

2. Лобзин С. В. Пункции и блокады в неврологии. – Изд. 2-е, дополн. – СПб: «Гиппократ», 2005. – С. 90–99.

3. Назаров В. М., Богомолов С. Д., Трошин В. Д., Жиляев Е. А. Эпидуральная фармакотерапия боли: Практическое руководство для врачей. – Нижний Новгород: издательство НГМА. – 2001. – 208 с.

4. Назаров В. М. Патогенетические механизмы дорсалгий // Актуальные вопросы восстановительной медицины и реабилитации больных с двигательными нарушениями: Материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Нижний Новгород: «Вектор ТиС». – 2009.

5. Назаренко Г. И., Героева И. Б., Черкашов А. М., Рухманов А. А. Вертеброгенная боль в пояснице. Технология диагностики и лечения: Учебное пособие для слушателей системы последипломного образования. – М.: «Медицина». – 2008. – С. 11–21.

6. Шустин В. А., Парфенов В. Е., Топтыгин С. В., Труфанов Г. Е., Щербук Ю. А. Диагностика и хирургическое лечение неврологических осложнений поясничного остеохондроза. – СПб: «Фолиант». – 2006. – С. 7–9.

Поступила 07.08.2009

Б. Н. ЛЕВИТАН, А. Р. УМЕРОВА, Ю. В. КОНДРАШОВА

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ И ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ

*Кафедра факультетской терапии с эндокринологией
Астраханской государственной медицинской академии,
Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: bolev@mail.ru*

При хронических гепатитах и циррозах печени обнаружено повышение концентрации сывороточных регуляторных белков, в наибольшей степени выраженное у больных циррозом печени. Показана связь высокого уровня регуляторных белков с активностью и тяжестью хронического гепатита и цирроза печени. Исследование динамики содержания регуляторных белков является важным маркером течения синдрома эндогенной интоксикации при хронических гепатитах и циррозах печени.

Ключевые слова: хронический гепатит, цирроз печени, регуляторные белки, эндогенная интоксикация.

B. N. LEVITAN, A. R. UMEROVA, J. V. KONDRASHOVA

THE CLINICAL AND DIAGNOSTICAL VALUE OF SERUM REGULATORY PROTEINS IN CHRONIC HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS

*Chair of faculty therapy with endocrinology the State educational institution of the higher vocational training
«The Astrakhan state medical academy Federal Agencies of public health services and social development»,
Russia, Astrakhan, Bakinskaja street, 121. E-mail: bolev@mail.ru*

The increase of the serum regulatory protein concentration was found mostly in liver cirrhosis, than in chronic hepatitis. It was revealed that the higher regulatory protein level correlated with the higher activity and heaviness of chronic hepatitis and liver cirrhosis. The investigation of the dynamics of the regulatory proteins level was a useful predictor of the endogen intoxication syndrome course in chronic hepatitis and liver cirrhosis.

Key words: chronic hepatitis, liver cirrhosis, regulatory proteins, endogen intoxication.

Введение

При любых патологических процессах в организме развиваются нарушения биологического равновесия клеток и тканей, в результате чего изменяется состояние мембранных рецепторов. Одним из ведущих маркеров, позволяющих с высокой степенью достоверности характеризовать состояние мембранных рецепторов, являются сывороточные регуляторные белки – R-белки (РБ).

РБ представляют собой совокупный продукт катаболического распада клеточных рецепторов самой различной специфичности. При патологических состояниях ускоряется сброс с поверхности клеток их рецепторных белков и наблюдается поступление данных фрагментов в кровь и другие жидкости организма [4, 5, 6, 8]. При

этом уровень РБ в циркуляции оказывается в прямой зависимости от степени нарушения жизнеспособности клеток и тканей, вследствие чего их относят к универсальным эндогенным токсинам [6]. РБ являются внешним по отношению к клеткам универсальным регулятором метаболизма, подавляют иммунореактивность [4, 6, 8].

