

В течение первых 3 суток после поступления в клинику умерли 5 больных, 4 больных — в течение 10 дней, 3 — в течение 1 месяца после поступления в клинику. У всех умерших наблюдался поздно диагностированный ТМ, основными причинами смерти была церебральная кома с развитием паралича сосудистого и дыхательного центра.

Выводы

Таким образом, число больных ТМ увеличивается, что свидетельствует о неблагоприятной ситуации по туберкулезу. Для туберкулезного менингита в современных условиях характерны: преобладание туберкулезного менингоэнцефалита и уменьшения частоты базиллярной формы, роста сочетаний менингита с туберкулезом легких и внелегочными поражениями, отсутствием настороженности врачей общей лечебной сети на ранее выявление туберкулезного менингита. Комплексное обследование больных туберкулезным менингитом должно включать применения КТ головного мозга и ПЦР ликвора и крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бугакова, С. Л. Туберкулезный менингит, вопросы патогенеза, клиники, диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и исходов: учеб. пособие / С. Л. Бугакова. — Астана, 2010. — 100 с.
2. Внелегочной туберкулез: рук-во для врачей / А. В. Васильев [и др.]; под ред. А. В. Васильева. — СПб., 2000. — С. 147–162.
3. Туберкулезный менингит: монография / В. И. Покровский [и др.]. — М., 2005. — 243 с.
4. Bidstrup, C. Tuberculous meningitis in a country with a low incidence of tuberculosis: still a serious disease and a diagnostic challenge / C. Bidstrup, P. Andersen, P. Skinhoj // Scand. J. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 34. — P. 811–814.
5. Henry, M. Tuberculosis of the brain, meninges and spinal cord / M. Henry, R. Hoizman // Tuberculosis / Eds W. Room, S. Garay-Philadelphia, 2004. — P. 445–464.

УДК 616.36-002.17-002.2

НЕПРЯМЫЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В И ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Терешков Д. В.¹, Мицура В. М.²

¹Учреждение здравоохранения

«Гомельская областная инфекционная клиническая больница»,

²Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

Введение

Фиброз печени при хронических вирусных гепатитах длительное время протекает субклинически, часто пациенты обращаются за медицинской помощью только при развитии осложнений цирроза печени. Считается, что фиброз печени является обратимым процессом. Терапия хронических вирусных гепатитов направлена на ослабление действия этиологического фактора или его устранение. Такой подход позволяет не только прекратить повреждение печени и прогрессирование фиброза, но и нередко добиться обратного развития выраженного фиброза [1, 2]. Одним из основных критериев для принятия решения о начале противовирусной терапии при хроническом гепатите В (ХГВ) является информация о стадии фиброза печени. Противовирусная терапия рекомендуется, если имеется фиброз печени 2 стадии (F2) и выше [3]. Традиционно для оценки выраженности фиброза печени используется биопсия печени. Однако этот метод имеет и существенные недостатки (дорогое и инвазивное исследование, риск потенциально опасных для жизни осложнений, субъективный фактор при оценке морфологом) [2, 4]. В связи с этим растет интерес к использованию более дешевых и безопасных неинвазивных методов диагностики печеночного фиброза, которые могут использоваться вместо биопсии или как дополнение к ней.

Неинвазивные методы исследования фиброза печени базируются на двух разных подходах: «биологический» (основан на количественном определении биомаркеров в сыворотке) и «физический», основанный на измерении плотности ткани печени (эластография). В настоящее время накоплены убедительные данные о возможности использования неинвазивных

