

А. В. Русин, О. П. Балаж

ДВНЗ «Ужгородський
національний університет»

© Колектив авторів

СПЕЦІАЛЬНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ

Реферат. *Мета дослідження.* За допомогою спеціальних методів дослідити функціональний стан печінки у хворих на цироз.

Матеріали та методи. В дослідженні взяли участь 95 хворих на ЦП, які перебували на стаціонарному лікуванні з 2018 по 2020 рр. у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії, хірургічному та гастроентерологічному відділеннях Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. Андрія Новака (м. Ужгород). Усім хворим для визначення ступеня ураження печінки проводили С13-метацетиновий дихальний тест (С13-МДТ). Для визначення ступеня фіброзу в обстежених хворих використовували такі спеціально розроблені тести: тест Forns, тест FibroIndex, тест FIB-4 (Fibrosis 4 Score), тест APRI (AST-to-Platelet Ratio Index), тест MDA (multivariate discriminant analysis), тест GUCI (Göteborg University Cirrhosis Index), тест FPI.

Результати досліджень та їх обговорення. У всіх обстежених хворих на ЦП за результатами С13-МДТ виявили зміни, характерні для цирозу печінки. У I групі хворих на ЦП відсоток функціонуючих гепатоцитів складав $(54,7 \pm 5,3) \%$. МФГ була найменшою в III групі хворих на ЦП $(18,2 \pm 1,8) \%$ і статистично достовірно відрізнялася від показників хворих I групи ($p < 0,05$). Статистично достовірна різниця між показниками МФГ виявлена також між I та II групами пацієнтів на ЦП — $p < 0,05$.

Встановили сильну кореляційну залежність між результатами С13-МДТ та порушенням гістоструктури й стадією ураження печінки (переважно F4) по METAVIR у обстежених хворих ($r = 0,72$; $p < 0,01$). Враховуючи результати статистичного аналізу встановили, що найефективніший тест на основі біохімічних показників сироватки крові — це тест FPI.

Висновки. Найбільш виражені зміни, що характеризують знижену функціональну спроможність печінки, виявлені у хворих III групи — $p < 0,05$. Найефективніший тест на основі біохімічних показників сироватки крові — це тест FPI. Важкий цироз печінки характеризується вищими плазмовими рівнями ендотеліальних медіаторів, регуляторів фібринолізу й нижчими показниками кількості тромбоцитів, рівня фізіологічних антикоагулянтів та пролонгованими значеннями ПЧ.

Ключові слова: *фіброз печінки, функціональна спроможність печінки, цироз печінки.*

Вступ

Поширеність захворювань печінки постійно збільшується у всьому світі, і Україна не виняток. Проблема цирозу печінки (ЦП) надзвичайно актуальна, тому що ця патологія спостерігається переважно в людей молодого й працездатного віку [1]. На жаль, у більшості випадків, ураження печінки виявляють випадково при обстеженні з приводу різних захворювань органів травлення, ожиріння, цукрового діабету, гіпертонічної хвороби. Незважаючи на відсутність яскравих клінічних проявів, ЦП небезпечний через тенденцію до прогресуван-

ня. Враховуючи ці факти, необхідно якомога раніше виявляти у пацієнтів із ЦП етіологічні чинники або їх комбінацію.

Останнім часом застосовують неінвазивні методи діагностики фіброзу/цирозу (за аналізами крові, за допомогою апарата Fibroscan та з використанням дихальних тестів із С13-метацетином та С13-амінопірином) [2].

Однак, такі прості тести не завжди мають високу чутливість, можливий помилковий результат. Тому дуже бажано використовувати тести за спеціально розробленими формулами (Forns, FIB-4, Fibroindex та ін.). Чутливість і



специфічність ¹³C-МДТ досить висока і складає більше 99% [3, 4].

Для отримання точних результатів потрібно виключити прийом ліків, які можуть впливати на лабораторні показники. Ці тести разом із результатами інших неінвазивних методів досліджень (дихальні тести) у багатьох випадках дають можливість обійтися без біопсії [5].

Мета дослідження

За допомогою спеціальних методів дослідити функціональний стан печінки у хворих на цироз.

