

## ТРИПСИНОПОДОБНАЯ АКТИВНОСТЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ КАК МАРКЕР ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

В. А. Прищепенко (Prslava92@gmail.com), Г. И. Юпатов (yupatovgi@gmail.com), В. К. Окулич (vokul@mail.ru)

УО "Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет", Витебск, Беларусь

*Введение.* Поиск неинвазивных критериев диагностики цирроза печени остается актуальной задачей в настоящее время. Уровень трипсиноподобной активности может стать дополнительным критерием диагностики заболевания.

*Цель исследования* – оценить возможность использования трипсиноподобной активности для дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени.

*Материалы и методы.* Трипсиноподобная активность сыворотки крови оценивалась у 60 пациентов с циррозом печени, 20 пациентов с хроническим гепатитом и 25 доноров станции переливания крови с использованием модификации метода Эрлангера.

*Результаты.* В результате исследования установлено достоверное повышение трипсиноподобной активности сыворотки крови в группе пациентов с хроническим гепатитом ( $p < 0,001$ ) и снижение при циррозе печени ( $p < 0,001$ ) по сравнению с донорами. Установлены корреляции трипсиноподобной активности с клинико-лабораторными показателями пациентов: наличием портальной гипертензии, выраженностью асцита, спленомегалией, стадией и степенью компенсации заболевания, скоростью оседания эритроцитов, количеством моноцитов, уровнем белка и глюкозы в сыворотке крови, активностью щелочной фосфатазы, показателями системы гемостаза, концентрацией белка в моче, количеством эритроцитов и лейкоцитов в моче. Кроме того, выявлены взаимосвязи с классом тяжести по Чайлд-Пью и коэффициентом де Ритиса.

*Заключение.* Уровень трипсиноподобной активности может использоваться в качестве дифференциально-диагностического критерия между циррозом печени и хроническим гепатитом. Снижение уровня БАПНА-амидазной активности может использоваться в качестве маркера печеночно-клеточной недостаточности и фиброза печени.

**Ключевые слова:** цирроз, хронический гепатит, трипсиноподобная активность, бензоил-аргинин-р-нитроанилид, БАПНА.

## TRYPsin-LIKE ACTIVITY OF BLOOD SERUM AS A MARKER OF CHRONIC LIVER DISEASES

V. A. Prishchepenko, G. I. Yupatov, V. K. Okulich

Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University", Vitebsk, Belarus

*Background.* The search for non-invasive criteria for the diagnosis of liver cirrhosis remains an urgent task at present. The level of trypsin-like activity may become an additional criterion for diagnosing this disease.

*Objective.* To assess the possibility of using trypsin-like activity for differential diagnostics of chronic hepatitis and liver cirrhosis.

*Materials and methods.* Trypsin-like activity of blood serum was evaluated in 60 patients with liver cirrhosis, 20 patients with chronic hepatitis and 25 donors from a blood transfusion station using modified Erlanger method.

*Results.* As a result of the study, a significant increase in trypsin-like serum activity in the group of patients with chronic hepatitis ( $p < 0.001$ ) and a decrease in those with liver cirrhosis ( $p < 0.001$ ) was found in comparison with donors. We established correlations of trypsin-like activity with clinico-laboratory parameters of the patients: the presence of portal hypertension, severity of ascites, splenomegaly, stage and degree of disease compensation, erythrocyte sedimentation rate, monocyte count, serum protein and glucose level, alkaline phosphatase activity, hemostasis system parameters, concentration of protein in the urine, the number of erythrocytes and white blood cells in the urine. In addition, the relationship with the Child-Pugh class of gravity and the de Ritis coefficient was revealed.

*Conclusion.* The level of trypsin-like activity can be used as a differential diagnostic criterion between cirrhosis and chronic hepatitis. The decrease in the level of BAPNA-amidase activity can be used as a marker of hepatic-cell insufficiency and liver fibrosis.

**Keywords:** cirrhosis, chronic hepatitis, trypsin-like activity, Benzoyl-arginine-p-nitroanilide, BAPNA.

### Введение

Хронические заболевания печени занимают существенное место в мире среди причин ранней нетрудоспособности и смертности населения. При этом отмечается тенденция к росту заболе-

ваемости и смертности среди лиц трудоспособного возраста. В мире частота возникновения цирроза печени составляет 14-30 случаев на 100 тыс. населения в год. В то же время цирроз печени входит в число 10 ведущих причин смерти

в странах со средне-низким уровнем дохода. По данным мировой статистики, смертность от цирроза печени в 2015 г. составила 20,3 случая на 100 тыс. населения [1].

