



В. Г. Міщук, К. М. Скоропад

Івано-Франківський національний медичний
університет

Рівень колагену IV типу і непрямих маркерів фіброзу у хворих з поєднанням хронічного алкогольного панкреатиту та цирозу печінки класу А та В за класифікацією Чайльда — П'ю

Мета — вивчити рівень прямих (колаген IV типу) та непрямих (рівень аспартатамінотрансферази, γ -глутамілтранспептидази, величина співвідношення аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази, γ -глутамілтранспептидази і аланінамінотрансферази, індексу APRI) маркерів фіброзу у хворих на хронічний алкогольний панкреатит у поєднанні з цирозом печінки класу А та В за класифікацією Чайльда — П'ю.

Матеріали та методи. Обстежено 43 хворих, з яких у 12 діагностовано хронічний алкогольний панкреатит, у 12 — цироз печінки класу А та В за класифікацією Чайльда — П'ю, у решти — поєднання цих захворювань тієї ж етіології. Середній вік хворих — $(42,5 \pm 2,3)$ року. Серед обстежених переважали особи чоловічої статі (97,7%). Алкогольну етіологію ураження підшлункової залози та печінки підтверджували за даними анамнезу життя і захворювання, спостереження у лікарів-наркологів, опитувальників CAGE, MAST, шкали Le Go. Діагноз захворювання верифікували за виявленням специфічних клінічних симптомів і синдромів, результатами ультразвукового дослідження, даними комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії органів черевної порожнини. Рівень прямих і непрямих маркерів фіброзу визначали за допомогою імуноферментних, біохімічних та математичних методів.

Результати. Встановлено достовірно більш значне зростання в сироватці крові хворих з поєднаним алкогольним ураженням підшлункової залози (хронічний алкогольний панкреатит) та печінки (алкогольний цироз печінки) як непрямих, так і прямих маркерів фіброзу, порівняно з ізольованим пошкодженням кожного з цих органів.

Висновки. Алкогольне ураження підшлункової залози і печінки має взаємообтяжувальний вплив на вираженість фіброзу, що необхідно враховувати при розробці ефективних методів лікування поєднаної патології, з огляду на тенденцію до збільшення вживання алкоголю в багатьох країнах світу і зокрема в Україні.

Ключові слова: хронічний алкогольний панкреатит, алкогольний цироз печінки, класи А, В, прями та непрямі маркери фіброзу.

Смерть у зв'язку з алкогольною інтоксикацією посідає у структурі смертності третє місце, а сумарно на частку алкогользалежної патології (алкогольної хвороби печінки, гострого і хронічного панкреатиту, кардіоміопатій, полінейроенцефалопатій) припадає 42,6% летальних наслідків серед осіб, які зловживають алкоголем [4]. За

даними досліджень, проведених у Канаді, збільшення вживання алкоголю на 1 л на рік супроводжувалося підвищенням смертності від цирозу печінки у чоловіків на 17%, а у жінок — на 13% [28]. У Великій Британії 38% чоловіків і 16% жінок віком від 16 до 64 років вживають алкоголь у кількості, яка перевищує допустиму дозу [9]. Печінка, поряд з підшлунковою залозою (ПЗ) і нервовою системою, — основні мішені токсичного

впливу алкоголю при його надмірному вживанні. Це пояснюється системним характером метаболізму алкоголю, спільними механізмами нейрорегуляції органів травлення, однотипністю впливу, взаємозалежністю печінки і підшлункової залози в процесах травлення [3].

Дані про частоту розвитку цирозу печінки (ЦП) у хворих на хронічний алкогольний панкреатит суперечливі: 8–47 % – за результатами автопсій та близько 50 % – за результатами клінічних спостережень [19].