Матеріали та методи досліджень

У дослідженні взяли участь 95 хворих на ЦП, які перебували на стаціонарному лікуванні з 2018 по 2020 рр. у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії, хірургічному та гастроентерологічному відділеннях Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. Андрія Новака (м. Ужгород). До групи спостереження відібрали лише хворих на ЦП алкогольної етіології. Критеріями виключення з дослідження були хворі на ЦП вірусної етіології, первинний біліарний цироз, рак печінки та із хворобою Бадда-Кіарі. Усі дослідження були проведені за згодою пацієнтів, а методика їх проведення відповідає Гельсінській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. Обстежені хворі були віком від 28 до 65 років, середній вік складає (42,1±6,8) років. Групу порівняння склали 15 практично здорових осіб віком від 26 до 59 років, середній вік яких складає (42,2±3,4) роки. Чоловіків було 9 (60,0%), жінок – 6 (40,0%). Усім хворим для визначення ступеня ураження печінки проводили С13-метацетиновий дихальний тест (С13-МДТ). Оцінка результатів за даною методикою наведена в табл. 1.

Таблиця 1

Оцінка результатів ¹³C-метацетинового дихального тесту

Сумарна концентрація ¹³ CO ₂ до 120 хвилини, %	MV _{max} 40/ CUM40	Інтерпретація результатів
20 – 35%	0,80 – 1,20	Нормальна функція печінки, маса функціонуючих гепатоцитів (МФГ) 100%
10 – 20%	0,25 – 0,50 (Child A)	Помірне зниження функції печінки, МФГ 50-100%
2 – 10%	0,15 – 0,25 (Child B)	Виражене зниження функції печінки, МФГ 20-50%
< 2%	0 – 0,15 (Child C)	Важке зниження функції печінки, МФГ<20%

Для визначення ступеня фіброзу в обстежених хворих використовували такі спеціально розроблені тести: тест Forns, тест FibroIndex, тест FIB-4 (Fibrosis 4 Score), тест APRI (AST-to-Platelet Ratio Index), тест MDA (multivariate discriminant analysis), тест GUCI (Guteborg University Cirrhosis Index), тест FPI.

Результати досліджень та їх обговорення

Обстеженим хворим, за допомогою спеціально розробленої комп'ютерної програми проводили розрахунки за тестами для визначення стадій фіброзу/цирозу, використовуючи для цього результати загальноприйнятих лабораторних методів обстеження: рівнів АСТ, АЛТ, тромбоцитів, протромбінового часу, холестерину, ГГТП, γ-глобуліну, альбуміну, лужної фосфатази, глюкози, інсуліну. Також враховували вік хворих та вживання алкоголю в минулому.

У всіх випадках при використанні спеціальних тестів (Forns, FibroIndex, Fib-4, APRI, MDA, GUCI, FPI) для визначення поширеності патологічних змін в печінці, отримано результати, які свідчать про ЦП (табл. 2)

Таблиця 2

Результати спеціальних тестів для визначення стадій фіброзу/цирозу в обстежених хворих

Спец.тест / (результат групи порівняння)	Група обстежених хворих на ЦП із проявами ПЕ		
	I (n=18)	II (n=25)	III (n=52)
1. Forns / (2,60±1,02) ^	4,82±1,04	5,22±1,6	5,22±0,98
2. Fibroindex/ (0,57±0,09) ^	2,65±0,1	2,96±0,8	3,02±1,2
3. Fib-4 / (0,92±0,14) ^	3,64±0,7	3,99±0,4	4,15±1,85*
4. APRI / (0,20±0,07) ^	1,56±0,48	1,94±0,24	1,97±0,98*
5. MDA / (3,05±0,75) ^	-23,7±-2,15	-28,3±-1,4*	-26,9±-0,51
6. GUCI / (0,44±0,08) ^	5,62±0,25	6,86±0,41*	6,93±1,02*
7. FPI / (0,08±0,02) ^	1,18±0,6	1,41±0,4*	1,42±0,4*

Примітка: достовірна різниця між показниками групи порівняння та групами хворих на ЦП: ^ – p<0,05; статистично достовірна різниця між показниками у хворих I групи та іншими групами хворих на ЦП: * – p<0,05.

При характеристиці окремих тестів ми виявили такі особливості: за результатами Forns хоча і отримано дані, які свідчать про виражені зміни в печінці, статистично достовірної різниці між групами пацієнтів не встановлено – p>0,05. Відповідно до результатів тестів APRI (1,97±0,98), Fib-4 (4,15±1,85), FPI (1,42±0,4) та GUCI (6,93±1,02), найбільш виражені зміни, що характеризують знижену функціональну спроможність печінки, виявлені у хворих III групи – p<0,05. Для хворих II групи – зміни тестів MDA (-28,3±-1,4), FPI (1,41±0,4) та GUCI (6,86±0,41) – p<0,05.