Несмотря на множество методов лабораторной и инструментальной диагностики заболеваний печени, одним из основных методов подтверждения диагноза фиброз и цирроз печени остается биопсия с гистологическим исследованием. Однако проведение биопсии печени ограничено противопоказаниями и может приводить к ряду осложнений. В связи с этим активно ведутся поиски неинвазивных методов диагностики хронического гепатита и цирроза печени, а также определения стадии заболевания. Применяемые в клинике биохимические показатели не могут в полной мере отразить происходящие процессы [2, 3].

Наиболее изученными критериями диагностики цирроза печени, основанными на лабораторных методах исследования, являются коэффициент де Ритиса, индексы соотношения аспартатаминотрансферазы к тромбоцитам и др. Для оценки степени тяжести заболеваний печени широко используется классификация по Чайлд-Пью [3-7].

Однако перечисленные критерии обладают достоверностью только на поздних стадиях цирроза печени, не обладая должным дифференциально-диагностическим значением. В связи с этим остается актуальным поиск неинвазивных маркеров перехода хронического гепатита в цирроз печени, определения стадии, оценки эффективности лечения и прогноза заболевания. Среди таких критериев в последние годы предлагается к применению определение ферментативных активностей сыворотки крови.

Одним из звеньев патогенеза хронических заболеваний печени является некроз печеночных клеток. Прогрессирование некроза гепатоцитов приводит к развитию печеночно-клеточной недостаточности и нарушению синтетической функции печени. При этом нарушается выработка белковых соединений, таких как альбумин, фибриноген, протромбин, проконвертин, проакцелерин и других [2, 8-10]. Кроме того снижается выработка соединений, обладающих ферментативными свойствами, в том числе и проявляющих трипсиноподобную активность.

Л. Е. Мупоз и соавт. [10] показали, что трипсиновые протеазы разрушают компоненты комплемента, такие как C3b<sub>i</sub>. В том случае, если количество соединений, обладающих трипсиноподобной активностью, снижается, компонент C3b накапливается, вызывая неконтролируемую активацию альтернативного пути комплемента. Как показали авторы, неконтролируемая активация системы комплемента, связанная с дефицитом трипсиноподобных соединений, наблюдается у пациентов с HBsAg положительными

хроническими заболеваниями печени и первичным билиарным циррозом [10].

А. Dzygal и соавт. [11] изучали трипсиноподобную активность в экспериментальных моделях инициации цирроза печени на лабораторных животных. Было показано увеличение трипсиноподобной активности в течение первых семи дней после острого повреждения печени, с пиком на седьмой день.

В качестве одного из методов оценки ферментативных активностей сыворотки крови широко применяются реакции с хромогенными субстратами. Для оценки трипсиноподобной активности в настоящее время в качестве хромогенного субстрата используется бензоиларгинин-р-нитроанилид (БАПНА) [8-10]. При расщеплении этого субстрата по амидной связи образуется р-нитроанилин, который изменяет цвет и оптическую плотность реакционной смеси [12], что удобно для оценки трипсиноподобной активности биологических материалов.

БАПНА-амидазная активность изучалась в разных группах пациентов. В частности И. И. Генераловым и соавт. [8, 9] была исследована БАПНА-амидазная активность сыворотки крови и иммуноглобулинов пациентов с хроническим вирусным гепатитом. Авторами установлено, что средний уровень трипсиноподобной активности у данной группы пациентов значительно превышал уровень группы доноров.

Кроме того, трипсиноподобная активность изучалась в разных группах пациентов как терапевтического, так и хирургического профиля [8, 13-15].

Исходя из вышеизложенного, можно констатировать, что изменение уровня трипсиноподобной активности сыворотки крови у пациентов с хроническими заболеваниями печени может стать показателем степени печеночно-клеточной недостаточности и указывать на развитие цирроза печени. Таким образом, возможно ее использование в качестве дифференциально-диагностического критерия между хроническим гепатитом и циррозом печени.

