

## ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТКИ КРОВИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

ПРИЩЕПЕНКО В.А.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск,  
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №4. – С. 46-59.

## BLOOD SERUM ENZYMATIC ACTIVITIES FOR THE DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES

PRYSHCHEPENKA V.A.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(4):46-59.

---

### Резюме.

Дифференциальная диагностика хронического гепатита и цирроза печени на ранних стадиях без использования биопсии печени затруднена, в связи с чем остается актуальным поиск неинвазивных маркеров хронических диффузных заболеваний печени. Изменения ферментативных активностей сыворотки крови могут быть использованы в разработке неинвазивных маркеров фиброза и цирроза печени.

Цель исследования – оценить возможность использования ферментативных активностей сыворотки крови в качестве неинвазивных маркеров фиброза и цирроза печени.

Было обследовано 102 пациента с циррозом печени и 41 пациент с хроническим гепатитом. В контрольную группу вошли 43 практически здоровых человека. У пациентов проводилось клинико-лабораторное обследование, определялись индексы цирроза печени, уровни интерлейкина-13, альфа-1-дефензина, гиалуронидазная, трипсиноподобная, дезоксирибонуклеазная и эластазная активности сыворотки крови. У пациентов с хроническим гепатитом было установлено повышение гиалуронидазной, трипсиноподобной, дезоксирибонуклеазной и эластазной активностей сыворотки крови по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). У пациентов с циррозом печени выявлено повышение гиалуронидазной, дезоксирибонуклеазной и эластазной, а также снижение трипсиноподобной активностей сыворотки крови по сравнению с практически здоровыми лицами ( $p < 0,05$ ). Установлены корреляции изучаемых активностей с клинико-лабораторными показателями, уровнями интерлейкина-13 и альфа-1-дефензина. Определены отсекающие значения активностей, при которых, с высокими чувствительностью и специфичностью, они могут быть использованы для диагностики и дифференциальной диагностики хронических диффузных заболеваний печени.

*Ключевые слова:* хронический гепатит, цирроз печени, гиалуронидазная активность, трипсиноподобная активность, дезоксирибонуклеазная активность, эластазная активность.

### Abstract.

Differential diagnosis of chronic hepatitis and hepatic cirrhosis in the early stages without the use of liver biopsy is difficult, and therefore the search for noninvasive markers of chronic diffuse liver diseases remains relevant. Changes in the enzymatic activities of blood serum can be used in the development of noninvasive markers of liver fibrosis and cirrhosis.

Objectives. To evaluate the possibility of using blood serum enzymatic activities as non-invasive markers of liver fibrosis and cirrhosis.

A total of 41 patients with chronic hepatitis and 102 patients with hepatic cirrhosis were examined. The control group included 43 practically healthy people. Patients underwent clinical and laboratory examinations, liver cirrhosis indices,

levels of interleukin-13, alpha-1-defensin, hyaluronidase, trypsin-like, deoxyribonuclease and elastase blood serum levels were determined. In patients with chronic hepatitis, an increase in serum hyaluronidase, trypsin-like, deoxyribonuclease and elastase activity was found in comparison with the control group ( $p < 0.05$ ). In patients with liver cirrhosis, there was an increase in hyaluronidase, deoxyribonuclease and elastase, as well as a decrease in the trypsin-like activity of blood serum compared with healthy individuals ( $p < 0.05$ ). The correlations of the studied activities with clinical and laboratory parameters, the levels of interleukin-13 and alpha-1-defensin were established. The cut-off values of the activities were determined, at which, with high sensitivity and specificity, they can be used for the diagnosis and differential diagnosis of chronic diffuse liver diseases.

*Key words: chronic hepatitis, liver cirrhosis, hyaluronidase activity, trypsin-like activity, deoxyribonuclease activity, elastase activity.*

Несмотря на множество методов лабораторной и инструментальной диагностики единственным способом выявления цирроза печени на ранних стадиях остается биопсия печени. Однако ее проведение ограничено рядом противопоказаний, кроме того, выполнение процедуры может сопровождаться различными осложнениями. Последние Клинические протоколы «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», как и международные рекомендации, не рекомендуют биопсию печени для рутинного использования [1]. В связи с этим одной из актуальных проблем гепатологии стал поиск неинвазивных дифференциально-диагностических маркеров хронического гепатита и цирроза печени.

Среди методов неинвазивной оценки развития цирроза печени является оценка различных индексов фиброза и цирроза печени, таких как Fib4, Forns, APRI и МДА [2, 3]. Однако данные индексы не всегда позволяют провести оценку наличия цирроза печени с высокой чувствительностью и специфичностью (табл. 1), в связи с чем требуют дальнейшего изучения.

Различные виды ферментативных актив-

ностей соединительной ткани и сыворотки крови играют существенную роль в развитии фиброза и поддержании воспаления у пациентов с хроническими заболеваниями печени. У пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени наблюдаются изменения гиалуронидазной, трипсиноподобной, эластазной и дезоксирибонуклеазной активностей. Важными механизмами действия для предложенных ферментных систем является включение, поддержание активности матриксных металлопротеиназ и факторов иммунного ответа, таких как ФНО- $\alpha$ , TGF- $\beta$  и других, а также блокирование их тканевых ингибиторов [4, 5].

Изменения ферментативных активностей сыворотки крови могут быть использованы в разработке неинвазивных маркеров фиброза и цирроза печени.

Цель исследования – оценить возможность использования ферментативных активностей сыворотки крови в качестве неинвазивных маркеров фиброза и цирроза печени.

## Материал и методы

Исследование проводилось среди паци-

Таблица 1 – Сравнительная характеристика неинвазивных маркеров цирроза печени

Маркер	Значение	AUC	Чувствительность, %	Специфичность, %
APRI	>0,5	0,774 (0,688*)	84,34 (76,8*)	44,78 (54,5*)
	>1,5		43,37(41,46*)	91,04 (87,88*)
	>1		76 (53,6*)	72 (69,7*)
Forns	>6,9		98,0 (97,1*)	90,9 (21,87*)
	>8,71*		76,81*	75*
Fib-4	>3,3	0,764 (0,79*)	77,8 (60,98*)	91,9 (81,82*)
	>1,28*	0,79*	91,5*	54,5*
MDA	<0 (86,76*)	(0,844*)	(0,844*)	(69,23)
Коэффициент де Ритиса	>1*	0,72*	75,81*	59,26*

Примечание: данные представлены по данным литературных источников; \* – результаты проведенных нами исследований.