Изучение содержания РБ при ХГ и ЦП представляет значительный интерес, учитывая их участие в процессах, сопровождающихся развитием эндогенной интоксикации. Ключевое звено патогенеза хронических заболеваний печени – изменение метаболизма гепатоцитов и их деструкция [2, 10]. Печеночные клетки могут быть повреждены при непосредственном воздействии этиологических агентов, таких как

алкоголь, вирус, лекарства, явиться объектом аутоиммунной и иммунной агрессии, а также в результате влияния на клетки продуктов клеточных некрозов и воспаления [11]. Происходящий при этом распад клеточных рецепторов сопровождается накоплением их фрагментов в межклеточных пространствах, что, в свою очередь, усиливает расстройства рецепторного аппарата клеток и приводит к выходу рецепторных белков в системный кровоток. Все это определяет интерес к количественному изучению содержания РБ в сыворотке крови больных ХГ и ЦП с целью оценки степени тяжести заболевания, его прогноза, характеристики выраженности синдрома эндогенной интоксикации. Подобные исследования в гепатологии носят единичный характер [3, 9, 12].

Методика исследования

Содержание РБ в сыворотке крови было изучено у 152 больных ХДЗП (89 больных ХГ и 63 – ЦП). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц.

Все пациенты находились на обследовании и лечении в гастроэнтерологическом отделении ГУЗ «Александро-Мариинская областная клиническая больница». Диагноз ХГ и ЦП устанавливался на основании клинической оценки жалоб, анамнеза, физикальных данных, большого комплекса общелабораторных, биохимических и инструментальных исследований. У 41 больного ХГ была установлена вирусная, у 15 – алкогольная и у 33 – смешанная (вирусно-алкогольная) этиология заболевания. Среди больных ЦП вирусная этиология наблюдалась в 31 случае, алкогольная – в 9, смешанная – в 23 случаях.

Исследования проводились при поступлении больных в гастроэнтерологическое отделение и при

их выписке из стационара. Уровень РБ в сыворотке крови определяли с помощью реакции торможения геагглютинации со специфической антисывороткой производства НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи [1]. Последнее разведение исследуемой сыворотки, которое давало ингибирующий эффект, принимали за титр РБ, значение выражали в \log_2 от титра.

Результаты исследования и обсуждение

В сыворотке крови здоровых лиц уровень РБ в среднем составлял $11,97 \pm 0,77 \log_2$ от титра (границы нормальных значений – $10,97 - 13,97 \log_2$ от титра). При ХГ и ЦП исходные показатели РБ в среднем были достоверно ($p < 0,05$) повышены по сравнению с нормой: соответственно $16,69 \pm 0,15 \log_2$ от титра и $17,15 \pm 0,17 \log_2$ от титра. Причем содержание РБ в группе больных ЦП было достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в группе ХГ.

В дальнейшем на фоне лечения у больных ХГ и ЦП наблюдалось снижение параметров РБ, однако при выписке из стационара их величина не достигала нормальных значений, несмотря на улучшение большинства клинико-лабораторных показателей, отражающих течение заболевания: соответственно $14,48 \pm 0,51 \log_2$ от титра и $15,57 \pm 0,67 \log_2$ от титра.

Исследование уровня РБ в сыворотке крови в зависимости от этиологии ХГ и ЦП не выявило достоверных различий показателей при вирусных, алкогольных и смешанных поражениях печени (табл. 1). При этом во всех группах наблюдалось нарастание в крови титра РБ, что свидетельствует об универсальности процесса катаболического распада клеточных рецепторов при хронической патологии печени.

Таблица 1

Уровень РБ (\log_2 от титра) в сыворотке крови больных хроническим гепатитом и циррозом печени различной этиологии

Группы	Этиология		
	Вирусная	Алкогольная	Смешанная
Хронический гепатит (n=89)	$17,82 \pm 0,62^*$	$15,96 \pm 0,51^*$	$16,14 \pm 0,35^*$
Цирроз печени (n=63)	$18,26 \pm 0,19^*$	$16,70 \pm 0,32^*$	$16,91 \pm 0,22^*$
Здоровые (n=30)	$11,97 \pm 0,77$		

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми.