**Цель исследования** – оценить возможность использования трипсиноподобной активности для дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени.

### **Материалы и методы**

Нами обследованы 60 пациентов с циррозом печени, класс тяжести А, В, С (по Child-Pugh), средний возраст 56±10,37 года, из них 39 мужчин, 21 женщина и 20 пациентов с хроническим гепатитом, средний возраст 49±14,8 года, 12 мужчин, 8 женщин, находившиеся на лечении в отделении гастроэнтерологии УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр». Из исследования были исключены

пациенты с вирусной этиологией заболевания. В контрольную группу вошли 25 доноров станции переливания крови, средний возраст  $45 \pm 11,9$ , 17 мужчин, 9 женщин. Обследование, диагностика и лечение пациентов проводились согласно протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь [16]. Диагноз цирроза печени и хронического гепатита устанавливался на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных. Цирроз печени выставлялся пациентам, имеющим признаки портальной гипертензии и характерные изменения (по данным ультразвукового исследования).

Определение трипсиноподобной активности сывороток проводили с использованием модификации метода Эрлангера [12]. При определении БАПНА-амидазной активности сывороток крови реакционная смесь состояла из 0,2 мл раствора БАПНА и 0,005 мл исследуемой сыворотки. В качестве отрицательного контроля использовали 0,005 мл физиологического раствора и 0,2 мл раствора БАПНА. Оценка результатов проводилась спектрофотометрически при длине волны 405 нм после 20 ч инкубации при температуре 37°C. Для устранения искажения результатов оптическую плотность в лунках определяли как разницу оптической плотности после инкубации и до инкубации.

Для пересчета полученного результата в пикокаталы (пкат) использовалась формула [12]:

$$Y = 0,028 + 11 \times E_{оп}$$

где Y – уровень БАПНА-амидазной активности,  $E_{оп}$  – разница оптической плотности.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводился анализ истории болезни с оценкой диагноза, стадии, степени тяжести и клинических проявлений заболевания, общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, показателей коагулограммы, результатов инструментальных методов исследования (ультразвуковое исследование, фиброгастродуоденоскопия).

Статистический анализ проводился в пакете программ «Statistica» (Version 10, StatSoft Inc., США, лицензия № STAФ999K347156W). В связи с распределением, отличным от нормального, при статистическом анализе результатов использовались непараметрические методы статистики. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05. Оценка достоверности различий проводилась с использованием критерия Манна-Уитни, поиск взаимосвязей – методом Спирмена и построением регрессионных моделей. При описании результатов исследования использованы следующие сокращения: Me – медиана,  $r$  – коэффициент корреляции,  $r^2$  – коэф-

фициент детерминации. Данные представляли в виде Me [25-75 перцентиль].

Исследование одобрено этическим комитетом Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета.

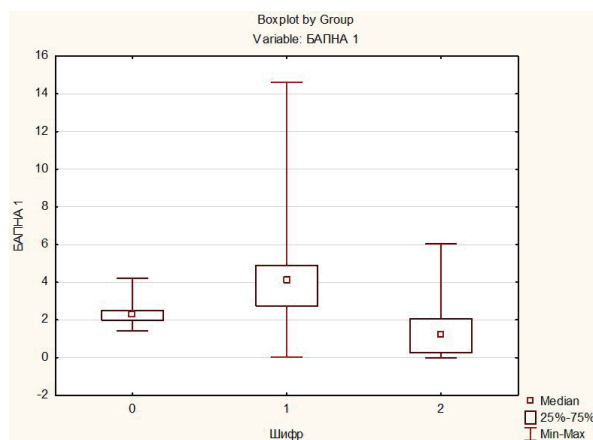
### Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Уровень трипсиноподобной активности сыворотки крови у пациентов с хроническими заболеваниями печени

№	Группа	n	Me (25-75 перцентиль), пкат	Достоверность отличий
0	Доноры станции переливания крови	25	2,283 (1,997-2,514)	$p_{0-1} < 0,001$
1	Пациенты с хроническим гепатитом	20	4,131 (2,745-4,89)	$p_{0-2} < 0,001$
2	Пациенты с циррозом печени	60	1,233 (0,256-2,054)	$p_{1-2} < 0,00001$

