

ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ТЕСТЫ В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ

И.Л. Кляритская, Кулаль Мохаммад Эль Хаули, Ю.А. Мошко

Крымский государственный медицинский университет
имени С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: дыхательные тесты, гепатит, диагностика, метацетин.

Первым из дыхательных тестов с целью диагностики функциональной активности гепатоцитов в отечественной клинической практике начали применять ^{13}C -метацетиновый дыхательный тест.

Метацетин [N-(4-метоксифенил) ацетамид] является производным фенацетина. По данным литературы, этот тест позволяет определить процент функционирующих гепатоцитов [3, 10, 11, 13], что является невыполнимой задачей для других методов исследования функции печени, используемых в отечественной клинической практике. Чувствительность и специфичность ^{13}C -метацетинового дыхательного теста весьма высокая и составляет более 90% [5, 8, 7, 12].

Авторы поставили цель изучить возможности ^{13}C -метацетинового дыхательного теста для диагностики функциональной активности гепатоцитов у больных хроническим вирусным гепатитом В и С.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основную группу были включены пациенты с хроническими вирусными гепатитами В и С — 30 человек. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц. Все больные проходили стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с целью постановки нозологического диагноза и определения активности воспалительного процесса. Для постановки этиологического диагноза вирусного гепатита В и С исследовали маркеры вирусных гепатитов с применением методов иммуноферментного анализа и количественной полимеразной цепной реакции.

Степень активности процесса устанавливали также по результатам биопсии печени с использованием шкалы METAVIR.

Как в основной группе, так и в группе контроля обследуемым был назначен ^{13}C -метацетиновый дыхательный тест. В качестве основных показателей этого метода использовали величины кумулятивной дозы $^{13}\text{CO}_2$ и DOB-20 в выдыхаемом воздухе. Кумулятивная доза отражает процент накопленного в выдыхаемом воздухе меченого $^{13}\text{CO}_2$ за 120 мин. DOB-20 отражает подъем величины $^{13}\text{CO}_2$

выдыхаемого воздуха на 20-й минуте над базальным уровнем (то есть до приема препарата) и вычисляется по формуле $[(R_p - R_{STD}) - 1] \times 1000$, ($\delta\%$), где R_p — соотношение изотопов в пробе выдыхаемого воздуха, а R_{STD} — соотношение изотопов в стандартном газе (Belemnite of the Pee Dee Formation) $R_{PDB} = 0,0112372$.

Проведен дисперсионный анализ различия средних значений показателя «кумулятивная доза» за 120 мин между выборками — больных вирусными гепатитами в зависимости от степени активности и здоровых лиц. Также проведен дисперсионный анализ различия средних значений показателя «DOB-20» между пациентами с вирусными гепатитами и здоровыми лицами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучена зависимость двух основных показателей ^{13}C -метацетинового теста — кумулятивной дозы и DOB от степени активности воспалительного процесса в печени.

Величины показателя «кумулятивная доза» у больных хроническим вирусным гепатитом В и С

Кумулятивная доза является одним из основных показателей, используемых для оценки функциональной активности гепатоцитов. Определяли величины кумулятивной дозы за период 120 мин и сравнивали с нормальными показателями по результатам контрольной группы (табл. 1, рис. 1, 2).

Средний показатель кумулятивной дозы на 120-й минуте составил 19,63% для группы пациентов с хроническим гепатитом в целом, в то время как в норме его величина составила 28,16% ($P < 0,01$). Тенденция к значительному снижению кумулятивной дозы среди больных наглядно отражена на рис. 2, где видно, что средние величины этого показателя при хроническом вирусном гепатите не превышают минимального значения, наблюдавшегося у здоровых лиц.

