



УДК 616.36-004-02:616.89-008.441.33]-036.8/-37



САМОГАЛЬСЬКА О.Є., ЛАЗАРЧУК Т.Б., БАБ'ЯК О.В., ВІТРУК І.М.

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ АЛКОГОЛЬНОГО ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ

Резюме. Для створення прогностичної таблиці ефективності терапії алкогольного цирозу печінки проаналізували 21 показник лабораторних досліджень. Для прогнозування ефективності терапії використовували інтегральну оцінку – сума балів по 15 прогностичних показниках. Сума балів, що перевищувала +13, свідчить про високу ймовірність успішності стандартної терапії. При сумі балів менше –13 ймовірність неуспіху становить 95 %. Якщо сума балів перебуває в проміжку від +13 до –13, то інформації недостатньо для ухвалення конкретного рішення. Визначення високого ризику неефективності стандартної терапії допускає розробку індивідуальної програми лікування хворих на алкогольний цироз печінки з розрахуванням індексу маси тіла.

Ключові слова: алкогольний цироз печінки, індекс маси тіла, таблиця прогнозування ефективності терапії.

Цироз печінки (ЦП) залишається одним із поширених хронічних захворювань органів травлення, частота виникнення якого в усьому світі коливається від 1 до 11 % і у середньому становить 2–3 %. За останні десятиріччя смертність від ЦП у розвинутих країнах Європи (Франція, Німеччина, Швеція), США, Японії зросла більше ніж удвічі, посідаючи 4-й щабель серед причин смерті людей після 40 років [1]. В Україні впродовж останніх 5 років також зафіксовано збільшення смертності від хронічних запальних захворювань печінки, зокрема ЦП та хронічного гепатиту [2]. Більшість дослідників пов'язують таку ситуацію з підвищенням захворюваності на вірусний гепатит, зловживанням алкоголю, особливо підлітками, поширенням токсикоманії, неконтрольованим уживанням ліків, а також із недостатнім знанням особливостей етіопатогенезу ЦП, діагностикою захворювання на пізніх стадіях, коли зменшуються можливості етіопатогенетичного впливу, і терапія значною мірою набуває характеру симптоматичної [3–5].

Частка алкогольного ураження печінки у структурі захворювань печінки неухильно зростає й у деяких країнах сягає 40 %. При цьому у 60–65 % осіб, які вживають алкоголь, розвивається жировий гепатоз, у 8–20 % — цироз печінки [6]. Перебіг алкогольного ЦП (АЦП) залежить від численних

факторів. До немодифікованих факторів зараховують генетичний поліморфізм ферментних систем, що відповідають за елімінацію алкоголю; поліморфізм генів, що кодують відповідальні за фіброгенез ферменти, отже, визначають індивідуальну чутливість до стимулюючого впливу алкоголю [1], стать, вік. Проте ефективний вплив на етіологічний чинник здатний покращити прогноз захворювання [6]. Важливим для прогнозування перебігу алкогольної хвороби печінки є визначення факторів посиленого фіброгенезу. До таких належать тривале зловживання великими дозами алкоголю [6, 7]; надмірна маса тіла та ожиріння [8]; оксидативний стрес, хронічне запалення з вивільненням профіброгенних цитокінів та медіаторів [9]; розбалансування експресії та сигналізації лептину [8]. Особливе значення у прогресуванні хронічного запалення має відповідь на етіопатогенетичну терапію [6].

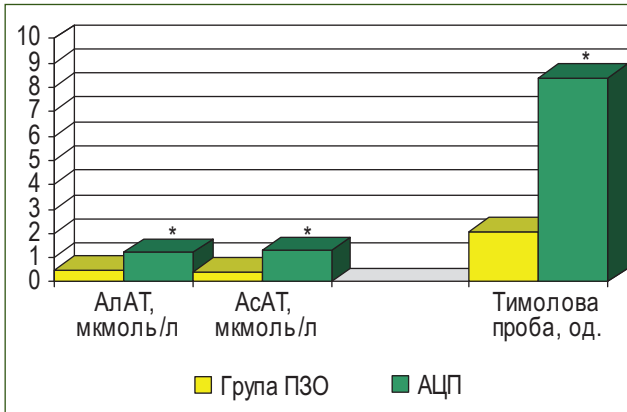
Метою нашої роботи було розроблення методики прогнозування ефективності стандартної терапії субкомпенсованого АЦП залежно від індексу маси тіла (ІМТ) пацієнта. Відповідно до мети окреслені

© Самогальська О.Є., Лазарчук Т.Б., Баб'як О.В.,

Вітрук І.М., 2013

© «Гастроентерологія», 2013

© Заславський О.Ю., 2013



Примітка. * — Різниця значуща ($p < 0,05$) порівняно з ПЗО.

