

НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА ТЕМПА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Щёкотов В.В.¹, Булатова И.А.¹, Щёктова А.П.¹, Насибуллина Н.И.¹, Падучева С.В.¹

¹ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия (614090, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26), psmalf@ru

Цель исследования: оценить диагностические характеристики неинвазивных лабораторных тестов для определения темпа прогрессирования фиброза печени (ФП) на модели больных хроническим гепатитом С (ХГС). **Материал и методы.** Обследовано 110 больных ХГС. В сыворотке крови оценивали уровень гиалуроновой кислоты (ГК), альфа-фетопротеина (АФП) и глюкозы, определяли скорость развития фиброза (ФП). **Результаты.** У больных ХГС с быстрой прогрессией ФП в сравнении с низким темпом прогрессирования заболевания регистрировались более высокие уровни ГК ($p < 0,001$) и АФП ($p = 0,03$), а также низкие концентрации глюкозы в крови ($p = 0,002$). Установлена корреляционная связь темпа прогрессии фиброза с ГК ($r = 0,6$; $p < 0,001$), АФП ($r = 0,49$; $p = 0,001$) и глюкозой ($r = -0,65$; $p < 0,001$). Для возможности индивидуального использования значимых предикторов прогрессирования ФП, были построены графики ROC-кривых, определены пороговые значения и диагностические характеристики для параметров ГК, АФП и глюкозы. **Заключение.** Высокий темп прогрессирования ФП на модели больных ХГС диагностируется при концентрации ГК в крови более 40,4 нг/мл, уровне АФП более 2,14 МЕ/мл и значении глюкозы менее 4,1 ммоль/л при чувствительности 94,4-100% и специфичности 78,1-96%.

Ключевые слова: фиброз печени, гиалуроновая кислота, альфа-фетопротеин, глюкоза.

NONINVASIVE EVALUATION OF PROGRESS OF LIVER FIBROSIS

Shchekotov V.V.¹, Bulatova I.A.¹, Shchekotova A.P.¹, Nasibullina N.I.¹, Paducheva S.V.¹

¹SBEI HPE Perm State University of Medicine named after ac. E. Wagner, Health Ministry of Russian, Russia, Perm, (614090, Perm, Petropavlovskaya street, 26), psmalf@ru

The aim: To evaluate the characteristics of non-invasive diagnostic laboratory tests to determine the rate of progression of liver fibrosis (LF) on the model of patients with chronic hepatitis C (CHC). **Material and methods.** The study involved 110 patients with CHC. The serum levels of hyaluronic acid were evaluated (HA), alpha-fetoprotein (AFP) and the glucose, determined by the rate of development of LF. **Results.** CHC patients with fast progression LF versus low rate of disease progression detected higher levels of HA ($p < 0.001$) and AFP ($p = 0.03$) and low levels of blood glucose ($p = 0.002$). A strong correlation between the rate of progression of fibrosis with HA ($r = 0,6$; $p < 0.001$), AFP ($r = 0,49$; $p = 0.001$) and glucose ($r = -0,65$; $p < 0.001$). To be able to use individual significant predictors of progression of LF, were constructed ROC-curves are defined thresholds and diagnostic characteristics for the parameters of the HA, AFP and glucose. **Conclusion.** The high rate of progression of LF model of HCV patients are diagnosed at a concentration of HA in the blood of more than 40.4 ng / mL, AFP level more than 2.14 IU / ml glucose values less than 4.1 mmol / L with a sensitivity 94,4-100% 78,1-96% and specificity.

Keywords: liver fibrosis, hyaluronic acid, alpha-fetoprotein, glucose.

Установлено, что морфологической основой и универсальным механизмом развития и прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени независимо от этиологического фактора является фиброз [7, 9, 11]. На современном этапе развития гепатологии приоритетные позиции занимают те ее разделы, которые изучают патогенетические механизмы формирования фиброза печени (ФП) и пути предотвращения прогрессии фиброза в цирроз печени [4].