В результате исследования установлено, что уровень трипсиноподобной активности сыворотки крови в группе пациентов с хроническим гепатитом составил 4,131 [2,745-4,89] пкат, что достоверно выше, чем в группе доноров (2,283 [1,997-2,514]; Z-критерий Манна-Уитни = 3,29;  $p < 0,001$ ) и с высокой степенью достоверности выше, чем в группе пациентов с циррозом печени (1,233 [0,256-2,054] пкат; Z-критерий Манна-Уитни = -4,59;  $p < 0,00001$ ). Уровень БАПНА-амидазной активности пациентов с циррозом печени достоверно ниже, чем в группе доноров (Z-критерий Манна-Уитни = -3,82;  $p < 0,001$ ) (рис. 1).



Примечание: 0 – группа доноров станции переливания крови; 1 – группа пациентов с хроническим гепатитом; 2 – группа пациентов с циррозом печени

Рисунок 1. – Сравнительный анализ уровня трипсиноподобной активности исследуемых групп

Для установления диагностической значимости уровня трипсиноподобной активности сыворотки крови проведен ROC-анализ, который показал, что у пациентов с клинической картиной хронического заболевания печени при уровне БАПНА-амидазной активности ниже 1,7385 пкат со специфичностью 88%, чувствительностью 66,1% можно установить диагноз «цирроз печени» (AUC = 0,765,  $p < 0,0001$ ), уровень активности ниже 1,392 позволяет подтвердить диагноз со 100% специфичностью и чувствительностью 54,24%. При уровне БАПНА-амидазной активности выше 3,68 со специфичностью 96% и чувствительностью 68,4% (AUC = 0,794,  $p < 0,001$ ) может быть выставлен диагноз «хронический гепатит».

Для более глубокого анализа БАПНА-амидазной активности сыворотки крови пациентов с хроническими заболеваниями печени проводились анализ корреляций и построение регрессионных моделей.

При корреляционном анализе были выявлены обратные взаимосвязи уровня трипсиноподобной активности со следующими клиническими показателями: со стадией заболевания, у пациентов с декомпенсацией заболевания БАПНА-амидазная активность ниже, чем у пациентов с компенсацией или субкомпенсацией ( $r = -0,27$ ;  $r^2 = 8\%$ ;  $p < 0,05$ ); с наличием портальной гипертензии ( $r = -0,49$ ;  $r^2 = 24\%$ ;  $p < 0,00001$ ); с наличием и выраженностью асцита наиболее низкая активность наблюдалась у пациентов с напряженным асцитом, наиболее высокая – у пациентов без асцита ( $r = -0,34$ ;  $r^2 = 11,74\%$ ;  $p < 0,01$ ); с наличием спленомегалии ( $r = -0,28$ ;  $r^2 = 8\%$ ;  $p < 0,05$ ).

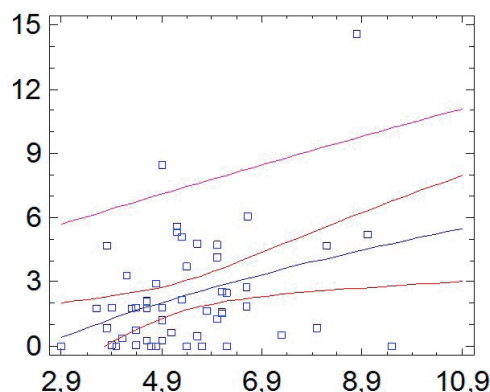
У пациентов с хроническими заболеваниями печени выявлены взаимосвязи уровня БАПНА-амидазной активности с общепринятыми неинвазивными критериями фиброза и цирроза печени (табл. 2): с классом тяжести ( $r = -0,37$ ;  $r^2 = 0,14$ ;  $p < 0,001$ ) и баллами по Чайлд-Пью ( $r = -0,31$ ;  $r^2 = 10\%$ ;  $p < 0,001$ ), коэффициентом де Ритиса ( $r = 0,28$ ;  $r^2 = 8\%$ ;  $p < 0,05$ ). Повышение баллов по перечисленным критериям коррелирует со снижением БАПНА-амидазной активности сыворотки крови.