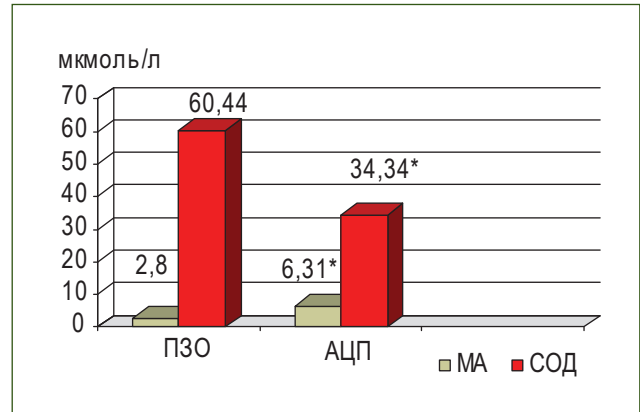
Рисунок 1 — Показники біохімічного аналізу крові хворих на АЦП

завдання — вивчити динаміку клініко-інструментальних, біохімічних та імуноферментних досліджень в означеній категорії хворих під впливом лікування; проаналізувати величини інформативності показників у хворих, в яких лікування було ефективне.

Матеріали та методи

У дослідження включили 86 хворих на субкомпенсований АЦП мінімальної або помірної активності. Чоловіків було 63, жінок — 23. Середній вік пацієнтів становив $(49,87 \pm 1,41)$ року. Верифікацію АЦП здійснювали відповідно до «Протоколів надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю» (наказ МОЗ України за № 271 від 13.06.2005 р.). Алкоголь як вірогідний етіологічний чинник формування хронічного запалення у печінковій тканині визначали за анкетого CAGE [1]. При формуванні когорти враховували негативні результати вірусологічного обстеження (у тому числі ВІЛ-інфікування), відсутність тяжкої супутньої патології, тривалість анамнезу АЦП — не більше 2 років від моменту встановлення діагнозу.

Спеціальні дослідження включали визначення у сироватці крові показників окисно-відновної системи (малонового альдегіду (МА) за L. Placer (1986), супероксиддисмутази (СОД) за Е.Е. Дубініною і співавт. (1983)), ендогенної інтоксикації (середні молекули за Н.І. Габріелян та В.І. Ліпатової (1985) шляхом прямої спектрофотометрії при довжині хвилі 254 (СМП₁) та 280 нм (СМП₂)), еритроцитарний індекс ендогенної інтоксикації (ЕІЕІ) — за методикою А.А. Тогайбаєва (1988). Показники цитокінового профілю (фактор некрозу пухлини α (ФНП- α), інтерлейкін-4 (ІЛ-4)), а також колаген IV та лептин визначали методом імуноферментного аналізу (аналізатор StatFax 303 Plus) з використанням тест-систем імуноферментного аналізу. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб (ПЗО).



Примітка. * — Різниця значуща ($p < 0,05$) порівняно з ПЗО.

