

## СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА

А.А.Николаев, Н.Н.Николаева, Б.Н.Левитан

Медицинская академия. Астрахань

Хронические диффузные заболевания печени, как в нашей стране, так и в большинстве развитых стран мира, имеют тенденцию к росту (3,5). Необходимо отметить, что преимущественно они распространены у людей трудоспособного возраста и могут в ряде случаев приводить к инвалидизации пациентов. Несмотря на несомненные успехи, достигнутые в последние годы в изучении хронических диффузных заболеваний печени, ряд вопросов патогенеза, прогностических оценок течения заболевания остаются недостаточно освещенными.

Практически не изученными являются вопросы динамики уровня негемового ферропротеина сыворотки крови – лактоферрина при хронических диффузных заболеваниях печени. При этом одни авторы [2,6] указывают на повышение уровня сывороточного лактоферрина при гепатитах и циррозах, другие (4, 7,), напротив, указывают на снижение его уровня, третьи (1) – на отсутствие столь четкой динамики. Исследований, посвященных параллельному изучению содержания лактоферрина и желчных кислот в сыворотке крови при хронических гепатитах и циррозах печени, по данным литературы, до сих пор не проводилось. Перспективность подобного направления исследований уже подтверждается данными Fini A et all (8), согласно которых желчные кислоты сыворотки крови активно хелатируют двухвалентное железо, способствуя снижению его уровня в сыворотке крови. Холевая кислота более чем в 2 раза активнее в этом процессе, чем таурохолевая и гликохолевая. Как известно, именно при циррозах печени нарушается процесс конъюгации и повышается относительное содержание холата. Для изучения динамики сывороточного лактоферрина и желчных кислот при хронических гепатитах и циррозах печени было проведено наблюдение за 132 больными хроническими диффузными заболеваниями печени, находившимися на обследовании и лечении в гастроэнтерологическом отделении Александрo-Мариинской ОКБ г. Астрахани (85 – больных хроническими гепатитами и 47 – циррозами печени), возраст больных 41-57 лет (средний возраст  $47 \pm 2,3$  года).

В качестве контроля обследованы сыворотки крови 29 здоровых людей в возрасте 37-58 лет (средний возраст  $46 \pm 2,7$  лет).

Количественное определение уровня желчных кислот проводили методом газовой хроматографии с компьютерной оценкой хроматограмм, а уровень лактоферрина определяли твердофазным иммуноферментным анализом с применением коммерческих тест-систем.

В контрольной группе уровень сывороточного лактоферрина по данным ИФА составил  $1050,0 \pm 97,0$  нг/мл, уровень желчных кислот в сыворотке крови составил  $16,0 \pm 5,2$  мкмоль/л (таблица 1).

У больных циррозом печени уровень лактоферрина в сыворотке крови был снижен по сравнению с контрольной группой в среднем более чем в 3 раза и составлял  $315,5 \pm 59,0$  нг/мл. Сывороточный уровень желчных кислот был, напротив, повышен по сравнению с контролем в среднем в 14 раз.

Содержание лактоферрина и желчных кислот в сыворотке крови при хронических гепатитах зависело также от активности заболевания.

Таблица 1.

УРОВЕНЬ ЛАКТОФЕРРИНА И ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФФУЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ.

| Обследуемые группы  |                              | Компоненты сыворотки крови |                            |
|---------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                     |                              | Лактоферрин, нг/мл         | Желчные кислоты, мкмоль/мл |
| Здоровые, n=29      |                              | $1050,0 \pm 97$            | $16,0 \pm 5,2$             |
| Хронический гепатит | минимальной активности, n=36 | $1730,0 \pm 105^*$         | $120,5 \pm 17,3^*$         |
|                     | высокой активности, n=49     | $811,0 \pm 112^*$          | $156,8 \pm 25,6^*$         |
| Цирроз печени, n=47 |                              | $315,5 \pm 59^*$           | $104,6 \pm 34,4^*$         |

(\* -  $p < 0,001$  по отношению к группе здоровых)

При хроническом гепатите минимальной активности средний сывороточный уровень лактоферрина был повышен и составлял 164,0% от уровня лактоферрина в контрольной группе. При этом высокое содержание лактоферрина при хроническом гепатите минимальной активности отмечено только в 54% (средняя концентрация  $2141,0 \pm 43,0$  нг/мл), а в 48% случаев концентрация была близка к норме ( $1140,0 \pm 115,0$  нг/мл). Содержание желчных кислот было в среднем монотонно повышено по сравнению с контрольной группой.

Сывороточный уровень лактоферрина при хроническом гепатите высокой активности напротив снижался по сравнению с контролем до 77,0%, а сывороточный уровень желчных кислот увеличивался в 5-7 раз (таблица 1). Следует отметить, что

достоверное снижение сывороточного уровня лактоферрина наблюдалось у 27 (55,1 %) больных данной группы, в то время как у 12 (44,9 %) больных концентрация лактоферрина достоверно не отличалась от показателей в контрольной группе.

У 3 (6,1 %) пациентов из данной группы больных в течение 10 месяцев после проведенного обследования наблюдалось формирование цирроза печени. Причем, все пациенты имели пониженный сывороточный уровень лактоферрина. Таким образом, у лиц со сниженным сывороточным уровнем лактоферрина, страдающих хроническим гепатитом с высокой активностью процесса, по нашим данным, в 6,1 % случаев менее, чем за год развивался цирроз печени.