Таблица 2

Уровень РБ (\log_2 от титра) в сыворотке крови больных хроническим гепатитом и циррозом печени различной активности

Группы	Степень активности		
	Высокая	Умеренная	Минимальная
Хронический гепатит (n=89)	$17,97 \pm 0,82^*$	$16,76 \pm 0,53^*$	$15,14 \pm 0,33$
Цирроз печени (n=63)	$18,16 \pm 0,19^*$	$17,80 \pm 0,31^*$	$16,61 \pm 0,12$

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с больными с минимальной активностью.

Уровень РБ (\log_2 от титра) в сыворотке крови больных циррозом печени в зависимости от класса тяжести по Child-Pugh

Сроки исследования	Класс А (n=22)	Класс В (n=22)	Класс С (n=19)
При поступлении	16,45±0,22	17,99±0,96	18,98±0,44*
При выписке	16,02±0,36	17,77±0,64*	17,76±0,76*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с классом тяжести А.

Уровень РБ в сыворотке крови больных ХГ и ЦП был исследован в зависимости от степени активности патологического процесса в печени, оцениваемой по лабораторным критериям синдромов цитолиза и мезенхимального воспаления (табл. 2).

В группах ХГ и ЦП высокой активности отмечались наиболее высокие титры РБ (в среднем $17,97 \pm 0,82 \log_2$ от титра при ХГ и $18,16 \pm 0,19 \log_2$ от титра при ЦП). При этом повышенное количество РБ отмечено у 100% больных с высокой степенью активности ХГ и ЦП.

В группах ХГ и ЦП умеренной активности РБ регистрировались в менее высоких титрах: $16,76 \pm 0,53 \log_2$ от титра – при ХГ ($p < 0,05$) и $17,80 \pm 0,31 \log_2$ от титра – при ЦП ($p < 0,05$ – по сравнению с группами с минимальной активностью). Повышение уровня РБ при умеренной активности патологического процесса в печени отмечено при ХГ в 92% случаев, а при ЦП – в 97%.

При минимальной активности воспалительного процесса в печени содержание РБ превышало норму у 70% больных ХГ и 88% больных ЦП, составляя соответственно $15,14 \pm 0,14$ и $16,61 \pm 0,12 \log_2$ от титра.

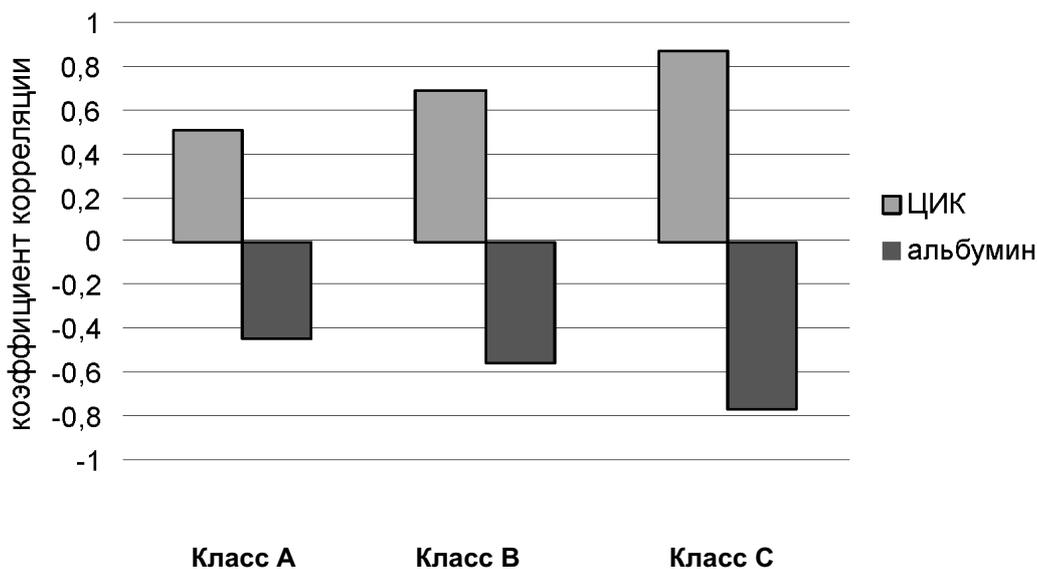
Исследование уровня РБ в сыворотке крови больных ХГ и ЦП в динамике показало, что при улучшении клинико-лабораторных показателей на фоне проведенного комплексного лечения их уро-

вень снижался при любой степени активности, не достигая, однако, нормальных значений. Таким образом, установлена зависимость уровня сывороточных РБ от степени активности ХГ и ЦП, выраженности синдромов цитолиза и мезенхимального воспаления.