Рисунок 2 — Показники перекисного окиснення ліпідів у хворих на АЦП

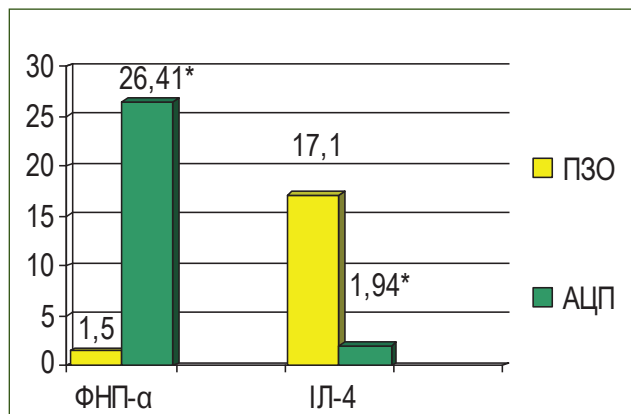
Усім хворим за умов відсутності набряково-асцитичного синдрому визначали ІМТ за формулою Кете. Інтерпретацію проводили за рекомендаціями ВООЗ. Залежно від ІМТ усіх хворих на АЦП розподілили на 3 групи: 1-ша група ($n = 33$, чоловіків — 28, жінок — 5) — ІМТ < 18 кг/м²; 2-га група ($n = 24$, чоловіків — 20, жінок — 4) — ІМТ у межах $18,5$ – $24,99$ кг/м², 3-тя група ($n = 29$, чоловіків — 15, жінок — 14) — ІМТ > 25 кг/м².

Розробку прогностичної таблиці ефективності лікування здійснювали спільно з кафедрою медичної статистики Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Для розробки таблиці прогнозування ефективності лікування АЦП використовували розрахункові методи, у тому числі послідовний аналіз Вальда [10].

Результати та обговорення

Здійснили груповий аналіз 21 показника клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень у 57 хворих на АЦП із позитивною відповіддю на стандартну терапію (згідно з протоколами надання медичної допомоги).

Проаналізували показники загальноклінічних та стандартних біохімічних досліджень, що відображають стан пігментного обміну, синтетичну функцію печінки, а також активність запального процесу й ураження печінкової паренхіми. Виявили присутність анемії та вірогідне підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ); порушення пігментного обміну, свідченням чого є виявлена у хворих усіх груп гіпербілірубінемія. Порушення функції печінки в обстежених хворих підтверджує зростання активності ферментів цитолізу, зокрема, аспартатамінотрансферази (АсАТ) та аланінамінотрансферази (АлАТ) ($p < 0,05$). Причому мінімальний рівень підвищення трансаміназної активності (менше ніж у 2–3 рази щодо верхньої межі загальноприйнятої норми — $0,45$ і $0,68$ ммоль/(год • л) відповідно), коефіцієнт де Рітіса (співвідношення АсАТ/АлАТ)



Примітка. * – Різниця значуща ($p < 0,05$) порівняно з ПЗО.

Рисунок 3 – Рівень цитокінів у хворих на АЦП

більше 1 свідчать саме про алкогольний генез ЦП. Додатковим маркером алкогольної етіології ЦП є вірогідне збільшення активності гамма-глутамінамінотранспептидази (ГГТП) ($p < 0,05$) порівняно з показником ПЗО. Активність вищезазначених ферментів у сироватці крові в середньому перевищувала показники в групі ПЗО більше ніж у два-три рази. Спостерігалось підвищення рівня показника тимолової проби ($p < 0,05$), що є підтвердженням наявності запального процесу у печінковій паренхімі (рис. 1).

Підвищення рівня лужної фосфатази (ЛФ) ($p < 0,05$) та ГГТП свідчило про наявність внутрішньопечінкового холестазу.

Аналіз показників окисно-відновної системи дозволив зробити висновок про наявність оксидативного стресу, оскільки вміст МА у сироватці крові у ($2,30 \pm 0,01$) рази перевищував контрольний ($p < 0,05$), а СОД виявився зниженим у ($1,800 \pm 0,002$) рази ($p < 0,05$). При цьому співвідношення МА/СОД у групі хворих на АЦП дорівнювало 0,18, а у групі ПЗО — 0,05 ($p < 0,05$), що свідчило про виражений окисно-відновний дисбаланс.

За даними різних досліджень, прогресування АЦП асоціюється з наростанням ендогенної інтоксикації [4]. У результаті проведених нами досліджень було встановлено, що у хворих на АЦП має місце формування синдрому метаболічного ендотоксикозу, що проявляється вірогідним підвищенням рівня його маркерів у сироватці крові. Так, рівень СМП₁ виявився в ($1,680 \pm 0,001$) рази вище за показник у групі ПЗО ($p < 0,05$), а СМП₂ — у ($2,010 \pm 0,001$) рази ($p < 0,05$). При аналізі рівня ІЕІЕ у хворих на АЦП залежно від ІМТ виявлено, що у пацієнтів із надмірною масою тіла він вірогідно відрізняється від показника як у хворих із нормальною, так і зі зниженою масою тіла ($p < 0,05$).