Верифицировали диагноз на основании клинической картины болезни, анамнестических дан-

Таблиця. 1. Величина «кумулятивної дози» у больних хронічeskими вірусними гепатитами В і С

Время, минута	Нот				
	(M ± m)	Max	Min	Max	Min
0-я	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10-я	2,54 ± 0,12	3,40	1,09	4,04	2,38
20-я	4,93 ± 0,26	7,07	1,93	10,16	4,99
30-я	7,94 ± 0,40	9,51	2,95	15,85	5,96
40-я	10,70 ± 0,58	14,12	4,53	20,81	8,49
50-я	11,37 ± 0,51	16,56	4,54	23,26	9,97
60-я	15,97 ± 0,64	19,90	7,01	26,93	11,76
80-я	13,46 ± 0,65	19,60	6,36	27,99	15,07
100-я	14,62 ± 0,71	20,12	5,66	31,75	15,76
120-я	19,63 ± 1,08	28,72	6,58	36,37	17,03

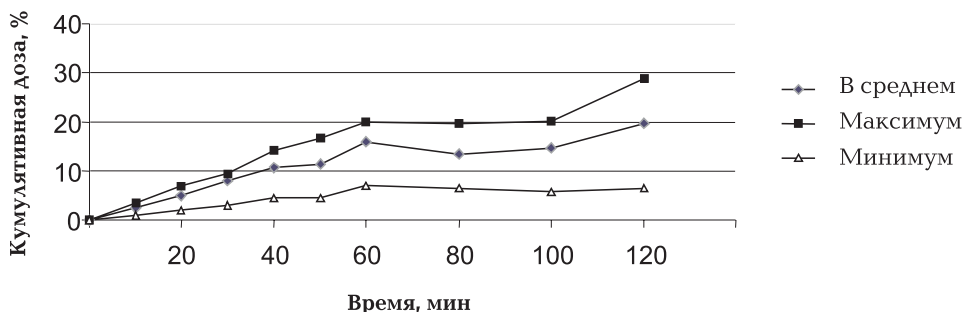


Рис. 1. Величини показателя «кумулятивна доза» і предели його колеканий у больних хронічeskими вірусними гепатитами В і С

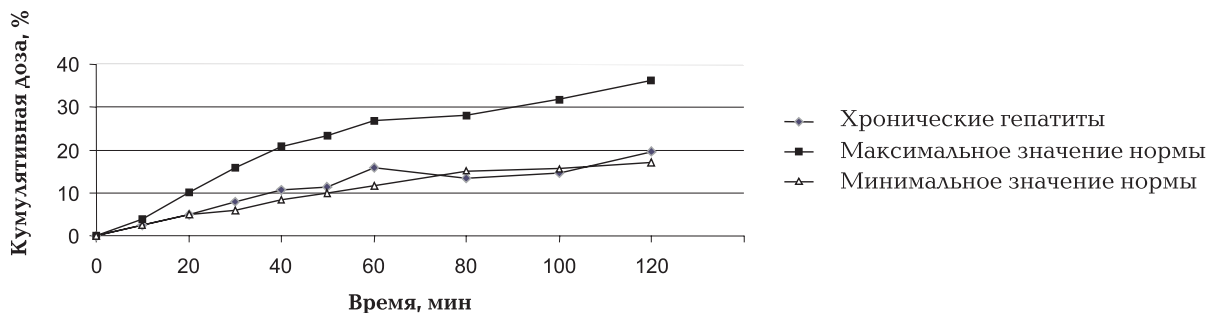


Рис. 2. Величини показателя «кумулятивна доза» у больних хронічeskими вірусними гепатитами В і С в сравнении с нормой

ных, результатов биохимического, ультразвукового исследований, диагноз формулировали в соответствии с классификацией Международной рабочей группы Всемирного конгресса гастроэнтерологов (Лос-Анджелес, 1994) [6], утвержденной XIV съездом терапевтов Украины, а также соответствующим «Уніфікованій клініко-статистичній класифікації хвороб травлення», утвержденной МОЗ Украины в 1998 г. В зависимости от степени активности все больные вирусным гепатитом были разделены на три группы: с минимальной, умеренной и высокой активностью процесса. Степень активности, стадию, фазу клинического течения устанавливали согласно опубликованным критериям [1, 2, 6].

Хронический гепатит диагностирован в случаях, когда активность аланинаминотрансферазы была повышенной более чем в 1,5 раза свыше 6 месяцев и не было других условий, которые могли бы сопровождаться гипертрансфераземией.

