

броопасных профессий в последние годы стала достигать 10-20%. Росту ВБ способствовало сокращение объема лечебно-профилактических мероприятий (ультрафиолетового облучения в фотариях, витаминпрофилактики, доставки горячих обедов к подземной группе шахтеров и др.). Известно, что прогнозирование ПР и совершенствование системы управления им составляют одно из составных звеньев профилактики профессиональной патологии. Для изучения особенностей формирования ПР у шахтеров виброопасных профессий при подземной добычи угля в Кузбасском регионе (ГРОЗ, проходчиков, машинистов ГВМ и электровозов) проведена физиолого-гигиеническая оценка условий труда данных профессиональных групп. На основе результатов исследований и прогностических таблиц определены величины коэффициентов влияния тяжести труда (Кт), охлаждающего микроклимат (Кт) и шума (Кш). Установлено, что коэффициент долевого вклада тяжести труда (Кт) в развитие ВБ составляет у ГРОЗ и проходчиков 1,5, охлаждения (Кт)-1,2, а шума – 1,04. Прогнозируемый ПР по прогностическим таблицам при оценке предлагаемого изолированного воздействия изученных уровней локальной вибрации (с превышением ПДУ на 1-10 дБ) в профессиональных группах ГРОЗ и проходчиков характеризовался частотой выявления ВБ при стаже до 5 лет – 10%, 6-10 лет – 14 и 10% соответственно, 11-15 лет – 22 и 14% соответственно, 26-30 лет – 38 и 26% соответственно.

Изучение прогнозируемого ПР при сочетанном воздействии изученных параметров вибрации, тяжести труда, охлаждения и шума показало нарастание частоты развития ВБ во всех стажевых группах более чем в 2 раза.

Реализованный ПР (частота выявления ВБ в различных стажевых группах и профессиональных группах) изучен при динамическом наблюдении в течение 5 лет 670 шахтеров основных виброопасных профессий в клинике Института и 720 – во время профосмотров. Выявлено, что реализованный ПР у ГРОЗ и проходчиков в стажевых группах до 10 лет почти в 10 раз ниже прогнозируемого при изолированном воздействии вибрации и почти в 20 раз ниже прогнозируемого риска при многофакторном воздействии.

Высокий уровень выявляемости ВБ у ГРОЗ (11,5%) и проходчиков (10,8%) свидетельствует о необходимости оптимизации системы профилактических мероприятий. При существующей технологии добычи угля при подземной разработке пластов необходимо более широкое использование всех форм защиты временем (рациональных режимов труда и отдыха, сокращенного рабочего дня, недели, предоставление дополнительного отпуска и др.), а также дифференцированное применение лечебно-оздоровительных мероприятий.

Важное значение приобретает система концепции «группы риска» с признаками профессиональной патологии в начальных стадиях и проведение своевременной их медицинской и трудовой реабилитации, когда ещё есть возможность избежать формирования болезни. Для этого необходимо проводить следующие виды мероприятий:

- разработка специальных нормированных режимов труда с учетом степени выраженности и продолжительности действия вредного фактора, а также наладить контроль за их исполнением;
- внедрение на предприятиях мер послесменной медико-биологической профилактики заболеваний и восстановления нарушенных функций органов и систем у работающих «группы риска» по профессиональному заболеванию;
- производственно-лабораторный и инструментальный контроль за соответствием вредных факторов допустимому уровню;
- контроль за эксплуатацией средств коллективной защиты;
- использование средств индивидуальной защиты в сторону повышения эффективности их применения;
- улучшение качества дообследования лиц с подозрением на профзаболевание;
- проведение мероприятий по своевременному трудоустройству лиц, получивших предельную экспозиционную дозу воздействия вредного фактора при трудоустройстве должна входить подготовка работника к труду в других производствах вне контракта с прежним вредным фактором и без потери его социального статуса.

ОКСИД АЗОТА – ТЕСТ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА И ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

¹Щёкотова А.П., ¹Булатова И.А.,

²Мугатаров И.Н.

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Минздравсоцразвития России, Пермь;
²КМСЧ № 1, Пермь, e-mail: al_shchekotova@mail.ru

Золотым стандартом диагностики и дифференциальной диагностики хронического гепатита (ХГ) и цирроза печени (ЦП) является прижизненное морфологическое исследование биоптатов печени (Saadeh S., Cammell G., Corey W.D. et al., 2001). Недостатки пункционной биопсии печени: метод является трудоемким, технически сложным, значительная вероятность развития тяжелых осложнений (у 30% пациентов выраженный болевой синдром, возможны летальные исходы), существенные временные затраты, возможно получение неинформативных образцов (менее 15 мм – корректная оценка в 65% случаев), вариабельность морфологии из разных участков (разница

