

УДК 616.36-002:616-072.7

Е.В.Пруткина, Н.Н.Цыбиков

ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ОБЩЕПРИНЯТЫМИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПРОБАМИ ПЕЧЕНИ И ИЗМЕНЕНИЯМИ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ

Читинская государственная медицинская академия (ректор - заслуженный врач РФ, д.м.н., проф. А.В. Говорин)

***Резюме.** У 47 больных различными формами вирусных гепатитов проанализированы корреляционные взаимосвязи между изменениями общепринятых функциональных проб печени и нагрузочных тестов. Показано, что изменения метаболизирующей функции печени происходит неравнозначно: при остром гепатите отмечается ее активация, при хроническом - угнетение уже на ранних этапах развития заболевания. Отмечено, что не один из общепринятых методов исследования печени не должен использоваться для ориентировочной оценки изменений детоксикационной функции печени.*

Функциональные пробы печени (ФПП) относятся к одним из самых часто назначаемых методов обследования [2, 5, 9]. Само понятие "функциональные пробы", следовательно, и оценка состояния органа, в литературе трактуется неоднозначно. Одни авторы относят к ним практически все имеющиеся методы исследования: биохимические, иммунологические (обнаружение маркеров вирусных гепатитов, антител к антигенам гепатоцитов), инструментальные; основываясь на том, что каждый из них отражает нарушения одной из многочисленных функций органа [3]. Другие к этой категории относят только маркеры цитолиза, нарушения синтеза белка, показатели холестаза и, с некоторыми оговорками, индикаторы мезенхимально-воспалительного синдрома, изменения при радиоизотопном скенировании органа [5]. В руководствах для практикующих врачей печеночные пробы классифицируются по синдромному принципу, рекомендуется их оценивать в комплексе, как между собой, так и результатами инструментальных исследований, полагая, что выраженность их изменений отражает нарушения функций органа [3, 6]. Как определить степень нарушений детоксикационной функции чаще не обсуждается вообще, либо подразумевается, что чем больше изменены общепринятые ФПП, тем выраженнее и ее угнетение.

К методам оценки детоксикационной функции печени относятся нагрузочные пробы, из ко-

торых чаще других применяется антипириновый тест [1, 4, 5]. В свое время для оценки активности печеночного метаболизма в фармакокинетике использовалась анаприлиновая проба, но в гепатологии она распространения не получила [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить характер корреляционных взаимоотношений между состоянием детоксикационной функции печени и изменениями общепринятых функциональных проб.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. В исследование включены 47 больных различными формами вирусных гепатитов обоего пола, в возрасте от 19 до 53 лет, после получения их информированного согласия. Критериями исключения служили: наличие противопоказаний к применению модельных веществ; сопутствующие заболевания; прием энтеросорбентов (снижают абсорбцию веществ из ЖКТ), фенобарбитала, рифампицина (являются индукторами ферментов печени); употребление наркотических средств. Всем пациентам было проведено тестирование на маркеры вирусных гепатитов, биохимическое исследование крови (определение уровня билирубина по Иендрашику - Грофффу; АлАТ и АсАТ - биохимическими наборами фирмы "Согма" (Польша), результаты выражали в ЕД/л; уровень общего белка - биуретовым, белковых фракций - турбодиметрическим методами; сулемовой пробы - по F. Grinstead, ПТИ- унифицированным методом по E. Szymai), УЗИ и (при хронических гепатитах) радиоизотопное скенирование печени с технецием.

Испытуемые были разделены на 4 группы: пациенты с вирусным циррозом печени класса В по Чайльд-Пью в активную фазу (ЦП); с острым вирусным гепатитом (ОВГ), желтушной формы, средне тяжелого течения, в стадию разгара; с хроническим вирусным гепатитом 0 степени активности (ХВГ 0 акт.), у которых маркеры вирусных гепатитов выявлены впервые, за 1 - 5 месяцев до исследования; больные хроническим вирусным гепатитом, 2 стадии, 2-3 степени активности (ХВГ 2-3 акт.) с продолжительностью заболевания 3 - 5 лет. Стадия и активность гепатитов определялись согласно критериям международной Лос-анджелесской классификации [5, 6, 9]. Контролем служила сопоставимая по возрасту и половому составу группа из 16 здоровых добровольцев.

Для проведения анаприлинового теста использовался таблетированный препарат в однократной дозе 60 мг, для антипириновой пробы - антипирин из расчета 10мг/кг массы (пробы про-

водились с суточным интервалом). В качестве тест-ткани в обоих тестах использовалась слюна, что позволяет проводить исследование неинвазивно [1, 7]. Модельные вещества принимались испытуемыми утром, затем собиралась слюна через 4, 8, 12, 16, и 24 часа. В каждой порции слюны концентрацию веществ определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии по собственной методике. Рассчитывался $T^{1/2}$ (промежуток времени, который требуется для снижения концентрации препарата на 50%) отражающий метаболизирующую функцию печени [4, 7].

