

ЕТИОПАТОГЕНЕТИЧНА ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СУБКОМПЕНСОВАНОГО ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет

імені І. Я. Горбачевського» (м. Тернопіль)

Дана робота є фрагментом НДР «Клініко-патогенетичне обґрунтування нових лікувальних технологій при актуальних інфекційних та паразитарних хворобах», № держ. реєстрації 0104U004523.

Вступ. Згідно даних 260 епідеміологічних досліджень, опублікованих протягом останніх 5 років біля 29 млн. осіб в європейських країнах хворіють на хронічну печінкову патологію. Цироз печінки (ЦП) діагностується у 0,1% населення Європи, призводить до 170 тис. летальних випадків на рік [2], що свідчить про значну як медичну, так і соціальну значимість проблеми. В останні роки спостерігається зростання поширеності й захворюваності на хронічний гепатит і ЦП в Україні. Результати вивчення показників здоров'я при хронічному гепатиті та ЦП виявили зростання їх поширеності у період 2006-2010 рр. на 12,0% та 9,1%, відповідно. Свідченням значного впливу цих двох захворювань на формування загальної структури хронічних захворювань органів травлення є їх питома вага, яка сягає 5,7% [5]. Визнаними основними етіологічними факторами печінкової патології є віруси гепатитів В і С та токсичний вплив алкоголю. В Україні має місце несприятлива епідемічна ситуація щодо вірусного гепатиту С, а зловживання алкоголем багато років залишається важливою медико-соціальною проблемою [1, 4]. Особливістю клінічного перебігу хронічної печінкової патології у частини хворих є латентний перебіг хронічного гепатиту і діагностика хвороби на стадії ЦП. Важливим для прогнозу у таких хворих є процес фіброгенезу у печінковій тканині. Досягненнями сучасної гепатології є результати міжнародних мультицентрових досліджень, які довели зв'язок між активністю процесів фіброгенезу та сироватковим рівнем колагену IV типу, N-термінальним пептидом проколагену III типу, гіалуроновою кислотою, ТІМП 1 [1, 3]. Це підкреслює необхідність подальших досліджень неінвазивних методів діагностики стану процесів фіброгенезу в печінковій тканині і впровадження їх в медичну практику.

Метою дослідження було визначити особливості перебігу субкомпенсованого цирозу печінки (ЦПс) залежно від етіології захворювання.

Об'єкт і методи дослідження. У дослідження включили 117 хворих на ЦПс; чоловіків було 79,

жінок – 38; середній вік обстежуваних – $(49,4 \pm 12,7)$ роки; алкоголь-асоційований ЦПс (АЦПс) діагностовано у 86 осіб, вірус гепатиту С-асоційований (ВЦПс) – у 31. Верифікацію ЦПс здійснювали відповідно до «Протоколів надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю» (наказ МОЗ України за №271 від 13.06.2005 р.). Біопсію печінки із наступним гістологічним дослідженням виконували з метою уточнення патологічних змін у печінковій тканині за умов відсутності переконливих даних для верифікації патологічного стану. При формуванні когорті враховували відсутність ожиріння, холецистокалькульозу, важкої супутньої патології. 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)). Показники цитокінового профілю (фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкин-4 (ІЛ-4)), а також колаген IV визначали методом імуноферментного аналізу («аналізатор StatFax 303 Plus») з використанням тест-систем імуноферментного аналізу. Контрольна група складалася з 20 практично здорових осіб (ПЗО).

Результати досліджень та їх обговорення.

При первинному обстеженні пацієнтів оцінювали ступінь виразності астено-вегетативного, абдомінально-більового, диспепсичного, набряково-асцитичного синдромів, а також печінкової енцефалопатії. Отримані результати виражали у балах: мінімальні прояви – 1 бал, помірні – 2, виражені – 3.