ентов с хроническими заболеваниями печени (хронический гепатит и цирроз печени), находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр».

Диагноз устанавливался на основании клиническо-лабораторного обследования согласно действующим Клиническим протоколам «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» [1]. Вирусная этиология заболевания являлась критерием исключения из данного исследования.

В группу пациентов с хроническим гепатитом был включен 41 пациент. Средний возраст составил  $50,5 \pm 11,2$  года. Из них 29 (80,5%) мужчин в возрасте  $47,9 \pm 11,0$  лет и 12 (19,5%) женщин в возрасте  $54,4 \pm 10,75$  года. В группу пациентов с циррозом печени включено 102 пациента. Средний возраст составил  $54,3 \pm 9,1$  года. Из них 61 (59,8%) мужчина в возрасте  $54,1 \pm 8,7$  года и 41 (40,2%) женщина в возрасте  $55,7 \pm 9,4$  года. В контрольную группу вошли 43 практически здоровых лица – доноров станции переливания крови в возрасте  $52,8 \pm 4,2$  года. Из них 25 (58,1%) мужчин в возрасте  $52,2 \pm 3,97$  года и 18 (41,9%) женщин в возрасте  $53,6 \pm 4,51$  года. Достоверных различий по полу и возрасту в исследуемых группах выявлено не было.

У всех пациентов проводилось клинико-лабораторное обследование. Кроме того, у пациентов основных групп рассчитывались такие неинвазивные маркеры цирроза и фиброза печени, как коэффициент де Ритиса, Fib4, Forns, APRI и МДА (табл. 2).

Определение гиалуронидазной активности выполнялось по методике, основанной на образовании сгустка риванола с гиалуроновой кислотой обратно пропорционально деполимиризации последней под действием гиалуронидазной активности различного происхождения [6].

Определение трипсиноподобной активности сыворотки крови проводилось с использованием модификации метода Эрлангера [7]. Метод основан на расщеплении бензоиларгинин-р-нитроанилида (БАПНА) под действием ферментов сыворотки крови, при этом изменяется цвет и оптическая плотность реакционной смеси.

Определение эластазной активности основано на разрушении эластина в соединении эластин-Конго-красный ферментом эластазой, при этом краситель переходит в раствор, меняя цвет и оптическую плотность среды [8].

Определение дезоксирибонуклеазной активности проводилось по разработанной нами методике [9].

Кроме того, у пациентов и практически здоровых лиц, включенных в исследование, определялись уровни интерлейкина-13 (IL-13) и альфа-1-дефензина (DEFA1) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты обрабатывались с помощью пакетов программ «Statistica» Version 10, StatSoft Inc., США, лицензия №СТАФ999К347156W). ROC-анализ проводился при помощи программы MedCalc. Поскольку изучаемые показатели имели распределение, отличное от нормального (р для критерия Шапиро-Уилка и Лиллиефорса во всех перечисленных группах  $< 0,05$ ), достоверность различий оценивалась с использованием непараметрических методов статистики (критерий Манна-Уитни). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Данные представляли в виде: Медиана (Me) [нижний квартиль (LQ) ÷ верхний квартиль (UQ)]. Наличие корреляции оценивалось методом Спирмена, коэффициент корреляции представлялся в виде r.

С целью оценки возможности использования методик для диагностики хронических заболеваний печени был проведен ROC-анализ полученных данных. При этом были определены

Таблица 2 – Неинвазивные индексы фиброза и цирроза печени у пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа		Достоверность различий, p<
	Хронический гепатит, n=41	Цирроз печени, n=102	
Коэффициент де Ритиса	0,88 [0,57÷1,27]	1,4 [1,09÷1,93]	0,001
Fib4	1,25 [0,82÷2,43]	3,49 [2,04÷5,98]	0,001
Forns	7,78 [6,7÷8,8]	9,94 [8,85÷11,56]	0,001
APRI	0,52 [0,26÷1,18]	1,16 [0,6÷1,79]	0,01
МДА	2,012 [(-)2,83÷6,31]	(-)9,59 [(-)14,09÷(-)4,65]	0,001

Примечание: достоверность различий оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни.

точки отсечения уровней активностей, область под ROC-кривой (AUC), чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия (LR), предикторное значение (PR) и отношение шансов (OR) методов.

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека и одобрено Комитетом по этике УО «Витебский государственный медицинский университет».

### Результаты и обсуждение

Результаты исследования ферментативных активностей сыворотки крови представлены в таблице 3.

#### Гиалуронидазная активность

Титр сыворотки крови, в котором определялась гиалуронидазная активность (табл. 3, рис. 1) у пациентов с хроническим гепатитом, составил 1:16000 [1:16000÷1:16000], у пациентов с циррозом печени – 1:16000 [1:12000÷1:16000], что с высокой степенью достоверности выше, чем у практически здоровых лиц (1:4000 [1:4000÷1:4000],

$p < 0,001$ ). Уровень активности у пациентов групп хронического гепатита и цирроза печени не отличался между собой.

Корреляции гиалуронидазной активности сыворотки крови с клинико-лабораторными показателями пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени представлены в таблице 4. У пациентов с хроническим гепатитом были выявлены сильные корреляции гиалуронидазной активности с активностью аланинаминотрансферазы (АЛТ,  $r = -0,75$ ;  $p < 0,05$ ), альфа-амилазы ( $r = -0,77$ ;  $p < 0,05$ ), уровнем общего ( $r = 0,8$ ;  $p < 0,05$ ) и непрямого билирубина ( $r = 0,8$ ;  $p < 0,05$ ) в сыворотке крови, а также индексом APRI ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ). У пациентов с циррозом печени наблюдались наиболее сильные корреляции гиалуронидазной активности с активностями щелочной фосфатазы (ЩФ,  $r = -0,51$ ;  $p < 0,05$ ) и альфа-амилазы ( $r = -0,5$ ;  $p < 0,05$ ).