Была выявлена зависимость содержания РБ у больных ЦП от класса тяжести по Child-Pugh (табл. 3).

Как следует из представленных данных, максимальные титры РБ наблюдались в группе ЦП класса С, т. е. при декомпенсированных ЦП. У пациентов этого класса в силу наличия печеночно-клеточной недостаточности, тяжелого нарушения всех функций печени, в т. ч. детоксикационной, белково-синтетической, имелись развернутые проявления хронической печеночной энцефалопатии. Титры РБ у этих больных держались на стабильно высоких цифрах: 1:256 000 – 1:512 000 ($17,97$ – $18,97 \log_2$ от титра). При ЦП класса В содержание РБ в среднем составило $17,99 \pm 0,96 \log_2$ от титра, при ЦП класса А имелись значительно более низкие титры РБ – $16,45 \pm 0,22 \log_2$ от титра. Если между классами А и С различия были достоверны ($p < 0,05$), то между классами В и С достоверных отличий не получено.

Показатель сывороточных РБ, как и концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а также содержание альбумина относят к маркерам,



Корреляционная связь содержания сывороточных РБ с показателями ЦИК и альбумина крови у больных циррозом печени в зависимости от класса тяжести по Child-Pugh

характеризующим выраженность синдрома эндотоксемии. В связи с этим нами был проведен корреляционный анализ между значениями РБ, с одной стороны, и содержанием в крови ЦИК и альбуминов, с другой.

При повышении уровня РБ, согласно результатам исследования, закономерно отмечалось и нарастание ЦИК в крови больных ХГ и ЦП. Известно, что РБ (фрагменты разрушенных рецепторных структур клеточных мембран) являются, по сути, аутоантигенами, стимулируя выработку ЦИК [7].

Как показано выше, титр РБ у больных ЦП в среднем увеличивался в 8–16 раз по сравнению с нормой, сохраняясь после лечения выше цифр контрольной группы в 6–8 раз. В зависимости от тяжести заболевания этот показатель поднимался у отдельных больных до уровня 1:512 000 ($18,97 \log_2$ от титра). При этом содержание ЦИК у больных ЦП в среднем составило $35,7 \pm 6,5$ ед. (при норме 12,0 ед.), т. е. было в 3 раза выше нормы. Уровень ЦИК при ЦП класса А составил в среднем $21,4 \pm 3,3$ ед., класса В – $32,7 \pm 7,5$ ед., класса С – $38,5 \pm 6,5$ ед. Максимальные значения ЦИК находились в пределах 98,1–102,5 ед. Такое увеличение количества ЦИК, как считается, стимулирует реакции тканевого повреждения [2, 5] что, в свою очередь, может способствовать усиленному катаболическому распаду клеточных рецепторов и накоплению в крови РБ. Рост содержания ЦИК свидетельствует об избыточности антигенов и затрудненном удалении токсических среднелекулярных комплексов при ЦП.

У большинства больных ЦП (86%) отмечено нарушение белково-синтетической функции печени, что сопровождается снижением уровня сывороточных альбуминов – важнейшего детоксикационного показателя крови. Особенно характерен для этих больных низкий альбумино-глобулиновый индекс. В норме его значения превышают либо равны 1,0, а у больных ЦП в силу резкого дефицита альбуминов индекс был снижен до 0,4–0,7. Снижение количества сывороточного альбумина указывает на ухудшение его детоксикационных свойств и транспортной способности переносить экзогенные и эндогенные токсины гепатоцитам, что способствует поддержанию и нарастанию эндогенной интоксикации у больных ЦП.

При проведении корреляционного анализа между перечисленными показателями были получены высокие коэффициенты корреляции, свидетельствующие о довольно сильной связи сывороточных РБ с содержанием ЦИК и альбуминов при ЦП различных классов тяжести по градации Child-Pugh (рис. 1).