Таблица 2. – Взаимосвязь БАПНА-амидазной активности и критериев фиброза и цирроза печени у пациентов с хроническими заболеваниями печени

Показатель		Ме (25-75 процент)	r	r <sup>2</sup>	p
Чайлд-Пью	Хронический гепатит	1 (1-1)	-0,37	14%	<0,001
	Цирроз печени	2 (2-3)			
1 – Класс тяжести А, 2 – класс тяжести В, 3 – класс тяжести С					
Чайлд-Пью (баллы)	Хронический гепатит	5 (5-5)	-0,31	10%	<0,05
	Цирроз печени	9 (5-12)			
Коэффициент де Ритиса	Хронический гепатит	0,96 (0,60-1,21)	0,28	8%	<0,05
	Цирроз печени	1,57 (1,21-3,47)			

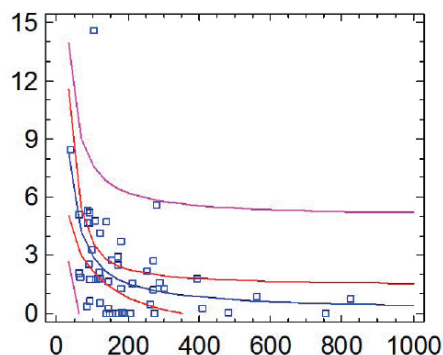
При анализе взаимосвязей с лабораторными показателями пациентов выявлены корреляции с показателями общего анализа крови: скоростью оседания эритроцитов ( $r = -0,57$ ;  $r^2 = 32,5\%$ ;  $p < 0,00001$ ) и количеством моноцитов ( $r = 0,27$ ;  $r^2 = 7,4\%$ ;  $p < 0,05$ ).

Имеются корреляции между показателями биохимического анализа крови и трипсиноподобной активностью: с уровнем белка ( $r = -0,27$ ;  $r^2 = 7,7\%$ ;  $p < 0,05$ ); уровнем глюкозы ( $r = 0,35$ ;  $r^2 = 12\%$ ;  $p < 0,05$ ; рис. 2); активностью щелочной фосфатазы сыворотки крови ( $r = 0,47$ ;  $r^2 = 22\%$ ;  $p < 0,001$ ; рис. 3).



Примечание: БАПНА =  $-5,0371 + 3,18677 * \text{sqrt}(\text{глюкоза})$

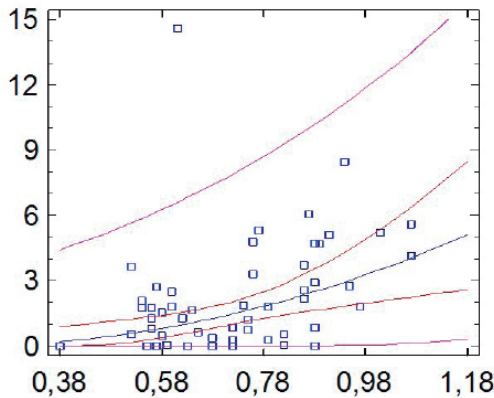
Рисунок 2. – Корреляция БАПНА-амидазной активности и концентрации глюкозы в сыворотке крови



Примечание: БАПНА =  $0,12352 + 281,94 / \text{ЩФ}$

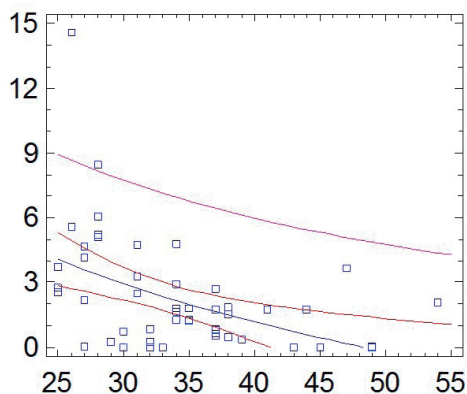
Рисунок 3. – Корреляция БАПНА-амидазной активности и активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови

Были установлены корреляции с показателями системы гемостаза: протромбиновым индексом (ПТИ;  $r=0,42$ ;  $r^2=17\%$ ;  $p<0,01$ ; рис. 4) и временем частичной активации тромбопластина (АЧТВ;  $r=-0,44$ ;  $r^2=20\%$ ;  $p<0,001$ ; рис. 5). Установлено также совокупное влияние на уровень БАПНА-амидазной активности ПТИ и АЧТВ:  $r^2=17,1\%$ ,  $p<0,05$ .