Проведение ROC-анализа между группой хронических диффузных заболеваний печени и контрольной группой показало, что при определении гиалуронидазной активности в титре сыворотки крови выше 1:6000 с чувствительностью 88, 11% и специфичностью 100% можно выста-

Таблица 3 – Уровень ферментативных активностей сыворотки крови у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени

Активность	Группа (n)	Me [LQ÷UQ]	Me [10÷90]	P
Гиалуронидазная, титр сыворотки	1. Контроль (42)	1:4000 [1:4000÷1:4000]	1:4000 [1:4000÷1:6000]	P1-2<0,001 P1-3<0,001 P2-3>0,05
	2. Хронический гепатит (41)	1:16000 [1:16000–1:16000]	1:16000 [1:12000÷1:32000]	
	3. Цирроз печени (102)	1:16000 [1:12000÷1:16000]	1:16000[1:6000÷1:32000]	
БАПНА-амидазная, пкат	1. Контроль (25)	2,28 [2÷2,5]	2,28 [1,56÷3,58]	P1-2<0,001 P1-3<0,01 P2-3<0,001
	2. Хронический гепатит (32)	4,55 [2,83÷5,78]	4,55 [1,63÷8,44]	
	3. Цирроз печени(73)	1,52 [0,5÷2,57]	1,52 [0÷3,82]	
Эластазная, пкат	1. Контроль (43)	0,17 [0,12÷0,25]	0,17 [0,1÷0,28]	P1-2<0,001 P1-3<0,001 P2-3>0,05
	2. Хронический гепатит (34)	1,22 [0,65÷3,34]	1,22[0,54÷6,18]	
	3. Цирроз печени (66)	1,16 [0,82÷2,48]	1,16 [0,39÷4,65]	
ДНКазная, У/мл	1. Контроль (43)	0 [0÷0]	0 [0÷0]	P1-2<0,001 P1-3<0,01 P2-3<0,001
	2. Хронический гепатит (33)	12,53 [0÷25,18]	12,53 [0÷113,8]	
	3. Цирроз печени (72)	0 [0÷0,035]	0 [0÷11,93]	

Примечание: достоверность различий оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни.

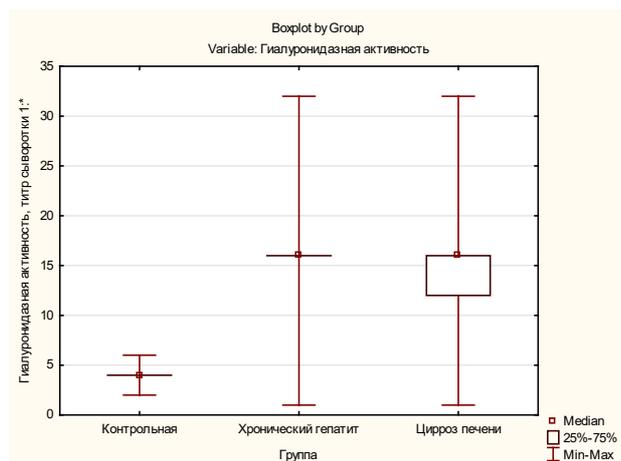


Рисунок 1 – Уровень гиалуронидазной активности сыворотки крови у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени.

вить заключение в пользу наличия хронического диффузного заболевания печени (AUC=0,931;  $p < 0,001$ ; таблица 5).

Шанс выявить гиалуронидазную активность в титре сыворотки, равном или большем 1:6000 у пациентов с хроническими заболеваниями

ми печени, составил 9,3; шанс обнаружить повышение активности у практически здоровых лиц – 0,273; отношение шансов (OR) составило 34,05 [ДИ95%=13,56÷85,5].

Определение гиалуронидазной активности обладает высокой чувствительностью и специфичностью при диагностике хронических диффузных заболеваний печени. Однако при этом данный метод не позволяет провести дифференциальную диагностику между хроническим гепатитом и циррозом печени. В связи с этим гиалуронидазная активность может быть использована как один из дополнительных неспецифических диагностических маркеров заболеваний печени.

### Трипсиноподобная активность

Уровень трипсиноподобной (БАПНА-амидазной) активности сыворотки крови (табл. 3, рис. 2) у пациентов с хроническим гепатитом составил 4,55 [2,83÷5,78] пкат, что достоверно ниже, чем в контрольной группе (2,28 [2÷2,5] пкат,  $p < 0,001$ ). У пациентов с циррозом печени уровень активности (1,52 [0,5÷2,57] пкат) досто-

Таблица 4 – Корреляции гиалуронидазной активности с клинико-лабораторными показателями пациентов с диффузными заболеваниями печени

Показатель	Коэффициент корреляции (r)
Пациенты с хроническими диффузными заболеваниями печени	
АЛТ, Е/л	-0,22
АСТ, Е/л	-0,31
ЩФ, Е/л	-0,31
Сывороточная альфа-амилаза, Е/л	-0,40
ГГТП, Е/л	-0,25
Эластаза, пкат	0,65
Пациенты с хроническим гепатитом	
Белок общий, г/л	-0,41
АЛТ, Е/л	-0,75
АСТ, Е/л	-0,42
Билирубин общий, мкмоль/л	0,8
Билирубин не прямой, мкмоль/л	0,8
Сывороточная альфа-амилаза, Е/л	-0,77
ИЛ-13, пг/мл	0,49
Альфа-1-дефензин, пг/мл	0,64
APRI	-0,41
Пациенты с циррозом печени	
ЩФ, Е/л	-0,51
Сывороточная альфа-амилаза, Е/л	-0,5
ДНКазы, U/мл	0,31
Эластаза, пкат	0,34

Примечание: достоверность отличий –  $p < 0,05$ .

Таблица 5 – Результаты ROC-анализа гиалуронидазной активности в титре сыворотки 1:6000 у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени

Показатель	Значение [ДИ95%]
AUC	0,931 [ДИ95%=0,884÷0,963]
Чувствительность	88,11 [ДИ95%=81,6÷92,9]
Специфичность	100,00 [ДИ95%=91,6÷100,0]
-LR	0,12 [ДИ95%=0,08÷0,2]
+PV	100,0
-PV	71,2 [ДИ95%=61,3÷79,4]
p	<0,0001

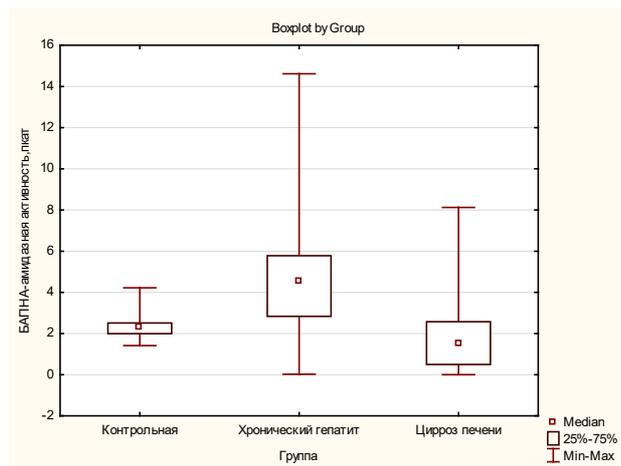


Рисунок 2 – Уровень трипсиноподобной активности сыворотки крови у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени.