Отже, із вищенаведених спеціальних тестів найбільш точним виявився FPI, GUCI та MDA, для розрахунку яких оцінювали зміни рівнів трансаминаз, тромбоцитів, лужної фосфатази, альбуміну у сироватці крові, показник протромбінового часу, інсулінорезистентність, а також враховували вживання алкоголю в минулому.

Під контролем УЗД в окремих випадках (у 17 пацієнтів) проведено пункційну біопсію печінки з подальшим гістологічним дослі-

дженням отриманого матеріалу. В інших випадках біопсію не проводили через наявність асцити, виражені прояви коагулопатії, а в деяких випадках – через відмову хворих від даної маніпуляції. Морфологічні результати у всіх 17 випадках підтвердили клінічний діагноз, а саме – гістологічні ознаки ЦП. При морфологічному дослідженні у всіх обстежених результати відповідали стадії F4 (цироз печінки) за шкалою METAVIR.

Також всім хворим для визначення ступеня ураження печінки проводили C^{13} -МДТ. Цей метод дослідження дає можливість визначити відсоток функціонуючих гепатоцитів у кожного конкретного пацієнта та класифікувати хворих за ступенями важкості до відповідного класу за Child-Pugh.

У всіх обстежених хворих на ЦП за результатами C^{13} -МДТ виявили зміни, характерні для ЦП. У I групі хворих на ЦП відсоток функціонуючих гепатоцитів склав (54,7±5,3) %. МФГ була найменшою в III групі хворих на ЦП – (18,2±1,8) % і статистично достовірно відрізнялася від показників хворих I групи (p<0,05). Статистично достовірна різниця між показниками МФГ виявлена також між I та II групами пацієнтів на ЦП – p<0,05.

Якщо характеризувати кількість функціонуючих гепатоцитів залежно від класів важкості щодо кожної окремої групи хворих на ЦП, то результати збігаються з результатами клініко-лабораторних методів обстеження, згідно з якими було розподілено обстежених пацієнтів за класами важкості Child-Pugh. Як приклад наведено результати ^{13}C -метацетинового дихального тесту хворої С., 54 років. На основі проведення дослідження з використанням клініко-лабораторних методів дослідження у пацієнтки встановлений діагноз цирозу печінки,

важкість захворювання відповідає класу В за Child-Pugh (рис. 1).

Отже, у всіх хворих клініко-лабораторні показники відповідності ступеня печінкової недостатності збіглися з основними показниками дихального C^{13} -метацетинового тесту.

C^{13} -МДТ у хворих на ЦП із проявами ПЕ виявився чутливим, неінвазивним, ефективним методом для діагностики важкості ураження печінки і збігався з даними клініко-лабораторних методів обстеження у хворих на ЦП. Високоінформативний C^{13} -МДТ є безпечним неінвазивним методом визначення стадій ЦП. Класи важкості ЦП за результатами C^{13} -метацетинового дихального тесту з урахуванням кількості функціонуючих гепатоцитів (МФГ) загалом корелювали з класами Child-Pugh за результатами клініко-лабораторних обстежень (враховуючи рівень білірубіну, ПП, альбуміну та наявність або відсутність ознак ПЕ та асцити).

Шляхом проведення статистичного аналізу ми встановили, що у 100,0% випадків результати C^{13} -МДТ збігалися з показниками проведених клінічних обстежень хворих на ЦП, і виявляли сильні або середні кореляційні зв'язки між відповідними групами пацієнтів. Отже, використання C^{13} -МДТ у хворих із ураженнями печінки, дає нам змогу не тільки підтвердити ступінь ураження печінки, а й визначити кількісно функціональну частку печінки, що слід враховувати для проведення профілактичних заходів із метою запобігання важких ускладнень ЦП (табл. 3).

Для більш точної, достовірної оцінки важкості ураження печінки, провели кореляційний аналіз між даними C^{13} -МДТ та результатами морфологічного аналізу за METAVIR, а також показниками спеціальних тестів на основі біохімічних показників крові.