до 3-4 стадий фиброза), необходим опыт биопсии (воспроизводимость разными специалистами – 70-80%). В последние годы активно применяются неинвазивные методы диагностики выраженного фиброза печени. Среди прямых лабораторных маркеров фиброза печени большой информативностью обладает гиалуриновая кислота (ГК), которая позволяет стратифицировать минимальный фиброз при ХГ и умеренный фиброз с ДЧ = 80% и ДС = 80% по сравнению с биопсией при точке разделения 183,5 нг/мл (Saitou Y., Shiraki K., Yamanaka Y., et al., 2005). Исследование гепатопанели FIBROTEST, включающей определение не прямых маркеров фиброза (альфа2-макроглобулин, гаптоглобин, апо-липопротеин1, гаммаглобулин, транспептидаза, билирубин) позволяет дифференцировать пациентов с умеренным/выраженным фиброзом и тех, у кого нет фиброза (ложно+ при гипербилирубинемии, некровоспалительном процессе) с чувствительностью – 75%, специфичностью – 85%, эффективностью – 80%. У неинвазивных маркеров тоже имеются недостатки, в частности, ложноположительные результаты при гипербилирубинемии на фоне гемолиза, при внепеченочном холестазае, воспалительном процессе. Даже современные инструментальные методы диагностики фиброза, например, эластография, имеют ограничения, в частности ожирение, беременность (Friedrich-Rust M., Rosenberg W., Parkes J., et al., 2010). Таким образом, остается актуальным поиск новых неинвазивных маркеров фиброза печени для дифференциации ХГ и ЦП. В патогенезе заболеваний печени состояние эндотелия играет большое значение.

Цель исследования. Изучить возможность исследования важнейшего маркера эндотелиальной дисфункции – оксида азота (NO) в качестве теста дифференциальной диагностики ХГ и ЦП.

Материал и методы. Обследовано 70 больных ХГ, вызванным вирусом гепатита С в фазе реактивации, 35 больных ЦП вирусной этиологии в стадии субкомпенсации (В класс по Child-Pugh). Средний возраст больных ХГ составил $38,8 \pm 14,5$ лет, при ЦП – $49,8 \pm 12,2$ года. Так как NO снижается на фоне эндотелиальной

дисфункции при сердечно-сосудистой и другой патологии: возраст менее 20 и более 60 лет, сердечно-сосудистые заболевания, энцефалопатия, тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации, сопутствующие эндокринные, наследственно-дегенеративные, онкологические, аутоиммунные, воспалительные заболевания в стадии обострения. Контрольная группа состояла из 34 практически здоровых лиц, не имеющих в анамнезе и актуально заболеваний печени. В сыворотке крови методом ИФА на аппарате StatFax (США) исследовали концентрацию общего NO (SYSTEMS, США) и ГК (BCM Diagnostics, США). Результаты исследования обработаны при помощи пакета программ Statistica 6.0 Microsoft и Office Excell 2003. Для оценки диагностической чувствительности и специфичности лабораторных показателей и возможности стратификации ХГ и ЦП по маркерам дисфункции эндотелия (NO) и фиброза (ГК, соотношение АСТ/АЛТ) были построены кумулятивные кривые, найдены точки разделения показателей у обследованных групп пациентов, определена диагностическая эффективность тестов.

Результаты и обсуждение. У пациентов с хроническими заболеваниями печени уровень NO, был достоверно снижен, более выраженное уменьшение имело место при ЦП, что способствует повышению сосудистого сопротивления и нарушению кровообращения в печени (табл. 1). Прямой маркер фиброза печени – ГК при ХГ был увеличен в среднем в 4 раза, при ЦП – в 28 раз по сравнению с группой контроля, что свидетельствует начале фиброза печени при гепатите и о высокой чувствительности теста для стратификации стадий фиброза. Традиционный не прямой маркер выраженного фиброза – соотношение АСТ/АЛТ достоверно увеличено только при ЦП. Для ЦП характерно значение соотношения более 1, возрастание этого показателя в динамике является фактором риска плохого прогноза для пациентов с ЦП. При алкогольном поражении печени соотношение АСТ/АЛТ еще до развития ЦП может превышать 1 (Giannini E., Risso D., Botta F. et al. Giannini E., Risso D., Botta F. et al., 2003).

Таблица 1

Сравнительный анализ NO, ГК и АСТ/АЛТ в группах ХГ и ЦП ($M \pm \sigma$)

Показатели	Контрольная группа $n = 34$	Больные ХГ $n = 50$	Больные ЦП $n = 30$	p1	p2	p3
NO, мкмоль/л	$29,43 \pm 3,34$	$18,6 \pm 3,02$	$13,1 \pm 4,52$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
ГК, нг/мл	$17,8 \pm 17,0$	$70,38 \pm 52,8$	$506,5 \pm 388,2$	0,02	0,007	$< 0,001$
АСТ/АЛТ	$0,8 \pm 0,12$	$0,83 \pm 0,4$	$2,37 \pm 1,80$	0,1	0,02	$< 0,001$

Примечание: p1 – значимость отличий в группах здоровых и больных ХГ; p2 – значимость отличий в группах здоровых и больных ЦП; p3 – значимость отличий в группе больных ХГ и группе пациентов с ЦП.