Ознаки астено-вегетативного синдрому (загальна слабкість, швидка втомлюваність, зниження працездатності, підвищена дратівливість, цефалгії тощо) були наявні в усіх досліджуваних (100%). Показники ступеня виразності синдрому статистично не різнилися в етіологічних групах: при АЦПс він становив $(2,96 \pm 0,25)$ бали, а при ВЦПс – $(2,94 \pm 0,17)$ бали, $p > 0,05$. Синдром шлунково-кишкової диспепсії також зареєстровано у всіх хворих на ЦПс. Проте ступінь виразності була вищою у групі АЦПс – $(2,97 \pm 0,28)$ бали проти $(1,72 \pm 0,31)$ бали у групі ВЦПс, $p < 0,05$. Отже, можна припустити, що у групі АЦПс шлунково-кишкова диспепсія розвивається у наслідок як портальної гіпертензії, так і алкогольної

ентеропатії із вторинною екскреторною недостатністю підшлункової залози. Абдомінально-больовий синдром частіше реєстрували у хворих на ВЦПс – 61,3% проти 31,4% у групі хворих на АЦПс. Більше того ступінь виразності больових відчуттів також була вищою при ВЦПс – ($1,63 \pm 0,21$) бали проти ($1,08 \pm 0,23$) бали при АЦПс, $p > 0,05$. Гепаталгія під час глибокої методичної пальпації за Образцовим визначалася у 64,5% хворих на ВЦПс та 35,9% хворих на АЦПс, що підтверджує вищу частоту абдомінально-больового синдрому при ВЦПс. Зважаючи на те, що у групу хворих на АЦПс були включені пацієнти із клінічно вираженою алкогольною залежністю (знаходилися на обліку у наркодиспансері), то неможливо заперечувати вклад алкогольної нейропатії у частоту і виразність абдомінально-больового синдрому в означеній когорті пацієнтів.

Набряково-асцитичний синдром при первинному огляді зафіксовано у 71,8% хворих на АЦПс та 80,7% хворих на ВЦПс. При цьому за даними медичної документації у всіх досліджуваних (100%) мали місце від 2-х до 5-ти епізодів асцитичного синдрому, які добре відповідали на стандартну сечогінну терапію із утриманням результату впродовж ($6,8 \pm 1,5$) місяців при АЦПс та ($13,0 \pm 2,6$) місяців при ВЦПс. Очевидно хворі на ВЦПс більш прихильні до терапії та ретельніше дотримувалися рекомендацій особливо тих, що стосувалися обмеження солі в добовому раціоні. При ендоскопічному обстеженні верхніх відділів шлунково-кишкового тракту варикозно розширені вени стравоходу зареєстровано у 79,5% хворих на АЦПс та 38,7% хворих на ВЦПс. Еритематозна та ерозивна гастропатія зафіксовані у 72,5% та 58,3% випадків АЦПс та ВЦПс відповідно. При цьому при АЦПс частіше реєстрували ерозивну гастропатію, при ВЦПс – еритематозну. При ректороманоскопії варикозно розширені вени виявлено у 33,3% хворих на АЦПс та 22,6% хворих на ВЦПс. Отже, при АЦПс портальна гіпертензія, переважно I ступеня (79,4%), та ерозивна гастропатія реєструються достовірно частіше, ніж при ВЦПс. Портальна гіпертензія при ВЦПс частіше носить субклінічний характер, що може вплинути на частоту таких ускладнень портальної гіпертензії, як шлунково-кишкова кровотеча.

Ранні ознаки печінкової енцефалопатії за тестом послідовного з'єднання цифр, достовірно частіше реєстрували в групі АЦПс – 91,0% проти 54,8% в групі ВЦПс. При цьому час виконання тесту був достовірно більшим у групі АЦПс, $p < 0,05$. Порушення формули сну однаково часто реєстрували в обох групах 57,6% та 51,6%.

При ультразвуковому дослідженні (УЗД) органів черевної порожнини у всіх хворих на ЦПс виявлено гепатомегалію різного ступеня виразності з ущільненими елементами сполучної тканини (100%), що є сонографічною ознакою посиленого фіброзоутворення. Крупнозернисту структуру печінкової тканини частіше реєстрували при АЦПс (90,7%), дрібнозернисту – при ВЦПс (87,1%). УЗ ознаки жирової

дистрофії печінки виявили у 93,1% хворих на АЦПс та у 6,5% хворих на ВЦПс. Підвищене депонування жиру в печінці є характерним для алкогольної хвороби печінки та пояснюється особливостями впливу алкоголю на ліпідний обмін [1]. Ті чи інші ознаки портальної гіпертензії (розширення портальної та/або селезінкової вен, спленомегалія, вільна рідина у черевній порожнині) виявлені у всіх хворих на ЦПс.

