

УДК 616.36. – 004 – 036.8

## ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ У ТЕРМІНАЛЬНІЙ СТАДІЇ (КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ)

Шевченко О.П., Суремченко М.С.

*Дніпропетровська державна медична академія, кафедра інфекційних хвороб, м. Дніпропетровськ*

**РЕЗЮМЕ:** у статті вивчався рівень гіалуронової кислоти, плазмового фібронектину і активність матриксних металопротеїназ 2 та 9 (ММП-2 та ММП-9) у хворих на цирози печінки у термінальній стадії за функційним станом за Чайлд-Пью класу С. Обстежено 30 хворих із цирозом печінки. Контрольну групу склали 15 здорових людей. Досліджено автопсійний матеріал 14 померлих хворих на цирози печінки, визначено морфологічні зміни у печінці. Наведено клінічні випадки цирозу печінки у термінальній стадії з летальним кінцем.

**Ключові слова:** цироз печінки, клініка, гіалуронова кислота, фібронектин, матриксні металопротеїнази 2 та 9, ММП-2 та ММП-9

**Вступ.** Високий рівень захворюваності на цироз печінки (ЦП) вірусного і алкогольно-вірусного генезу є актуальним для нашої країни у світі в цілому [2, 5, 7, 8]. При декомпенсованому ЦП немає чітких критеріїв прогнозу перебігу хвороби, ознак несприятливого перебігу [6, 9]. У літературі обговорюється багато різних біохімічних показників крові для раннього розпізнавання фульмінантної форми вірусних гепатитів та при ЦП у термінальній стадії. Одним із факторів у реалізації синдрому інтоксикації є плазмовий фібронектин як опсонін [1, 4, 6, 9]. Відомо, що при ЦП йде надмірне накопичення міжклітинного матриксу, складовими частками якого є ФН і ГК. Деградація сполучної тканини забезпечується рядом протеолітичних ферментів, одними з яких є ММП [11]. При недостатній швидкості процесів деградації сполучної тканини та регенерації тканини печінки відбувається руйнування нормальної архітектоники печінки, при цьому визначаються характерні морфологічні зміни [3, 10]. Практично не досліджено рівень гіалуронової кислоти (ГК), плазмового фібронектину (ФН) і активність матриксних металопротеїназ 2 та 9 (ММП-2 та ММП-9) у хворих у термінальній стадії ЦП.

**Мета дослідження.** Вивчити особливості перебігу ЦП у термінальній стадії на клінічних прикладах. Визначити рівні гіалуронової кислоти, плазмового фібронектину і активність матриксних металопротеїназ 2 та 9 у хворих у термінальній стадії цирозу печінки.

**Матеріали та методи.** Обстежено 30 хворих з ЦП у термінальній стадії за функційним станом за шкалою Чайлд-Пью класу С різної етіології (асоційованих із HCV, HBV чи змішаного алкогольно-вірусного генезу). Хворі поділені на дві групи. Перша група – 16 хворих зі сприятливим перебігом ЦП, у яких в результаті лікування стан покращився, ЦП компенсувався та за шкалою Чайлд-Пью перейшов у клас А або В. Друга група налічувала 14 хворих, із важкою печінковою недостатністю, з симптомами енцефалопатії другого ступеня і вище, резистентним асцитом, у яких термінальна стадія ЦП закінчилась летально. Групу порівняння склали 15 здорових людей – донорів обласної станції переливання крові.