Статистический анализ проведен с использованием пакета программ STATISTICA Soft версии 6.0. Учитывая нормальное распределение данных (распределение вариант проверялось критерием Шапиро-Уилка), при сравнении групп использовался t - критерий Стьюдента для независимых выборок, различия считали значимыми при $p < 0,05$. Результаты исследования представлены как $M \pm s$, где M - среднее значение, s - среднее квадратичное отклонение. При оценке взаимосвязей применялся корреляционный анализ по Пирсону. При оценке силы корреляций считали: если $|r| < 0,25$ - слабая корреляция, $0,25 < |r| < 0,75$ - умеренная, $|r| > 0,75$ - сильная.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Пациенты с ОБГ в нашем исследовании имели характерные для этого заболевания изменения биохимических показателей крови (табл. 1). У них регистрировались значительные гиперферментемия и гипербилирубинемия. Имелись тенденция к снижению концентрации общего белка крови, значимая диспротеинемия (при этом сулемовая проба не изменялась). Уровень ПТИ оставался в референтных пределах. При УЗИ примерно у половины пациентов (53%) определялось увеличение печени с диффузными изменениями в ней. Казалось бы, что у таких больных с большой долей вероятности можно предполагать значитель-

ное угнетение и детоксикационной функции печени. Но при проведении нагрузочных проб получено: скорость элиминации антипирина в этой группе не отличалась от здоровых лиц, а выведение пропранолола достоверно ускорялось (табл. 2). Корреляционных взаимосвязей изменений нагрузочных тестов в этой группе не отмечалось ни с одной из общепринятых ФПП.

При ХВГ 2-3 акт. на фоне повышения трансаминаз, регистрировалась норма или небольшое увеличение билирубина. Белковосинтетическая функция печени не изменялась. Отмечалось увеличение α -глобулинов. Сулемовая проба и в этом случае, несмотря на диспротеинемия, не изменялась. При УЗИ у всех регистрировались диффузные изменения структуры печени, но при сцинтиграфии они подтверждались только в 80%. Метаболизм антипирина не менялся; интенсивность выведения анаприлина, напротив, снижалась почти в 2 раза. При этом $T^{1/2}$ антипирина коррелировал с концентрацией билирубина ($r=0,89$; $p=0,009$); изменения элиминации пропранолола имели средней силы положительные связи также с уровнем билирубина ($r=0,49$; $p=0,043$) и отрицательные с количеством альбуминов крови ($r=-0,57$; $p=0,032$). Так как у таких больных количество билирубина, альбуминов находится в пределах нормы, либо незначительно меняется, ориентировочно судить по этим критериям о нарушении детоксикационной функции печени у них на практике невозможно.

При сопоставлении изменений ФПП в группе с ЦП, который является, по сути, финалом развития хронических гепатитов мы получили следующую картину. На фоне менее выраженного, чем при ХВГ 2-3 акт. повышения трансаминаз (причем в большей степени за счет АсАТ), отмечалось более значительное нарушение обмена билирубина. Уровень общего белка, как не парадоксально, оставался в пределах нормы. От-

Таблица 1.

Изменения биохимических показателей в исследуемых группах ($M \pm s$)

Показатель	Здоровые n =16	ОБГ n =15	ХВГ 0 акт. n =11	ХВГ 2-3 акт. n =11	Цирроз печени n =10
АлАТ (МЕ/л)	20,9 ± 6	1195,5±358	32,2±10,6	217±77,8	121,6±33,1
АсАТ (МЕ/л)	23,5 ± 4,9	1118,9±411	32,5±5,9	159,5±58,2	258±52,5
Билирубин общий (мкмоль/л)	10,62 ± 2,1	148,7 ± 58,1	16,9 ± 7,4	23,4 ± 8,3	101,9± 39,1
Общий белок (г/л)	73,3 ± 1,6	68,6 ± 4,2	71,9 ± 6,2	72,1 ± 4,1	74 ± 3,0
Альбумины (%)	56,5 ± 5,1	42 ± 14,7	52,9 ± 6,3	52 ± 6,4	45,2 ± 8,8
α -глобулины (%)	16 ± 4,6	23,2 ± 1,2	18,7 ± 2,6	19,7 ± 3,5	28,5 ± 11,9
Сулемовая проба (мл)	1,9 ± 0,3	1,8 ± 0,1	1,9 ± 0,1	1,8 ± 0,1	1,7 ± 0,1
ПТИ (%)	92,0 ± 14,5	96,1 ± 11,5	94,0 ± 14,9	100,4 ± 8,4	82,4 ± 13,8

Таблица 2.