Аналіз показників гемограми виявив анемію переважно легкого ступеня у 54,8% хворих на ВЦПс ($Hb - (106,11 \pm 9,94)$ г/л) та 80,2% хворих на АЦПс ($Hb - (108,43 \pm 10,52)$ г/л). При цьому в групі АЦПс переважала нормохромна макроцитарна анемія (69,6%), а у групі ВЦПс – нормохромна нормоцитарна. Лейкопенія та тромбоцитопенія зафіксовано 15,1% хворих на АЦПс та 16,1% хворих на ВЦПс, що за умов еритроцитемії та спленомегалії розцінювали як синдром гіперспленізму. У більшості пацієнтів показники білої крові знаходилися у допустимих межах. Підвищення ШОЕ частіше фіксували при ВЦПс – 64,5% ($(27,58 \pm 2,82)$ мм/год) проти 48,8% при АЦПс ($(30,47 \pm 3,30)$ мм/год).

При оцінці біохімічного аналізу крові виокремлювали цитолітичний (з оцінкою індекса Рітиса), холестатичний, мезінхімально-запальний та гепатопрівний синдроми. Гіпербілірубінемія за рахунок обох фракцій спостерігалася у всіх хворих, включених у обстеження. В групі АЦПс вона сягала ($88,70 \pm 10,04$) мкмоль/л, у групі ВЦПс – ($82,88 \pm 9,59$) мкмоль/л, $p > 0,05$. Цитолітичний синдром, переважно мінімального ступеня, зареєстрували в 61,3% випадків ВЦПс (АлАТ – ($1,41 \pm 0,05$) мкмоль/л) із індексом Рітиса $\square 1$ в усіх випадках та 66,7% випадків АЦПс (АлАТ – ($1,21 \pm 0,02$) мкмоль/л) із індексом Рітиса > 1 у 63,2% осіб. Синдром мінімального внутріпечінкового холестазу (за рівнем гама-глутамілтранспептидази (ГГПТ)) реєстрували у 47,6% АЦПс та 25,8% ВЦПс. Так у групі АЦПс лужна фосфатаза у середньому становила ($179,04 \pm 14,22$) нмоль/л, а ГГПТ – ($313,80 \pm 21,05$) МО/л; у групі ВЦПс відповідні показники сягали ($217,66 \pm 22,13$) нмоль/л та ($384,4 \pm 12,81$) МО/л, що достовірно більше контрольних показників ($p < 0,05$ в усіх випадках). Підвищення показників тимолової проби відмічали у хворих обох груп із вірогідно більшими значеннями при ВЦПс (тимолова проба при АЦПс – ($8,41 \pm 0,21$) Од, при ВЦПс – ($17,37 \pm 0,12$) Од, $p < 0,05$), що узгоджується з літературними даними, і є підтвердженням наявності запального процесу у печінковій паренхімі [2, 4].

Зміни білкового обміну полягали у диспротеїнемії переважно за рахунок гіпергаммаглобілінемії в групі ВЦПс та гіпоальбумінемії у 22,6% хворих на ВЦПс та 80,2% хворих на АЦПс. Протромбіновий індекс був зменшеним у 83,7% хворих на АЦПс та 61,3% хворих на ВЦПс. Таким чином, зменшення синтетичної функції печінки реєстрували у більшості хворих на ЦПс. Проте частота та глибина цих змін була вищою у групі хворих на АЦПс.

**Показники окисно-відновної системи,
цитокінового профілю та колагену IV при ЦПс
алкогольного та вірусного походження, $M \pm m$**

Таблиця

Показник	ПЗО, n=20	АЦПс, n=86	ВЦПс, n=31
МА, мкмоль/л	2,81±0,10	6,31±0,10*	6,32±0,22*
СОД, ум. од.	60,44±3,43	34,34±0,66*	34,72±1,64*
ФНП-α, пгм/л	1,5±0,09	26,41±1,85*	27,48±2,11*
ІЛ-4, пг/мл	17,10±1,12	1,94±0,09*	1,66±0,15*
Колаген IV, нг/мл	85,47±6,78	639,93±6,07*	641,60±11,30*

Примітка: * – різниця достовірна порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$).

