). Загальна площа хемілюмінограми при стадії F<sub>0</sub> – F<sub>1</sub> була більша ніж у донорів в 4, 7 рази ( $p < 0,0001$ ), а при F<sub>2</sub> – F<sub>4</sub> зменшилась в 1,9 разу, що свідчить про пригнічення інтенсивності надслабкого світіння сироватки при прогресуванні фіброзу. Це, можливо, пов'язано, з одного боку, із зменшенням концентрації прооксидантних сполук сироватки, з другого – накопиченням продуктів «метаболічної інтоксикації», які мають властивості гасників надслабкого світіння.

Далі нами був проведений дискримінантний аналіз 10 лабораторних ознак, які мали вірогідні відмінності між 1 і 2 групами за результатами непараметричної статистики (коефіцієнт Манна – Уїтні) і логіт – регресу. Найбільше значення F – коефіцієнту мали такі ознаки: площа ХЛ (F = 5555,38;  $P < 0,0001$ ), концентрація середніх молекул (F = 2251,94;  $P < 0,0001$ ), рівень ІХЛ (F = 1187,75;  $P < 0,0001$ ), СХЛ (F = 1125,6;  $P < 0,0001$ ), концентрація циркулюючих імунних комплексів (F = 1076,7;  $P < 0,0001$ ). Далі в порядку зменшення коефіцієнту F лабораторні ознаки розташувались у такій послідовності: активність ГГТП (930,6;  $P < 0,0001$ ), АсАТ (834,28;  $P < 0,0001$ ), альбуміно – гама-глобуліновий коефіцієнт (785,37;  $P < 0,0001$ ), концентрація альбумінів (750,6;  $P < 0,0001$ ), активність АлАТ (566,26;  $P < 0,0001$ ).

Таким чином, до ознак, які мають найбільшу класифікаційну дисперсію між показниками груп F0-F1 і F<sub>2</sub>-F<sub>4</sub> увійшли переважно ознаки інтенсивності «метаболічної інтоксикації», в меншій мірі на визначення стадії фіброзу впливали ознаки диспротеїнемії і цитолітичного синдрому. Для розробки диференційного алгоритму ми використали множинний дискримінантний аналіз біохімічних ознак.

Була отримана система рівнянь:

$$F_{0-1} = 0,138 * A + 3,944 * B + 1,819 * C + 5,081 * D + 1,435 * E - 59,053$$

$$F_{2-4} = 0,081 * A + 6,558 * B + 1,239 * C + 3,934 * D + 1,776 * E - 39,809, \text{ де:}$$

A – Площа ХЛ, Од., B – СМ, г/л, C – ІХЛ, Од., D – СХЛ, Од., E – ЦІК, г/л.

Якщо у хворого обчислений показник F<sub>0-1</sub> математично перевищує значення F<sub>2-4</sub>, то ми можемо припустити наявність стадії фіброзу F<sub>0</sub> – F<sub>1</sub> у обстеженого пацієнта. При чисельному перевищенні значення F<sub>2-4</sub> над F<sub>0-1</sub> ми встановлюємо стадію фіброзу F<sub>2</sub> – F<sub>4</sub>.

Запропонований метод має високу специфічність (91%) у встановленні стадії фіброзу F<sub>2</sub> і вище, що дозволяє суттєво зменшити кількість пункційних біопсій при біохімічній верифікації розгорнутого фіброзу (F<sub>2</sub>-F<sub>4</sub>). Проте розроблений нами метод біохімічної оцінки інтенсивності фіброзу у хворих на ХГС має незначну чутливість (47 %), щодо визначення стадій F<sub>2</sub>-F<sub>4</sub>, що потребує у разі позитивного визначення стадії F<sub>0</sub>-F<sub>1</sub> все ж таки призначати пункційну біопсію для оцінки стадії ХГС.

#### Висновки.

1. На підставі проведених досліджень було встановлено, що на інтенсивність фіброзу у хворих на ХГС в більшій мірі мають вплив фактори «метаболічної інтоксикації», такі як: концентрація середніх молекул сироватки, рівень циркулюючих імунних комплексів та показники перекисного стресу (спонтанна та індукована хемілюмінесценція, площа хемілюмінограми).

2. Для верифікації стадії фіброзу у хворих на ХГС інформативно є система рівнянь:

$$F_{0-1} = 0,138 * A + 3,944 * B + 1,819 * C + 5,081 * D + 1,435 * E - 59,053$$

$$F_{2-4} = 0,081 * A + 6,558 * B + 1,239 * C + 3,934 * D + 1,776 * E - 39,809, \text{ де:}$$

A – площа ХЛ, Од.; B – СМ, г/л; C – ІХЛ, Од.; D – СХЛ, Од.; E – ЦІК, г/л.

При перевищенні обчисленого за цими рівняннями коефіцієнта F<sub>2-4</sub> над F<sub>0-1</sub> у хворих на ХГС встановлюється стадія фіброзу F<sub>2</sub>-F<sub>4</sub>.