Обратные взаимосвязи NO и тестов фиброза подтверждает роль ЭД в патогенезе фиброза печени. При проведении корреляционного анализа выявлены сильные взаимосвязи между ГК и NO при ХГ и соотношения АСТ/АЛТ у пациентов

с ЦП (табл. 2), что свидетельствует о возможности исследования этого маркера поражения эндотелия в качестве непрямого маркера фиброза, в том числе при ЦП. Параллелизм между маркерами фиброза выявлен на стадии ЦП.

Таблица 2

Корреляции показателей маркеров фиброза и ET-1 при ХГ и ЦП

Показатели	ХГ		ЦП	
	r1	p1	r2	p2
ГК и NO	-0,85	0,01*	-0,1	0,7
АСТ/АЛТ и NO	-0,44	0,03*	-0,9	0,04*
ГК и АСТ/АЛТ	-0,04	0,8	0,8	0,04*

Примечание: r1 – взаимосвязь показателей в группе больных ХГ; r2 – взаимосвязь показателей в группе больных ЦП; p1 – значимость корреляции в группе пациентов с ХГ; p2 – значимость корреляции в группе пациентов с ЦП.

Операционные характеристики лабораторного теста определения уровня NO в плазме крови у больных хроническим вирусным гепатитом С и циррозом печени с целью их дифференциации по степени дисфункции эндотелия: диагностическая чувствительность составила 80%, диагностическая специфичность – 87%, диагностическая эффективность – 86%, что вполне сопоставимо с чувствительностью и специфичностью прямых тестов фиброза печени и гепатопанелями. Точка разделения для больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени по уровню NO при построении кумулятивных кривых зарегистрирована на уровне 17,0 мкмоль/л. Соответственно при значении NO более или равно 17 мкмоль/л диагностируют хронический вирусный гепатит, при количестве NO менее 17 мкмоль/л – цирроз печени.

Клинические примеры.

1. Больной Ш. 31 год, диагноз хронический гепатит С и В в фазе реактивации, анти – ВГС, HBsAg положительные. Объективно – гепатомегалия + 3 см, плотная. Биохимическое исследование: АЛТ – 157 Ед/л, АСТ – 88 Ед/л, АСТ/АЛТ – 0,56, общий билирубин – 8,9 мкмоль/л, тимоловая проба – 3,2 Ед. По данным инструментальных исследований – диффузные изменения в печени. Уровень NO в плазме крови – 20,2 мкмоль/л.

2. Больная Т. 60 лет, диагноз цирроз печени в исходе хронического гепатита С, стадия субкомпенсации, портальная гипертензия, асцит. Анти – ВГС положительные. Жалобы на слабость, периодическое повышение температуры тела, зуд. Объективно – гепатомегалия + 2 см, плотная, бугристая; спленомегалия + 1 см, телеангиэктазии, асцит. Биохимическое исследование: АЛТ – 121 Ед/л, АСТ – 119 Ед/л, АСТ/АЛТ – 0,98, общий билирубин – 143 мкмоль/л, тимоловая проба – 3,3 Ед; тромбоцитопения. По данным инструментальных исследований – гепатоспленомегалия, асцит, признаки портальной гипертензии. Уровень NO в плазме крови – 11,9 мкмоль/л.

Таким образом, концентрация NO при точке разделения 17,0 мкмоль/л позволяет эффективно дифференцировать ХГ и ЦП, когда соотношение АСТ/АЛТ не может адекватно отражать выраженный фиброз, а определение ГК не производится.

Заключение. Таким образом, снижение концентрации общего NO в сыворотке крови при хронических заболеваниях печени вирусного генеза указывает на нарушение кровообращения в печени, более выраженное при ЦП по сравнению с ХГ. Взаимосвязь NO с тестами фиброза – ГК и соотношением АСТ/АЛТ подтверждает его значение как непрямого маркера фиброза печени при ХГ и ЦП. Определение NO является информативным тестом, который может с эффективностью 84% использоваться для дифференциальной диагностики минимального и умеренного фиброза печени при ХГ и выраженного фиброза у пациентов с ЦП.

ФАКТОР ВИЛЛЕБРАНДА – ВОЗМОЖНЫЙ ТЕСТ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА И ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

¹Щёктова А.П., ¹Булатова И.А.,

²Мугатаров И.Н.

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Минздравсоцразвития России, Пермь; ²КМСЧ № 1, Пермь, e-mail: al_shchekotova@mail.ru

В патогенезе заболеваний печени, в том числе в развитии фиброза, состояние эндотелия играет большую роль. Одним из маркеров повреждения эндотелия является фактор Виллебранда (von Willebrand factor, vWF), который высвобождается в кровотоки из субэндотелиального слоя сосудистой стенки. ФВ играет важнейшую роль в системе гемостаза, при заболеваниях печени синтез его изменяется. Важной задачей гепатологии в настоящее время является изучение новых лабораторных диагностических марке-