Усі хворі були обстежені загально-клінічними, клініко-біохімічними методами (визначення рівня трансаміназ, білірубину, білкових фракцій сироватки крові, білково-осадові проби, показники коагулограми та ін.) за загально визначеними методиками; проводились серологічні дослідження на маркери гепатитів В та С для визначення етіології ЦП методом ІФА у сироватці крові та сонографічне дослідження гепатобіліарної зони. Морфологічне дослідження гістологічних зразків автопсій печінки хворих другої групи проводилось з використанням класичних методик. А саме, тканину печінки фіксували у 10% розчину формаліну, зневоднювали у ряді спиртів та заключали у парафін, потім на роторному мікротомі одержували гістологічні зрізи товщиною 5 мкм, депарафінували їх і фарбували гематоксиліном та еозином, за Ван Гізеном, альціановим синім, проводили ШИК реакцію. Гістологічні зрізи вивчали під світловим мікроскопом Ахіоплан (Zeiss – Germany) з повітряною та олійною імерсією у діапазоні 10 × 2,5 – 10 – 20 – 40 – 100, мікрофотографії отримували завдяки приставці – камери Canon Power Shot G 6 7.1 megapixels.

Також хворим першої групи та деяким хворим другої групи (у термінальному стані) було визначено спеціальні біохімічні методи: дослідження рівня активності желатиназ, а саме, ММП-2 та ММП-9 та їх про-форм методом желатинзимографії з попереднім вертикальним електрофорезом у сироватці крові; вміст ГК визначався експрес-методом з альциновим блакитним (за методом Гольда (1981 р.); визначення концентрації плазмового ФН – Дот – аналізом.

Статистичну обробку проводили з використанням параметричних і непараметричних методів за допомогою програми Statistica v6.1.

У статті нами представлені 2 клінічні випадки ЦП у термінальній стадії із летальним завершенням.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Проведений аналіз результатів вищеозначених спеціальних досліджень у хворих першої групи довів, що при ЦП вміст ФН у період розпаду хвороби статистично значимо знижувався і становив

229,43±15,5 мкг/мл у порівнянні зі здоровими людьми – 328,21±16,97 мкг/мл ( $p<0,001$ ), та відображує ступінь клінічної інтоксикації. При термінальній стадії ЦП у хворих другої групи вміст ФН значно нижчий і становив нижче 100 мкг/мл ніж при ЦП доброякісного перебігу, що, можливо, пов'язано з його підвищеним споживанням.

При ЦП доброякісного перебігу (у хворих першої групи) концентрація ГК становила 4,21±0,35 мкг/мл при вступі у стаціонар та 2,9±0,44 мкг/мл при виписці зі стаціонару, при аналізі мали місце достовірні розбіжності у динаміці рівня ГК та у порівнянні зі здоровими людьми – 1,24±0,04 мкг/мл ( $p<0,1$ ). У хворих другої групи, порівняно з хворими першої групи та зі здоровими людьми, спостерігалася тенденція зниження рівня ГК у динаміці при вступі в стаціонар та у кінцевій стадії ЦП і становила від 0,92 до 0,34 мкг/мл. Але ж у кінцевій стадії ЦП обстежено 3 хворих, що статистично не достовірно, але має клінічне значення.

При термінальній стадії ЦП вміст ФН та ГК значно нижчий, ніж при ЦП доброякісного перебігу ( $p<0,001$ ), та є показником несприятливого прогнозу. Зниження показника корелює з рівнем летальності ( $r=-0,47$ ;  $p<0,05$ ). Що, можливо, пов'язане зі зниженням синтезу усіх сполук у організмі при термінальній стадії ЦП.