верно ниже, чем в контрольной группе и в группе пациентов с хроническим гепатитом ( $p < 0,01$ ).

У пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени в целом выявлены корреляции (табл. 6) средней силы между уровнем БАПНА-амидазной активности сыворотки крови и уровнями ретикулоцитов в общем анализе крови ( $r = -0,53$ ;  $p < 0,05$ ), скоростью оседания эритроцитов (СОЭ,  $r = -0,43$ ;  $p < 0,05$ ), активностью ЩФ сыворотки крови ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ), активированным частичным тромбопластиновым временем (АЧТВ,  $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ). Выявлены зависимости уровня активности и классом тяжести, а также баллами по Чайлд-Пью ( $r = -0,42$  и  $-0,44$ ;  $p < 0,05$ ), с наличием портальной гипертензии ( $r = -0,42$ ;  $p < 0,05$ ). Среди индексов цирроза и фиброза печени выявлены слабые зависимости с баллами по МДА и Forns ( $r = 0,34$  и  $-0,29$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

У пациентов с хроническим гепатитом (табл. 6) выявлена сильная корреляция БАПНА-амидазной активности с активностью ЩФ сыворотки крови ( $r = -0,76$ ;  $p < 0,05$ ). Кроме того, вы-

явлены корреляции средней силы с количеством эритроцитов в общем анализе крови ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ), СОЭ ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ), а также активностью аспаргатаминотрансферазы (АСТ,  $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ) и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП,  $r = -0,61$ ;  $p < 0,05$ ) в сыворотке крови. Среди клинических данных выявлена зависимость между уровнем трипсиноподобной активности сыворотки крови и наличием спленомегалии ( $r = -0,61$ ;  $p < 0,05$ ).

У пациентов с циррозом печени выявлены корреляции (табл. 6) средней силы между уровнем БАПНА-амидазной активности и уровнем ретикулоцитов в общем анализе крови ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ), а также ЩФ ( $r = -0,4$ ;  $p < 0,05$ ).

При проведении ROC-анализа между группой пациентов с хроническим гепатитом и контрольной группой (табл. 7) установлено, что при значении уровня БАПНА-амидазной активности выше 3,68 пкат с чувствительностью 65,62% [ДИ95%=46,8÷81,4] и специфичностью 96% [ДИ95%=79,6÷99,9] можно выставить заключение в пользу хронического гепатита (AUC =0,799 [ДИ95%=0,672÷0,893];  $p < 0,001$ ).

Шанс выявить повышение трипсиноподобной активности выше 3,68 пкат у пациентов с хроническим гепатитом составил 1,91; шанс обнаружить повышение активности у практически здоровых лиц – 0,042; отношение шансов (OR) составило 45,8 [ДИ95%=5,45÷385,3].

При проведении ROC-анализа между группой пациентов с циррозом печени и контрольной группой установлено (табл. 8), что при снижении трипсиноподобной активности сыворотки крови ниже 1,74 пкат с чувствительностью 58,9% [ДИ95%=46,8÷70,3] и специфичностью 88% [ДИ95%=68,8÷97,5] можно выставить заключение в пользу цирроза печени (AUC =0,694 [ДИ95%=0,592 ÷0,783];  $p < 0,001$ ).

Шанс выявить снижение трипсиноподобной активности ниже 1,74 пкат у пациентов с

Таблица 6 – Корреляции трипсиноподобной активности с клинико-лабораторными показателями пациентов с диффузными заболеваниями печени

Показатель	Коэффициент корреляции (r)
Пациенты с хроническими диффузными заболеваниями печени	
Эритроциты, *10 <sup>12</sup> /л	0,29
Ретикулоциты, %	-0,53
Палочкоядерные нейтрофилы, %	-0,25
Лимфоциты, *10 <sup>9</sup> /л	0,27
СОЭ, мм/ч	-0,43
Билирубин общий, мкмоль/л	-0,25
Билирубин непрямой, мкмоль/л	-0,27
ЩФ, Е/л	-0,54
Холестерин, ммоль/л	0,24
ПТИ	0,35
АЧТВ, сек	-0,41
ДНКЗа, U/мл	0,33
Класс тяжести по Чайлд-Пью	-0,42
Баллы по Чайлд-Пью	-0,44
МДА	0,34
Forns	-0,29
Портальная гипертензия	-0,52
Степень асцита	-0,37
Степень ВРВ	-0,22
Гепатомегалия	-0,3
Степень ПСЭ	-0,21
Пациенты с хроническим гепатитом	
Эритроциты, *10 <sup>12</sup> /л	0,41
СОЭ, мм/ч	-0,41
АСТ, Е/л	-0,41
ЩФ, Е/л	-0,76
ГГТП, Е/л	-0,55
Спленомегалия	-0,61
Пациенты с циррозом печени	
Ретикулоциты, %	-0,54
Белок общий, г/л	-0,29
ЩФ, Е/л	-0,4
ДНКЗа, U/мл	0,28

Примечание: достоверность отличий –  $p < 0,05$ .

Таблица 7 – Результаты ROC-анализа трипсиноподобной активности у пациентов с хроническим гепатитом при отсекающем значении выше 3,68 пкат

Показатель	Значение [ДИ95%]
AUC	0,799 [ДИ95%=0,672÷0,893]
Чувствительность	65,62% [ДИ95%=46,8÷81,4]
Специфичность	96% [ДИ95%=79,6÷99,9]
+LR	16,41 [ДИ95%=2,4÷113,8]
-LR	0,36 [ДИ95%=0,2÷0,6]
+PV	95,5 [ДИ95%=75,2÷99,3]
-PV	68,6 [ДИ95%=57,3÷78,0]
p	<0,001

Таблица 8 – Результаты ROC-анализа трипсиноподобной активности у пациентов с циррозом печени при отсекающем значении ниже 1,74 пкат

Показатель	Значение [ДИ95%]
AUC	0,694 [ДИ95%=0,592÷0,783]
Чувствительность	58,9% [ДИ95%=46,8÷70,3]
Специфичность	88% [ДИ95%=68,8÷97,5]
+LR	5,91 [ДИ95%=1,7÷14,4]
-LR	0,47 [ДИ95%=0,3÷0,6]
+PV	93,5 [ДИ95%=83,0÷97,7]
-PV	42,3 [ДИ95%=35,0÷50,0]
p	<0,001

Таблица 9 – Результаты ROC-анализа трипсиноподобной активности у пациентов с циррозом печени при отсекающем значении активности ниже 1,79 пкат

Показатель	Значение [ДИ95%]
AUC	0,824 [ДИ95%=0,737 ÷ 0,891]
Чувствительность	63,01% [ДИ95%=50,9÷74,0]
Специфичность	87,5% [ДИ95%=71,0÷96,5]
+LR	5,04 [ДИ95%=2,0÷12,8]
-LR	0,42 [ДИ95%=0,3÷0,6]
+PV	92,0 [ДИ95%=81,9÷96,7]
-PV	50,9 [ДИ95%=42,8÷59,0]
p	<0,001

циррозом печени составил 1,43; шанс обнаружить повышение активности у практически здоровых лиц – 0,14; отношение шансов (OR) составило 10,5 [ДИ95%=2,9÷38,3].