Алкогольне ураження печінки і ПЗ характеризується пошкодженням їх паренхіматозних клітин, активацією зірчастих клітин, запаленням та розвитком фіброзу [10]. Зірчасті клітини відіграють ключову роль у формуванні фіброзних змін у ПЗ при хронічному панкреатиті, а етанол, поряд з іншими чинниками (запальні цитокіни, фактори росту, оксидантний стрес), зумовлює їх активацію і синтез білків екстрацелюлярного матриксу, хоча в здорових осіб функція цих клітин полягає у підтриманні нормальної анатомії ПЗ [7]. Обидва органи також є мішенню токсичних метаболітів алкоголю. Зокрема в ПЗ відбувається неоксидантний шлях метаболізму етанолу, в якому беруть участь синтети ефірів жирних кислот, з утворенням їх етилових ефірів (fatty acid ethyl esters (FAEES)) [13]. В експериментах на щурах FAEES спричиняли набряк тканини ПЗ, активували трипсин і вакуолізацію панкреатичних ацинарних клітин, а нуклеарний фактор – продукцію прозапальних цитокінів та деградацію позаклітинного матриксу [11]. Апоптоз ацинарних клітин – основне ускладнення алкогольного панкреатиту, спричиняє фіброз. Зірчасті клітини ПЗ і печінки відіграють важливу роль у ремодельованні позаклітинного матриксу. У відповідь на дію ацетальдегіду вони перетворюються на клітини, подібні до фібробластів. Активовані зірчасті клітини продукують тромбоцитарний фактор росту β (ТФР- β), інтерлейкіни-1, -6 та -8, туморнекротизуючий фактор, ангіотензин-II. Цей каскад активації зірчастих клітин з подальшим розвитком фіброзу називають некротично-запальним, а алкоголь може його активувати за рахунок ацетальдегіду та спричинити фіброз. Активовані зірчасті клітини ПЗ також секретують велику кількість протеїнів позаклітинного матриксу, зокрема фібронектину, тубуліну, ламініну, колагенів I, III і IV типу [14], низку металопротеїназ, які впливають на його деградацію [16]. Залежно від локалізації зірчастих клітин у ПЗ виділяють інтралобулярний, інтерлобулярний і перидуктулярний її фіброз.

Клінічний перебіг хронічних захворювань печінки значною мірою залежить від швидкості прогресування і ступеня фіброзу, а фіброгенез можна розглядати як необмежений процес, в основі якого лежить синтез в активованих зірчастих клітинах і фібробластах сполучної тканини з епітеліально-мезенхімальною трансформацією [8]. Колаген IV типу також входить до складу базальних мембран, які оточують ацинуси ПЗ. Морфологічною особливістю фіброзу цього органу є наявність значного концентричного фіброзу навколо великих панкреатичних проток [6]. У цій зоні визначаються вогнища запальноклітинної інфільтрації та фіброз ацинарної тканини і спостерігається значна кількість зірчастих клітин, які експресують віментин і десмін та у великій кількості продукують фібронектин, колагени I, III і IV типу. Для ранніх стадій хронічного панкреатиту алкогольної етіології характерним є мозаїчно поширений міжчастковий фіброз. У процесах регуляції фіброгенезу важливу роль відіграють цитокіни, продукція яких у нормі відсутня або мінімальна. Ключовим у розвитку фіброзу в паренхіматозних органах є тромбоцитарний фактор росту (ТФР- β 1). У зірчастих клітинах ТФР- β 1 сприяє перетворенню їх на міофібробластоподібні, стимулює синтез екстрацелюлярного матриксу білків, інгібує їх деградацію. ТФР- β 1 – найбільший міоген для зірчастих клітин. Рівень ТФР- β 1 може регулюватися у фібротичній печінці, а його інгібування ослаблює розвиток експериментального фіброгенезу в ній.

Незважаючи на те, що золотим стандартом діагностики ступеня і стадії фіброзу печінки є пункційна біопсія та імуногістохімічні методи ідентифікації сполучної тканини в печінковій паренхімі, їх застосування обмежене через помилки з отриманням матеріалу, його інтерпретацію, нерівномірність розподілу фіброзу у паренхімі, високу вартість маніпуляції, необхідність її повторень та розвиток ускладнень. Перспективним неінвазивним методом діагностики фіброзу є еластографія, яка дає змогу без ризику ускладнень виявити зазначений стан, хоча її діагностична цінність знижується за наявності асцити, пухлин печінки, надмірного розвитку підшкірної жирової клітковини, також існують економічні труднощі з впровадженням цього методу в клінічну практику.

Нині часто досліджують серологічні маркери фіброзу печінки, які поділяють на прямі (колагени, колагенази та їх інгібітори, глікопротеїни та їх полісахариди, цитокіни, зокрема ТФР- β і фактор росту тромбоцитів) та непрямі (рівень аспартатамінотрансферази (АСТ) і аланінаміно-

трансферази (АЛТ), відношення АСТ/АЛТ, рівень γ -глутамілтранспептидази (ГГТП), відношення ГГТП/АЛТ, вміст загального білірубину, аполіпропротеїн А1, α_2 -макроглобулін) [1]. Окрім того, як неінвазивний серологічний маркер фіброзу останніми роками широко застосовують запропонований американськими дослідниками С.Т. Wai та співавт. [20] Aspartate-aminotransferase-to-Platelet Ratio Index (APRI), який має тенденцію до підвищення у міру збільшення ступеня фіброзу.