Результаты нагрузочных проб ($M \pm s$)

$T^{1/2}$ (ч)	Здоровые n=16	ОВГ n=15	ХВГ 0 акт. n=11	ХВГ 2-3 акт. n=11	Цирроз печени n=10
Антипирин	10,9 ± 2,2	10,9 ± 2,0 $p_1 > 0,05$ $p_3 = 0,003^*$ $p_4 > 0,05$ $p_5 = 0,014^*$	13,7 ± 2,4 $p_1 = 0,004^*$ $p_2 = 0,003^*$ $p_4 < 0,001^*$ $p_5 > 0,05$	9,9 ± 2,0 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,001^*$ $p_5 = 0,007^*$	14,2 ± 4,2 $p_1 = 0,014^*$ $p_2 = 0,014^*$ $p_3 > 0,05$ $p_4 = 0,007^*$
Анаприлин	8,0 ± 0,2	4,9 ± 1,7 $p_1 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$ $p_4 < 0,001^*$ $p_5 < 0,001^*$	13,45 ± 2,1 $p_1 < 0,001^*$ $p_2 < 0,001^*$ $p_4 > 0,05$ $p_5 < 0,001^*$	12,4 ± 3,4 $p_1 < 0,001^*$ $p_2 < 0,001^*$ $p_3 > 0,05$ $p_5 < 0,002^*$	16,5 ± 0,9 $p_1 < 0,001^*$ $p_2 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$ $p_4 < 0,002^*$

Примечание: p_1 - значение различий по отношению к здоровым.

p_2 - значение различий по отношению к больным ОВГ.

p_3 - значение различий по отношению к больным ХВГ 0 акт.

p_4 - значение различий по отношению к больным ХВГ 2-3 акт.

p_5 - значение различий по отношению к больным ЦП.

* - указаны случаи значимых различий.

мечалась диспротеинемия: на фоне небольшой гипоальбуминемии отмечалась самая высокая гипергаммаглобулинемия, но и в этой ситуации показатели сулемовой пробы не менялись. Значение ПТИ оставалось в референтных пределах. При УЗИ у подавляющего большинства отмечены все те же умеренные диффузные изменения, но при радиоизотопном скенировании зафиксированы уже характерные признаки цирроза: на фоне выраженных диффузных - очаговые изменения паренхимы органа. При этом метаболизм антипирин замедлялся на 50%, имея обратную корреляцию с ПТИ ($r=-0,41$; $p=0,048$). Угнетение трансформации анаприлина было самым значительным среди всех исследуемых групп, и оно коррелировало с уровнем АсАТ ($r=0,58$; $p=0,028$).

Больные с ХВГ 0 акт. являются самой многочисленной и наиболее опасной в эпидемиологическом плане группой в структуре больных ХВГ [6, 8 - 10]. В нашем исследовании эти пациенты, как в анамнезе, так и при госпитализации в стационар клинических симптомов заболевания не имели; маркеры вирусных гепатитов у них были обнаружены при проведении профилактических осмотров. Мало того, при "рутинном" обследовании признаков нарушения работы печени также не выявлено - уровень билирубина, трансаминаз, белковый состав крови у них находились в физиологических пределах (табл. 1). При УЗИ у 91% из них отмечены все те же умеренные диффузные изменения, которые далеко не у всех (у 60%) подтверждались во время сцинтиграфии. При проведении теста с антипирином отмечалось замедление его элиминации, сравнимое с изме-

нениями при ЦП, без корреляционных связей с какими-либо исследованиями. Выведение анаприлина нарушалось не менее, чем у пациентов с ХВГ 2-3 ст. активности, коррелируя с уровнем АсАТ ($r=0,64$; $p=0,022$) и ПТИ ($r=0,60$; $p=0,021$). Но так как последние показатели колебались в референтных пределах, ориентироваться на них при оценке изменения функции детоксикации невозможно.