При вивченні активності ММП-2 та ММП-9 у хворих першої групи виявилось, що у сироватці крові визначаються як активні форми ММП-9, так і їх проформи, у вигляді зимогенів про-ММП-9. ММП-2 визначаються тільки у активній формі. У здорових людей активність ММП і про-ММП була умовно прийнята за 100%. У хворих першої групи спостерігалася підвищення активності ММП-2 порівнюючи зі здоровими людьми і становила 142,09±13,92% при вступі у стаціонар та 163,57±12,63% при виписці зі стаціонару. Активність про-ММП-9, навпаки, була нижча ніж у здорових людей і становила 88,64±4,87% при вступі у стаціонар та 63,86±8,66% при виписці зі стаціонару. Активність про-ММП-9 та ММП-9 була нижча за нормальну і при згасанні клінічних проявів знижувалась нижче показників у порівнянні зі здоровими людьми у середньому на 10-40%. Тобто, при згасанні клінічних проявів, нормалізації показників печінкового комплексу (рівня трансаміназ – АЛТ, білірубину тощо) активність ММП-2, будучи підвищеною при першому дослідженні у період розпалу хвороби, ще більш підвищувалась і, у середньому, була у 1,6 рази вища за прийнятну норму. У окремих випадках активність ММП-2 перевищувала 3 норми. Що свідчить про активність процесів протеолізу сполучної тканини, підвищення деградації компонентів позаклітинного матриксу, у тому числі ФН і ГК. Найбільш чітко це спостерігається у порівнянні зі здоровими людьми (достовірна різниця –  $p<0,01$ ). Але ж, як видно з рівня концентрації ФН та ГК, у недостатньому обсязі. Активність про-ММП-9 та ММП-9 знижена і знижується у подальшому, що більше відображує активність запального процесу у хворих.

Активність ММП-2 та ММП-9 у хворих другої групи визначалась у 3 хворих і була статистично

не достовірною. Активність ММП-2 також підвищена в 1,5 разу як і у хворих першої групи, а активність про-ММП-9 та ММП-9 значно нижча, ніж у хворих першої групи та у порівнянні зі здоровими людьми і становила нижче 60%.

Наводимо клінічні випадки ЦП.

Хвора П., 28 років знаходилась в інфекційній лікарні з діагнозом (основний): цироз печінки асоційований з НСВ, у стадії декомпенсації, стадія С за Чаїлд-Пью, асцит, енцефалопатія, гостра дистрофія печінки, ДВЗ-синдром, гостра серцево-судинна недостатність, печінково-ниркова недостатність.

Поступила на 14-ий день хвороби зі скаргами на загальну слабкість. З анамнезу хвороби відомо, що НСВ у хворої виявлено уперше, раніше до лікаря не зверталась. Об'єктивно: стан тяжкий, зумовлений інтоксикацією, жовтяницею, свідомість пригнічена, прекома І-ІІ, АТ – 130/90 мм рт. ст., пульс – 70 уд. за хв., ЧД – 20 за хв., температура 37,4 °С, печінковий запах із рота, повторне блювання, на шкірі гематоми, живіт збільшений внаслідок асциту, піддутий, печінка виступає з під реберної дуги на +1,0 см, +2,0 см, +2,0 см. У динаміці хвороби, не зважаючи на інтенсивну терапію протягом 4 днів (проводилась масивна дезінтоксикаційна терапія, парентерально-глюкокортико-стероїди, альбумін 10%, свіжозаморожена плазма, гепасол А, глутаргін, фуросемід, викасол; дуфалак, верошпирон per os), стан хворої дуже тяжкий, прогресує печінкова недостатність, свідомість кома І-ІІ, стійкий печінковий запах із рота, хвора померла.