Больные хроническим вирусным гепатитом минимальной степени активности

Была вычислена средняя величина показателя «кумулятивна доза» с минимальной активностью процесса и сопоставлена с аналогичными данными здоровых лиц. При этом в группе больных средние величины кумулятивной дозы на 120-й минуте составляли $26,29 \pm 1,29$, а в норме — $28,16 \pm 1,55$. Проведен дисперсионный анализ различия средних значений показателя «кумулятив-

ная доза» за 120 мин между двумя выборками — больных вирусными гепатитами минимальной активности и здоровых лиц. Хотя в группе больных величина среднего показателя кумулятивной дозы несколько ниже нормальной, статистически такое различие недостоверно ($P > 0,1$).

Средние величины показателя «кумулятивная доза» у больных хроническими вирусными гепатитами минимальной активности отображены также на рис. 3. Приведено их соотношение с нижней и верхней границами колебаний нормальных показателей. На рисунке хорошо видно, что у больных хроническими вирусными гепатитами минимальной активности, кривая, характеризующая кумулятивную дозу метацетинового теста четко укладывается в границы нормальных показателей.

Другим показателем ^{13}C -метацетинового дыхательного теста, изученным в нашей работе, была величина DOB на 20-й минуте исследования (DOB-20). Показатель DOB-20 ^{13}C -метацетинового теста не уступает кумулятивной дозе или даже превышает ее по своей диагностической ценности как

средство диагностики недостаточности функции гепатоцитов [9].

Средняя величина DOB-20 в группе пациентов с хроническими вирусными гепатитами составила $24,45 \pm 1,20$ при норме $20,84 \pm 1,11$. Сравняя средние величины DOB-20 у больных и у здоровых лиц, мы не получили существенных статистических различий ($P > 0,1$). Это свидетельствует о том, что у больных хроническим вирусным гепатитом минимальной степени активности, вероятно, не наступает значительного снижения функции гепатоцитов, также у них сохранена масса функционирующих гепатоцитов. Наглядно это продемонстрировано на рис. 4: средние величины показателя «DOB» при хроническом вирусном гепатите минимальной активности хорошо укладываются в границы нормы показателей.

Больные хроническим вирусным гепатитом умеренной степени активности

В группе больных хроническим вирусным гепатитом умеренной активности воспалительного

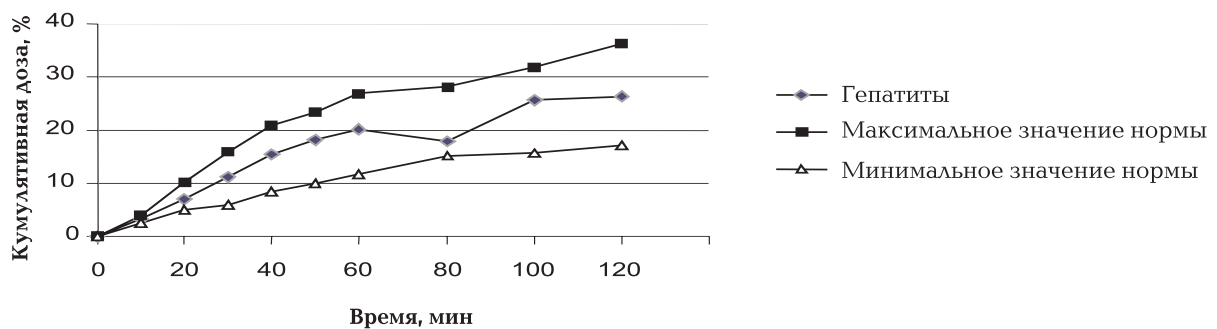


Рис. 3. Величины показателя «кумулятивная доза» у больных хроническими вирусными гепатитами минимальной активности