Наступним етапом наших досліджень було порівняння основних показників окисно-відновної системи, цитокінового профілю та процесів фіброзування. Результати спеціальних методів обстеження хворих на ЦПс залежно від етіологічного походження наведені у таблиці.

При аналізі показників окисно-відновної системи виявлено збільшення МА в крові при ЦПс в 2,3 рази порівняно із ПЗО ($p < 0,05$), зменшення СОД ув 1,8 рази ($p < 0,05$) без достовірної між групової різниці ($p > 0,05$). Співвідношення МА/СОД становило у ПЗО 0,05, а у хворих на ЦПс – 0,18 ($p < 0,05$), що свідчило про виражений дисбаланс в окисно-відновній системі. При цьому між групової різниці не виявлено ($p > 0,05$). Збільшення вмісту у крові прозапального цитокіну ФНП-α та зменшення протизапального

цитокіну ІЛ-4 відповідно у 17,6 та 17,7 рази порівняно із ПЗО ($p < 0,05$) свідчило про активацію імунної системи із розвитком запальної реакції організму з одного боку та стимуляцію процесів фіброгенезу з другого. Останнє підтверджується збільшенням колагену IV в 7,5 рази у когорті хворих на ЦПс порівняно з ПЗО із достовірною різницею показників ($p < 0,05$). Отримані нами результати співвідносяться з існуючими уявленнями про патогенез ЦП [2, 4] та свідчать про уніфікацію патологічних процесів на стадії субкомпенсації ЦП, зменшення ролі етіологічного впливу та можливостей етіологічної терапії, особливо протівірусної, оскільки важелі

ефективність/ускладнення більше схиляються до останнього.

Висновок. Таким чином, наявні на стадії субкомпенсації ЦП обумовлені етіологічними чинниками клініко-лабораторні відмінності достовірно не впливають на загальні патофізіологічні процеси формування цирозу. Проте, не виключено, що ефективний відбір хворих для протівірусної терапії та збільшення ефективності етіологічної терапії алкогольної хвороби печінки здатні сповільнити прогресування ЦП, покращити якість та продовжити тривалість життя хворих.

З огляду на це **перспективою** наших **подальших досліджень** буде розробка алгоритму ведення хворих на алкогольну хворобу печінки з огляду на ступінь алкогольної залежності та прихильність хворого до терапії з наступною оцінкою якості життя.

Література

1. Алкогольная болезнь органов пищеварения: клинические очерки / Под ред. Н. В. Харченко, Н. Б. Губергриц. – Киев : Новый друк, 2009. – 180 с.
2. Бабак О. Я. Современная гепатология: достижения, проблемы, перспективы / О. Я. Бабак // Сучас. гастроентерологія. – 2013. – № 2 (70). – С. 12-20
3. Бабак О. Я. Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, Н. А. Кравченко // Сучас. гастроентерологія. – 2009. – № 2. – С. 5-17
4. Скрипник І. М. Клінічна гепатологія / І. М. Скрипник, Т. В. Мельник, М. М. Потяженко – Полтава: Дивосвіт, 2007. – 425 с.
5. 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

УДК 616. 36-004-092

Етіопатогенетична порівняльна характеристика субкомпенсованого цирозу печінки

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

Резюме. Обстежили 117 хворих із субкомпенсованим цирозом печінки (ЦПс), порівняли клініко-біохімічні аспекти алкоголь-асоційованого (n=86) і вірус С-асоційованого (n=31) ЦПс. Констатували розвиток окисно-відновного, цитокінового дисонансу, суттєве підвищення колагену IV в обох етіологічних групах без статистичної значимої міжгрупової різниці. Таким чином, при ЦПс патогенез у значному ступені уніфікується, зменшуються можливості ефективного етіологічного впливу. Вивчення динаміки прогресування ЦПс залежно від етіотропного впливу є метою подальших досліджень.

Ключові слова: цироз печінки, етіологія, клінічні прояви, окисно-відновна система, цитокіни, колаген IV.

УДК 616. 36-004-092

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СУБКОМПЕНСИРОВАННОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Самогальская О. Е., Лазарчук Т. Б., Бабьяк Е. В.