У пациентов с клинической картиной хронического диффузного заболевания печени при проведении дифференциальной диагностики между хроническим гепатитом и циррозом печени при уровне БАПНА-амидазной активности ниже 2,68 пкат с чувствительностью 78,08% [ДИ95%=66,9÷86,9] и специфичностью 78,12% [ДИ95%=60,0÷90,7] можно выставить заключение в пользу цирроза печени, при этом +LR=3,57 [ДИ95%=1,8÷6,9]. Шанс выявить снижение трипсиноподобной активности ниже 2,68 пкат у пациентов с циррозом печени составил 3,56; шанс обнаружить повышение активности у пациентов с хроническим гепатитом – 0,28; отношение шансов (OR) составило 12,7 [ДИ95%=4,66÷34,76].

Для повышения специфичности и положительного LR метода принято отсекающее значение ниже 1,79 пкат (табл. 9). При это значении с чувствительностью 63,01% [ДИ95%=50,9÷74,0] и специфичностью 87,5% [ДИ95%=71,0÷96,5] можно выставить заключение в пользу цирроза печени (AUC=0,824 [ДИ95%=0,737÷0,891]; p<0,001).

Шанс выявить снижение трипсиноподобной активности ниже 1,79 пкат у пациентов с циррозом печени составил 1,7; шанс обнаружить повышение активности у пациентов с хроническим гепатитом – 0,14; отношение шансов (OR) составило 11,9 [ДИ95%=3,8÷37,7].

При отсекающем значении ниже 1,79 пкат увеличивается специфичность, отношение правдоподобия и отношение шансов метода, что позволяет снизить количество ложноположительных диагнозов цирроз печени. Однако при этом отсекающем значении снижается чувствительность метода.

#### **Дезоксирибонуклеазная активность**

В ходе исследования было установлено, что сыворотка крови практически здоровых лиц не обладает дезоксирибонуклеазной (ДНКазной) активностью. В то же время уровень активности сыворотки крови пациентов с хроническим гепатитом составил 12,53 [0÷25,18] У/мл, что с высокой степенью достоверности выше (p<0,001), чем у пациентов с циррозом печени (0 [0÷0,035] У/мл) и практически здоровых лиц (табл. 3, рис. 3). При этом дезоксирибонуклеазная активность сыворотки крови пациентов с циррозом печени достоверно выше, чем в контрольной группе (p<0,001).

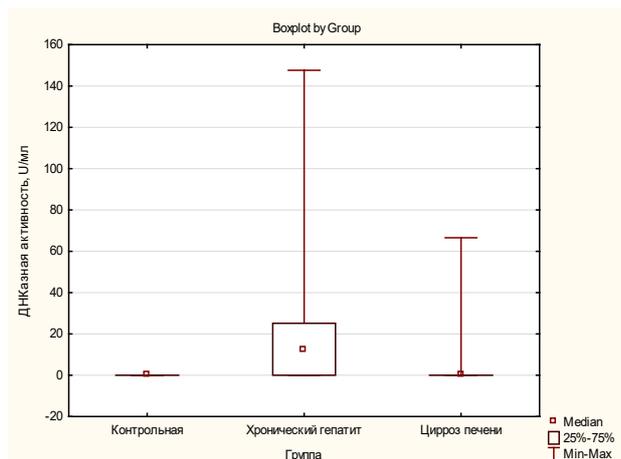


Рисунок 3 – Уровень дезоксирибонуклеазной активности сыворотки крови у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени.

У пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени выявлены корреляции (табл. 10) средней силы между уровнем дезоксирибонуклеазной активности и коэффициентом де Ритиса ( $r=-0,4$ ;  $p<0,05$ ), активностью ЩФ ( $r=-0,4$ ;  $p<0,05$ ) и уровнем натрия ( $r=0,53$ ;  $p<0,05$ ) в сыворотке крови, а также баллами по Чайлд-Пью ( $r=-0,4$ ;  $p<0,05$ ), наличием портальной гипертензии ( $r=-0,52$ ;  $p<0,05$ ). У пациентов с циррозом печени выявлены корреляции ДНКазной активности с активностью ЩФ ( $r=-0,44$ ;  $p<0,05$ ) и уровнем натрия ( $r=0,6$ ;  $p<0,05$ ) в сыворотке крови.

При выявлении цитолитического синдрома у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени и проведении дифференциальной диагностики между хроническим

Таблица 10 – Корреляции дезоксирибонуклеазной активности с клинико-лабораторными показателями пациентов с диффузными заболеваниями печени

Показатель	Коэффициент корреляции (r)
Пациенты с хроническими диффузными заболеваниями печени	
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	0,25
Палочкоядерные нейтрофилы, %	-0,23
СОЭ, мм/ч	-0,3
Билирубин общий, мкмоль/л	-0,26
Билирубин прямой, мкмоль/л	-0,28
Коэффициент де Ритиса	-0,22
ЩФ, Е/л	-0,4
Натрий, ммоль/л	0,53
ГГТП, Е/л	-0,24
ПТИ	0,31
АЧТВ, сек	-0,31
БАПНА, пкат	0,33
Эластазная активность, пкат	0,2
Класс тяжести по Чайлд-Пью	-0,31
Баллы по Чайлд-Пью	-0,4
МДА	0,24
Forns	-0,24
Портальная гипертензия	-0,52
Степень асцита	-0,24
Степень ВРВ	-0,24
Степень ПСЭ	-0,24
Пациенты с циррозом печени	
Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$	-0,31
Мочевина, ммоль/л	0,27
ЩФ, Е/л	-0,44
Натрий, ммоль/л	0,60
БАПНА, пкат	0,28
Эластаза, пкат	-0,34
Гиалуронидаза, титр	0,31
Спленомегалия	0,25

Примечание: достоверность отличий –  $p<0,05$ .