Мета — вивчити рівень прямих (колаген ІV типу) та непрямих (рівень аспартатамінотрансферази, величина співвідношення аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази, рівень γ -глутамілтранспептидази, величина співвідношення γ -глутамілтранспептидази та аланінамінотрансферази, APRI-тест) маркерів фіброзу у хворих на хронічний алкогольний панкреатит у поєднанні з цирозом печінки класу А та В за класифікацією Чайльда — П'ю.

Матеріали та методи

Обстежено 43 хворих, з яких у 12 діагностовано хронічний рецидивуючий алкогольний панкреатит, у 12 — ЦП класу А та В за класифікацією Чайльда — П'ю, у решти — поєднання цих захворювань. Середній вік хворих — $(42,5 \pm 2,3)$ року. Серед обстежених переважали особи чоловічої статі (97,7 %). Контрольну групу становили 20 пацієнтів, які за віком та співвідношенням статей були порівнянними з групою хворих.

Алкогольну етіологію ураження підшлункової залози та печінки підтверджували за даними анамнезу життя і захворювання, спостереження у лікарів-наркологів, опитувальників CAGE, MAST, шкали Le Go. Діагноз хронічного панкреатиту (ХП) встановлювали на підставі клінічної картини (больовий синдром за типом болю в лівій та правій надпупковій зоні та оперізуючого, який посилювався після їди та погрішностей у ній, мав місце у 73,33 % хворих, астено-вегетативний синдром — у 60,0 %, синдром зовнішньосекреторної недостатності — у 86,67 %). У 26,67 % хворих на алкогольний панкреатит у клінічній картині больовий синдром був відсутній, але мали місце виражені вияви зовнішньосекреторної недостатності. За результатами ультразвукового дослідження збільшення розмірів ПЗ діагностовано у 80 % обстежених (середній розмір головки ПЗ — $(3,50 \pm 0,16)$ см, тіла — $(2,84 \pm 0,12)$ см, хвоста — $(2,91 \pm 0,10)$ см, у здорових осіб — відповідно до 3,0, 2,0 та 2,8 см). У 40,0 % хворих виявлено ділянки підвищеної та зниженої ехогенності залози, у 46,7 % — фестон-

чатість країв, а у 26,6 % — кісти проток залози. У 83,3 % обстежених діагноз ХП було також підтверджено за результатами комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії ПЗ. Підвищення активності α -амілази в крові відзначено у 20,0 % обстежених.

У хворих на ЦП у клінічній картині переважали вияви астеновегетативного (слабкість — у 80 %, сонливість удень та безсоння вночі — у 86,7 %, зниження працездатності — у 93,3 %) та диспепсичного (проноси — у 73,3 %, втрата апетиту — у 93,3 %, схуднення — у 60,0 % хворих) синдрому. На тупий біль у правій підреберній ділянці скаржилися 66,7 % хворих на ЦП, на носові кровотечі, які періодично повторювались, — 66,7 %. Асцит І—ІІ ступеня на момент перебування хворих у стаціонарі виявлено у 73,3 %, ознаки печінкової енцефалопатії — в усіх обстежених. Рівень загального білірубину у них дорівнював у середньому $(56,90 \pm 7,42)$ мкмоль/л, протромбіновий індекс — $(65,56 \pm 1,13)$ %, а рівень альбуміну в сироватці крові — $(30,0 \pm 0,9)$ г/л. При поєднанні алкогольного ХП і ЦП больовий синдром різного ступеня інтенсивності відзначено в усіх хворих цієї групи, ознаки диспепсичного — у 68,42 %, астеновегетативного — у 78,90 %. У хворих з поєднанням алкогольного ураження ПЗ і печінки встановлено вираженіше збільшення розмірів ПЗ, зокрема головки — до $(3,6 \pm 0,11)$ см, тіла — до $(3,15 \pm 0,13)$ см. У цих пацієнтів також більш значущо порушувався функціональний стан печінки. Рівень загального білірубину в сироватці крові підвищувався до $(79,68 \pm 9,50)$ мкмоль/л, (у хворих з панкреатитом — до $(46,7 \pm 7,42)$ мкмоль/л; $p < 0,05$), концентрація загального білка в сироватці крові знижувалась до $(56,91 \pm 1,69)$ г/л (у хворих на ЦП — до $(61,31 \pm 1,37)$ г/л; $p < 0,05$), альбуміну — до $(28,3 \pm 1,0)$ г/л (у хворих на ЦП — $(30,0 \pm 0,9)$ г/л), величина протромбінового індексу — до $(60,17 \pm 2,35)$ % (у хворих на ЦП — до $(65,56 \pm 1,13)$ %; $p < 0,05$). Поєднане ураження ПЗ та печінки також підтверджували за допомогою комп'ютерної томографії.