Динаміка клінічних і біохімічних показників крові. При вступі у стаціонар: у загальному аналізі крові – Hhb- 72 г/л, Eг –  $2 \times 10^{12}$ /л, Le –  $5,2 \times 10^9$ /л, Tr- $114 \times 10^9$ /л, п-3%, с-76%, л-18%, м-3%, ШОЕ – 9 мм/год. Біохімія крові: АлАТ – 1,84 ммоль/(год\*л), загальний білірубін (прямий/непрямий) – 366 (135/231) мкмоль/л, тимолова проба – 8,9 ОД, протромбіновий індекс не визначається, кров не згортається, АВР – 2'15", фібриноген 1,8 г/л, загальний білок 46 г/л, сечовина – 5,2 ммоль/л, остаточний азот – 18,2 ммоль/л, азот сечовини – 2,4 ммоль/л, ГК – 1,91 мкг/мл, ФН – 54 мкг/мл, активність про-ММП-9 – 46%, ММП-9 – 48%, ММП-2 – 147%. У термінальній стадії – у загальному аналізі крові – Hhb- 64 г/л, Eг –  $1,9 \times 10^{12}$ /л, Le –  $7,2 \times 10^9$ /л, Tr- $114 \times 10^9$ /л, п-36%, с-54%, л-6%, м-3%, ШОЕ – 18 мм/год. Біохімія крові: АлАТ – 0,77 ммоль/(год\*л), загальний білірубін – 454 мкмоль/л, тимолова проба – 8,9 ОД, протромбіновий індекс 29%, сечовина – 15,9 ммоль/л, остаточний азот – 41,4 ммоль/л, азот сечовини – 7,5 ммоль/л, ГК – 0,92 мкг/мл, ФН – 54 мкг/мл, активність про-ММП-9 – 23%, ММП-9 – 57%, ММП-2 – 155%.

Патологоанатомічний діагноз (основний): дрібно вузловий мультилобулярний цироз печінки, у стадії декомпенсації, з печінковоклітинною недостатністю, ознаками портальної гіпертензії. Ускладнення: асцит, ДВЗ-синдром, печінково-ниркова недостатність.

Хворий М., 22 роки, знаходився в інфекційній лікарні з діагнозом (основний): цироз печінки, асоційований із HCV, у стадії декомпенсації, стадія С за Чайлд-Пью, анасарка, ДВЗ-синдром, гостра печінкова недостатність. Поступив на 18-ий день хвороби зі скаргами на загальну слабкість, безсоння, нудоту. З анамнезу хвороби відомо, що HCV у хворого виявлено уперше, раніше до лікаря не звертався. Об'єктивно – стан тяжкий, прекома I-II, гемодинаміка стійка, живіт піддутий, безболісний, набряк нижніх кінцівок до колінних суглобів, множинні підшкірні гематоми, асцит. Печінка виступає з підреберної дуги +2,5 см, +3,0 см, +4,0 см, щільної щільності. Продовжувалась інтенсивна дезінтоксикаційна терапія, як і у першому випадку. Але стан залишався стабільно важким, прогресувала гостра печінкова енцефалопатія, до коми II, хворий помер.

У загальному аналізі крові – Hhb – 71 г/л, Eг –  $2,3 \times 10^{12}$ /л, Le –  $6,7 \times 10^9$ /л, Tг –  $165 \times 10^9$ /л, п-18%, с-75%, е-2%, л-6%, м-1%, ШОЕ – 35 мм/год. Біохімія крові: АлАТ – 0,53 ммоль/(год\*л), загальний біліру-

бін (прямий/непрямий) – 367 (215/152) мкмоль/л, тимолова проба – 16 ОД, протромбіновий індекс – 58%, гепариновий індекс – 142%, фібриноген 3,3 г/л, сечовина – 9,8 ммоль/л, остаточний азот – 28,2 ммоль/л, азот сечовини – 4,6 ммоль/л, загальний білок 64 г/л, ГК – 1,41 мкг/мл, ФН – 45 мкг/мл, активність про-ММП-9 – 47%, ММП-9 – 55%, ММП-2 – 83%. У термінальній стадії – у загальному аналізі крові – Hhb- 75 г/л, Eг –  $2,3 \times 10^{12}$ /л, Le –  $8,9 \times 10^9$ /л, Tг –  $114 \times 10^9$ /л, п-50%, с-40%, л-5%, м-1%, ШОЕ – 63 мм/год. Біохімія крові: АлАТ – 1,7 ммоль/(год\*л), загальний білірубін – 454 мкмоль/л, тимолова проба – 5,2 ОД, протромбіновий індекс 79%, гепариновий індекс – 139%, фібриноген 6,6 г/л, ГК – 0,34 мкг/мл.