методов для оценки степени фиброза печени у пациентов с ХГВ. Определение комплекса биомаркеров или их комбинация с эластографией повышает точность диагностики фиброза и уменьшает необходимость проведения биопсии печени [2, 3, 4]. Оценка фиброза печени может быть проведена с помощью транзIENTной эластографии либо эластографии сдвиговой волны. Данные методы имеют хорошую воспроизводимость, выполняются быстро, просты в применении и безопасны. Однако точность результатов исследования зависит от наличия у пациента ожирения или асцита, уровня сывороточных аминотрансфераз и опыта оператора [4]. Биомаркеры фиброза печени обычно разделяют на прямые (гиалуриновая кислота, гликопротеины, коллагены, матриксные металлопротеиназы и др.) и непрямые. В группу непрямых маркеров входят: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), билирубин, протромбин, альбумин, холестерин (ХС), аполипопротеин А1, гаптоглобин, а также количество тромбоцитов (Тр) [2]. Предложены различные шкалы и индексы для оценки стадии фиброза печени на основании определения непрямых сывороточных маркеров. Подсчет таких индексов может быть простым или основанным на сложных запатентованных формулах (например, тесты FibroTest/FibroSure) [2, 4]. В последние годы появился ряд публикаций о зависимости некоторых показателей гемограммы (RDW, MPV) от степени выраженности фиброза печени при ХГВ. Red blood cell distribution width (RDW) — это показатель гемограммы, который отражает гетерогенность размеров эритроцитов. Mean platelet volume (MPV) позволяет оценить средний размер тромбоцитов и является индикатором тромбоцитопоза. Эти параметры входят в состав полного анализа крови, определяемого с помощью автоматического гемоанализатора. Было установлено, что RDW и MPV, а также индексы RDW/Тр и MPV/Тр значительно выше у пациентов с ХГВ и коррелируют с выраженностью фиброза печени [5]. В настоящее время в Республике Беларусь применяются методы эластографии сдвиговой волны (недоступен в областных и районных центрах) и FibroTest, имеющие высокую стоимость. Поэтому представляют интерес методы неинвазивной диагностики фиброза у пациентов с ХГВ, основанные на показателях, выполняемых в любой клинической лаборатории.

Цель

Оценить диагностическую значимость непрямых маркеров для определения выраженности фиброза печени у пациентов с ХГВ.

Материал и методы исследования

На базе Гомельской областной инфекционной клинической больницы были обследованы 42 пациента с ХГВ. Характеристика обследованных пациентов: 27 (64,3 %) мужчин и 15 (35,7 %) женщин, средний возраст $41,7 \pm 2,4$ года. У 35 пациентов оценка степени выраженности фиброза согласно шкале METAVIR от F0 (отсутствие фиброза) до F4 (цирроз печени) проводилась на основании биопсии печени, либо непрямых методов (фиброэластометрия, FibroTest). Также дополнительно в исследование включены 7 пациентов с достоверно клинически верифицированным циррозом печени (F4). У всех пациентов определяли показатели гемограммы (Тр, MPV, RDW) и биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза (ЩФ), ХС, альбумин). Определялись индексы АСТ/АЛТ и APRI, который рассчитывался по формуле: $APRI = (АСТ/верхняя\ граница\ нормы\ АСТ) \times 100/Тр$. Также были рассчитаны: индекс Forns = $7,811 - 3,131 \times \ln(Тр) + 0,781 \times \ln(ГГТП) + 3,467 \times \ln(\text{возраст, лет}) - 0,014 \times (ХС)$; индекс FIB-4 = $(\text{возраст, лет} \times АСТ) / (Тр \times \sqrt{АСТ})$; S-index = $1000 \times ГГТП / (Тр \times \text{альбумин}^2)$; Virahep-C model = $-5,17 + 0,20 \times \text{раса} + 0,07 \times \text{возраст, лет} + 1,19 \ln(АСТ) - 1,76 \ln(Тр) + 1,38 \ln(ЩФ)$, где раса европеоиды — 1, афроамериканцы — 0; отношения MPV/Тр и RDW/Тр [2, 4, 5].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета «Statistica» 6.1 с использованием непараметрических статистических критериев (тест Манна — Уитни, ранговая корреляция по Спирмену), различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для оценки прогностического значения показателей (ROC-анализ) использовалась программа «MedCalc» 11.3.