За даними численних експериментальних та клінічних досліджень, при хронічних захворюваннях печінки різного генезу доведено прозапальну

та профіброгенну роль низки цитокінів, зокрема ФНП-α, та протизапальну дію окремих ІЛ, зокрема ІЛ-4 [3].

У хворих на АЦП під час першого обстеження відмічали дисбаланс у системі цитокінів, а саме підвищення вмісту в крові прозапального цитокіну ФНП-α на тлі відносної недостатності протизапального цитокіну ІЛ-4. Так, у хворих на АЦП рівень ФНП-α підвищився до ($26,41 \pm 1,85$) пг/мл, що в ($17,60 \pm 0,07$) рази вище за показник ПЗО ($p < 0,05$) (рис. 3).

Враховуючи, що результати міжнародних мультицентрових досліджень виявили високу вірогідність кореляції між активністю фіброгенезу та рівнем у сироватці крові колагену ІV [9], дослідження й аналіз даного показника є важливим для оцінки стану хворих на ЦП. В обстежених хворих зареєстровано вірогідне підвищення рівня колагену ІV в ($7,50 \pm 1,34$) рази порівняно з ПЗО ($p < 0,05$). У хворих із надмірною масою тіла зафіксовано значення показника вірогідно вище ($p < 0,05$), що може свідчити про відповідно більш глибокі фібротичні процеси в печінковій тканині та дозволяє прогнозувати гірші результати терапії.

Дослідження останніх років проаналізували вклад лептину у прогресування хронічного запалення печінки [8]. Для перевірки ролі лептину в прогресуванні печінкової патології ми провели кореляційний аналіз основних показників, що вивчали, з рівнем лептину. Виявлено прямі кореляційні зв'язки різної сили між лептином і колагеном ІV ($p < 0,05$), ФНП-α ($p < 0,05$), ІЕІЕ ($p < 0,05$), ІМТ ($p < 0,05$), АсАТ ($p < 0,05$).

На початку лікування найбільш інформативними із 21 показника визнано 15. Для цих показників розраховували прогностичні коефіцієнти (ПК) залежно від ІМТ, які лягли в основу створення бальної прогностичної таблиці ефективності стандартної терапії субкомпенсованого АЦП. Результати аналізу наведені у табл. 1.

Для прогнозування ефективності терапії у хворих на субкомпенсований АЦП ми використали інтегральну оцінку — сума балів за всіма прогностичними показниками. Прогностичний поріг ефективної терапії у хворих на АЦП визначається показником +13 і більше ($p < 0,05$) з вірогідністю 95 %. Сума коефіцієнтів, що дорівнює -13 і менше, свідчить про низьку вірогідність позитивної відповіді на стандартну терапію. Апробацію методу (використання прогностичної бальної таблиці) провели на 57 хворих основної групи та 26 хворих контрольної групи. Отримані результати наведені у таблиці 2.

Перевірка створеної нами прогностичної таблиці встановила 92,8 % правильних відповідей. Отже, завдяки створеній та апробованій таблиці прогнозування ефективності стандартної терапії стало можливим виявляти хворих із високим ризиком слабкої відповіді на терапію АЦП та розробити індивідуальну терапевтичну програму до початку лікування па-

Таблиця 1 – Прогностичні коефіцієнти лабораторних показників, визначених у хворих на АЦП, до початку терапії залежно від ІМТ