Анализируя полученные результаты можно отметить, что при определении степени нарушения детоксикационной функции печени косвенно ориентироваться на показатели цитолиза, гипербилирубинемии, уровень общего белка невозможно: никаких параллелей между изменением этих ФПП и угнетением метаболизирующей функции органа нет. Что же касается уровня альбуминов крови, то его небольшое снижение мы наблюдали только в случае ЦП, что совпадает с данными других авторов [5, 9], согласно которым, значимая гипоальбуминемия наблюдается только в финале циррозов. Несмотря на то, что снижение фракции альбуминов при ЦП происходило наряду с самым значительным угнетением элиминации обоих модельных веществ, при других формах гепатитов изменения нагрузочных тестов происходили на фоне нормального содержания этих белков, поэтому такой критерий для косвенной оценки нарушений детоксикационной функции, подходит только в случае ЦП. ПТИ в нашем исследовании во всех группах колебался в референтных пределах, что идет в унисон мнению ряда авторов [5, 9], считающих, что ПТИ значимо изменяется только при острых гепати-

тах при угрозе фульминантной печеночной недостаточности, либо в терминальную стадию циррозов. Поэтому проведение параллелей между ним и изменениями метаболизирующих способностей печени невозможно.

Что касается инструментальных методов исследования, то большая чувствительность в определении структурных изменений отмечается у радиоизотопного скенирования. Это, безусловно, связано с тем, что метод отражает интенсивность кровотока и поглотительно - выделительную (но не метаболизирующую) функцию органа. Изменения в печени по данным скенирования при разных стадиях хронических гепатитов все же однотипны (за исключением ЦП). Поэтому проведение параллелей между выраженностью изменений при скенировании и угнетением биотрансформирующей функции печени не корректно.

Изменения элиминации модельных веществ в нашем исследовании происходили неравнозначно (табл. 2). При ОВГ и ХВГ 2-3 акт. функция детоксикации, по параметрам выведения антипирина, не меняется, а при ХВГ 0 акт. и ЦП она угнетается в равной степени. Проба с анаприлином показала, что при ОВГ функция детоксикации активируется, при ХВГ 0 акт. она угнетается сопоставимо с изменениями при ХВГ 2-3 акт. (но при ХВГ 2-3 акт. все же имеется тенденция к более выраженным нарушениям, хотя разница недостоверна) и самые значительные нарушения происходят при ЦП. На наш взгляд, характер изменений метаболизирующей функции печени по данным теста с пропранололом более соответствует патогенетической сущности этих заболеваний.

ВЫВОДЫ.

1. Изменение метаболизирующей функции печени у больных вирусными гепатитами происходит неоднотипно: при остром - наблюдается ее активация, а при хроническом вирусном гепатите - угнетение уже на 1 стадии развития заболевания, даже при отсутствии активности процесса.
2. Взаимосвязи между изменениями общепринятых ФПП и нарушением детоксикационной функции органа невысоки и носят разнонаправленный характер. Поэтому не один из общепринятых методов исследования печени не должен использоваться для ориентировочной оценки изменений этой функции.
3. Из нагрузочных тестов более чувствительным является анаприлиновый тест.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Т.В., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г. ВЭЖХ антипирина - метод экспресс-диагностики функциональной активности монооксигеназной системы печени человека // Хим. - фарм. Журн. - 2000. - №1. - С. 10-11.
2. Биохимические методы исследования в клинко-диагностических лабораториях / под ред. О.А. Тимина. - Томск : STT, - 2002. - 244 с.
3. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / под ред. Ю.В. Лобзина - СПб. : Фолиант, - 2003. - 192 с.
4. Влияние операционного стресса на цитохром Р-450-зависимую микросомальную систему печени у больных ишемической болезнью сердца / В.А. Непомнящих [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2006. - №1. - С. 58-63.
5. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / под ред. А.В. Калинина, А.И.Хазанова. - Москва : Миклош, - 2007. - 602 с.
6. Губергриц Н.Б. Хронические гепатиты и циррозы печени. Современные классификация, диагностика и лечение. - Донецк : Лебедь, - 2002. - 166 с.
7. Жамбалов Д.Б. Повышение эффективности фармакотерапии артериальных гипертензий с использованием фармакокинетических параметров α -блокаторов : автореф. дис. . . канд. мед. наук. - Улан-Удэ, 2005. - 23 с.
8. Игнатова Т.М. Характеристика хронического гепатита С (ХГ-С), протекающего с нормальными аминотрансферазами / Материалы VI Гастроэнтерол. недели // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2000. - №5. - С.80.
9. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей; пер. с англ. - М.: ГЭОТАР Медицина, - 2002. - 864 с.
10. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C: Consensus Statement. European for the Study of the Liver, Paris, 26 - 28, February, 1999 // J. Hepatol. - 1999. - Vol.30, No 5. - P. 956 - 961.
11. Wilson J. M. Drug assays for the clinical pharmacokinetics laboratory / J. M. Wilson // J. Liquid Chromatography. - 1987. - Vol.10, No 2-3. P. 277-292.