

ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С, РОЛЬ НЕПРЯМЫХ МАРКЕРОВ ФИБРОЗА

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

Определение выраженности фиброза печени необходимо для определения тактики ведения пациентов с хроническим гепатитом С. Для неинвазивной диагностики фиброза используются непрямые маркеры фиброза: уровень тромбоцитов, АСТ, АЛТ и их сочетания. На основе изучения данных обследования 110 пациентов выделены значения не прямых маркеров фиброза, позволяющие разграничить минимальный и выраженный фиброз, а также цирроз печени. Использование не прямых маркеров фиброза печени позволит избежать биопсии печени у 84,5% пациентов с ХГС.

Ключевые слова: хронический гепатит С, фиброз печени, не прямые маркеры фиброза

Введение

Известно, что прогрессирование хронического гепатита С (ХГС) приводит к циррозу печени (ЦП). Переход одной стадии в другую – вопрос времени. Своевременная диагностика этих состояний – залог выработки оптимальной тактики ведения больного, профилактики осложнений [1, 2].

В настоящее время установлено, что фиброз печени является обратимым процессом [3, 4]. Активно разрабатываются принципы антифибротической терапии. К ним относится устранение действия причинного фактора (например, противовирусная терапия), уменьшение воспаления в ткани печени, антиоксидантная защита мембран клеток печени, торможение активации звездчатых клеток печени и уменьшение их профиброгенного потенциала [3, 4]. Поэтому оценка выраженности фиброза печени при ХГС необходима для оценки стадии заболевания и прогноза, определения показаний к лечению, выбора оптимальной схемы терапии и контроля ее эффективности.

«Золотым стандартом» в диагностике фиброза остается биопсия печени. Однако биопсия печени как метод оценки фиброза имеет серьезные ограничения. Это, во-первых, нерепрезентативность биоптата (обычно это 1/500 000 часть ткани органа), который при наличии диффузного пора-

жения может иметь разные значения стадии фиброза. К субъективным причинам различий в стадиях фиброза в одном и том же биоптате относят квалификацию морфолога. Вместе с тем, биопсия может более или менее точно определить активность воспалительного процесса и стадию фиброза [1, 2, 5]. Динамическое наблюдение за фиброзом с помощью биопсии затруднено ввиду описанных ограничений и инвазивности самого метода, т.к. существует риск развития осложнений (у 0,3% пациентов возникают тяжелые осложнения, летальность после выполнения процедуры достигает 0,1%) [1, 2, 6]. Все это сделало необходимым поиск надежных неинвазивных методов диагностики фиброза как при первичном обследовании, скрининге больных, так и при последующем мониторинге [1, 2, 5, 6].

Неинвазивные методы оценки фиброза, к которым относится УЗИ, радиоизотопное сканирование, компьютерная томография, имеют вспомогательное значение в диагностике фиброза печени. При ЦП, напротив, они применяются достаточно широко и служат в основном для выявления признаков портальной гипертензии [2, 5]. Непрямая ультразвуковая эластография печени (УЭП) при помощи аппарата FibroScan (EchoSens, Франция) стала доступна клиническому использованию в странах Евро-

союза в 2002 году. К настоящему времени выполнено значительное количество работ, оценивающих клиническую эффективность данного метода [1, 2, 7, 8]. Косвенная инструментальная оценка выраженности фиброза посредством измерения эластичности печени с помощью аппарата «Фибро-Скан» основана на генерации низкочастотных колебаний, передающихся на ткани печени. Скорость распространения упругих волн определяется эластичностью печеночной ткани. Анализ гистологического исследования биоптатов печени у больных хроническим гепатитом С показал, что они коррелируют со стадией выраженности фиброза печени по данным УЭП [1, 7]. Простота выполнения, хорошая воспроизводимость результатов, относительная дешевизна, значительный объем исследуемой ткани органа (1/500 общего объема), возможность использования метода в амбулаторных условиях делают этот метод перспективным для дальнейшего клинического использования. Эластография печени позволяет значительно сократить количество пациентов с ХГС, которым требуется проведение биопсии печени с целью определения показаний к противовирусной терапии [1, 6, 7, 8].