Учитывая представления о механизме биосинтеза желчных кислот в норме [5, 6, 7,] и полученные нами результаты, можно предположить, что в ходе развития патологического процесса при циррозе печени происходит уменьшение массы функционально способных гепатоцитов, при этом рост концентрации желчных кислот является свидетельством снижения интенсивности энтерогепатической циркуляции в связи с холестазом.

Нарушения функций гепатоцитов при хронических гепатитах развиваются не столь интенсивно, как при циррозах, хотя имеют у отдельных больных разную степень выраженности, что подтверждается полученными нами данными. Повышение уровня лактоферрина при хронических гепатитах обусловлено, вероятно, воспалительным процессом в печени, сопровождающимся дегрануляцией полиморфноядерных лейкоцитов [5]. Учитывая многообразные функции лактоферрина и наличие на гепатоцитах рецепторов к нему [7], повышение уровня лактоферрина, можно рассматривать, на наш взгляд, как проявление компенсаторной реакции организма на воспалительный процесс в печени.

Снижение уровня лактоферрина у ряда больных хроническим гепатитом высокой активности отражает возможно различную фазу роста вируса и прогрессирование патологического процесса в печени. Kragstbiorg P. et al. (8) и Defier et al.(10) показали, что уровень плазменного лактоферрина понижается у пациентов с вирусной инфекцией.

По данным Yi et al.(11)лактоферрин связывается с двумя ассоциированными с вирусом гепатита С протеинами. По их мнению, взаимодействие ЛФ и протеинов вируса может обуславливать противовирусное действие лактоферрина .

Подтверждением этому служит тот факт, что у больных хроническим гепатитом со сниженным сывороточным уровнем лактоферрина в 18,5% случаев менее, чем за год развивался цирроз печени.

При циррозе, формирующаяся декомпенсация и общее нарушение ряда функций печени на уровне всего организма максимально выражены, что подтверждается более чем трехкратным снижением сывороточного уровня лактоферрина по сравнению с контролем. Мы считаем, что речь идет именно о дисфункции, так как у больных циррозами печени уменьшение количества полиморфноядерных лейкоцитов не пропорционально резкому снижению уровня лактоферрина. Лишь у части больных снижение сывороточного уровня лактоферрина может быть объяснено уменьшением количества полиморфноядерных лейкоцитов вследствие развития синдрома гиперспленизма.

Одновременное определение в сыворотке крови уровня лактоферрина и уровня желчных кислот, с последующим определением соотношения между ними позволяет значительно повысить эффективность способа определения хронического гепатита высокой степени активности. По нашим данным определение соотношения ЛФ/ЖК имеет большее диагностическое значение чем каждый из этих показателей в отдельности. Нами предложен диагностический коэффициент, который вычисляется как отношение концентрации лактоферрина (ЛФ) к концентрации желчных кислот сыворотки крови (ЖК) Диапазон коэффициента ЛФ/ЖК от 5 до 17 определяет хронический гепатит высокой активности. Ниже 5 свидетельствует о циррозе печени, а выше 17 (20-90) о минимальной активности гепатита. Таким образом, определение уровня желчных кислот и лактоферрина крови, можно рекомендовать для оценки активности хронических гепатитов. Выявление пониженного уровня лактоферрина на фоне повышенного уровня желчных кислот сыворотки крови при хроническом гепатите является неблагоприятным прогностическим признаком в отношении развития цирроза печени.

1. Безрукавникова Н.В., Коханов А.В., Метелкин И.А. – Цирроз печени у мужчин как модель для иммунохимического исследования предраковых и раковых заболеваний // Материалы 2 школы-семинара и международной научной конференции молодых ученых «Белки-маркеры патологических состояний». – Астрахань-Москва, - 2001. – С. 107.
2. Долгов В.В., Шевченко О.П. – Лабораторная диагностика нарушений обмена белков // Пособие для врачей. Москва, -1997. – С. 53-55.
3. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. клиническая гепатология сегодня и завтра. //Российский журнал Гаст.Гепат.Колопрокт. – 2002 - №1 – с.4-9.
4. Сухарев А.Е., Николаев А.А., Васильев М.Ю. – Уровень сывороточного лактоферрина в норме и при патологии // Вопр. мед. химии. – 1990. - № 3. – С. 81-82.
5. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М.,-ГЭОТАР – 1999 – 859с
6. Baynes R.D., Bezwoda W.R., Mansoor N. - Neutrophil lactoferrin content in vilar infection // Am. – J. – Clin. – pathol. – 1988. - vol. 89. – N 2. – P. 225-228.
7. Birgens H.S. - The biological significance of lactoferrin in hepatology // Scand. – J. – Hapatol. – 1994. – vol. 39. – P. 225-230.

8. Defer M.C., Dugas B., Picard O., Damais C. – Impairment of circulating lactoferrin in HIV-1 infection // Cell. Mol. Biol. Noisy –le-grand. – 1995. May. 41(3). – P. 417-21.
9. Fini A., Feroci G., Fazio G., Zuman P. Interaction of iron(II) with bile salts // J. Inorg. Biochem. – 1997. – Vol.68, №4. – P.251-256.
10. Kragstbierg E., Vikerskoos T, Thaysen E.H. Bile acids in health and liver disease // Scand. J. Gastroenterol. – 1999. -Vol.34. №2 - P.173-180.
11. Yi M., Kaneko S., Yu D.Y. et al. – Hepatitis C virus envelope proteins bind lactoferrin // J. Virol. – 1997. Aug. 71(8). – P. 5997-6002.