

рушения ритма, связанные с физической нагрузкой, что может указывать на формирование патологического спортивного сердца.

3. У большинства обследуемых зарегистрировано замедление ЧСС и (или) АД в восстановительном периоде, что свидетельствует о снижении адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы к выполнению физической нагрузки и диктует необходимость оптимизации медицинского контроля за детьми-спортсменами.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аронов, Д. М. Функциональные пробы в кардиологии / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов. — М.: МЕД-пресс-информ. — 2002. — 296 с.
2. Аулик, И. В. Определение физической работоспособности в клинике и спорте / И. В. Аулик. — М.: Медицина, 1990. — 192 с.
3. Гилмор, Г. Бег ради жизни / Г. Гилмор. — М.: Физкультура и спорт, 1973. — 120 с.
4. Глезер, Г. А. Различия в регуляции системы кровообращения на пробы с нагрузкой в зависимости от пола и возраста обследуемых / Г. А. Глезер, Н. П. Москаленко, М. Г. Глезер // Кардиология. — 1983. — № 4. — С. 41–45.
5. Дембо, А. Г. Врачебный контроль в спорте / А. Г. Дембо. — М.: Медицина, 1988. — 288 с.
6. Дембо, А. Г. Актуальные проблемы современной спортивной медицины / А. Г. Дембо. — М.: ФиС, 1980. — 295 с.

7. Детская спортивная медицина / Под ред. С. Б. Тихвинского, С. В. Хрущева. — М.: Медицина, 1980. — С. 258–271.

8. Земцовский, Э. В. Спортивная кардиология / Э. В. Земцовский. — СПб.: Гиппократ, 1995. — 447 с.

9. Карпман, В. Л. Тестирование в спортивной медицине / В. Л. Карпман, З. Б. Белоцерковский, И. В. Гудков. — М.: ФиС, 1988. — 208 с.

10. Карпман, В. Л. РWC170 — проба для определения физической работоспособности / В. Л. Карпман, З. Б. Белоцерковский, Б. Г. Любина // Теория и практика физической культуры. — 1969. — № 10. — С. 37–40.

11. Куколевский, Г. М. Врачебные наблюдения за спортсменами / Г. М. Куколевский. — М.: ФиС, 1975. — 315 с.

12. Макарова, Г. А. Спортивная медицина: учеб. — М.: Советский спорт, 2003. — 480 с.

13. Михайлов, В. М. Нагрузочное тестирование под контролем ЭКГ: велоэргометрия, тредмил-тест, степ-тест, ходьба / В. М. Михайлов. — Иваново: А-Гриф, 2005. — 440 с.

14. Платонов, В. Н. Адаптация в спорте // В. Н. Платонов. — Киев: Здоровье, 1988. — 216 с.

15. Тихвинский, С. Б. Определение, методы исследования и оценка физической работоспособности детей и подростков: рук-во для врачей / С. Б. Тихвинский, Я. Н. Бобко // Детская спортивная медицина. — М.: Медицина, 1991. — С. 259–273.

16. Хрущев, С. В. Тренеру о юном спортсмене / С. В. Хрущев, М. М. Круглый. — М.: ФиС, 1982. — С. 112–137.

17. Bruce, R. A. Stress testing in screening for cardiovascular disease / R. A. Bruce, J. R. McDonough // Bull N Y Acad Med. — 1969. — № 45. — P.1288–1305.

18. Sykes, K. Chester step test; resource pack (Version 3) / K. Sykes. — Cheshire, UK: Chester College of Higher Education, 1998. — 186 p.

Поступила 18.10.2010

УДК 616.36-002.17-073:577.112

НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ С ГИПЕРФЕРРИТИНЕМИЕЙ

И. В. Пальцев

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлена информация о сравнительной оценке выраженности фиброза печени у больных хроническими гепатитами с высоким и нормальным уровнями ферритина неинвазивными методами. Выявлено, что хронические гепатиты, сочетающиеся с гиперферритинемией, характеризуются большей выраженностью фибротических процессов в печени, а также более высокими показателями синдромов цитолиза и холестаза.

Ключевые слова: ферритин, фиброз, хронические гепатиты.

NONINVASIVE ASSESMENT OF LIVER FIBROSIS IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC HEPATITIS WITH HYPERFERRITINEMIA

I. V. Paltsev

Gomel State Medical University

The article presents the assessment of liver fibrosis evidence in patients with chronic hepatitis with high level of ferritin by noninvasive methods. It has been revealed that chronic hepatitis accompanied with hyperferritinemia is characterized by higher expressiveness of liver fibrosis, and also by higher indicators of cytolysis and cholestasia syndromes.

Key words: ferritin, fibrosis, chronic hepatitis.