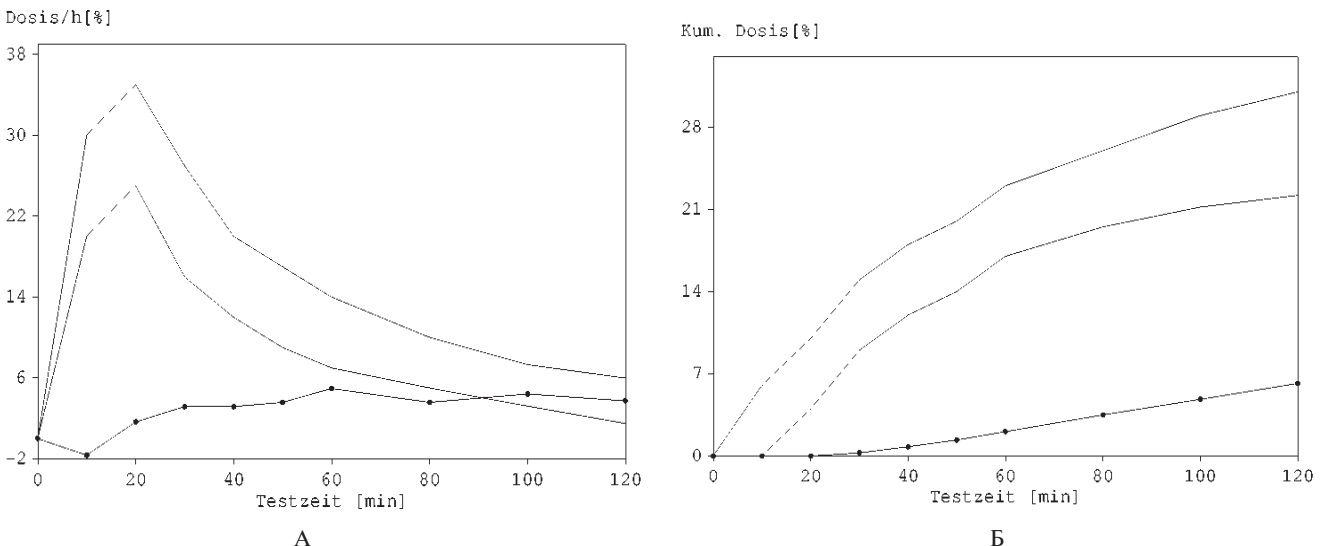


Рис. 1. А — результати швидкісної метаболізуючої дози ^{13}C -метацетину; Б — результати кумулятивної метаболізуючої дози ^{13}C -метацетину в обстеженій хворій С



Таблиця 3

Зіставлення показників МФГ за результатами С¹³-МДТ з клінічною класифікацією хворих на ЦП за класами Child-Pugh

Група хворих на ЦП	Класи важкості за Child-Pugh	Класи Child-Pugh за результатами С ¹³ -МДТ із урахуванням МФГ		
		клас А	клас В	клас С
I	клас А	$r=0,48; p<0,01$	–	–
II	клас В	–	$r=0,45; p<0,01$	–
III	клас С	–	–	$r=-0,9; p<0,01$

Встановили сильну кореляційну залежність між результатами С¹³-МДТ та порушенням гістоструктури й стадією ураження печінки (переважно F4) за METAVIR у обстежених хворих ($r=0,72; p<0,01$).

Шляхом зіставлення результатів С¹³-МДТ, під час якого встановили належність хворих на ЦП до відповідних класів за Child-Pugh та визначили масу функціонуючих гепатоцитів у конкретного пацієнта, виявили закономірність збільшення результатів спеціальних тестів (Forns, FibroIndex, Fib-4, APRI, MDA, GUCI, FPI) відповідно до результатів дихальних тестів. Зокрема, у стадії компенсації цирозу печінки (клас А), отримали найменші показники математичних тестів, які збільшувались у хворих на ЦП класу В та С.

При проведенні кореляційного аналізу між результатами С¹³-МДТ та результатами спеціальних тестів, залежність виявили тільки для FPI, GUCI, MDA та в окремих випадках – APRI.

Враховуючи результати статистичного аналізу встановили, що найефективніший тест на основі біохімічних показників сироватки крові – це тест FPI. Результати даного тесту корелюють із показниками С¹³-МДТ по всім класам важкості ЦП, при цьому виявлений кореляційний зв'язок середньої та сильної інтенсивності. Тест GUCI, за нашим дослідженням, виявився інформативним для визначення ступені ураження печінки в стадії компенсації та субкомпенсації циротичного процесу. Результати тесту APRI дають нам діагностичну інформацію тільки на початкових стадіях ЦП.

