

## БИОХИМИЯ

© В.В. БАЗАРНЫЙ, Н.В. ГАРЕНСКИХ, 2013

УДК 616.36-004-074

В.В. Базарный, Н.В. Гаренских

**ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ**

Уральская государственная медицинская академия, ГБУЗ Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург

*Работа посвящена оценке клинико-диагностического значения определения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) при циррозе печени. Исследование проведено у 138 пациентов с различной степенью тяжести цирроза по шкале Чайльд–Пью. Стандартные биохимические показатели функции печени были повышены у всех пациентов, но существенных различий между ними в зависимости от тяжести цирроза установлено не было. Уровень Г-КСФ существенно повышался у пациентов в зависимости от этиологии процесса и степени его тяжести.*

**Ключевые слова:** цирроз печени, гепатобиопсия, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза

V.V. Bazarniy, N.V. Garenskikh

**THE DIAGNOSTIC VALUE OF IDENTIFICATION OF GRANULOCYTIC COLONY-STIMULATING FACTOR UNDER HEPATOCIRRHOSIS**

*The article considers the evaluation of clinical diagnostic value of identification of granulocytic colony-stimulating factor under hepatocirrhosis. The study used the sample of 138 patients with different degree of severity of hepatocirrhosis according the Child-Pugh scale. The standard biochemical indicators of liver function were increased in all patients but without significant differences depending on severity of hepatocirrhosis. The level of granulocytic colony-stimulating factor significantly increased in patients depending on etiology of process and degree of its severity.*

**Key words:** hepatocirrhosis, hepatobiopsy, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase

Хронические диффузные заболевания печени, конечной стадией развития которых является цирроз печени (ЦП), остаются актуальной проблемой в клинической практике. Это определено широкой их распространенностью и высоким уровнем летальности, особенно лиц трудоспособного возраста [1, 3, 11]. В диагностике ЦП "золотым стандартом" является морфологическое исследование – проведение биопсии с гистологическим исследованием. Оно позволяет выявить и оценить степень фиброза печени – основного морфологического субстрата заболевания [5, 7]. Учитывая высокую инвазивность гепатобиопсии, возможность погрешности гистологического исследования и невозможность повторных исследований для мониторинга тяжести процесса, различия в интерпретации результатов ранней диагностики патологических процессов и наличие противопоказаний для ее проведения у ряда пациентов с ЦП, особую важность приобретают методы лабораторной диагностики.

Несмотря на множество клинических и экспериментальных исследований, посвященных выяснению патогенеза хронических болезней печени, разработке стандарта ведения пациентов с патологией печени

(Приказ Минздравсоцразвития РФ от 26.05.2006 г. № 404), ряд вопросов лабораторной диагностики у пациентов с ЦП, в том числе у тех, которые включены в лист ожидания для трансплантации, требует уточнения.

В последние годы особое внимание в механизмах фиброгенеза и прогрессирования фиброза печени уделяют особому классу регуляторов пролиферации и дифференцировки тканей – факторам роста. Учитывая установленные гепатопротекторные свойства одного из них – гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) [8, 10, 13, 14], мы задались целью оценить клиническую информативность его определения у пациентов с ЦП.

**Материалы и методы.** Работа основана на анализе клинико-лабораторных данных 124 пациентов с ЦП разной этиологии и 32 доноров; данные получены в Свердловской областной клинической больнице № 1 Екатеринбурга за период 2010–2011 гг. Диагноз ЦП установлен на основании стандартных клинико-морфологических данных. Ретроспективно пациенты разделены на группы в соответствии со степенью тяжести ЦП по шкале Чайльд–Пью (группа I – класс А, группа II – класс В, группа III – класс С) и по этиологии заболевания.

Средний возраст пациентов с ЦП  $49,4 \pm 7,5$  года (26–69 лет); 30% составляли мужчины и 70% – женщины. Группа доноров была представлена практически здоровыми жителями области и по половозрастному составу не отличалась от группы больных.

Для корреспонденции:

Базарный Владимир Викторович, д-р мед. наук, проф.

Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Телефон: (343) 212-24-33

E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru

Таблица 1

**Биохимическая характеристика пациентов с ЦП разной степени тяжести по Чайльд–Пью**

Показатель	Класс А (n = 49)	Класс В (n = 38)	Класс С (n = 37)
Билирубин общий, мкмоль/л	31,2 ± 5,4	95,0 ± 17,7	105,9 ± 18,8
<i>p</i>		0,005	0,001
АЛТ, ед/л	65,9 ± 15,7	70,4 ± 10,6	63,2 ± 13,5
<i>p</i>		0,400	0,440
АСТ, ед/л	89,2 ± 18,8	128,6 ± 20,4	91,2 ± 14,3
<i>p</i>		0,430	0,460
ГГТП, ед/л	91,2 ± 26,5	165,5 ± 29,7	140,7 ± 39,0
<i>p</i>		0,430	0,430
ЩФ, ед/л	181,6 ± 57,1	390,2 ± 94,2	197,9 ± 37,8
<i>p</i>		0,430	0,010
Альбумин, г/л	47,2 ± 2,9	39,1 ± 1,3	36,1 ± 2,9
<i>p</i>		0,100	0,100
Креатинин, мкмоль/л	45,7 ± 4,5	48,6 ± 3,4	61,1 ± 12,2
<i>p</i>		0,310	0,130
Мочевина, ммоль/л	4,2 ± 0,3	4,3 ± 0,4	6,7 ± 1,1
<i>p</i>		0,400	0,030
Калий, ммоль/л	3,9 ± 0,1	4,3 ± 0,1	3,9 ± 0,2
<i>p</i>		0,200	0,150
Натрий, ммоль/л	142,3 ± 0,8	139,7 ± 0,5	137,5 ± 1,3
<i>p</i>		0,010	0,010
ПТТ по Квику, %	78,0 ± 3,7	71,8 ± 3,6	57,6 ± 5,1
<i>p</i>		0,200	0,020

Примечание. *p* – по сравнению с классом А.

Для оценки состояния пациентов выполнены общеклинический анализ крови (Cell Dyne 3500) и биохимическое исследование (билирубин и его фракции, активность АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), уровень холестерина, общего белка, альбумина, С-реактивного белка, мочевины, креатинина, глюкозы, калия, натрия) на биохимическом анализаторе Olympus 640 (Япония) с использованием оригинальных тест-систем. Протромбиновое время по Квику определяли в клоттинговом тесте с регистрацией результатов реакции на анализаторе STA Compact ("Hoffman la Roche", Швейцария).

В крови пациентов и доноров определяли концентрацию интерлейкина-1 (ИЛ-1) и Г-КСФ методом твердофазного иммуноферментного анализа ("Вектор-Бест", Россия) с регистрацией результатов на фотометре Multiscan (Финляндия).

У 28 пациентов были получены гепатобиоптаты. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Морфологический анализ позволил выявить разную степень фиброза печени, преимущественно с гистологическим индексом склероза (ГИС) > 4.

Статистическую обработку результатов выполнили на основе принципов вариационной статистики с использованием непараметрических критериев. Для выявления различий между группами по количественному признаку применяли непараметрический дисперсионный анализ по Крускалу–Уоллису [2]. Для оценки диагностических характеристик лабораторного теста определяли диагностическую чувствительность (ДЧ) и диагностическую специфичность (ДС) [4].

**Результаты и обсуждение.** Биохимическое исследование подтвердило наличие у пациентов с ЦП лабораторных синдромов поражения печени – цитолитического, холестатического, печеночно-клеточной недостаточности, воспалительного (табл. 1). В частности, активность АЛТ у больных в среднем в 2 раза превышала норму, столь же значимо отличались от нормы и другие показатели. Следует отметить, что хотя некоторые результаты стандартных лабораторных тестов (АЛТ, АСТ, ГГТП, альбумин) были существенно изменены, но они не различались достоверно между группами пациентов с разной степенью тяжести ЦП, что не позволяло осуществлять раннюю диагностику декомпенсации цирроза или прогнозировать темп его прогрессирования.

Для решения этих задач продолжают поиски новых лабораторных критериев. Среди них в последние годы внимание многих авторов привлекает уровень цитокинов при хронических болезнях печени. Полученные данные в целом можно оценить как довольно хаотичные изменения содержания интерлейкинов в крови при ЦП [3, 6, 11]. Поэтому неудивительно, что мы не обнаружили заметного изменения уровня одного из ключевых среди них – ИЛ-1 – у пациентов всех групп в сравнении с донорами. Иные результаты получены при определении уровня Г-КСФ (табл. 2). Содержание фактора у пациентов класса А в 10 раз превышало норму и еще более увеличивалось у пациентов классов В и С по Чайльд–Пью.

Анализ зависимости концентрации Г-КСФ от этиологии ЦП показал, что данный показатель был существенно повышен у пациентов с ЦП алкогольной, вирусной и холестатической этиологии и составлял 161,3 ± 27,5, 162,5 ± 48,8 и 107,2 ± 29,4 пг/мл соответственно. Это значительно выше уровня данного цитокина при ЦП криптогенной этиологии (62,6 ± 14,8 пг/мл).

В заключение следует отметить, что диагностика ЦП, как правило, не представляет сложностей. На

Таблица 2

**Уровень ИЛ-1 и Г-КСФ у больных ЦП**

Класс тяжести по Чайльд–Пью	ИЛ-1β, пг/мл	Г-КСФ, пг/мл
Группа I (класс А), n = 10	5,2 ± 1,6	45,7 ± 14,1
<i>p</i>	0,010	0,001
Группа II (класс В), n = 19	8,9 ± 2,3	98,7 ± 26,8
<i>p</i>	0,012	0,020
Группа III (класс С), n = 18	4,6 ± 0,5	186,6 ± 29,0
<i>p</i>	0,030	0,002
Группа IV (доноры), n = 32	0,6 ± 0,2	0,4 ± 0,3

Примечание. *p* – в сравнении с группой доноров.