Показник	Градація показника	Прогностичний коефіцієнт		
		1-ша група (n = 33)	2-га група (n = 24)	3-тя група (n = 29)
Гемоглобін	< 100	0,2	-3,7	-4,8
	100–119	1,9	2,9	1,2
	> 119	-4,1	-1,9	1,2
ШОЕ	< 15	-1,7	-3,7	-4,8
	16–30	-0,2	0,3	-1,8
	> 30	1,3	1,8	3,0
Білірубін	< 20	-2,8	0,3	-0,8
	20,1–50,0	0,2	1,1	0,7
	> 50	1,6	-1,9	0
Білірубін прямий	< 10	-2,8	0,3	-1,8
	10,1–25,0	1,9	1,1	1,2
	> 25	2,6	-1,9	0
АсАТ	< 0,7	-2,8	1,1	-3,0
	0,71–1,40	0,7	0,3	1,8
	> 1,4	1,2	-1,9	0
АлАТ	< 0,5	-2,8	-0,7	-0,8
	0,51–1,50	0,7	1,1	0
	> 1,5	1,2	-0,7	0,7
Тимолова проба	< 3	-0,4	-1,9	-4,8
	3,1–35,0	1,6	1,1	-0,8
	> 35	-1,9	0,3	2,6
СОД	< 30	-1,9	-3,7	-1,8
	30,1–35,0	0,2	2,3	1,2
	> 35	1,2	-0,7	0
МА	< 5,6	0,2	-3,7	-1,8
	5,61–6,60	-1,1	1,1	0,7
	> 6,6	0,7	1,1	0,7
ТНФ- α	< 12	-1,1	0	-4,8
	12,1–25,0	-0,4	1,0	1,8
	> 25	1,2	-1,2	0,7
ІЛ-4	< 1,4	0,7	-3,7	-3
	1,4–2,4	1,6	0,3	1,2
	> 2,4	-4,1	1,8	0,7
Колаген IV	< 600	-0,4	-0,7	-4,8
	601–660	-1,1	1,1	1,8
	> 660	1,2	-0,7	0,7
Лептин	< 4	0,2	1,8	0
	4,01–15,00	2,9	1,8	0
	> 15	0	0	4,8
СМП ₁	< 500	-1,1	-1,9	-3,0
	501–580	-2,8	1,1	-3,0
	> 580	2,3	0,3	3,0
СМП ₂	< 250	-8,8	-0,7	-1,8
	251–310	2,3	1,1	-0,8
	> 310	0,7	-0,7	1,8

Таблиця 2 – Результати перевірки прогностичної таблиці (перевірка з діагностичними порогоми +20...–20)

Група	Кількість хворих	Відповіді, %		
		Правильні	Помилкові	Сумнівні
Контрольна	26	92,4	3,8	3,8
Основна	57	94,7	1,75	3,5
Усього	83	92,8	2,6	4,6

Таблиця 3 — Результати прогнозування ефективності терапії у хворій Г., 45 р.

Показник	Величина	ПК, бали
Позитивні (+)		
Гемоглобін	110 г/л	1,9
ШОЕ	32 мм/год	1,3
Білірубін	67 мкмоль/л	1,6
Білірубін прямий	22,5 мкмоль/л	1,9
ІЛ-4	2,1 пг/мл	1,6
Тимолова проба	28,3 од	1,6
МА	7,4 мкмоль/л	0,7
Лептин	6,7 нг/мл	2,9
СМП ₁	526,8 ум.од.	2,8
СМП ₂	280,6 ум.од.	2,3
СОД	41,1 ум.од.	1,2
АлАТ	1,4 мкмоль/л•год	0,7
Негативні (-)		
Колаген IV	578 нг/мл	-0,4
ТНФ-α	22,1 пг/мл	-0,4
Усього		19,7 бала

ціента. Таблиця доступна та проста у користуванні, придатна для використання як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах.

Алгоритм обчислення індивідуального прогнозу ефективності терапії у хворих на АЦП такий: у хворого до початку лікування вимірюють основні показники (білірубін, АсАТ, АлАТ, тимолову пробу, СОД, МА, ТНФ-α, ІЛ-4, колаген IV, лептин, СМП₂, СМП₁); використовуючи таблицю, розраховують суму балів за ПК. Сума ПК усіх інформативних показників понад +13 балів прогнозує успішність стандартної терапії; в іншому випадку, якщо менша -13, — вірогідність неуспіху терапії становить 95 %. У разі, якщо сума ПК знаходиться в інтервалі від +13 до -13, то інформації недостатньо для прийняття конкретного рішення. Наводимо приклад розрахунку інтегральної оцінки за показниками конкретного хворого (табл. 3).

Сума показників становить +19,7 бала, що свідчить про високу вірогідність успішності стандартної терапії АЦП.