Рівень колагену ІV у сироватці крові досліджували імуноферментним методом з використанням наборів Argutus Collagen IV (Німеччина) для його кількісного визначення, ГГТП — фотометричним методом з використанням наборів фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна), АЛТ і АСТ — фотоколориметричним методом Райтмана — Френкеля з використанням наборів «Аланінамінотрансфераза КТ-СпЛ» і «Аспартатамінотрансфераза КТ-СпЛ» фірми «СпайнЛаб» (Україна).

Індекс APRI вираховували за формулою, запропонованою С. Т. Wai та співавт. [20]. Якщо значення індексу понад 1,0, то імовірність фіброзу є високою, а якщо менше за 0,5, то з великою імовірністю можна стверджувати про відсутність фіброзу і цирозу.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням програми Statistica та Microsoft Excel, з визначенням коефіцієнтів Стьюдента, Пірсона, Фішера та коефіцієнта кореляції Пірсона.

Результати та обговорення

Установлено достовірне підвищення активності АСТ в 2,7 разу у хворих на ХП та у 2,9 разу — у пацієнтів з алкогольним ЦП. У хворих з поєднанням алкогольного ураження ПЗ та печінки рівень АСТ перевищував показник здорових осіб у 3,6 разу (таблиця). Е. Б. Винницькая та співавт. [2] за результатами ROC-аналізу з побудовою характеристичних кривих показали достовірно вищу активність АСТ у хворих з вираженим фіброзом. Окрім того, висока цитолітична активність у печінці завжди супроводжується фіброзом, а рівень АСТ має тіснішу кореляцію з цим процесом, ніж вміст АЛТ. Відношення АСТ/АЛТ більше за одиницю встановлено в усіх хворих з алкогольним ураженням ПЗ та печінки, найвищим цей показник був у разі поєданого пошкодження обох органів. Як відомо, ГГТП входить до низки тест-панелей (Fibro-test, Fibro Sure, PГАА тощо) та є маркером фіброзу. У хворих на ХП відзначено зростання активності цього ферменту в 2,2 разу порівняно зі здоровими особами, а у хворих на алкогольний ЦП — у 7,3

разу. У разі поєданого ураження ПЗ та печінки активність ГГТП перевищувала показник здорових осіб у 8,8 разу. Відношення ГГТП/АЛТ у хворих на ЦП в 1,68 разу ($p < 0,05$) перевищувало показник при ХП та мало тенденцію до подальшого зростання у разі їх поєднання. Зазначені маркери, на думку К. Patel та співавт., W. M. Roseuberg та співавт., свідчать про метаболізм молекул позаклітинного матриксу, який складається з інтерстиціальних фібрилярних колагенів I і III типу та неколагенових глікопротеїдів (фібронектин і ламінін), а також глікозоаміногліканів та протеогліканів [18].

Індекс APRI у хворих на ХП наближався до одиниці, при ЦП і особливо при поєданому ураженні ПЗ та печінки перевищував одиницю. При значенні 0,9 і вище індекс є маркером оцінки ступеня фіброзу та більш точним критерієм прогресування процесу, ніж при ретроспективній оцінці, а величина понад 1,5 свідчить про високу ймовірність високого ступеня фіброзу. Оцінку результатів визначення індексу APRI та співвідношення АСТ/АЛТ можна рекомендувати як маркери попереднього визначення ступеня фіброзу [12].