Темпы прогрессирования заболевания зависят от нескольких групп факторов. Из факторов, ассоциированных с этиологическими особенностями, наиболее изученными являются: генотип вируса, репликативная активность, коинфицирование (микст-гепатиты,

ВИЧ), длительность воздействия этиологического фактора, злоупотребление алкоголем (более 50 г в день), прием наркотиков. К предикторам ФП, ассоциированными с увеличением скорости развития ФП и определяющими индивидуальный прогноз пациента, относят факторы, связанные с организмом пациента — мужской пол, пожилой возраст, генетические факторы, ожирение, сахарный диабет, инсулинрезистентность, синдром перегрузки железом, сопутствующая сердечная недостаточность [4, 5, 6, 10].

В литературе встречаются сведения об ассоциации скорости развития фиброза с повышением концентрации гиалуроновой кислоты, аланинаминотрансферазы, гипербилирубинемией, гипоальбуминемией, тромбоцитопенией и содержанием альфа-фетопротеина [1, 3, 8]. Соответственно, предикторами активного фиброгенеза будут являться не только факторы, стимулирующие рост соединительной ткани, но и причины, усугубляющие механизмы этого многокомпонентного процесса [4, 6, 9, 11].

Сегодня широко изучаются возможности неинвазивной оценки и мониторинга фиброза в печени. Однако, остаются дискуссионными вопросы о факторах, определяющих темпы прогрессирования фиброза и формирование цирроза печени. Недостаточно изучена диагностическая ценность неинвазивных показателей характера течения заболеваний печени при невозможности проведения пункционной биопсии.

Цель исследования – оценить диагностические характеристики неинвазивных лабораторных тестов для определения темпа прогрессирования фиброза печени на модели больных хроническим гепатитом С (ХГС).

Материал и методы исследования. Было обследовано 110 пациентов с ХГС в фазе реактивации средним возрастом $38,89 \pm 11,31$ лет, из них 54 мужчин и 56 женщин. Диагноз ХГС устанавливали на основании комплекса данных клинико-лабораторного и инструментального обследования. Плотность печени и стадию фиброза определяли методом ультразвуковой эластографии (УЗЭ) на аппарате Fibroskan 502, «Echosens», Франция.

В сыворотке крови обследуемых лиц методом иммуноферментного анализа на фотометре «Stat-Fax 2100», (США) исследовали концентрацию прямого маркера фиброза гиалуроновой кислоты (ГК) с помощью набора «BCM Diagnostics» (США). В качестве теста регенерации гепатоцитов оценивали уровень альфа-фетопротеина (АФП) иммунохемилюминисцентным методом с помощью набора "AFP" (Siemens) на анализаторе «Immulite-1000» (Германия). В качестве теста, характеризующего функцию печени по поддержанию гликемии, исследовали уровень глюкозы в сыворотке крови на биохимическом анализаторе «Architect c4000» (Abbott Laboratories, США) с применением одноименного набора (Abbott Clinical CHEMISTRY, США).