3. Використання запропонованого алгоритму дозволяє зменшити кількість пункційних біопсій при перевищенні значення F<sub>2-4</sub> над F<sub>0-1</sub>, коли з високою часткою ймовірності (специфічність 91%) можна констатувати наявність у хворого на ХГС стадії фіброзу вище, ніж F<sub>1</sub>.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Андрейчин М.А., Івахів О.Л., Господарський І.Я. Ступінчаста етіотропна терапія у хворих на хронічні вірусні гепатити // Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами. Матеріали VI з'їзду інфекціоністів України. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 260 – 261.
2. Вовк А.Д., Матяш В.І., Архипенко О.Б. Поєднане застосування урсодезоксихолевої кислоти (урсофальк) і лаферону в комплексному лікуванні хворих на хронічні вірусні гепатити В і С // Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 149. – Київ, 2001. – 3 с.
3. Возианова Ж.И. Вирусные гепатиты. II. Осложнения, исходы, диагностика и принципы лечения // Лікування і діагностика. – 1997. – № 2. – С. 39 – 47
4. Возіанова Ж.І., Корчинський М.С. Перспективи та особливості застосування деяких препаратів альфа-2а інтерферону в лікуванні хворих на хронічні вірусні гепатити // Сучасні інфекції. – 2002. – № 3. – С. 34 – 44.
5. Громашевська Л.Л. Питання біохімічних досліджень при хронічному гепатиті С // 36. наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупіка. – Київ, 2000. – Вип. 9. Кн. 4. – С. 53 – 56.
6. Громашевська Л.Л. Тракткування результатів біохімічних досліджень у хворих на гепатити В і С // Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами. Матеріали VI з'їзду інфекціоністів України. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 239 – 242.
7. Пінський Л.Л. Діагностичне значення хемілюмінесцентного методу при патології печінки // Український медичний альманах. – 2000. – № 1. – С. 201 – 203.
8. Fortunato G., Castaldo G., Oriani G. et. al. Multivariate discriminant function based on six biochemical markers in blood can predict the cirrhotic evolution of chronic hepatitis // Clin. Chem. – 2001. – Vol.47, №9. – P. 1696 – 1700
9. Hwang S.J., Luo J.C., Lai C.R. et al. Clinical, virologic and pathologic significance of elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase in patients with chronic hepatitis C // Zhonghua. Yi. Xue. Za. Zhi. (Taipei) – 2000. – Vol. 63, №7. – P. 527 – 535
10. Pohl A., Behling C., Oliver D. et al. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96, №11. – P. 3053 – 3055.
11. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C // Hepatology. – 1994. – № 20. – P. 15 – 20.
12. Wong V.S., Hughes V., Trull A. et al. Serum hyaluronic acid is a useful marker of liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection // J. Viral. Hepat. – 1998. – Vol. 5, №3. – P. 187 – 192

## SUMMARY

## USAGE OF METHODS IN RATING OF INTENSITY OF FIBROSIS WITH PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC HEPATITIS C

Pinsky L.L., Gromashevskaya I.L., Frolov V.M.

The present work offers a method of assessment of the intensity of fibrosis with patients suffering from chronic hepatitis C. The method uses biochemical tests, indices of metabolic intoxication and chemiluminescence of the blood serum.

**Key words:** chronic hepatitis C, fibrosis, laboratory methods

УДК 616.831-005.4-036.2

## ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МОЗКОВИХ ІНСУЛЬТІВ НА ЗАКАРПАТТІ

Пулик О.Р., Смоланка В.І., Гирявець М.В., Галін Л.М., Карпінська К.О., Яджак М.М.

*Ужгородський національний університет, кафедра неврології, нейрохірургії та психіатрії, м. Ужгород*

**РЕЗЮМЕ:** у роботі наведені епідеміологічні особливості мозкових інсультів у Закарпатській області. Проведено аналіз факторів ризику виникнення інсульту, вираженості когнітивних порушень у ранньому постінсультному періоді. Для моніторингу клінічного стану хворих була використана Скандинавська шкала інсульту (SSSG), а для дослідження когнітивних функцій використано коротку шкалу оцінки психічного стану MMSE.

**Ключові слова:** інсульт, фактори ризику, епідеміологія

**Вступ.** Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) є однією з найважливіших медико-біологічних та соціальних проблем людства. За даними експертів ВООЗ щороку в світі відбувається близько 7 млн. інсультів. В Об'єднаній Європі щорічно реєструється 1 млн. 750 тис. інсультів, у США – 700 тис., в Росії – понад 450 тис., в Україні – 120-130 тис. [1, 3, 5, 7, 10]. В економічно розвинутих країнах смертність від інсульту займає третє місце у структурі загальної смертності. Мозкові інсульти (МІ) – на першому місці серед усіх причин інвалідизації. Особливо актуальна ця проблема в Україні, де показники захворюваності на МІ, смертності та

інвалідизації від нього невідмінно зростають і перевищують показники розвинутих країн. За інформацією головного невролога МОЗ України в 2005 р. в Україні було зареєстровано понад 3 млн. осіб із різними формами ЦВЗ, причому за останні 10 років кількість хворих на ЦВЗ у нашій країні зросла в 1,8 разу [2, 4, 6, 8, 9].

В 2005 році на МІ вперше захворіло 102 434 українців, що становить 269,8 випадків на 100 тис. населення [7]. В той же час захворюваність на МІ у середньому у країнах Європи становить 200,0 випадків на 100 тис. населення. Зазначимо, що третина інсультів відбувається в осіб працездатно-