Рівень колагену IV типу, що є основним структурним елементом базальних мембран клітин, у хворих на ХП алкогольного генезу достовірно перевищував показник здорових осіб у 2,58 разу (див. таблицю). Прогресування фіброзу тканини ПЗ при ХП зумовлено зменшенням експресії матриксних протеаз і супроводжується зміною типу колагену позаклітинного матриксу та їх співвідношення. Порушення синтезу колагену клітинами строми ПЗ, яке виявляєть-

Таблиця. Рівень непрямих серологічних маркерів фіброзу та колагену IV типу у хворих на хронічний алкогольний панкреатит, алкогольний цироз печінки або їх поєднання

Показник	Здорові	Хронічний алкогольний панкреатит та алкогольний цироз печінки	Хронічний алкогольний панкреатит	Алкогольний цироз печінки
АСТ, ммоль/л	0,41 ± 0,02	1,48 ± 0,08*	1,11 ± 0,08**	1,19 ± 0,09**&
ГГТП, ОД/л	30,08 ± 2,00	267,10 ± 19,2*	65,13 ± 2,42**	220,56 ± 10,56**&
АСТ/АЛТ	0,93 ± 0,03	1,73 ± 0,05*	1,34 ± 0,04**	1,44 ± 0,07**&
ГГТП/АЛТ	0,61 ± 0,04	3,21 ± 0,31*	1,67 ± 0,25**	2,82 ± 0,21**&
APRI	0,45 ± 0,04	1,36 ± 0,09*	0,98 ± 0,04**	1,04 ± 0,07**&
Колаген IV типу, нг/мл	48,6 ± 5,9	121,2 ± 14,3*	310,9 ± 22,4**	408,0 ± 16,1**&

Примітка. * Різниця щодо здорових осіб статистично значуща ($p < 0,05$). # Різниця щодо хворих із хронічним алкогольним панкреатитом та алкогольним цирозом печінки статистично значуща ($p < 0,05$). & Різниця щодо хворих із хронічним алкогольним панкреатитом статистично значуща ($p < 0,05$).

ся збільшенням експресії колагену IV на ранніх стадіях ХП, призводить до посилення продукції секреторними міофібробластами колагену IV типу та формування незворотних склеротичних змін [15]. У хворих на ЦП класу А та В рівень колагену IV у сироватці крові був у 6,6 разу вищим за його концентрацію в сироватці крові здорових осіб та у 2,57 разу більшим, ніж при алкогольному ураженні ПЗ. При поєднаному алкогольному ураженні ПЗ і печінки (ЦП класу А та В) концентрація колагену IV типу була в 1,3 разу ($p < 0,05$) вищою, ніж при ЦП, та у 3,37 разу більшою, ніж при ХП. Значне зростання рівня колагену IV типу при поєднаному алкогольному ураженні ПЗ і печінки, ймовірно, зумовлено тим, що при тяжких формах алкогольного ураження ПЗ має місце послідовний розвиток перидуктулярного, інтралобулярного фіброзу, який супроводжується збільшенням експресії гладеньком'язового актину та розвитком цирозу паренхіми ПЗ [5].

Методом рангової кореляції встановлено тісний кореляційний зв'язок між підвищенням активності ГГТП і рівнем колагену IV типу у хворих усіх трьох груп, коефіцієнт кореляції становив +0,86 у хворих з поєднаним алкогольним ураженням ПЗ та печінки і +0,78 при окремому патологічному процесі в кожному з цих органів. Деяко менш тісною була залежність між підви-

щенням активності АСТ та рівнем колагену IV типу ($r = +0,51$ при ХП, $r = +0,54$ при алкогольному ЦП та $r = +0,61$ при поєднаному алкогольному ураженні обох органів). Найтісніший зв'язок між величиною індексу APRI і рівнем колагену IV типу відзначено у хворих на алкогольний ЦП ($r = +0,74$), децю менший — при поєднаному пошкодженні ПЗ та печінки ($r = +0,60$). У разі ХП взаємозв'язок не був тісним ($r = +0,32$).

Висновки

Таким чином, у хворих з поєднаним алкогольним ураженням підшлункової залози та печінки (хронічний алкогольний панкреатит та алкогольний цироз печінки в стадії компенсації та субкомпенсації) відзначено більш значне достовірне підвищення як непрямих (рівень аспартатамінотрансферази, γ -глутамілтранспептидази, величина співвідношення аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази, величина співвідношення γ -глутамілтранспептидази та аланінамінотрансферази, індексу APRI), так і прямих (колаген IV типу) маркерів фіброзу. Встановлено взаємобтяжувальний вплив цих захворювань на вираженість розвитку фіброзу, що необхідно враховувати при розробці ефективних методів лікування поєднаної патології з огляду на тенденцію до збільшення вживання алкоголю в багатьох країнах світу, зокрема в Україні.