гепатитом и циррозом печени при отсекающем значении уровня активности дезоксирибонуклеаз  $>0,194$  U/мл с чувствительностью 72,73% [ДИ95%=54,5÷86,7] и специфичностью 77,78% [ДИ95%=66,4÷86,7]; (+)LR=3,27 [ДИ95%=1,9÷5,6]; (-) LR=0,35 [ДИ95%=0,3÷0,7]; (+)PV=60,0 [ДИ95%=48,1÷70,8]; (-)PV=86,2 [ДИ95%=77,9÷91,7] можно сделать заключение в пользу хронического гепатита (AUC=0,770 [ДИ95%=0,677÷0,846],  $p<0,001$ ). Шанс выявить повышение уровня активности дезоксирибонуклеаз выше 0,194 U/мл у пациентов с хроническим гепатитом составляет 2,667; у пациентов с циррозом печени – 0,262; отношение шансов (OR) – 10,167 [ДИ95%=3,958÷26,115]. Отношение шансов при отсутствии хронического гепатита и повышении уровня активности дезоксирибонуклеаз – 0,098.

Для повышения специфичности, отношения правдоподобия (+LR) и отношения шансов (OR) метода принято отсекающее значение  $>11,93$  U/мл (табл. 11). При значении уровня активности дезоксирибонуклеаз  $>11,93$  U/мл с чувствительностью 54,55% [ДИ95%=36,4÷71,9] и специфичностью 90,28% [ДИ95%=81,0÷96,0]; (+)LR=5,61 [ДИ95%=2,6÷12,1]; (-)LR=0,50 [ДИ95%=0,3÷0,7]; (+)PV=72,0 [ДИ95%=54,4÷84,7]; (-)PV=81,2 [ДИ95%=74,7÷86,4] можно сделать заключение в пользу хронического гепатита (AUC=0,770 [ДИ95%=0,677÷0,846],  $p<0,001$ ). Шанс выявить повышение уровня активности дезоксирибонуклеаз выше 11,93 U/мл у пациентов с хроническим гепатитом составляет 1,2; у пациентов с циррозом печени – 0,1; отношение шансов (OR) – 12,0 [ДИ95%=4,259÷33,814]. Отношение шансов при отсутствии хронического гепатита и повышении уровня активности дезоксирибонуклеаз – 0,083. Таким образом, при уровне активности

дезоксирибонуклеаз выше 11,93 U/мл снижается вероятность диагностической ошибки (постановки ложноположительного заключения: цирроз печени).

### Эластазная активность

При изучении эластазной активности сыворотки крови было установлено (табл. 3, рис. 4), что уровень активности в контрольной группе (0,17 [0,12÷0,25] пкат) с высокой степенью достоверности ниже, чем у пациентов с хроническим гепатитом (1,22 [0,65÷3,34] пкат,  $p<0,001$ ) и циррозом печени (1,16 [0,82÷2,48],  $p<0,001$ ). Достоверных отличий между группами хронического гепатита и цирроза печени выявлено не было.

У пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени выявлены корреляции (табл. 12) эластазной активности с содержанием сегментоядерных нейтрофильных клеток в общем анализе крови ( $r=-0,33$ ;  $p<0,05$ ) и активностью гиалуронидазы ( $r=0,65$ ;  $p<0,05$ ). У пациентов с хроническим гепатитом уровень активности

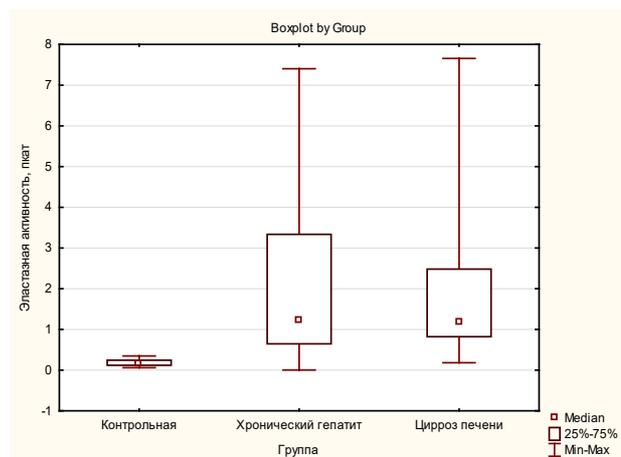


Рисунок 4 – Уровень эластазной активности сыворотки крови у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени.

Таблица 11 – Результаты ROC-анализа дезоксирибонуклеазной активности у пациентов с циррозом печени при отсекающем значении выше 11,93 U/мл

Показатель	Значение [ДИ95%]
AUC	0,770 [ДИ95%= 0,677 ÷ 0,846]
Чувствительность	54,55% [ДИ95%36,4÷71,9]
Специфичность	90,28% [ДИ95%=81,0÷96,0]
+LR	5,61 [ДИ95%=2,6÷12,1]
-LR	0,50[ДИ95%=0,3÷0,7]
+PV	72,0 [ДИ95%=54,4÷84,7]
-PV	81,2 [ДИ95%=74,7÷86,4]
p	$<0,001$

Таблица 12 – Корреляции эластазной активности с клинико-лабораторными показателями пациентов с диффузными заболеваниями печени

Показатель	Коэффициент корреляции (r)
Пациенты с хроническими диффузными заболеваниями печени	
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	0,23
Сегментоядерные нейтрофилы, %	0,33
Лимфоциты, %	-0,24
Моноциты, %	-0,27
Гиалуронидаза, титр	0,65
Пациенты с хроническим гепатитом	
ЩФ, Е/л	-0,4
Пациенты с циррозом печени	
Сегментоядерные нейтрофилы, %	0,4
Моноциты, %	-0,32
Степень ВРВ пищевода	0,30
ДНКазы, У/мл	-0,34
Гиалуронидаза, титр	-0,34

Примечание: достоверность отличий –  $p < 0,05$ .

нейтрофильной эластазы коррелировал с активностью ЩФ сыворотки крови ( $r = -0,4$ ;  $p < 0,05$ ). У пациентов с циррозом печени выявлены слабые корреляции эластазной активности с содержанием сегментоядерных нейтрофильных клеток ( $r = 0,4$ ;  $p < 0,05$ ), моноцитов ( $r = -0,32$ ;  $p < 0,05$ ) в общем анализе крови, а также степенью варикозно-го расширения вен пищевода ( $r = 0,3$ ;  $p < 0,05$ ).