практике важно своевременно оценить переход субкомпенсированной стадии в декомпенсированную. Как следует из данных биохимических исследований, различия между группами пациентов разных классов по Чайльд–Пью обычно используемых стандартных показателей незначительны, чем обусловлен поиск новых критериев. В решении этой задачи было использовано определение уровня Г-КСФ в крови и его диагностической информативности. При критической точке концентрации Г-КСФ > 7 пг/мл ДЧ составила 95,7%, ДС – 96,9%, а ДЭ – 96,3%.

В литературе представлены неоднозначные данные об изменениях уровня Г-КСФ при гепатитах и ЦП. В частности, данный показатель не изменялся при неалкогольном жировом поражении печени [9], но повышался при гепатоцеллюлярной карциноме [12]. Полученные нами данные позволяют считать, что концентрация Г-КСФ существенно повышалась в зависимости от степени тяжести ЦП и этиологии. Возможно, повышение его концентрации более чем до 7–10 пг/мл является прогностически неблагоприятным признаком, что, однако, как и установление причин данного факта, требует дальнейшего исследования.

Авторы выражают признательность канд. мед. наук Н.Б. Крохиной и мл. науч. сотр. Т.М. Мельниковой за неоценимую помощь в исследовании гепатобиоптатов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и желчевыделительной системы. М.: МЕДпресс-информ; 2009.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1998.
3. Ивашкин В.Т. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009; 19(1): 87–8.
4. Долгов В.В., Меньшиков В.В., ред. Клиническая лабораторная диагностика: Национальное руководство. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
5. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2006; 16(4): 65–78.
6. Abayli B., Canataro A., Akkiz H. Turkish J. Gastroenterol. 2003; 14(1): 7–11.
7. Bataller R., Brenner D.A. J. Clin. Invest. 2005; 115(2): 209–18.
8. Eroğlu A., Demirci S., Akbulut H., Sever N. et al. HPB (Oxford). 2002; 4(2): 67–73.
9. Estep M., Abawi M., Jarrar M., Wang L. et al. Obes. Surg. 2011; 21(11): 1750–7.
10. Fang B., Luo S., Song Y., Li N. et al. Toxicology. 2010; 270(1): 43–8.
11. Gramenzi A., Andreone P., Loggi E. J. Viral Hepatit. 2005; 12(5): 525–30.
12. Kaya A.O., Coskun U., Sancak B., Buyukberber S. et al. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2009; 10(3): 403–6.
13. Li N., Zhang L., Li H., Fang B. Transplant. Proc. 2010; 42(9): 3833–9.
14. Spahr L., Lambert J.F., Rubbia-Brandt L., Chalandon Y. et al. Hepatology. 2008; 48(1): 221–9.

Поступила 31.10.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.37-002.1-06:616-008.6]-074

С.Б. Матвеев, Е.В. Клычникова, А.В. Гришин, А.С. Богданова, М.А. Годков

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОЭФФИЦИЕНТОВ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

*Обследовано 43 больных с тяжелым острым панкреатитом. В работе использованы два коэффициента эндогенной интоксикации (ЭИ):  $K_{ЭИ1} = (СМП/ЭКА) \cdot 1000$ , где СМП – среднемолекулярные пептиды; ЭКА – эффективная концентрация альбумина;  $K_{ЭИ2} = (K_{ПОЛ/АОС}/ЭКА) \cdot 100$ , где ПОЛ – продукты перекисного окисления липидов; АОС – показатели антиоксидантной системы, и дана их сравнительная характеристика. Установлено, что  $K_{ЭИ2}$  дает более информативные показатели ЭИ у умерших больных на 3-и сутки после операции. При оценке ЭИ и прогноза распространенного панкреонекроза могут быть использованы оба  $K_{ЭИ}$  в зависимости от возможностей лабораторной службы.*

**Ключевые слова:** острый панкреатит, среднемолекулярные пептиды, перекисное окисление липидов, коэффициенты эндогенной интоксикации

S.B. Matveyev, Ye.V. Klytchnikova, A.V. Grishin, A.S. Bogdanova, M.A. Godkov

### THE COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF COEFFICIENTS OF ENDOGENIC INTOXICATION UNDER SEVERE ACUTE PANCREATITIS

*The sample included 43 patients with severe acute pancreatitis. Two coefficients of endogenous intoxication were applied:  $Kei1 = (AMP/ECA) \times 1000$ , AMP - average molecular peptides, ECA - effective concentration of albumin and  $Kei2 = (K_{plp/aos}/ECA) \times 100$ , PLP - products of lipid peroxidation, AOS - indicators of antioxidant system, ECA - effective concentration of albumin. The comparative characteristic of both coefficients is given. It is established that Kei2 provides more informative indicators of endogenous intoxication in patients died at third day after operation. The study proved that both Kei can be applied for evaluation of endogenous intoxication and prognosis of generalized pancreonecrosis depending on resources of laboratory service.*

**Key words:** acute pancreatitis, average molecular peptides, lipid peroxidation, coefficient of endogenous intoxication