Введение

Хронические гепатиты (ХГ) — достаточно широко распространенная патология среди больных терапевтического профиля. Терминальной стадией любого ХГ является цирроз печени (ЦП) — тяжелое, малокурабельное заболевание, причем трансформация ХГ в ЦП — лишь вопрос времени. Прогрессирование ХГ обуславливается различными причинами, в

том числе активностью воспалительного процесса в печени, наличием нескольких причин заболевания и другими факторами, отягочающими течение патологического процесса [1]. Так, в последнее время исследователями различных стран интенсивно изучается роль метаболических нарушений как факторов, способствующих более активному развитию заболеваний печени. В частности, одним из таких

факторов является нарушение обмена железа, а именно его избыточное накопление в организме. Для выявления данного состояния в первую очередь необходимо выполнение биохимического анализа крови, т. е. выявление высоких уровней сывороточного железа и ферритина.

Ферритин — глобулярный белковый комплекс, состоящий из 24 субъединиц и выполняющий роль основного внутриклеточного депо железа. Благодаря ферритину цитозольные запасы железа поддерживаются в растворимой и нетоксичной форме. Обычный уровень растворимости железа низок, а ферритин увеличивает его в сто триллионов раз. В настоящий момент точно установлено, что концентрация сывороточного ферритина отражает состояние запасного фонда железа в организме человека, однако биологическая роль данного белка изучена еще недостаточно. Механизм регуляции биосинтеза ферритина интенсивно исследуется. Известно, что главным фактором, влияющим на метаболизм ферритина, является количество железа в организме, т. е. чем больше железа, тем, как правило, выше концентрация сывороточного ферритина, который синтезируется для защиты клеток организма от токсического действия железа [2].

Одна из физиологических функций печени — накопление депо железа, которое является жизненно важным элементом. Однако при высокой концентрации в гепатоцитах железо оказывает токсическое действие, что особенно актуально для уже пораженного органа, в том числе при хроническом гепатите, поскольку это может способствовать прогрессированию патологического процесса, т.е. фиброзу печени [3].

Таким образом, можно предполагать, что гиперферритинемия как признак избытка железа в организме может быть прогностическим фактором, определяющим более высокий уровень фиброза печени у пациентов с хроническими гепатитами.

Оценка выраженности фиброза печени — достаточно непростая задача, стоящая перед врачом. Золотым стандартом в диагностике фиброза остается пункционная биопсия. Однако биопсия печени имеет существенные ограничения. Так, одной из объективных причин таких ограничений является нерепрезентативность биоптата, представляющего собой 1/500 000 часть ткани органа. Также на результат исследования влияет квалификация врача-морфолога. Кроме того, больные зачастую неохотно соглашаются на пункционную биопсию. Поэтому весьма актуальными остаются методы неинвазивной оценки степени фиброза [4, 5].

Из всех методов, использующих показатели биохимического анализа крови, наиболее простым тестом для диагностики фиброза печени является индекс Ритиса (соотношение концентраций АСТ и АЛТ в крови). Однако этот тест не об-

ладает высокой чувствительностью и предсказательной ценностью. Поэтому более целесообразно использовать другие, более сложные методики, специально разработанные для оценки фиброза. К таковым относятся тесты APRI, Forns и FIB-4.

Цель

Провести сравнительную оценку выраженности фиброза печени у больных хроническими гепатитами неинвазивными методами в зависимости от уровня ферритина.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клиническое обследование 51 (29 мужчин и 22 женщины) пациента с хроническими гепатитами различной этиологии, наблюдавшихся в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

Лабораторное обследование пациентов включало общий клинический анализ крови (уровень гемоглобина, количество эритроцитов и тромбоцитов), а также определение уровней сывороточных трансаминаз (АСТ и АЛТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), общего холестерина. Кроме того, определялись показатели метаболизма железа: концентрации общего железа сыворотки крови, ферритина, трансферрина, общая железосвязывающая способность сыворотки крови, рассчитывался индекс насыщения трансферрина.

Всем пациентам проводилась неинвазивная оценка фиброза печени с помощью тестов APRI, Forns и FIB-4.

Тест APRI, впервые описанный в 2003 г., наиболее прост и использует только два показателя — уровень АСТ и количество тромбоцитов.

Формула расчета: $APRI = \frac{АСТ \times 100}{((\text{верхний предел АСТ}) \times \text{тромбоциты (10}^9/\text{л)})}$.

Оценка теста: если полученное значение больше 1,0, то вероятность значительного фиброза велика, если меньше 0,5, то мала [6].

Индекс FIB-4 был разработан американскими учеными из Вирджинского университета на основе обследования 832 пациентов с коинфекцией вируса иммунодефицита человека и гепатита С. Для расчета индекса используются параметры: возраст, АСТ, АЛТ, тромбоциты.

Формула расчета: $FIB-4 = \frac{\text{возраст (лет)} \times АСТ}{(\text{тромбоциты (10}^9/\text{л)}) \times \sqrt{АЛТ}}$.