У всех пациентов с определенной длительностью инфекции и стадией фиброза по результатам УЗЭ печени, была рассчитана скорость развития фиброза (СРФ) как соотношение фиброза (в баллах) к длительности заболевания (в годах) [10]. Данный показатель является количественным отражением темпов прогрессирования ХГС. Этот метод определения скорости развития ХГС позволил нам выделить быстрый (до 10 лет) и медленный (более 10 лет) темпы прогрессирования фиброза при гепатите в цирроз печени.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft). Для описания полученных количественных признаков данные представляли в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), а также в виде медианы и 25 и 75 перцентиля ($Me (25; 75)$). Статистическая значимость различий определялась по критерию Манна-Уитни. Количественная оценка линейной связи между двумя независимыми величинами проводилась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Значимость различий между выборками и взаимосвязей показателей считалось достоверной при значении для $p < 0,05$. Для расчета пороговых значений и диагностической эффективности показателей, имеющих предикторную ценность проводился ROC-анализ и расчет отношения шансов (QR). ROC-кривая отображает графически зависимость количества правильно верифицированных истинно положительных результатов от количества отрицательных и позволяет оценить эффективность тестов [2]. Оценку графических моделей проводили по экспертной шкале значений площади под ROC-кривой (Area Under Curve), интервалы которой в пределах 0,9 – 1,0 характеризуют качество модели как отличное, интервалы 0,8 – 0,9 соответствуют очень хорошему качеству модели, пределы 0,7 – 0,8 – хорошему качеству, интервалы 0,6 – 0,7 – среднему, пределы 0,5 – 0,6 – неудовлетворительному. Оценка адекватности прогноза проводилась по четырехпольной таблице с расчетом показателей чувствительности, специфичности, воспроизводимости и соответствия [2]. Прогноз считался хорошим при чувствительности и специфичности $\geq 90\%$, воспроизводимости $\geq 75\%$, соответствия $\geq 90\%$, удовлетворительным – при чувствительности $\geq 80\%$, специфичности $\geq 75\%$, воспроизводимости $\geq 50\%$, соответствия $\geq 75\%$.

Результаты исследования и их обсуждение

В нашем исследовании СРФ у больных ХГС в среднем составила $0,19 \pm 0,18$ балла/год. В зависимости от темпа прогрессии ФП пациенты были условно разделены на две группы. В первую группу вошли 67 больных с медленной СРФ ($< 0,19$ балла/год), а во вторую группу были включены 43 лица с высокой СРФ ($> 0,19$ балла/год). СРФ в группе с медленным темпом прогрессирования заболевания составила в среднем $0,02 \pm 0,02$ балла/год, в группе быстрым темпом прогрессирования фиброза – $0,45 \pm 0,34$ балла/год ($p < 0,001$). В группе

больных с быстрым темпом прогрессии фиброза регистрировались достоверно большие значения плотности печени по данным УЗЭ ($p < 0,001$).

В рамках данного исследования была установлена сильная корреляционная связь темпа прогрессии фиброза с тремя лабораторными параметрами сыворотки крови: ГК ($r=0,6$; $p < 0,001$), АФП ($r=0,49$; $p=0,001$) и глюкозой ($r=-0,65$; $p < 0,001$), которые были рассмотрены нами в качестве предикторов прогрессирования ФП на модели больных ХГС. У больных ХГС с быстрой прогрессией ФП в сравнении с низким темпом прогрессирования заболевания регистрировались значимо более высокие уровни ГК (52,3 (34; 78,6) нг/мл и 22,3 (17; 30,9) нг/мл соответственно ($p < 0,001$) и АФП (2,4 (1,9; 3,1) Ме/мл и 1,8 (1,3; 2,6) Ме/мл соответственно ($p=0,04$), а также достоверно низкие концентрации глюкозы в сыворотке крови (3,1 (2,5; 4,1) ммоль/л и 5,1 (4,6; 5,9) ммоль/л (elastography $p = 0,002$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что прогрессирование процессов фиброза при ХГС сопровождается активацией механизмов регенерации и гипогликемией, что согласуется с результатами, полученными в других исследованиях [1, 3, 8]. Следовательно, при прогрессировании ФП изменяются различные функциональные печеночные тесты, что объясняет включение непрямых маркеров фиброза в фибропанели.

Для возможности индивидуального использования значимых предикторов прогрессирования ФП, нами были построены графики ROC-кривых для параметров ГК, АФП и глюкозы. Площадь ROC-кривой ГК для прогнозирования темпа прогрессирования ФП составила $AUC 0,95 \pm 0,02$ (доверительный интервал 0,88-0,98), $p < 0,001$ (рис. 1). Индекс Юдена для данного показателя равнялся 0,84. Пороговое значение ГК для дифференциации медленной и высокой СРФ составило 40,4 нг/мл при чувствительности и специфичности 97,1 и 87% соответственно.

