

*О.С.Хухліна, О.С. Воевідка, А.М.Окопна*

## ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ АКТИВНОСТІ АРГІНАЗИ В КРОВІ ПРИ СТЕАТОЗІ ПЕЧІНКИ ТА СТЕАТОГЕПАТИТІ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Кафедра госпітальної терапії, клінічної фармакології та професійних хвороб (зав.- проф. М.Ю.Коломоєць)  
Буковинського державного медичного університету

**Резюме.** У 320 хворих на неалкогольний, алко-гольний стеатоз печінки та стеатогепатит досліджено активність аргінази крові. Зниження активності аргінази більше, ніж на 50% від належних вказує на наявність стеатозу печінки, зниження показника активності аргінази більше, ніж на 100% вказує на трансформацію

стеатозу у стеатогепатит. Величина активності аргінази в крові є маркером прогресування фіброзу печінки у хворих на стеатогепатит алкогольної та неалкогольної природи.

**Ключові слова:** стеатоз печінки, стеатогепатит, аргіназа, фіброз печінки.

**Вступ.** Зростання захворюваності на стеатоз печінки та стеатогепатит алкогольної та неалкогольної (цукровий діабет типу 2, ожиріння) етіології в Україні досягло арифметичної прогресії [1, 2]. Тривалий субклінічний перебіг сприяє виявленню зазначених захворювань на пізній (2-3-й) стадії фіброзу, а іноді – на стадії сформованого цирозу печінки [2]. Тому пошук вірогідних критеріїв ранньої діагностики та прогнозування перебігу жирової хвороби печінки у всіх її проявах є, безумовно, актуальною проблемою

сучасної гепатології.

Досліджуючи ефективність вітчизняного гепатопротектора глутаргіну, що містить амінокислоти аргінін та глутамінову кислоту, у хворих на стеатогепатит серед інших загальновідомих тестів контролю ми впровадили методику визначення в крові активності аргінази [КФ. 3.5.3.1] як фермента, що каталізує розщеплення аргініну на орнітин та сечовину [3]. За показником активності аргінази можна оцінити

© О.С.Хухліна, О.С. Воевідка, А.М.Окопна

ступінь зниження дезінтоксикаційної функції печінки [1, 3]. У сучасній літературі обговорюється роль аргінази в процесах фіброзоутворення та колагенолізу, апоптозу та регенерації гепатоцитів [4]. Водночас дослідження активності аргінази у хворих на стеатоз та стеатогепатит алкогольної та неалкогольної етіології (на тлі синдрому інсулінорезистентності) не проводились.

**Мета дослідження.** Встановити діагностичне та прогностичне значення активності аргінази крові у хворих на стеатогепатит, стеатоз печінки алкогольної та неалкогольної природи.

**Матеріал і методи.** Обстежено 320 хворих на жирову хворобу печінки віком від 35 до 60 років. Хворі були розподілені на 4 групи, репрезентативні за віком та статтю: 1-ша група - 80 хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) помірної активності, що розвинувся на тлі цукрового діабету (ЦД) типу 2 середнього ступеня тяжкості, субкомпенсованого; 2-га група - 80 хворих на неалкогольний стеатоз печінки (НАСП) на тлі ЦД типу 2; 3-тя група - 80 хворих на алкогольний стеатогепатит (АСГ) помірної активності та 4-та група - 80 хворих на алкогольний стеатоз печінки (АСП). Групу контролю склали 30 практично здорових осіб (ПЗО), віком від 37 до 60 років. Діагноз встановлювали на основі анамнестичних, клінічних, біохімічних даних, визначення маркерів вірусів гепатиту В, С, результатів ультразвукового та морфологічного дослідження. Хворі на хронічний стеатогепатит вірусної етіології в дослідження не включались. Активність аргінази в крові визначали методом І.Ф.Мещишена, Л.С.Костюк (1987). Статистична обробка результатів досліджень проводилася за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз результатів дослідження показав, що у хворих на НАСГ спостерігалось максимальне пригнічення активності аргінази крові ( $0,36 \pm 0,041$  ммоль/год $\times$ л) (у 6,1 раза в порівнянні з групою ПЗО ( $2,18 \pm 0,221$  ммоль/год $\times$ л),  $P < 0,05$ ). У групі хворих на АСГ активність аргінази також була вірогідно пригніченою ( $0,58 \pm 0,020$  ммоль/год $\times$ л), про що свідчить зниження її активності в порівнянні з групою ПЗО в 3,8 раза ( $P < 0,05$ ), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці із групою хворих на НАСГ ( $P < 0,05$ ). Встановлений зворотний кореляційний зв'язок високої щільності між показником активності аргінази та аланінамінотрансферази ( $r = -0,784$ ,  $P < 0,05$ ), між активністю аргінази та вмістом середньомолекулярних пептидів у плазмі крові ( $r = -0,891$ ,  $P < 0,05$ ), а також прямий кореляційний зв'язок між активністю аргінази та вмістом глутатіону відновленого в еритроцитах ( $r = 0,827$ ,  $P < 0,05$ ) свідчить про взаємозумовленість процесів цитолізу та пригнічення дезінтоксикаційної функції гепатоцитів у хворих на НАСГ та АСГ. Таким чином, можна стверджувати, що зниження активності аргінази більше, ніж на 100% від належних свідчить про наявність стеатогепатиту.