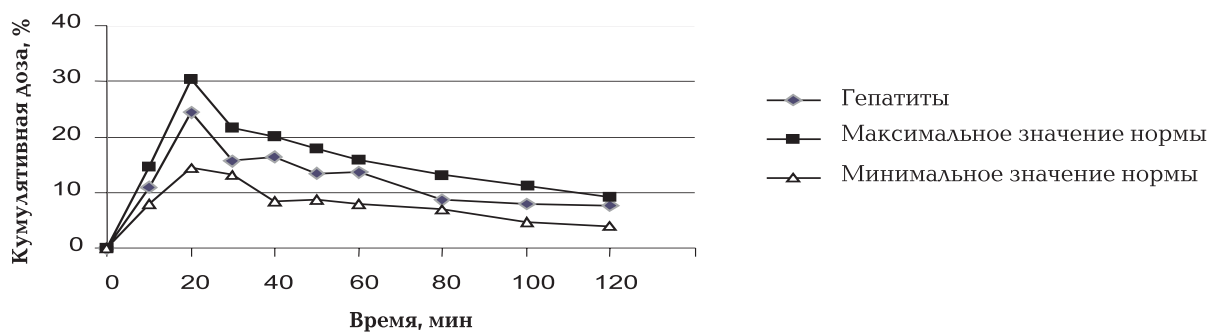


Рис. 4. Величины показателя «DOB» у больных хроническими вирусными гепатитами минимальной активности

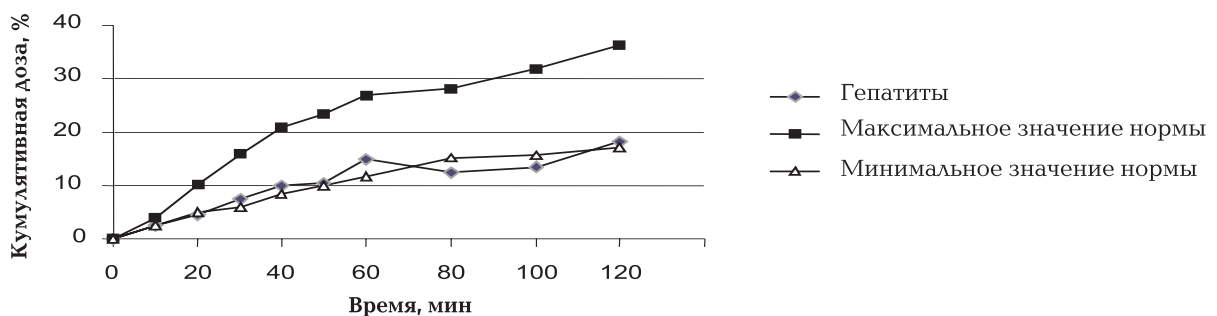


Рис. 5. Величины показателя «кумулятивная доза» у больных хроническими вирусными гепатитами умеренной активности

процесса получены результаты, которые существенно отличаются от нормальных. Средние показатели исследования кумулятивной дозы ¹³C-метацетинового теста на 120-й минуте составили $18,22 \pm 1,03$, в то время как в контрольной группе — $28,16 \pm 1,55$ ($P < 0,05$) (рис. 5).

При хроническом вирусном гепатите умеренной активности у больных наблюдается отчетливая тенденция к снижению всех величин DOB, особенно показателей DOB-20 по сравнению с нормой (рис. 6). Средние значения DOB-20 составили здесь $13,45 \pm 0,59$ ($20,84 \pm 1,11$; $P < 0,05$).

Больные хроническим вирусным гепатитом высокой степени активности

Наиболее заметные отклонения от нормативных показателей наблюдались нами в группе пациентов с хроническим вирусным гепатитом высокой активности (рис. 7).

Определение достоверности различий между выборками здоровых лиц и больных хроническим вирусным гепатитом выраженной активности методом дисперсионного анализа показало высокую степень достоверности различий между ними. На рис. 7 видно, что средние величины кумулятивной дозы ¹³C-метацетинового теста в каждом временном интервале достоверно ниже нормальных ($P < 0,05$).

На 120-й минуте в группе пациентов с высокой активностью процесса средние показатели составили $11,94 \pm 0,73$ при норме $28,16 \pm 1,55$ ($P < 0,01$).

Величины показателя «DOB-20» у больных хроническими вирусными гепатитами высокой активности также отражали отклонения от нормы — $20,84 \pm 1,11$. В группе больных гепатитами высокой степени активности эта величина составляла в среднем $7,54 \pm 0,37$, что достоверно различает эти две выборки ($P < 0,001$). Отчетливое снижение пе-