Оценка теста: вероятность значительного фиброза печени мала (порядка 90 %), если значение меньше 1,45, и велика, если значение больше 3,25 [7].

Тест Forns разработан Xavier Forns с соавт. на основе обследования 476 пациентов с хроническим гепатитом С, которым проводилась биопсия печени. В формуле расчета используются параметры: холестерин, тромбоциты, возраст, ГГТП.

Формула расчета: $Forns = 7,811 - 3,131 \times \ln(\text{тромбоциты}) + 0,781 \times \ln(\text{ГГТП}) + 3,467 \times \ln(\text{возраст}) - 0,014 \times (\text{холестерин, мг/дл})$.

Оценка теста: значение меньше 4,2 соответствует отсутствию фиброза больше 1 степени с вероятностью 96 % [8].

Полученные результаты обрабатывались с помощью программ «Microsoft Excel», «Statistica», 6.0. Сравнение данных в независимых группах проводилось с помощью критерия Манна-Уитни, долей — точного критерия Фишера.

Результаты и их обсуждение

По результатам лабораторного обследования все пациенты были разделены на 2 группы: 1 группу составили 13 (25,5 %) больных с ги-

перферритинемией (уровень сывороточного ферритина более 250 мкг/л). Во 2 группу вошло 38 (74,5 %) пациентов с нормальным уровнем сывороточного ферритина.

Средний возраст больных в обеих группах статистически значимо не различался (1-я группа — $45,8 \pm 3,1$ года, 2 группа — $50,4 \pm 2,2$ года, $p = 0,068$).

Далее была проведена оценка основных показателей биохимического анализа крови в обеих группах. Полученные в результате данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели биохимического анализа крови пациентов

Показатель	1 группа (n = 13)	2 группа (n = 38)	p
Сывороточное железо, мкмоль/л	$24,3 \pm 2,8$	$20,8 \pm 1,5$	0,15
Ферритин, мкг/л	$451,7 \pm 23,6$	$105,9 \pm 11,7$	$< 0,00001$
ОЖСС, мкмоль/л	$74,9 \pm 3,2$	$79 \pm 2,3$	0,25
Трансферрин, г/л	$2,74 \pm 0,16$	$2,89 \pm 0,1$	0,19
% насыщения трансферрина	$34,4 \pm 5,1$	$27,5 \pm 2$	0,225
АЛТ, Ед/л	$107 \pm 26,8$	$42,2 \pm 5,7$	0,002
АСТ, Ед/л	$115,2 \pm 28,7$	$33,1 \pm 3,89$	0,003
ГГТП, Ед/л	379 ± 99	$64,2 \pm 9,8$	0,0001
Холестерин, ммоль/л	$5,3 \pm 0,32$	$5,2 \pm 0,2$	0,39

Анализируя данные, приведенные в таблице 1, следует отметить, что у пациентов 1 группы заметна отчетливая тенденция к более высоким показателям, отражающим запас железа в организме (сывороточное железо, % насыщения трансферрина). Также у больных данной группы были достоверно выше показатели, отражающие выраженность синдромов цитолиза (АЛТ, АСТ) и холестаза (ГГТП). Таким

образом, гиперферритинемия, по-видимому, может являться не только отражением высокого содержания железа в организме, но и большей активности воспалительного процесса в печени.

По приведенным выше формулам у пациентов обеих групп были рассчитаны средние значения индексов неинвазивной оценки фиброза. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Значения индексов фиброза у пациентов

Индексы	1 группа	2 группа	p
APRI	$1,68 \pm 0,45$	$0,47 \pm 0,08$	0,0003
Forns	$5,7 \pm 0,42$	$4,8 \pm 0,27$	0,042
FIB-4	$2,52 \pm 0,44$	$1,31 \pm 0,12$	0,0054

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что у пациентов с гиперферритинемией показатели неинвазивной оценки фиброза были достоверно выше, чем у больных с нормальным уровнем ферритина.

Далее была проведена оценка частоты вероятности значительного фиброза печени у пациентов обеих групп в соответствии с приведенными критериями (рисунки 1 и 2).

Как видно на рисунке 1, у пациентов 1 группы частота показателя индекса APRI более 1,0 (высокая вероятность значительного фиброза) была значительно выше, чем во 2 группе ($p =$

$0,0014$). У большинства больных 2 группы индекс был менее 0,5 (низкая вероятность значительного фиброза), различие также статистически значимо ($p = 0,001$).

При сравнении частот вероятности значительного фиброза по индексу FIB-4 были получены похожие результаты. Значение индекса более 3,25 (вероятность значительного фиброза печени высока) намного чаще выявлялось у больных 1 группы ($p = 0,0031$), и напротив, значение индекса менее 1,45 (вероятность значительного фиброза печени мала) достоверно чаще ($p = 0,015$) обнаруживалось у пациентов 2 группы (рисунок 2).