Патологоанатомічний діагноз (основний): мультилобулярний цироз печінки, асоційований із HCV, у стадії декомпенсації. Ускладнення: портальна гіпертензія, анасарка, гостра печінкова недостатність.

На рисунках 1-4 представлені морфологічні зміни у печінки хворих другої групи.



Рис. 1. Забарвлення за Ван Гізеном,  $\times 25$ , Фіброзні септи, ложні дольки, інфільтрація

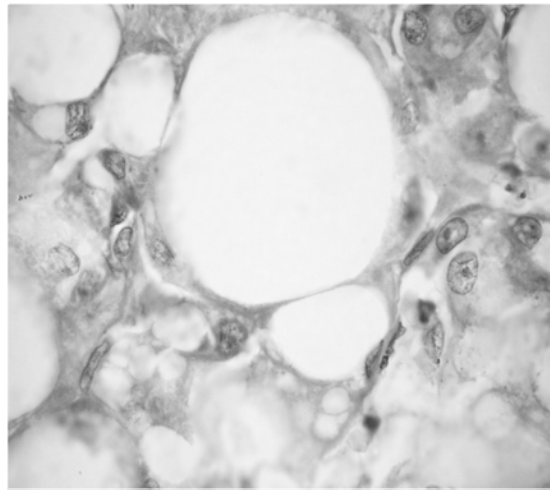


Рис. 2. Забарвлення Гематоксилін і Еозин,  $\times 1000$ . Білкова і крупнокраплинна жирова дистрофія, інфільтрація

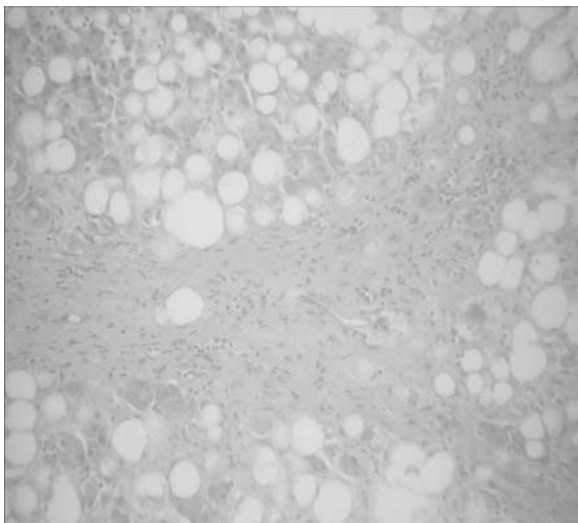


Рис. 3. Забарвлення Гематоксилін і Еозин,  $\times 100$ . Фіброзні септи, крупнокраплинна жирова дистрофія, інфільтрація

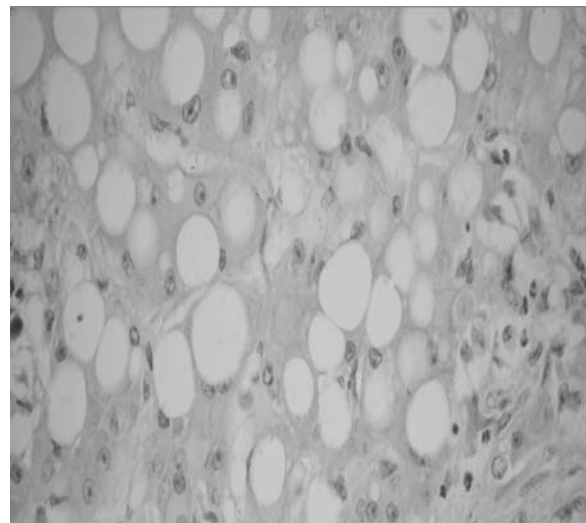


Рис. 4. Забарвлення альціановим блакитним,  $\times 400$ . Фіброзні септи, крупнокраплинна жирова дистрофія

При дослідженні аутопсійного матеріалу вказаними методиками виявлено наступні гістологічні зміни: пошкодження гепатоцитів виявлялось у всіх хворих (балонні зміни у поодиноких гепатоцитах або групах клітин).