Примечание: БАПНА =  $(-0,427237 + 2,27697 * ПТИ) / 2$

Рисунок 4. – Корреляция БАПНА-амидазной активности и протромбинового индекса



Примечание: БАПНА =  $23,9502 - 6,1788 * \ln(AЧТВ)$

Рисунок 5. – Корреляция БАПНА-амидазной активности и активированного частичного тромбопластинового времени

Выявлены корреляции трипсиноподобной активности сыворотки крови и показателей общего анализа мочи: концентрацией белка в моче ( $r = -0,35$ ;  $r^2 = 12,4\%$ ;  $p<0,001$ ), количеством эритроцитов ( $r = -0,36$ ;  $r^2 = 13,4\%$ ;  $p<0,05$ ), количеством лейкоцитов ( $r = -0,30$ ;  $r^2 = 9,2\%$ ;  $p<0,05$ ).

Проведя более глубокий анализ полученных результатов с построением моделей множественной регрессии, мы установили, что снижение БАПНА-амидазной активности может быть частично обусловлено потерями белка с мочой и при этом – снижением концентрации белка в сыворотке крови ( $r^2=15,7\%$ ;  $p<0,05\%$ ; БАПНА =  $8,71175 - 0,0882475 * \text{Белок в сыворотке крови} - 3,97013 * \text{Белок в моче}$ ). Кроме того, сово-

купное влияние увеличения эритроцитов и лейкоцитов в моче на трипсиноподобную активность составило  $r^2=19,3\%$ ,  $p<0,05$ .

Полученные в ходе исследования данные показали, что снижение уровня трипсиноподобной активности сыворотки крови может использоваться в качестве дополнительного критерия поражения печени при циррозе печени. Выявленные различия в группах пациентов с хроническими заболеваниями печени и группе доноров, результаты ROC-анализа показывают возможность использования уровня БАПНА-амидазной активности при дифференциальной диагностике цирроза печени и хронического гепатита. Для увеличения степени достоверности полученных результатов в дальнейшем мы планируем провести исследование на больших выборках.

Имеющиеся корреляции БАПНА-амидазной активности с неинвазивными критериями фиброза и цирроза печени отражают снижение в сыворотке крови количества соединений, проявляющих трипсиноподобную активность, при прогрессировании фиброзного процесса в печени. Кроме того, изучаемая активность коррелирует с клиническими признаками декомпенсации заболевания, признаками портальной гипертензии, степенью асцита. Таким образом, снижение уровня трипсиноподобной активности может использоваться в качестве критерия декомпенсации заболевания и развития фиброза и цирроза печени.

Поскольку соединения, проявляющие трипсиноподобную активность, являются белками, очевидно снижение их активности при развитии печеночно-клеточной недостаточности и потерях белка. Установленные корреляции БАПНА-амидазной активности со снижением уровня белка в сыворотке крови и увеличением в моче подтверждают это предположение.

В дополнение к этому, взаимосвязи трипсиноподобной активности сыворотки крови с показателями общего анализа мочи указывают, что значительное снижение изучаемой активности отражает поражение почек и, возможно, начальные стадии развития гепаторенального синдрома у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Данное предположение требует дальнейшего изучения.

Корреляции с показателями коагулограммы (АЧТВ, ПТИ) указывают на участие трипсиноподобных соединений в процессе гемостаза, что подтверждается литературными данными [2, 8-10]. Наиболее вероятный механизм участия трипсиноподобных соединений в гемостазе – опосредованное влияние через систему комплемента. Известно, что компонент С3а усиливает производство тканевого тромбопластина и активатора плазминогена, а также простаглицлина сосудистой стенкой. Кроме того, компоненты систе-

мы комплемента ускоряют процессы активации каскада факторов свертывания крови. Так, компоненты С3а и С3b вызывают высвобождение из макрофагов тромбосана А2 [17]. Нарушение регуляции системы комплемента трипсиноподобными соединениями у пациентов с циррозом печени приводит к накоплению С3b компонента, вызывая неконтролируемую активацию альтернативного пути комплемента [10], что, вероятно, приводит к нарушениям в системе гемостаза.