Корреляционная зависимость между уровнями РБ и ЦИК носила прямой характер: с нарастанием содержания в сыворотке РБ увеличивалось и количество ЦИК, особенно у больных ЦП класса С ($RR=0,87$). Связь между уровнями РБ и сывороточного альбумина, напротив, имела обратный характер: с ростом титров РБ концентрация альбумина снижалась. Подобная отрицательная корреляционная зависимость также в максимальной степени наблюдалась у больных ЦП класса С ($RR=0,79$).

Аналогичные связи между обсуждаемыми показателями, хотя выраженные в несколько меньшей степени, имелись при ЦП классов А и В. Подобные зако-

номерности свидетельствуют о вовлечении РБ, ЦИК, сывороточного альбумина в единый патогенетический механизм эндогенной интоксикации при ЦП, связанный прежде всего с некрозом гепатоцитов и существенным нарушением детоксикационной и белково-синтетической функций печени.

Таким образом, проведенные исследования содержания РБ выявили значительное повышение их титров в сыворотке крови при ХГ и ЦП по сравнению со здоровыми лицами. Установлено, что нарастание активности и тяжести ХГ и ЦП сопровождается повышением этого показателя. Наиболее высокие уровни РБ наблюдались у больных ЦП, соответствуя выраженности синдрома эндогенной интоксикации. Имеется прямая корреляционная зависимость между концентрациями РБ и ЦИК и обратная – между РБ и альбуминами крови. Определение РБ в сыворотке крови может быть использовано в клинической практике в качестве чувствительного маркера синдрома эндогенной интоксикации при ХГ и ЦП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бартова Л. М., Кулагина Н. Н. Методы определения Р-белков // Сб. науч. трудов «Регуляторные Р-белки при инфекционных и других заболеваниях». – М., 1990. – С. 9–13.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Рук-во для врачей / Под ред. В. Т. Ивашкина. – М.: ООО «Издат. дом «М.-Вести». – 2002. – 416 с.
3. Евнин Д. Н., Шамара Л. Ф. Диагностическая и прогностическая значимость теста на Р-белки при вирусном гепатите В // Сб. науч. трудов «Регуляторные Р-белки при инфекционных и других заболеваниях». – М., 1990. – С. 39–44.
4. Киселева Р. Е., Кузьмичева Л. В. Регуляторные Р-белки и их роль в патогенезе бронхолегочных заболеваний // Успехи совр. естествознания. – 2006. – № 6. – С. 33.
5. Коровина Н. А., Репина Е. А. Виферон при заболеваниях почек у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1998. – № 3. – С. 30–33.
6. Кульберг А. Я. Регуляторные белки – новая медико-биологическая проблема // Сб. науч. трудов «Регуляторные Р-белки при инфекционных и других заболеваниях». – М., 1990. – С. 3–9.
7. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы) / Под ред. проф. А. И. Карпищенко. – СПб: Интермедика. – 2001. – 544 с.
8. Михеева И. Г., Ларина Л. Е., Верещагина Т. Г. и соавт. Показатели метаболизма клеточных рецепторов в системе «мать – новорожденный» // Сб. науч. трудов «Актуальные вопросы педиатрии». – М., 2001. – С. 53–58.
9. Панчук С. Н., Бабак О. Я., Панченко Г. Ю. Фибронектин, орозомукоид и Р-белки крови в связи с особенностями воспалительного процесса у больных хроническими гепатитами и циррозами печени. Четвертый всесоюзный съезд гастроэнтерологов: Тез. докл. – Москва–Ленинград, 1990. – С. 201–202.
10. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук. Пер. с англ. / Под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. – М.: ГЭОТАР Медицина. – 2002. – 864 с.
11. Яковенко А. В., Яковенко Э. П. Цирроз печени: вопросы терапии // Consilium Medicum. – 2006. – № 7–8. – С. 13–17.
12. Levitan B., Kondrashova J. The products of cellular receptors catabolism R-proteins in chronic hepatitis and liver cirrhosis / Falk Symposium 113: Cytokines and Cell Homeostasis in the Gastrointestinal Tract, 1999. – Regensburg. – P. 44.