Гістологічна картина ЦП характеризувалась крупнокраплинним стеатозом, виразним фіброзом з утворенням широких порто-портальних септ, значною проліферацією дуктул (рис. 1-4).

За результатами аутопсії хворих при ЦП спостерігаються ознаки фіброзу, що відповідає 4 ста-

дії (за Knodell R.G et al.).

**Висновки.** Таким чином, виявлені зміни концентрації ГК та ФН, активність ММП-2 та ММП-9 при ЦП свідчать про активність процесів протеолізу сполучної тканини. При термінальній стадії ЦП спостерігається критичне зниження рівня ГК та ФН, і може бути корисним прогностичним фактором неблагоприємного перебігу ЦП, що наведено у клінічних прикладах і може бути небезкорисним у повсякденній практиці лікаря.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити: Лекція. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 52 с.
2. Андрейчин М. А. Інфекційна захворюваність в Україні: Ілюзії та реалії [Текст] / М. А. Андрейчин // Інфекційні хвороби. – 2008. – №3. – С. 77-84.
3. Апросина З.Г. Хронические вирусные заболевания печени: пато- и морфогенез, клиническая характеристика / Апросина З.Г., Серов В.В. // Терапевтический архив. – 1995. – Т. 67, № 5. – С. 77-80.
4. Возіанова Ж. І. Порівняльне діагностичне значення біохімічних показників для раннього розпізнавання фульмінантної форми вірусних гепатитів [Текст] / Ж. І. Возіанова, А. В. Шкурба, А. М. Печінка // Лабораторна діагностика. – 2002. – №2. – С. 3-8.
5. Клиническая гастроэнтерология / Под ред. Н.В. Харченко. – К.: Здоров'я, 2000. – 445 с.
6. Левитан Б.Н. Плазменный фибронектин как маркер синдрома эндогенной интоксикации при хронических гепатитах и циррозах печени / Левитан Б.Н., Умерова А.Р., Астахин А.В. //Кубанский научный медицинский вестник. – № 4. – (109) 2009. – С.116-120.
7. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.
8. Скрипник І.М., Мельник Т.В., Потяженко М.М. Клінічна гепатологія. – Полтава: Дивосвіт, 2007. – 424 с.
9. Шапошников А.В. Интегральный подход к оценке функций печени при циррозах и опухолях печени / Шапошников А.В. // Росс. журн. гастроэнтер., гепатол. и колопроктологии. – 2005. – Т. 15, № 4. – С. 88-92.
10. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: Практ. руководство / Шерлок Ш., Дули Дж.; пер. с англ. под ред. З.Г. Апросиной, Н.А.Мухина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864 с.
11. Ramon Bataller. Liver fibrosis. / Ramon Bataller, David A. Brenner // J. Clin. Invest., February 1. – 2005. – Vol. 115, №2. – P. 209–218.

## SUMMARY

### LIVER CIRRHOSIS IN TERMINAL STAGE (CLINICAL CASES)

**Sevchenko O.P., Suremenko M.S.**

In the article the level of gialuron acid, plasma fibronectin and activity of matrix metalloproteinase 2 and 9 (MMP-2 and MMP-9) at patients with liver cirrhosis in a terminal stage was studied. Inspected 30 patients with liver cirrhosis. A control group was made by 15 healthy people. It is explored autopsi material 14 dying patients with liver cirrhosis, certainly morphological changes in a liver. The clinical cases of liver cirrhosis are resulted in a terminal stage with a lethal end.

**Key words:** liver cirrhosis, clinic, gialuron acid, fibronectin, matrix metalloproteinase 2 and 9, MMP-2 and MMP-9