Список літератури

1. Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Кравченко Н.А. Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения // Сучасна гастроентерол. — 2009. — № 2 (46). — С. 5—17.
2. Винницкая Е.В., Дроздов В.Н., Юнусова Ю.М. и др. Диагностическая значимость сывороточных маркеров фиброза при хронических болезнях печени // Тер. архив. — 2013. — № 2. — С. 27—31.
3. Губергриц Н.Б., Лобас Е.В. Функциональное состояние поджелудочной железы у больных с сочетанием хронических алкогольных гепатита и панкреатита на фоне ожирения // Пробл. військової охорони здоров'я: Зб. наук пр. Укр. військово-мед. акад. — 2006. — Вип. 15. — С. 107—110.
4. Моисеев В.С. Алкогольная болезнь, поражение внутренних органов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 480 с.
5. Паклина О.В., Галил-Оглы Г.А., Цвиркун В.В. Морфологические изменения и механизм фиброза при хроническом панкреатите // Научные достижения — в практическую работу: Сб. работ КБ № 119 Федеральное медико-биологическое агентство РФ. — 2005. — № 12. — С. 129—134.
6. Туманский В.А., Коваленко И.С. Тяжелый фиброз поджелудочной железы при хроническом панкреатите: основные патоморфологические составляющие, иммунофенотип фиброгенных клеток и коллагена // Патология. — 2013. — № 1 (27). — С. 27—30.
7. Apte M., R. Pirola, Wilson J. The fibrosis of chronic pancreatitis: new insights into the role of pancreatic stellate cells // Antioxid. Redox Signal. — 2011. — Vol. 15, N 10. — P. 2711—2722.
8. Axel Gressner M., Chun-Fang Gao, Gressner O. Non-invasive biomarkers for monitoring the fibrogenic process in liver: A short survey // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15 (20). — P. 2433—2440.
9. Barelay G.A., Barbour A., Stewart S. et al. Adverse physical effects of alcohol misuse Printed by permission // Advances in Psychiatric Treatment. — 2008. — Vol. 14. — P. 139—151.
10. Clemens D.L., Mahan K.J. Alcoholic pancreatitis: Lessons from the liver // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16 (11). — P. 1314—1320.
11. Gukovskaya A.S., Mouria M., Gukovsky I. et al. Ethanol metabolism and transcription factor activation in pancreatic acinar cells in rats // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 122. — P. 106—118.
12. Kruger F.C., Daniels C.R., Kidd M. et al. APRI: A simple bedside marker for advanced fibrosis that can avoid liver biopsy in patients with NAFLD/NASH // SAMJ. — 2011. — Vol. 101, N 7. — P. 477—480.

13. Masamune A., Satoh A., Watanabe T. et al. Effects of ethanol and its metabolites on human pancreatic stellate cells // *Dig. Dis. Sci.* — 2010. — Vol. 55. — P. 204—211.
14. Mews P., Phillips P., Fahmy R. et al. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis // *Gut.* — 2002. — Vol. 50. — P. 535—541.
15. Paklina O. Quantitative analysis of collagen subtypes I, II, III and IV in chronic pancreatitis // *HPB.* — 2006. — Vol. 8, suppl. 2. — P. 2005.
16. Phillips P.A., McCarroll J.A., Park S. et al. Rat pancreatic stellate cells secrete matrix metalloproteinases: implications for extracellular matrix turnover // *Gut.* — 2003. — Vol. 52. — P. 275—282.
17. Ramstedt M. Alcohol consumption and liver cirrhosis mortality with and without mention of alcohol- the case of Canada // *Addiction.* — 2003. — Vol. 98, N9. — P. 1267—1276.
18. Roseuberg W.M., Voelker M., Thiel R. et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 127. — P. 1704—1713.
19. Sudhir K.D., Sohrab Mobrahan., Frank L. Associated liver disease in alcoholic pancreatitis // *Dig. Dis.* — 1978. — Vol. 23, N7. — P. 618—620.
20. Wai C.T., Greenon J.K., Fontana R.J. et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology.* — 2003. — Vol. 38. — P. 518—526.