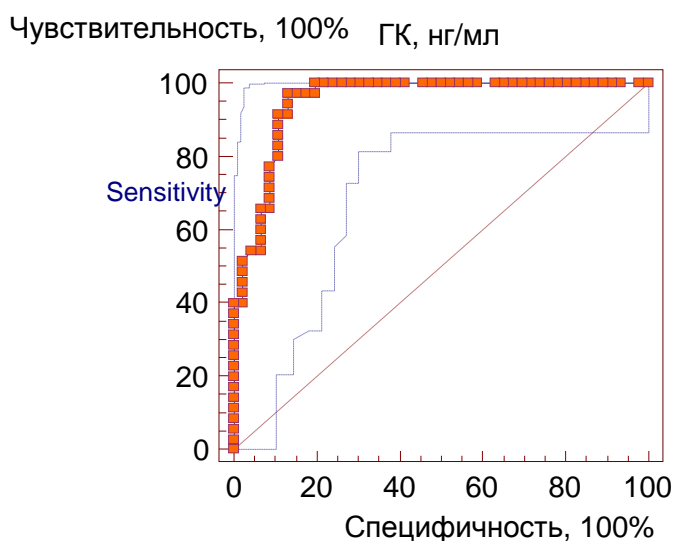


Рис. 1. ROC кривая гиалуроновой кислоты

Площадь ROC-кривой АФП для прогнозирования темпа прогрессирования ФП составила $AUC\ 0,95\pm 0,02$ (доверительный интервал $0,88-0,98$), $p<0,001$ (рис. 2). Индекс Юдена для данного показателя равнялся $0,84$. Пороговое значение АФП для дифференциации медленной и высокой СРФ составило $2,14\ \text{МЕ/мл}$ при чувствительности и специфичности $94,4$ и $78,1\%$ соответственно.

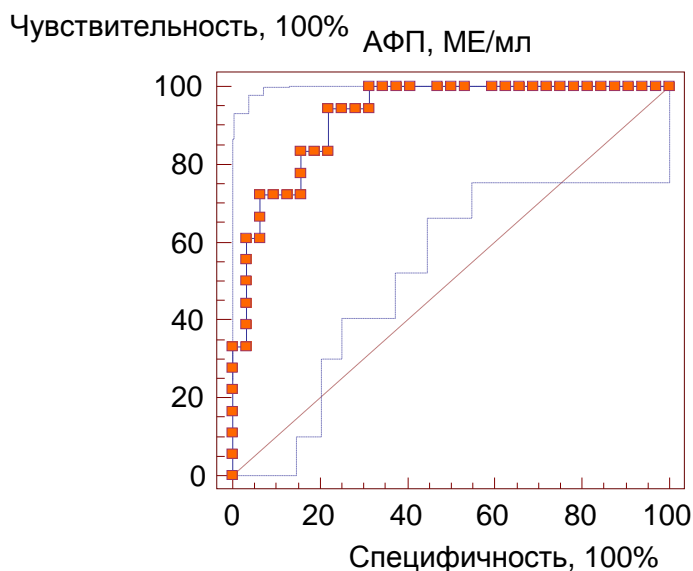


Рис. 2. ROC кривая альфа-фетопротейна

Площадь ROC-кривой глюкозы для прогнозирования темпа прогрессирования ФП составила $AUC\ 0,99\pm 0,01$ (доверительный интервал $0,89-1,00$), $p<0,001$ (рис. 3). Индекс Юдена для данного показателя равнялся $0,96$. Пороговое значение глюкозы для дифференциации медленной и высокой СРФ составило $4,1\ \text{ммоль/л}$ при чувствительности и специфичности 100 и 96% соответственно.