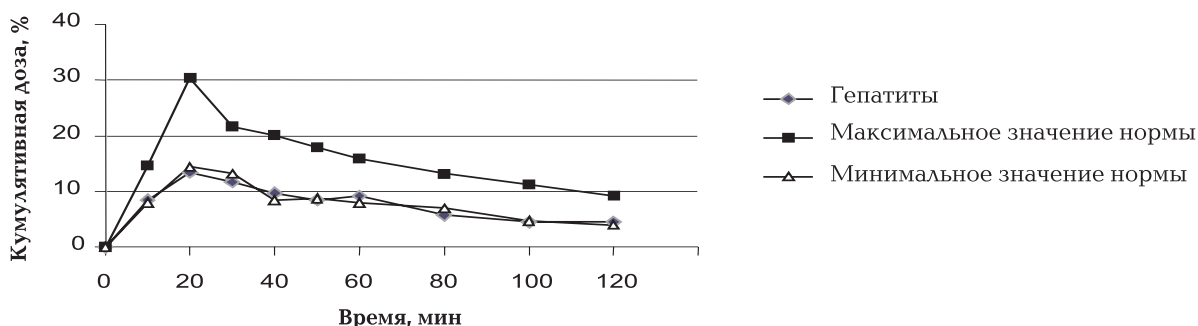


Рис. 6. Величины показателя «DOB» у больных хроническими вирусными гепатитами умеренной активности

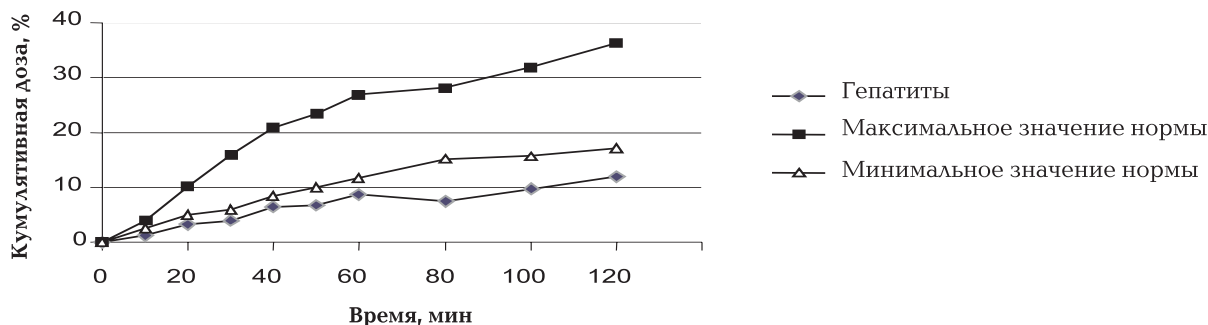


Рис. 7. Величины показателя «кумулятивная доза» у больных хроническими вирусными гепатитами высокой активности

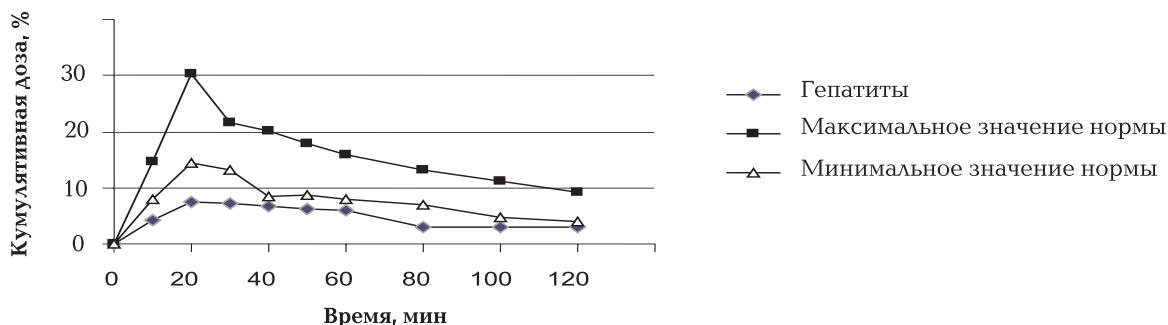


Рис. 8. Величины показателя «DOB» у больных хроническими вирусными гепатитами высокой активности

чечно-клеточной функции показал также и график DOB в зависимости от времени (рис. 8).

ВИВОДИ

1. ^{13}C -метацетиновый дыхательный тест расширяет возможности диагностики функционального состояния печени у больных хроническими вирусными гепатитами.

2. Показатели кумулятивной дозы ^{13}C -метацетинового дыхательного теста отражают степень активности воспалительного процесса в печени больных хроническими вирусными гепатитами.