Более того, неконтролируемая активация системы комплемента является одним из механизмов поддержания хронического воспаления у пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени.

Учитывая изложенное выше, правомерен вывод: уровень трипсиноподобной активности сыворотки крови является достоверным признаком хронического воспаления у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Высокий уровень активности может использоваться в качестве маркера хронического гепатита. В то же время снижение БАПНА-амидазной активности указывает на развитие фиброза и цирроза печени.

### Выводы

В результате исследования установлено, что уровень трипсиноподобной активности сыворотки крови в группе пациентов с хроническим гепатитом (4, 131 [2,745-4,89] пкат) достоверно выше, чем в группе доноров (2,283 [1,997-2,514]; Z-критерий Манна-Уитни = 3,29;  $p < 0,001$ ) и с высокой степенью достоверности выше, чем в группе пациентов с циррозом печени (1,233 [0,256-2,054] пкат; Z-критерий Манна-Уитни = -4,59;  $p < 0,00001$ ). Уровень БАПНА-амидазной активности пациентов с циррозом печени достоверно ниже, чем в группе доноров (Z-критерий Манна-Уитни = -3,82;  $p < 0,001$ ). ROC-анализ по-

казал, что у пациентов с клинической картиной хронического заболевания печени при уровне БАПНА-амидазной активности ниже 1,392 пкат со специфичностью 100%, чувствительностью 54,24% можно установить диагноз «цирроз печени» ( $AUC = 0,765$ ,  $p < 0,0001$ ), а при активности выше 3,68 пкат со специфичностью 96% и чувствительностью 68,4% ( $AUC = 0,794$ ,  $p < 0,001$ ) – диагноз «хронический гепатит».

Установлены достоверные обратные корреляции трипсиноподобной активности с клиническими показателями пациентов: с наличием портальной гипертензии, выраженностью асцита, спленомегалией, стадией и степенью компенсации заболевания.

Выявлены взаимосвязи с лабораторными данными: со скоростью оседания эритроцитов, количеством моноцитов, уровнем белка и глюкозы в сыворотке крови, активностью щелочной фосфатазы, показателями системы гемостаза (протромбиновый индекс и активированное частичное тромбопластиновое время), концентрацией белка в моче, количеством эритроцитов и лейкоцитов в моче. Для установления природы корреляций требуется дальнейшее их изучение.

Выявлены прямые взаимосвязи уровня трипсиноподобной активности с общепризнанными индексами фиброза и цирроза печени, такими как Чайлд-Пью, коэффициентом де Ритиса.

Установленные различия и взаимосвязи отражают возможность использования уровня трипсиноподобной активности сыворотки крови при хронических заболеваниях печени в качестве дифференциально-диагностического критерия между циррозом печени и хроническим гепатитом. Кроме того, снижение уровня БАПНА-амидазной активности может использоваться в качестве маркера печеночно-клеточной недостаточности и фиброза печени.

### References

1. World Health Organization. Cause-specific mortality 2000-2015. [Internet]. Available from: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/index1.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html).
2. Yupafov GI, Okulich VK, Prischepenko VA. Tripsinopodobnaja aktivnost syvorotki krovi pacientov s cirrozom pecheni [Trypsin-like activity of blood serum of patients with liver cirrhosis]. In: Titov LP, Vladyko AS, Melnikova EI, Ablova TA, editors. *Sovremennye problemy infekcionnoj patologii cheloveka* [Contemporary problems of human infectious pathology]. Pt. 6. Minsk: GU RNMB; 2013. p. 345-348. (Russian).
3. Lizaola B, Bonder A, Tapper EB, Afdhal N. Role of Noninvasive Fibrosis Methods in Management of Chronic Hepatitis B Virus. *Curr. Hepatology Rep.* 2016;15(4):220-229. doi: 10.1007/s11901-016-0311-0.
4. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, Sun Y, Xuan SY. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology.* 2011;53(3):726-736. doi: 10.1002/hep.24105.
5. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2013;158(11):807-820. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00005.
6. Kayadibi H, Yasar B, Ozkara S, Serdar MA, Kurdas OO, Gonen C. The diagnostic accuracy of the Forns index, platelet count and AST to Platelet Ratio Index derived fibrosis index for the prediction of Hepatitis C virus-related significant liver fibrosis and cirrhosis. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2014;74(3):240-247. doi: 10.3109/00365513.2013.879392.
7. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43(6):1317-1325. doi: 10.1002/hep.21178.
8. Generalov II. Abzimnaja aktivnost immunoglobulinov. Vitebsk: VGMU; 2000. 152 p. (Russian).
9. Zhilcov IV, Generalov II, Docenko ML, Matveev AA. Fermentativnaja aktivnost preparatov IgG pri virusnyh gepatitah [The enzymatic activity of IgG preparations in viral hepatitis]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology]. 1998;4:73-77. (Russian).
10. Munoz LE, De Villiers D, Markham D, Whaley K, Thomas HC. Complement activation in chronic liver disease. *Clin. Exp. Immunol.* 1982;47(3):548-554.