При проведении ROC-анализа между пациентами с хроническими диффузными заболеваниями печени и контрольной группой было установлено, что при уровне эластазной активности выше 0,35 кпат (табл. 13) с чувствительностью 92,0% [ДИ95%=84,8÷96,5] и специфичностью 100% [ДИ95%=91,8÷100] можно выставить заключение в пользу наличия хронического диффузного заболевания печени (AUC = 0,976 [ДИ95%=0,935÷0,994];  $p < 0,001$ ). Шанс выявить повышение уровня активности нейтрофильной эластазы выше 0,35 кпат у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями пе-

чени составляет 11,5; у практически здоровых лиц – 0,024; отношение шансов (OR) – 483,0 [ДИ95%=58,5÷3986,7]. Отношение шансов при отсутствии хронического диффузного заболевания печени и повышении уровня активности эластазы – 0,002.

Определение эластазной активности обладает высокой чувствительностью и специфичностью при диагностике хронических диффузных заболеваний печени. Однако при этом данный метод не позволяет провести дифференциальную диагностику между хроническим гепатитом и циррозом печени. В связи с этим эластазная активность может быть использована как один из дополнительных неспецифических диагностических маркеров заболеваний печени.

У пациентов с хроническими заболеваниями печени наблюдаются корреляции между исследуемыми активностями. Так, имеются зависимости между уровнями гиалуронидазной и эластазной ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,05$ ), трипсиноподобной

Таблица 13 – Результаты ROC-анализа эластазной активности у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени

Показатель	Значение [ДИ95%]
AUC	0,976 [ДИ95%=0,935 ÷ 0,994]
Чувствительность	92,0% [ДИ95%=84,8 ÷ 96,5]
Специфичность	100% [ДИ95%=91,8 ÷ 100]
-LR	0,08 [ДИ95%=0,04 ÷ 0,2]
+PV	100
-PV	84,3 [ДИ95%=73,4 ÷ 91,3]
p	<0,001

и дезоксирибонуклеазной ( $r=0,33$ ;  $p<0,05$ ), дезоксирибонуклеазной и эластазной ( $r=0,2$ ;  $p<0,05$ ) активностями. В группе цирроза печени имеются корреляции между гиалуронидазной и эластазной ( $r=0,34$ ;  $p<0,05$ ), трипсиноподобной и дезоксирибонуклеазной ( $r=0,28$ ;  $p<0,05$ ), дезоксирибонуклеазной и эластазной ( $r=-0,34$ ;  $p<0,05$ ), а также дезоксирибонуклеазной и гиалуронидазной ( $r=0,31$ ;  $p<0,05$ ) активностями сыворотки крови.

Таким образом, у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени наблюдаются изменения гиалуронидазной, трипсиноподобной, эластазной и дезоксирибонуклеазной активностей сыворотки крови по сравнению с практически здоровыми лицами. Изменения трипсиноподобной и эластазной активностей отражают вовлечение факторов неспецифической резистентности организма в патогенез хронических диффузных заболеваний печени. Снижение активности трипсиноподобных соединений у пациентов с циррозом печени является проявлением печеночно-клеточной недостаточности. Гиалуронидазная и дезоксирибонуклеазная активности указывают на процесс фиброгенеза и цитолиза. Установленные корреляции изучаемых активностей подтверждают это.

Гиалуронидазная и эластазная активности сыворотки крови значительно повышаются как у пациентов с хроническим гепатитом, так и у пациентов с циррозом печени, при этом достоверно не различаясь в двух группах. Данные активности, обладая высокой чувствительностью и специфичностью (88% и 100% соответственно для гиалуронидазной активности, 92% и 100% соответственно для эластазной активности), могут быть использованы в качестве маркеров наличия диффузного заболевания печени. Однако, отсутствие различий между хроническим гепатитом и циррозом печени не позволяет использовать данные виды ферментативных активностей для дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Трипсиноподобная и дезоксирибонуклеазная активности сыворотки крови обладают достоверными отличиями в исследуемых группах как по сравнению с практически здоровыми лицами, так и при сравнении между группами. Чувствительность и специфичность трипсиноподобной активности при дифференциальной диагностике хронического гепатита и цирроза печени составили (в зависимости от отсекающего значения) от 63% до 78% и от 78% до 87,5% соответственно. Для ДНКазной активности эти показатели со-

ставили от 54,5% до 72,7% и от 77,8% до 90,2% соответственно. Таким образом, данные показатели обладают достаточно высокими чувствительностью и специфичностью, сопоставимыми с другими неинвазивными маркерами фиброза и цирроза печени, такими как APRI (53,6% и 69,7% соответственно), Forns (76,8% и 75% соответственно), Fib4 (60,98% и 81,82% соответственно) и МДА (86,76% и 69,23% соответственно).

## Заключение

1. Установлены значимые изменения ферментативных активностей сыворотки крови у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени по сравнению с практически здоровыми лицами: при хроническом гепатите и циррозе печени класса тяжести А, В и С по Чайлд-Пью наблюдаются достоверно повышенные уровни гиалуронидазной (в среднем в 4 раза), эластазной (в среднем в 7 раз) и дезоксирибонуклеазной сывороточных активностей. Уровень трипсиноподобной активности сыворотки крови достоверно повышен у пациентов с хроническим гепатитом (в среднем в 2 раза), в то время как у пациентов с циррозом печени наблюдаются сниженные уровни активности (в среднем в 1,5 раза).

2. Разработаны методы диагностики хронических диффузных заболеваний печени по изменению уровней ферментативных активностей сыворотки крови и показателей системы иммунитета. Наличие хронического диффузного заболевания печени может быть подтверждено с высоким отношением шансов по сравнению с практически здоровыми лицами при наличии соответствующей клинической картины и повышении следующих сывороточных активностей выше определенного уровня: гиалуронидазной, отношение шансов составило 34,05; и эластазной – 483,0, а также высоком уровне альфа-1-дефензина – 15,9. Разработаны методы дифференциальной диагностики между хроническим гепатитом и циррозом печени при соответствующем уровне дезоксирибонуклеазной и трипсиноподобной активностей сыворотки крови с отношением шансов 12,0 и 11,9 соответственно.