Також при проведенні статистичного аналізу виявили залежність між показниками гемостазу та ступенем ураження печінки. Важкий ЦП, за нашими даними (спеціальні неінвазивні тести та результати С¹³-МДТ), характеризувався порівняно вищими плазмовими рівнями ендотеліальних медіаторів (ФфВ – $p<0,05, r=0,41$ – сильний кореляційний зв'язок), регуляторів фібринолізу й нижчими показниками кількості тромбоцитів, рівня фізіологічних антикоагулянтів, пролонгованими значеннями ПЧ ($r=0,58, p<0,05$) й АЧТЧ. Таким чином, в основі прогресування фіброзу може бути активація коагуляційного каскаду й тромбоцитів, дисбаланс у системі фібринолізу в поєднанні з місцевим запаленням і зміною функції ендотелію внутрішньопечінкових судин.

Отже, альтернативним методом неінвазивної діагностики хворих на ЦП може бути комп'ютерна система оцінки стадій ураження печінки із використанням спеціально розроблених математичних тестів на основі біохімічних показників сироватки крові у поєднанні з С¹³-МДТ. Для точності діагностики потрібно використовувати декілька тестів, щоб підвищити вірогідність правильного визначення стадії захворювання. Результати повинні інтерпретуватися разом з іншими лабораторно-інструментальними методами підтвердження діагнозу в кожного пацієнта.

Висновки

Найбільш виражені зміни, що характеризують знижену функціональну спроможність печінки, виявлені у хворих III групи – $p<0,05$.

1. Найефективніший тест на основі біохімічних показників сироватки крові – це тест FPI.

2. Важкий ЦП характеризується вищими плазмовими рівнями ендотеліальних медіаторів, регуляторів фібринолізу й нижчими показниками кількості тромбоцитів, рівня фізіологічних антикоагулянтів, пролонгованими значеннями ПЧ.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Іваницький ІВ, Іваницька ТА. Терапевтичний підхід до пацієнтів з фіброзом печінки в залежності від наявності дисплазії сполучної тканини. Молодий вчений. 2017;11(51):71-5.
2. Zemliantsyna OV, Sinaiko VM, Savenkov VI, Kravchun PP, Kravchun NO, Goncharova OA. Non-invasive fibrosis markers and elastography in diagnosis of fibrosis severity in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. Запорозький медичинський журнал. 2020;22(1):48.
3. Мороз ЛВ, Бондарук Ю. Діагностична роль неінвазивних маркерів фіброзу печінки у хворих на хронічний вірусний гепатит С. Гепатологія. 2019;2:28-34.
4. Козько ВМ, Христенко НЄ, Юрко КВ, Соломенник ГО, Бондар ОЄ, Винокурова ОМ. Діагностика фіброзу печінки у чоловіків, хворих на хронічний гепатит С. Інфекційні хвороби. 2019;94:1-4.
5. Stoikeyevych MV, Konenko IS, Nedzvetskaya NV. Age features of liver status in patients with chronic inflammatory bowel diseases according to steatometry and shear wave elastography. Gastroenterology. 2018;52(2):77- 82 .

REFERENCES

1. Ivaničukij IV, Ivaničuka TA. Terapevtičnij pidhid do pacientiv z fibrozom pečinki v zalezhnosti vid nayavnosti displazii spoluchnoї tkanini. Molodij vchenij. 2017;11(51):71-5 [In Ukr.].
2. Zemlianitsyna OV, Sinaiko VM, Savenkov VI, Kravchun PP, Kravchun NO, Goncharova OA. Non-invasive fibrosis markers and elastography in diagnosis of fibrosis severity in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. Zaporozhskij medicinskij zhurnal. 2020;22(1):48.
3. Moroz LV, Bondaruk IYU. Diagnostichna rol' neinvazivnih markeriv fibrozu pečinki u hvorih na hronichnij virusnij gepatit S. Gepatologiya. 2019;2:28-34 [In Ukr.].
4. Koz'ko VM, Hristenko NE, YUrko KV, Solomennik GO, Bondar OE, Vinokurova OM. Diagnostika fibrozu pečinki u cholovikiv, hvorih na hronichnij gepatit S. Infekcijni hvorobi. 2019;94:1-4 [In Ukr.].
5. Stoikevych MV, Konenko IS, Nedzvetskaya NV. Age features of liver status in patients with chronic inflammatory bowel diseases according to steatometry and shear wave elastography. Gastroenterology. 2018;52(2):77- 82.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ
МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО
СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ У
БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ

А. В. Русин, А. П. Балаж

Реферат. *Цель исследования.* С помощью специальных методов исследовать функциональное состояние печени у больных с циррозом.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 95 больных с ЦП, находившихся на стационарном лечении с 2018 по 2020 г. в отделении анестезиологии и интенсивной терапии, хирургическом и гастроэнтерологическом отделениях Закарпатской областной клинической больницы им. Андрея Новака (г. Ужгород). Всем больным для определения степени поражения печени проводили С13-метацетиновый дыхательный тест (С13-МДТ). Для определения степени фиброза у обследованных больных использовали такие специально разработанные тесты: тест Forns, тест FibroIndex, тест FIB-4 (Fibrosis 4 Score), тест APRI (AST-to-Platelet Ratio Index), тест MDA (multivariate discriminant analysis), тест GUCI (Göteborg University Cirrhosis Index), тест FPI.

Результаты. У всех обследованных больных с ЦП по результатам С13-МДТ обнаружили изменения, характерные для цирроза печени. В первой группе больных с ЦП процент функционирующих гепатоцитов составлял (54,7±5,3) %. МФГ была наименьшей в III группе больных ЦБ – (18,2±1,8) % и статистически достоверно отличалась от показателей больных I группы (p<0,05). Статистически достоверная разница между показателями МФГ обнаружена также между I и II группами пациентов ЦП – p<0,05. Установлена сильная корреляционная зависимость между результатами С13-МДТ, нарушением гистоструктуры и стадией поражения печени (преимущественно F4) по METAVIR у обследованных больных (r=0,72; p<0,01). Учитывая результаты статистического анализа установлено, что самый эффективный тест на основе биохимических показателей сыворотки крови – это тест FPI.

Выводы. Наиболее выраженные изменения, характеризующие пониженную функциональную способность печени, выявленные у больных III группы – p<0,05. Самый эффективный тест на основе биохимических показателей сыворотки крови – это тест FPI. Тяжелый цирроз печени характеризуется более высокими плазменными уровнями эндотелиальных медиаторов, регуляторов фибринолиза и низкими показателями количества тромбоцитов, уровня физиологических антикоагулянтов, пролонгированным значениями ПЧ.

Ключевые слова: фиброз печени, функциональная способность печени, цирроз печени.



SPECIAL METHODS
OF DIAGNOSIS OF
THE FUNCTIONAL
CONDITION OF THE
LIVER IN PATIENTS WITH
CIRRHOSIS

A. V. Rusin, O. P. Balazh

Abstract. *The aim.* Using special methods to investigate the functional state of the liver in patients with cirrhosis.

Materials and methods. The study involved 95 patients with LC who were hospitalized from 2018 to 2020 in the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Surgical and Gastroenterological Departments of the Transcarpathian Regional Clinical Hospital. Andriy Novak (Uzhhorod). All patients underwent C13-metacetin breath test (C13-MDT) to determine the degree of liver damage. To determine the degree of fibrosis in the examined patients used the following specially developed tests: Forns test, FibroIndex test, FIB-4 test (Fibrosis 4 Score), APRI test (AST-to-Platelet Ratio Index), MDA test (multivariate discriminant analysis), test GUCI (Gothenburg University Cirrhosis Index), FPI test.

Results. In all examined patients with LC on the results of C13-MDT revealed changes characteristic of liver cirrhosis. In group I of patients with LC, the percentage of functioning hepatocytes was $(54.7 \pm 5.3) \%$. MFG was the lowest in group III patients with LC — $(18.2 \pm 1.8) \%$ and was statistically significantly different from patients in group I ($p < 0.05$). A statistically significant difference between MFG parameters was also found between groups I and II of patients with LC — $p < 0.05$. We found a strong correlation between the results of C13-MDT and histostructure disorders and the stage of liver damage (mainly F4) by METAVIR in the examined patients ($r = 0.72$; $p < 0.01$). Based on the results of statistical analysis, it was found that the most effective test based on serum biochemical parameters is the FPI test.

Conclusions. The most pronounced changes that characterize the reduced functional capacity of the liver, found in patients of group III — $p < 0,05$. The most effective test based on serum biochemical parameters is the FPI test. Severe liver cirrhosis is characterized by higher plasma levels of endothelial mediators, fibrinolysis regulators and lower platelet counts, levels of physiological anticoagulants, prolonged invertebrate values.

Key words: *liver fibrosis, liver function, liver cirrhosis.*