3. Данные DOB-20 ^{13}C -метацетинового дыхательного теста также позволяют установить активность воспалительного процесса, что соответствует литературным данным.

4. Впервые выявлена тесная прямая корреляционная зависимость между показателями DOB-20 и кумулятивной дозой ^{13}C -МДТ на 120-й минуте ($r = 0,87$). Это позволяет рекомендовать коррекцию получения результатов метода исследования по DOB-20, что экономически выгодно, без снижения результативности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабак О.Я. Хронические гепатиты.— К.: Блиц-Информ.— 1999.— 208 с.

2. Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Виноградова Е.Н. Хронические вирусные гепатиты (вопросы классификации, государственной регистрации и перспективы терапии).— СПб, 1997.— 38 с.

3. Candelli M., Cazzato IA., Nista EC. et al. ^{13}C -methacetin breath test and oxygen supply // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2003.— Vol. 18, N 11—12.— P. 1176.

4. Fahl J., Kaplan R., Antonow D. $^{13}\text{CO}_2$ -methacetin breath test (MBT): a comparative analysis // Hepatology.— 1984.— Vol. 4, N 2.— P. 1094.

5. Fahl J., Wong W., Klein P.D., Watkins J.B. $^{13}\text{CO}_2$ -methacetin breath test (MBT) for hepatic function: A noninvasive approach // Hepatology.— 1984.— Vol. 4, N 2.— P. 1094.

6. International Working Party Report: Terminology of chronic hepatitis // Am. J. Gastroenterol.— 1995.— Vol. 90.— P. 181—189.

7. Krumbiegel P., Gunther K., Faust H. et al. Nuclear medicine liver function tests for pregnant women and children: 1. Breath tests with ^{14}C -methacetin and ^{13}C -methacetin // Eur. J. Nucl. Med.— 1985.— Vol. 10, N 3—4.— P. 129—133.

8. Lane E.A. The aminopyrine breath test for the evaluation of liver function in alcoholic patients: drug pharmacokinetics and environmental factors // Adv. Alcohol. Subst. Abuse.— 1988.— Vol. 7, N 3—4.— P. 25—32.

9. Matsumoto K., Suehiro M., Iio M. [^{13}C] methacetin breath test for evaluation of liver damage // Dig. Dis. Sci.— 1987.— Vol. 32, N 4.— P. 344—348.

10. Petrolati A., Festi D., De Berardinis G. et al. ^{13}C -Methacetin breath test for monitoring hepatic function in cirrhotic patients before and after liver transplantation // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2004.— Vol. 19, N 2.— P. 243.

11. Pfaffenbach B., Goetze O., Szymansky C. et al. The ^{13}C -methacetin breath test for quantitative noninvasive liver function analysis with an isotope-specific nondispersive infrared spectrometer in liver cirrhosis // Dtsch. Med. Wochenschr.— 1998.— Vol. 123, N 3.— P. 1467—1471.

12. Schneider J.F., Schoeller D.A., Schreider B.D. et al. Use of ^{13}C -phenacetin and ^{13}C -methacetin for the detection of alterations in hepatic drug metabolism // In: Klein E.R., Klein P.D., eds.— Stable Isotopes; Proceedings of the Third International Conference. New York: Academic Press.

13. Zipprich A., Meiss F., Steudel N. et al. ^{13}C -Methacetin metabolism in patients with cirrhosis: relation to disease severity, haemoglobin content and oxygen supply // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2003.— Vol. 17, N 12.— P. 1559—1562.

ДИХАЛЬНІ ТЕСТИ В ОЦІНЮВАННІ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ ПРИ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТАХ

І.Л. Кляритська, Кулаль Мохамад Ель Хаулі, Ю.О. Мошко

У статті розглянуті дихальні тести як метод діагностики у хворих на хронічні вірусні гепатити. Вони дають змогу діагностувати хронічний гепатит і диференціювати його клінічні стадії.

BREATH TESTS IN LIVER FUNCTION ASSESSMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS

I.L. Klyaritskaya, Koulal Mohamad El Hawly, Y.A. Moshko

The article regards breath tests as diagnostic methods in patients with chronic viral hepatitis. Methacetin breath test allows to diagnose chronic hepatitis and to make differentiation of its clinical stage.