Висновки

1. Завдяки створеній та апробованій прогностичній таблиці стало можливим виявлення хворих із високим ризиком неефективної терапії АЦП, що дозволяє розробити індивідуальну терапевтичну програму.

2. Розроблену диференційовану таблицю прогнозування ефективності комплексної терапії АЦП залежно від ІМТ доцільно використовувати для індивідуалізації лікування з урахуванням особливостей конкретної хворого та підвищення ефективності терапії.

Список літератури

1. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: практ. рук-во: пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули; под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухиной. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — С. 440-463.
2. Степанов Ю.М. Динаміка захворюваності та поширеності основних хвороб органів травлення в Україні за 5 останніх років / Ю.М. Степанов, Н.Г. Гравіровська // Гастроентерологія: міжвідомчий збірник. — Дніпропетровськ: Журфонд, 2012. — Вип. 46. — С. 3-12.
3. Маевская М.В. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени / М.В. Маевская, М.А. Морозова, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2011. — Т. 21, № 1. — С. 2-5.
4. Алкогольная болезнь органов пищеварения: клинические очерки / Под ред. Н.В. Харченко, Н.Б. Губергриц. — К.: Новый друк, 2009. — 180 с.
5. Бабак О.Я. Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, Н.А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — № 2. — С. 5-17.
6. Степанов Ю.М. Лікування алкогольної хвороби печінки / Ю.М. Степанов // Здоров'я України. — 2007. — № 20(1). — С. 90.
7. Байкова И.Е. Алкогольная болезнь печени / И.Е. Байкова, И.Г. Никитин, Л.М. Гогова // Российский медицинский журнал. — 2011. — Т. 19, № 17. — С. 1067-1071.
8. Алексеева А.С. Нарушение обмена лептина у больных циррозом печени / А.С. Алексеева // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2009. — № 3. — С. 45-49.

9. Діагностичне значення показників фіброзування печінки хворих на алкогольну хворобу печінки / Н.Г. Вірстюк, О.І. Дельцова, А.Д. Захаращ, С.Б. Геращенко // Гастроентерологія: міжвід. зб. — Дніпропетровськ: Журфонд, 2011. — Вип. 45. — С. 212-217.

10. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавание патологических процессов. — Л.: Медицина, 1978. — 257 с.

Отримано 16.07.13 □

Самогальская О.Е., Лазарчук Т.Б., Бабьяк О.В., Витрук И.М. ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины»

Samogalska O.Ye., Lazarchuk T.B., Babyak O.V., Vitruk I.M. State Higher Educational Institution «Ternopil State Medical University named after I.Ya. Gorbachevsky of Ministry of Public Health of Ukraine», Ternopil, Ukraine

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ АЛКОГОЛЬНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Резюме. Для создания прогностической таблицы эффективности терапии алкогольного цирроза печени проанализировали 21 показатель лабораторных исследований. Для прогнозирования эффективности терапии использовали интегральную оценку — сумма баллов по 15 прогностическим показателям. Сумма баллов, превышающая +13, свидетельствует о высокой вероятности успешности стандартной терапии. При сумме баллов менее –13 вероятность неуспеха составляет 95 %. Если сумма баллов находится в промежутке от +13 до –13, то информации недостаточно для принятия конкретного решения. Определение высокого риска неэффективности стандартной терапии допускает разработку индивидуальной программы лечения больных алкогольным циррозом печени с учетом индекса массы тела.

Ключевые слова: алкогольный цирроз печени, индекс массы тела, таблица прогнозирования эффективности терапии.

PROGNOSTICATION OF EFFICIENCY OF TREATING ALCOHOLIC HEPATOCIRRHOSIS

Summary. To create a prognostic table of efficiency of treating alcoholic hepatocirrhosis we had analyzed 21 indices of laboratory researches. An integral estimation — a sum of points over 15 was used for prognostication of efficiency therapy. Sum of points over +13 indicates a high probability of success of standard therapy. At the sum of points less than –13 probability of failure is 95 %. If the total score is in the range from +13 to –13, it is not enough information to make a particular decision. Definition of high-risk failure of treatment allows development of an individual program for treatment of patients with alcoholic hepatocirrhosis, talking into account body mass index.

Key words: alcoholic hepatocirrhosis, body mass index, table of predicting the efficiency of therapy.