Результаты исследования и их обсуждение

Всего у пациентов исследуемой группы выявлены следующие стадии фиброза: F0 — 11 (26,2 %) человек, F1 — 11 (26,2 %), F2 — 7 (16,7 %), F3 — 3 (7,1 %) и F4 — 10 (23,8 %) чело-

век. Проведен корреляционный анализ по Спирмену некоторых лабораторных показателей со степенью фиброза печени (F0–F4). С нарастанием стадии фиброза снижался уровень тромбоцитов ($r_s -0,52$, $p = 0,0004$), холестерина ($r_s -0,50$, $p = 0,0007$), альбумина ($r_s -0,48$, $p = 0,002$), повышались уровни RDW ($r_s 0,55$, $p = 0,0002$), АСТ ($r_s 0,47$, $p = 0,002$), ГГТП ($r_s 0,35$, $p = 0,02$). Корреляция стадии фиброза печени с уровнями MPV, АЛТ, ЩФ отсутствовала ($p > 0,05$). Показатели индексов также показали значимую положительную корреляционную связь со степенью фиброза печени: APRI ($r_s 0,62$, $p < 0,0001$), Forns ($r_s 0,68$, $p < 0,0001$), FIB-4 ($r_s 0,64$, $p < 0,0001$), S-index ($r_s 0,61$, $p < 0,0001$), Virahep-C model ($r_s 0,64$, $p < 0,0001$), RDW/Tr ($r_s 0,54$, $p = 0,0002$), MPV/Tr ($r_s 0,43$, $p = 0,004$), АСТ/АЛТ ($r_s 0,35$, $p = 0,025$).

Пациенты были разделены на 2 группы: 1 — без фиброза и с минимальным фиброзом (F0–F1, $n = 22$) и 2 — с выраженным и тяжелым фиброзом, включая цирроз печени (F2–F4, $n = 20$). Сравнивались показатели индексов для оценки фиброза у пациентов этих двух групп с помощью теста Манна — Уитни, результаты представлены в виде: медиана (Me) и интерквартильный размах (25 %; 75 %) (таблица 1).

Таблица 1 — Сравнение показателей индексов в зависимости от выраженности фиброза печени

Индекс	1 группа (F0–F1), $n = 22$	2 группа (F2–F4), $n = 20$	p
АСТ/АЛТ	0,61 (0,5; 0,88)	0,98 (0,67; 1,3)	0,018
APRI	0,50 (0,37; 0,81)	1,47 (0,6; 1,99)	0,003
Forns	5,94 (4,74; 7,00)	9,11 (7,38; 10,2)	< 0,001
FIB-4	0,75 (0,55; 1,24)	2,73 (1,41; 5,15)	< 0,001
S-index	0,09 (0,06; 0,12)	0,29 (0,09; 0,42)	0,003
Virahep-C model	-1,58 (-2,50; -0,34)	1,81 (0,06; 2,99)	< 0,001
RDW/Tr	0,06 (0,05; 0,08)	0,09 (0,06; 0,18)	0,014
MPV/Tr	0,06 (0,05; 0,07)	0,07 (0,05; 0,12)	0,059

Учитывая, что показатели всех индексов кроме MPV/Tr значимо различались в представленных группах ($p < 0,05$), было решено оценить их значимость для оценки выраженного фиброза (F2–F4). Также в анализ включены показатели индекса MPV/Tr, т. к. они имеют пограничный уровень статистической значимости ($0,05 < p < 0,1$). С помощью ROC-анализа оценивалось прогностическое значение данных показателей на основе сравнения площадей под характеристической кривой (ППК). Оценивались ППК, 95 % доверительный интервал (ДИ) оценки площади, определялась точка разделения, оценивалась чувствительность (Чв) и специфичность (Сп) параметра при использовании найденной точки разделения. Данные в порядке убывания показателя ППК представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Прогностическое значение показателей индексов для определения выраженного фиброза (F2–F4) у больных ХГВ

Показатель	ППК	95 % ДИ	Точка разделения	Чв, %	Сп, %
Virahep-C model	0,845	0,701–0,937	> -0,34	85	77,3
Forns	0,842	0,697–0,936	> 7,48	75	90,9
FIB-4	0,825	0,677–0,925	> 1,87	70	95,5
APRI	0,770	0,615–0,886	> 0,99	65	90,9
S-index	0,768	0,603–0,889	> 0,13	72,2	85
RDW/Tr	0,722	0,562–0,849	> 0,08	55	90,9
АСТ/АЛТ	0,711	0,551–0,840	> 0,75	75	68,2
MPV/Tr	0,655	0,492–0,794	> 0,09	40	100