11. Dzygal A, Grubnik Y. Proteolytic system activity dysfunction in case of experimental liver cirrhosis. *GISAP: Medical Science, Pharmacology*. 2016;11:26-29.

12. Okulich VK, Kosinec AN, Senkovich SA, Konopelko EA, inventors. Vitebsk State Medical University, assignee. Opredelenie BAPNA-amidaznoj aktivnosti mikroorganizmov, syvorotok krvi i immunoglobulinov klassa G [Determination of BAPNA-amidase activity of microorganisms, blood sera and immunoglobulins of class G]. BY Instructions to the method 6-0101. 2002 May 17. (Russian).

13. Gusakova EA. Povyshenie ustojchivosti organizma k stressu jodsoderzhashhimi tirelodnymi gormonami [Increase of resistance of the organism to stress with iodine-containing thyroid hormones]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Vestnik of Vitebsk State Medical University]. 2015;14(4):15-26. (Russian).

14. Prudnikov AR, Shhupakova AN. Jelastaznaja i BAPNA-amidaznaja aktivnosti syvorotki krvi u pacientov s ishemicheskoj boleznju serdca [Elastase and BAPNA-amidase activity of blood serum in patients with ischemic heart disease]. In: Shhastnyj

AT, editor. *Dostizhenija fundamentalnoj, klinicheskoj mediciny i farmacii*. Materialy 72 nauchnoj sessii sotrudnikov universiteta; 2017 Janvar 25-26; Vitebsk, Belarus. Vitebsk: VGMU; 2017. p. 226-227. (Russian).

15. Okulich VK. Abzimnaja aktivnost immunoglobulinov pri hirurgicalnoj infekcii [Abzyme activity of immunoglobulins in surgical infection]. *Novosti khirurgii*. 2016;24(6):568-578. doi: 10.18484/2305-0047.2016.6.568. (Russian).

16. Ministerstvo zdravoohraneniya Respubliki Belarus. Diagnostika i lechenie pacientov s zabolevanijami organov pishhevarenija: klinicheskij protokol. Utverzhden 21.07.2016, № 90 [Diagnosis and treatment of patients with diseases of the digestive system: clinical protocol. Approved by July 21, 2016, № 90] [Internet]. Available from: [http://www.minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077\\_838640\\_54gastro.pdf](http://www.minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_838640_54gastro.pdf). (Russian).

17. Kuznik BI, Vasilev NV, Cybikov NN. Immunogenez, gemostaz i nespecificheskaja rezistentnost organizma [Immunogenesis, hemostasis and nonspecific resistance of the organism]. Moskva: Medicina; 1989. 320 p. (Russian).

Поступила: 24.01.2018

Принята к печати: 07.02.2018



Лекарственные поражения печени : клинические рекомендации для врачей / К. Л. Райхельсон, Л. К. Пальгова, Э. А. Кондрашина, Н. В. Марченко, А. Ю. Барановский ; Санкт-Петербургское общество гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов. – Москва : МЕДпресс-информ, 2018. – 80 с. – ISBN 978-5-00030-558-4.

Представленные клинические рекомендации содержат современные данные по вопросам этиопатогенеза, терминологии, диагностики и лечению лекарственных поражений печени и предназначены для врачей различного профиля, в первую очередь гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики, и могут быть использованы в качестве дополнительной учебной литературы для клинических ординаторов медицинских вузов.