В. Г. Мищук, Е. Н. Скоропад

Івано-Франківський національний медичинський університет

Уровень коллагена IV типа и косвенных маркеров фиброза у больных с сочетанием хронического алкогольного панкреатита и цирроза печени класса А и В по классификации Чайльда — Пью

Цель — изучить уровень прямых (коллаген IV типа) и косвенных (уровень аспартатаминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы, величина соотношения аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы и аланинаминотрансферазы, индекса APRI) маркеров фиброза у больных хроническим алкогольным панкреатитом в сочетании с циррозом печени класса А и В по классификации Чайльда — Пью.

Материалы и методы. Обследовано 43 больных, из них у 12 диагностирован хронический алкогольный панкреатит, у 12 — цирроз печени класса А и В по классификации Чайльда — Пью, у остальных — сочетание этих заболеваний той же этиологии. Средний возраст больных — $(42,5 \pm 2,3)$ года. Среди обследованных преобладали лица мужского пола (97,7%). Алкогольную этиологию поражения поджелудочной железы и печени подтверждали по данным анамнеза жизни и болезни, наблюдения у врачей-наркологов, опросников CAGE, MAST, шкалы Le Go. Диагноз заболевания верифицировали по выявлению специфических клинических симптомов и синдромов, результатам ультразвукового исследования, данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости. Уровень прямых и косвенных маркеров фиброза определяли с помощью иммуноферментных, биохимических и математических методов.

Результаты. Установлен достоверно больший уровень в сыворотке крови больных с сочетанием алкогольного поражения поджелудочной железы (хронический алкогольный панкреатит) и печени (алкогольный цирроз печени) как прямых, так и косвенных маркеров фиброза по сравнению с изолированным повреждением каждого из органов.

Выводы. Алкогольное поражение поджелудочной железы и печени оказывает взаимоотношающее влияние на выраженность фиброза, что необходимо учитывать при разработке эффективных методов лечения сочетанной патологии, учитывая тенденцию к росту употребления алкоголя во многих странах мира и в частности в Европе и Украине.

Ключевые слова: хронический алкогольный панкреатит, алкогольный цирроз печени, классы А, В, прямые и непрямые маркеры фиброза.

V. G. Mishchuk, K. M. Skoropad
Ivano-Frankivsk National Medical University

The level of type IV collagen and indirect markers of fibrosis in patients with a combination of chronic pancreatitis and alcoholic liver cirrhosis of Child-Pugh classes A, B

Objective — to study levels of direct (type IV collagen) and indirect (AST, the AST/ALT ratio, gamma-glutamyl transferase level, HHTP/ALT ratio, APRI test) markers of fibrosis in patients with chronic alcoholic pancreatitis in combination with liver cirrhosis of Child-Pugh classes A, B.

Materials and methods. The study involved 43 patients, from them chronic alcoholic pancreatitis was diagnosed in 12 subjects, liver cirrhosis of Child-Pugh classes A, B in 12 patients, and 19 subjects had a combination of these diseases. The average age of patients was 42.5 ± 2.3 years, among the patients males prevailed (97.7 %). The alcoholic etiology of pancreas and liver injury was confirmed by the history of life and disease, surveillance by narcologists, CAGE and MAST questionnaires, Le Go scale. The diagnosis was based on the specific clinical symptoms and syndromes, results of ultrasound examination, computer tomography and magnetic resonance imaging of abdominal organs. The levels of direct and indirect markers of fibrosis was determined by ELISA, biochemical and mathematical methods.

Results. The significantly higher serum levels of both direct and indirect fibrosis markers has been established in patients with the combined pathology of the alcoholic pancreas injury (chronic alcoholic pancreatitis) and liver (liver liver cirrhosis of Child-Pugh classes A, B) vs the isolated injury of each organ.

Conclusions. Alcohol injury of the pancreas and liver has mutually burdening influence on fibrosis, this fact should be noticed in the development of more effective differentiated treatment of the comorbidity, especially considering the rising trend of alcohol consumption in many countries, particularly in Europe and Ukraine.

Key words: chronic alcoholic pancreatitis, alcoholic liver cirrhosis, classes A, B, direct and indirect markers of fibrosis.

Контактна інформація

Скоропад Катерина Миколаївна, аспірант
76010, м. Івано-Франківськ, вул. Короля Данила, 15. Університетська клініка
E-mail: k.skoropad@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 6 травня 2015 р.