Для пациентов с ХГВ прогностическую ценность имеют все исследованные показатели непрямы маркеров фиброза печени. Наиболее значимыми (ППК > 0,8) оказались индексы Virahep-C model, Forns и FIB-4. Также с помощью ROC-анализа оценивалось прогностическое значение показателей индексов для определения цирроза печени (F4) на фоне ХГВ (в сравнении с F0–F3), данные в порядке убывания ППК представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Прогностическое значение показателей индексов для определения цирроза печени (F4) у больных ХГВ

Показатель	ППК	95 % ДИ	Точка разделения	Чв, %	Сп, %
Forns	0,972	0,868–0,999	> 7,85	100	87,5
FIB-4	0,962	0,853–0,997	> 2,23	100	87,5
RDW/Тр	0,942	0,824–0,991	> 0,09	90,0	93,8
Virahep-C model	0,925	0,800–0,983	> 1,22	90,0	87,5
APRI	0,906	0,776–0,974	> 1,38	90,0	90,6
MPV/Тр	0,864	0,723–0,950	> 0,10	70,0	100
S-index	0,862	0,712–0,952	> 0,16	90,0	82,1
АСТ/АЛТ	0,805	0,653–0,911	> 0,99	80,0	81,3

Для оценки наличия цирроза печени высокую прогностическую ценность имеют все исследованные индексы, наиболее значимы (ППК > 0,9) индексы Forns, FIB-4, RDW/Тр, Virahep-C model и APRI. Полученные результаты соответствуют данным литературы и позволяют рекомендовать использование не прямых маркеров фиброза, основанных на доступных для любой клинической лаборатории показателях, для выявления выраженного фиброза и цирроза печени у пациентов с ХГВ. Данное исследование неинвазивно, достаточно информативно и может применяться для динамического мониторинга, а также для отбора пациентов с целью дообследования (фиброэластография, а в спорных или неясных случаях — биопсия печени) и своевременного проведения противовирусной терапии.

Выводы

1. С возрастанием фиброза печени у пациентов с ХГВ снижается уровень тромбоцитов, холестерина и альбумина в периферической крови, повышается уровень RDW, АСТ, ГГТП. Показатели индексов Forns, S-index, FIB-4, Virahep-C model, APRI, RDW/Тр, АСТ/АЛТ значительно различаются у пациентов с минимальным (F0–F1) и выраженным (F2–F4) фиброзом.

2. Для диагностики выраженного фиброза печени у пациентов с ХГВ наиболее информативны индексы Virahep-C model, Forns и FIB-4. Для оценки наличия цирроза печени все исследованные индексы имеют высокую прогностическую ценность, наиболее значимы индексы Forns, FIB-4, RDW/Тр, Virahep-C model и APRI.

3. Определение не прямых маркеров фиброза печени у пациентов с ХГВ легко выполнимо на любом этапе оказания медицинской помощи и может использоваться для динамического мониторинга, а также для отбора пациентов с целью своевременного проведения противовирусной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hepatic fibrosis: Concept to treatment / C. Trautwein [et al.] // J. Hepatology. — 2015. — Vol. 62. — P. 15–24.
2. Шептулина, А. Ф. Неинвазивная диагностика фиброза печени: роль сывороточных маркеров / А. Ф. Шептулина, Е. Н. Широкова, В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол. — 2015. — № 2. — С. 28–40.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection / J. Hepatology. — 2012. — Vol. 57. — P. 167–185.
4. EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // J. Hepatology. — 2015. — Vol. 63. — P. 237–264.
5. Clinical usefulness of mean platelet volume and red blood cell distribution width to platelet ratio for predicting the severity of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B virus patients / E. Karagoz [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2014. — Vol. 26. — № 12. — P. 1320–1324.

УДК 616.006.6:615.838.2

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ КЕТОПРОФЕНА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ПОВЫШЕННОЙ ТЕМПЕРАТУРЕ *IN VITRO*

Терпинская Т. И.

**Государственное научное учреждение
«Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси»
г. Минск, Республика Беларусь**

Введение

К настоящему времени накоплены клинические и экспериментальные данные о противовоспалительном действии нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [1–3].