Активність аргінази крові є також вірогідним критерієм діагностики стеатозу печінки. Зокрема, у хворих на НАСП активність ферменту була нижчою за показник у ПЗО у 2,5 раза ( $P < 0,05$ ), у той час як у

хворих на АСП - в 1,8 раза ( $P < 0,05$ ) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ( $P < 0,05$ ). Слід також зазначити, що у хворих 1-ї та 3-ї груп показник активності аргінази у щільній взаємозалежності корелює з індексом інсулінорезистентності ( $r = -0,733$ ,  $P < 0,05$ ) та вмістом у крові триацилгліцеролів ( $r = -0,827$ ,  $P < 0,05$ ). У хворих 2-ї та 4-ї груп активність аргінази крові знаходиться в щільному взаємозв'язку із активністю гамаглутамілтрансферази ( $r = -0,724$ ,  $P < 0,05$ ) та вмістом у крові малонового альдегіду ( $r = -0,895$ ,  $P < 0,05$ ).

Проведений багатофакторний дисперсійний аналіз вказує на те, що активність аргінази у хворих на НАСГ та АСГ може служити критерієм прогресування фіброзу печінки. Нами встановлений зворотний щільний кореляційний зв'язок між активністю аргінази та вмістом у крові білковозв'язаного оксипроліну - маркера анаболізму колагену ( $r = -0,732$ ,  $P < 0,05$ ), прямий зв'язок між активністю аргінази та вмістом у крові вільного оксипроліну ( $r = 0,785$ ,  $P < 0,05$ ), а також колагенолітичною активністю плазми крові ( $r = 0,765$ ,  $P < 0,05$ ). Пояснити факт участі аргінази у процесах фіброзогенезу у печінці можна з тієї точки зору, що аргіназа мембрани гепатоцитів є головною молекулою паракринного регулювання, яка перешкоджає активації перисинусоїдальних зірчастих клітин [4]. Зменшення активності цього ферменту при пошкодженні гепатоцитів сприяє ініціації та проліферації клітин Іто із посиленням їх колагенсинтезувальної активності. Якщо цей стан супроводжується істотним зниженням колагенолітичної активності (КЛА) плазми крові, тобто показник співвідношення активності аргінази до КЛА менший 2 (за норми 3,5) є суттєва загроза прогресування фіброзу печінки до цирозу.

#### Висновки

1. Стан активності аргінази крові є вірогідним діагностичним критерієм варіантів жирової хвороби печінки.
2. Зниження активності аргінази більше, ніж на 50% від належних вказує на наявність стеатозу печінки, зниження показника активності аргінази більше, ніж на 100% свідчить про трансформацію стеатозу в стеатогепатит.
3. Активність аргінази крові є вірогідним маркером прогресування фіброзу печінки у хворих на стеатогепатит алкогольної та неалкогольної природи.

#### Література

1. Дегтярева И.И., Козачек Н.Н., Лыховский О.И. и др. Эффективность применения холивера при заболеваниях гепатобилиарной системы // Сучас. гастроентерол.- 2003.- №3 (13).- С.80-85.
2. Фадеев Г.Д. „Жировая печень”: этиопатогенез, диагностика, лечение // Сучас. гастроентерол.- 2003.- №3 (13).- С.9-16.
3. Храмов В.А., Листопад Г.Г. Модификация метода определения орнитина по Chinard и ее использование для количественного определения сывороточной аргиназы // Лаб. дело.- 1973.- №10.- С.591-592.
4. Dabeva M.D., Shafritz D.A. Hepatic Stem Cells and Liver Repopulation // Semin. Liver Dis.- 2003.- Vol. 23, N 4.- P.349-361.

**DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF DETERMINING OF THE BLOOD ARGINASE ACTIVITY IN  
HEPATIC STEATOSIS AND STEATOHEPATITIS OF DIVERSE ETHIOLOGY**

*O.S.Khuhlina, O.S.Voievidka, A.M.Okopna*

**Abstract.** The activity of blood arginase has been studied in 320 patients afflicted with nonalcoholic and alcoholic steatosis of the liver and steatohepatitis. Decrease of the arginase activity by more than on 50% compared with the appropriate ones is indicative of the presence of hepatic steatosis, whereas a decrease by more than 100% points out to a transformation of steatosis in steatohepatitis. The value of the blood arginase activity is the marker of progression liver fibrosis in patients with steatohepatitis of alcoholic and nonalcoholic nature.

**Keywords:** hepatic steatosis, steatohepatitis, arginase, liver fibrosis.

Bucovinian State Medical University (Chernivtsi)