3. Разработанные методы дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени обладают чувствительностью и специфичностью (78,1% и 78,1% соответственно для трипсиноподобной; 72,7% и 77,8% соответственно для дезоксирибонуклеазной активности

сыворотки крови), превышающими аналогичные показатели индекса де Ритиса (75,8% и 59,26% соответственно) и сопоставимыми с APRI (53,6% и 69,7% соответственно), Forns (76,8% и 75% соответственно), Fib4 (60,98% и 81,82% соответственно) и МДА (86,76% и 69,23% соответственно).

*Исследование выполнено при поддержке Белорусского Республиканского Фонда фундаментальных исследований.*

*The study was supported by the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research.*

## Литература

1. Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения : клинический протокол : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 21 авг. 2016 г., № 90 / М-во здравоохранения Респ. Беларусь // Гепатология и гастроэнтерология. – 2017. – Т. 1, № 1. – С. 99–117.
2. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis / Z. H. Lin [et al.] // Hepatology. – 2011 Mar. – Vol. 53, N 3. – P. 726–736.
3. AST-platelet ratio index, Forns index and FIB-4 in the prediction of significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / F. Guzelbulut [et al.] // Turk. J. Gastroenterol. – 2011 Jun. – Vol. 22, N 3. – P. 279–285.
4. Paczek, L. Trypsin, elastase, plasmin and MMP-9 activity in the serum during the human ageing process / L. Paczek,

- W. Michalska, I. Bartłomiejczyk // Age. Ageing. – 2008 May. – Vol. 37, N 3. – P. 318–323.
5. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid / V. Leroy [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2004 Feb. – Vol. 99, N 2. – P. 271–279.
  6. Определение ферментативной (гиалуронидазной и дезоксирибонуклеазной) активности деполимеризующего действия при аутоиммунной и инфекционной патологии : инструкция по применению / И. И. Генералов [и др.] ; М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Витебский гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т. – Витебск, 2007. – 11 с.
  7. Определение БАПНА-амидазной активности микроорганизмов, сывороток крови и иммуноглобулинов класса G [Электронный ресурс] : инструкция по применению № 6-0101, утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 17 мая 2002 г. / В. К. Окулич [и др.] // Современные методы оказания медицинской помощи (диагностики, лечения и медицинской профилактики заболеваний, медицинской реабилитации пациентов, протезирования) : науч. полнотекстовая база данных. – Минск, 2019. – Режим доступа: <http://med.by/methods/book.php?book=261>. – Дата доступа: 19.08.2019.
  8. Определение активности эластазы в биологических жидкостях / В. К. Окулич [и др.] // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 67-й науч. сес. сотр. ун-та, Витебск, 2–3 февр. 2012 г. – Витебск, 2012. – С. 100–101.
  9. Метод определения активности дезоксирибонуклеаз сыворотки крови : инструкция по применению № 002-0119, утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 6 марта 2019 г. / Г. И. Юпатов [и др.]. – Витебск, 2019. – 8 с.

*Поступила 27.03.2019 г.*

*Принята в печать 25.07.2019 г.*

## References

1. M-vo zdravookhraneniia Rosp Belarus'. Diagnosis and treatment of patients with digestive diseases: klinicheskii protokol: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Rosp Belarus' 21 avg 2016 g № 90. Gepatologiiia i gastroenterologiiia. 2017;1(1):99-117. (In Russ.)
2. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. Hepatology. 2011 Mar;53(3):726-36. doi: 10.1002/hep.24105
3. Güzelbulut F, Çetinkaya ZA, Sezıklı M, Yaşar B, Ozkara S, Övünç AO. AST-platelet ratio index, Forns index and FIB-4 in the prediction of significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Turk J Gastroenterol. 2011 Jun;22(3):279-85. F. doi: 10.4318/tjg.2011.0213
4. Paczek L, Michalska W, Bartłomiejczyk I. Trypsin, elastase, plasmin and MMP-9 activity in the serum during the human ageing process. Age Ageing. 2008 May;37(3):318-23. doi: 10.1093/ageing/afn039
5. Leroy V, Monier F, Bottari S, Trocme C, Sturm N, Hilleret MN, et al. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum

- markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. Am J Gastroenterol. 2004 Feb;99(2):271-9.
6. Generalov II, Litvyakov AM, Kunder EV, Moiseeva AM; M-vo zdravookhraneniia Rosp Belarus', Vitebskii gos ordena Druzhby narodov med un-t. Determination of the enzymatic (hyaluronidase and deoxyribonuclease) activity of depolymerizing action in autoimmune and infectious pathologies: instruktssiia po primeneniiu. Vitebsk, RB; 2007. 11 p. (In Russ.)
  7. Okulich VK, Kosinets AN, Sen'kovich SA, Konopel'ko EA. Determination of DAPNA amidase activity of microorganisms, blood serum and class G immunoglobulins [Elektronnyi resurs]: instruktssiia po primeneniiu № 6-0101, utv M-vom zdravookhraneniia Rosp Belarus'17 maia 2002 g. V: Sovremennye metody okazaniia meditsinskoi pomoshchi (diagnostiki, lecheniia i meditsinskoi profilaktiki zabolevanii, meditsinskoi rehabilitatsii patsientov, protezirovaniia): nauch polnotekstovoiia baza dannyykh. Minsk, RB; 2019. Rezhim dostupa: <http://med.by/methods/book.php?book=261>. Data dostupa: 19.08.2019. (In Russ.)
  8. Okulich VK, Kornilov AV, Savkina YuG, Sen'kovich SA. Determination of elastase activity in biological fluids. V: Dostizheniia fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i

- farmatsii: materialy 67-i nauch ses sotr un-ta, Vitebsk 2–3 fevr 2012 g. Vitebsk, RB; 2012. P. 100-1. (In Russ.)
9. Yupatov GI, Okulich VK, Sen'kovich SA, Prishchepenko VA. Method for determining the activity of serum

deoxyribonucleases: instruktsiia po primeneniui № 002-0119, utv M-vom zdravookhraneniia Resp Belarus' 6 marta 2019 g. Vitebsk, RB; 2019. 8 p. (In Russ.)

Submitted 27.03.2019

Accepted 25.07.2019

**Сведения об авторах:**

Прищепенко В.А. – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

**Information about authors:**

*Pryshchepenko V.A. – postgraduate of the Chair of Internal Diseases Propedeutics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней. E-mail: prslava92@gmail.com – Прищепенко Вячеслав Александрович.

**Correspondence address:** *Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of of Internal Diseases Propedeutics. E-mail: prslava92@gmail.com – Viachaslau A. Pryshchepenko.*