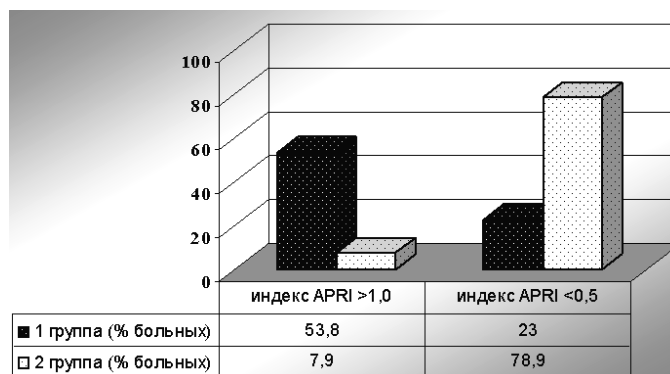


Рисунок 1 — Частота вероятности значительного фиброза по индексу APRI

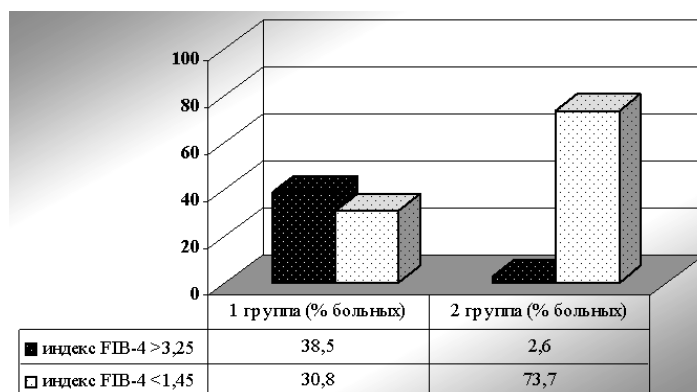


Рисунок 2 — Частота вероятности значительного фиброза по индексу FIB-4

При сравнении частот значимых индексов Forns у пациентов обеих групп было выявлено следующее. Низкая вероятность фиброза более 1 степени (с вероятностью 96 %) по индексу Forns встречалась у больных 1 группы значительно реже, чем у пациентов 2 группы (15,4 и 36,8 % соответственно), хотя статистической значимости различий установлено не было ($p = 0,15$).

Заключение

Результаты показателей индексов неинвазивной оценки фиброза свидетельствуют о том, что для больных хроническими гепатитами с гиперферритинемией характерна большая выраженность фибротических процессов в печени по сравнению с теми пациентами, у которых уровень ферритина в пределах нормы. Возможно, гиперферритинемия у данных пациентов является следствием повышенного содержания железа в организме, что также косвенно подтверждается более высокими значениями сывороточного железа и индекса насыщения трансферрина. Также у этих пациентов были достоверно более высокими маркеры синдрома цитолиза, т. е. имела место большая выраженность воспалительного процесса в печени, что, несомненно, способствует прогрессированию фиброза печени. Кроме того, следует отметить, что, не смотря на отсутствие статистической достоверности, у больных 1 группы средний возраст был несколько ниже. Это может быть признаком того, что у пациентов данной

группы хронические гепатиты имели более выраженные клинические проявления и прогрессировали быстрее, что явилось причиной более ранней их диагностики.

Таким образом, можно предполагать, что наличие гиперферритинемии у больного хроническим гепатитом является неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о более быстром прогрессировании заболеваний печени.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Факторы прогрессирования хронических гепатитов и циррозов печени/ Е. Ю. Еремина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2008. — № 6. — С. 101–106.
2. Диагностическое значение комплексного исследования показателей метаболизма железа в клинической практике/ С. П. Щербинина [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2005. — Т. 50, № 5. — С. 23–28.
3. Богуш, Л. С. Алгоритм диагностики нарушений обмена железа у больных хроническими диффузными заболеваниями печени / Л. С. Богуш // Проблемы здоровья и экологии. — 2008. — № 3. — С. 142–148.
4. Исаков, В. А. Как определять выраженность фиброза печени и зачем? / В. А. Исаков // Клин. гастроэнтерол. гепатол. Русское издание. — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 72–75.
5. Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза при диффузных заболеваниях печени / И. Ю. Пирогова [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — № 4. — С. 48–54.
6. A Simple Noninvasive Index Can Predict Both Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C / C. T. Wai [et al.] // Hepatology. — 2003. — Vol. 38. — P. 518–526.
7. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection / R. K. Sterling [et al.] // Hepatology. — 2006. — Vol. 43. — P. 1317–1325.
8. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model / X. Forns [et al.] // Hepatology. — 2002. — Vol. 36. — P. 996–989.

Поступила 18.10.2010