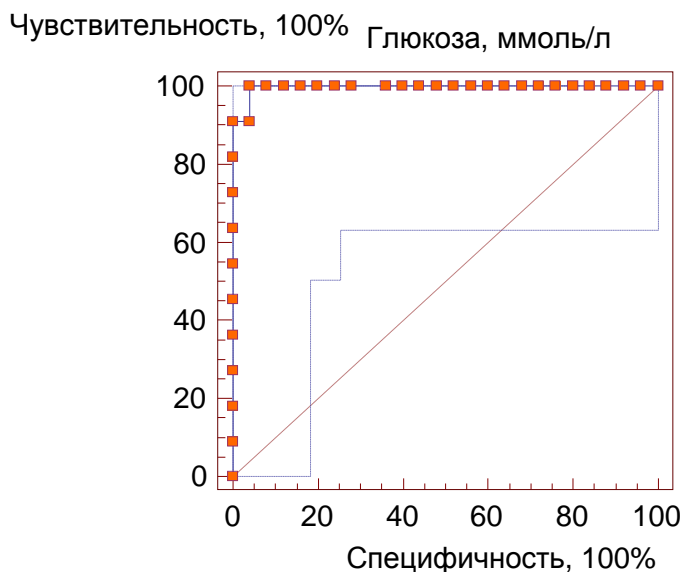


Рис. 3. ROC кривая глюкозы

Таким образом, медленный темп прогрессии ФП при ХГС диагностируется при концентрации ГК в крови менее или равном 40,4 нг/мл, уровне АФП менее или равном 2,14 МЕ/мл и значении глюкозы более или равном 4,1 ммоль/л. Высокий темп прогрессирования фиброза верифицируется при концентрации ГК в крови более 40,4 нг/мл, уровне АФП более 2,14 МЕ/мл и значении глюкозы менее 4,1 ммоль/л.

Выводы:

1. Прогрессирование процессов фиброза при ХГС сопровождается активацией механизмов регенерации и гипогликемией.
2. Ассоциация повышенных сывороточных уровней ГК, АФП и низких концентраций глюкозы с быстрой СРФ позволяет рекомендовать их в качестве дополнительных критериев оценки темпа прогрессии фиброза печени.
3. Высокий темп прогрессирования фиброза печени на модели больных ХГС диагностируется при концентрации ГК в крови более 40,4 нг/мл, уровне АФП более 2,14 МЕ/мл и значении глюкозы менее 4,1 ммоль/л.

Список литературы

1. Белавина И.А., Дуданова О.П.. Роль альфа-фетопротеина в комплексной диагностике прогрессирующего течения хронических гепатитов В и С. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. - № 3. – С. 57-62.
2. Власов В. В. Эффективность диагностических исследований / В. В. Власов. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
3. Гусев, Д. А. Хронический гепатит С : течение, прогноз и лечение больных в военно-медицинских учреждениях : Автореф. дис. докт. мед. наук. - Москва, 2006. - 47 с.
4. Ивашкин В.Т. Фиброз печени / В.Т. Ивашкин, Ч.С. Павлов. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2011.- 168 с.
5. Краснова Л.И., Никольская М.В. Встречаемость и выраженность фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом в зависимости от возраста и длительности заболевания // Сборник тезисов XIX Российского конгресса «Гепатология сегодня». - 2014. – С. 26.
6. Мехтиев С.Н., Степаненко В.В., Зиновьева Е.Н., Мехтиева О.А. Современные представления о фиброзе печени и методах его коррекции // Фарматека. - 2014. - № 6. - С. 80-87.

7. Пинцани М. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу // Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии. – 2002. – № 5. – С. 4–10.
8. Halfon P., Bourliere M., Penaranda G., Deydier R., Renou C., Botta-Fridlund D., Tran A., Portal I., Allemand I., Rosenthal-Allieri A., Ouzan D. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus // *Comp. Hepatology.*- 2005. - Vol. 4. - P. 6–13.
9. Pinzani M., Rombouts K., Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management // *J. Hepatol.* - 2005. – Vol. 42. - P.22-36.
10. Poynard T., Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C // *Lancet.* – 1997. - Vol. 349. – P. 825-32.
11. Wynn A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis // *J. Pathol.* - 2008. – Vol. 214. - P.199-210.