Резюме. Обследовали 117 больных с субкомпенсированным циррозом печени (ЦПс), сравнили клинико-биохимические аспекты алкоголь-ассоциированного (n = 86) и вирус С-ассоциированного (n = 31) ЦПс. Констатировали развитие окислительно-восстановительного, цитокинового диссонанса, существенное повышение коллагена IV в обеих этиологических группах без статистической межгрупповой разницы. Таким образом, при ЦПс патогенез в значительной степени унифицируется, уменьшая возможности эффективного этиологического влияния. Изучение динамики прогрессирования ЦПс в зависимости от этиотропного влияния является целью дальнейшего исследования.

Ключевые слова: цирроз печени, этиология, клинические проявления, окислительно-восстановительная система, цитокины, коллаген IV.

UDC 616. 36-004-092

Etiopathogenetical Comparitave Characteristics of Subcompesated Liver Cirrhosis

Samogalska O. Ye., Lazarchuk T. B., Babjak Ye. V.

Summary. It has been examined 117 patients with subcompensated liver cirrhosis (LC). It has been compared the clinical and biochemical aspects of current alcohol-associated (n = 86) and the virus-associated (n = 31) LC. It has been stated the manifestations of asthenic-vegetative syndrome, gastro-intestinal, rarely biliary dyspepsia, often accompanied by feelings of pain or discomfort in the right subcostal in all surveyed. In addition with that according to 3-point system the expressiveness of dyspepsia was higher in alcoholic liver cirrhosis (ALC), and pain – in viral cirrhosis (VLC). The subclinical portal hypertension oftener accompanied VLC and the portal hypertension, mainly of the first degree, sometimes combined with signs of hepatic encephalopathy – the alcoholic cirrhosis.

The ultrasound verification of changes of hepatobiliary system has revealed the hepatomegaly in all surveyed; splenomegaly – in 79 % of ALC and 29 % – of VLC, the expansion of portal and / or splenic vein frequently observed in case of ALC. The high frequency of ultrasound evidence of fatty dystrophy of liver was considered to be one of the main features of ALC, which was confirmed by the results of the histological examination of liver biopsies.

The analysis of biochemical constants of pigment metabolism has showed the hyperbilirubinemia in both etiological groups accompanied with significantly higher frequency of signs of cholestasis in case of ALC. However the displays of mesenchimal-inflammatory syndrome (according to thymol test) prevailed in case of VLC. The indices of liver synthetic activity on the stage of subcompensation of diabetes were not significantly varied in analysis performed between group, however, the hypoalbuminemia was often recorded in the ALC group. The anemia of mild, rarely medium degree was the characteristic feature of both etiological groups. However, the normo-, rarely hyperchromic macrocytic anemia was recorded in case of ALC, and the normochromic normocytic – in case of VLC.

It has been defined the indicators of redox system (malonic aldehyde (MA), superoxide dismutase (SOD)), cytokine profile (the factor of tumor necrosis - α (FTN- α), interleukin-4 (IL-4)), collagen IV. The intensification of oxidation according to MA has been noted in both etiological groups with no significant difference in comparison between groups. Thus the indices of SOD were significantly lower than the reference values. The frequency of registering and degree of depression of recovery processes didn't depend on the origin of the LC. The cytokine imbalance has been found in all patients with LC during the initial survey – the increasing of proinflammatory cytokine FTN- α in blood level (on average in 17.6 times compared to the control group) against the relative lack of anti-inflammatory cytokine IL-4. It has not been detected the reliable difference between groups in consideration with definite indices. The significant increase of collagen IV in both etiological groups (on average in 7.5 times) affirms the activation of processes of fibrosis with greater intensity in the ALC group ($p > 0,05$).

Thus, it has been investigated that the subcompensation stage of LC is characterized by significantly narrowed clinical and biochemical differentiation of etiopathogenetical forms of chronic liver inflammation. The pathological processes mainly unify, the opportunities for effective antiviral influence reduce. However, the achievement of absolute alcohol abstinence remains the main way of treatment of ALC. The further aim of investigation is studying of dynamics of the LC progression based in accordance with effectiveness of etiotropic influence.

Key words: liver cirrhosis, etiology, clinical aspects, redox system, cytokine profile, collagen IV.

Рецензент – проф. Потяженко М. М.

Стаття надійшла 25.07.2013 р.