К новым методам оценки фиброза печени относится также определение сывороточных маркеров фиброза, увеличение содержания которых позволяет косвенно судить о процессах фиброгенеза и фибринолиза [2, 3, 4, 5, 8]. Сывороточные маркеры фиброза включают медиаторы фиброгенеза и компоненты экстрацеллюлярного матрикса (коллаген I, III, IV типов, гиалуроновая кислота, ламинин и его фрагменты, металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ, цитокины и др.). Существенным недостатком этих методов на сегодняшний день служит низкая специфичность к процессам фиброгенеза в печени, так как эти показатели могут отражать аналогичный процесс любой другой локализации (фиброз легких, поджелудочной железы и т. д.) [3, 8].

Для оценки содержания фиброзной ткани в печени были предложены доступ-

ные в клинической практике показатели (количество тромбоцитов, уровни АСТ, АЛТ) и их различные соотношения (АСТ/АЛТ – коэффициент де Ритиса, АСТ/количество тромбоцитов – APRI и др.) [9, 10, 11, 12]. Их называют непрямыми, или суррогатными маркерами фиброза [6, 9, 12]. Несмотря на их простоту, они обладают достаточной чувствительностью и специфичностью [9, 10, 11]. Для прогноза выраженного фиброза (фиброз 2 – фиброз 4 по шкале METAVIR) используют ROC анализ с расчетом площади под кривой (ППК). Так, по данным E.G. Giannini et al., выраженному фиброзу соответствовали: отношение АСТ/АЛТ $\geq 0,66-1,0$ и тромбоциты $< 150-163 \times 10^9/\text{л}$ [6, 10, 11]. Совпадение этих двух признаков было у 69% пациентов с ХГС, при их расхождении рекомендуется выполнять биопсию печени [11]. С.-Т. Wai и соавт. [12] предложили использовать индекс АСТ/тромбоциты (ИАТ), с помощью которого можно правильно классифицировать стадию фиброза печени, не прибегая к биопсии, примерно у половины пациентов с ХГС [6]. Выраженному фиброзу соответствуют значения ИАТ более 1,5 [10]. По мнению С. Lackner и соавт., с помощью не прямых маркеров фиброза можно установить наличие выраженного фиброза у 25% пациентов, а у 80% можно исключить диагноз цирроза печени [10].

В настоящее время в Республике Беларусь не применяется эластография печени, недоступно также и определение сывороточных маркеров фиброза, в то время как показатели АСТ, АЛТ, тромбоциты определяются в любой клинической лаборатории.

Цель: оценить диагностическое значение не прямых маркеров фиброза печени (АСТ, АЛТ, тромбоциты и их соотношения) у больных ХГС.

Материал и методы исследования

Было обследовано 110 пациентов с ХГС (68 мужчин и 42 женщины в возрасте $36,2 \pm 2,3$ лет) за период с 2001 по 2010 гг. на базе отделения хронических вирусных гепатитов Гомельской областной инфекцион-

ной клинической больницы. У 71 пациента была выполнена биопсия печени с оценкой степени выраженности фиброза (по гистологическому индексу стадии хронизации Серова В.В. и Севергиной Л.О.). Отсутствие фиброза расценивалось как фиброз 0 (Ф0), минимальный фиброз (Ф1), умеренный фиброз (Ф2), выраженный фиброз (Ф3), цирроз печени (Ф4). Также дополнительно в исследуемую группу включены 39 пациентов (22 мужчины и 17 женщин) с достоверно клинически верифицированным циррозом печени (Ф4) классов В и С по Чайлд-Пью. У пациентов исследуемой группы (92 человека) определяли количество тромбоцитов (Тр) и показатели биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ). Поскольку уровни ферментов определялись в различных единицах, был введен показатель «верхняя граница нормы» (ВГН) для значений АЛТ и АСТ. Рассчитывались индексы АСТ/АЛТ (ВГН АСТ / ВГН АЛТ) и индекс АСТ/Тр (ИАТ), который рассчитывался по формуле: $ИАТ = (АСТ / ВГН АСТ) \times 100 / Тр$ [12].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета Statistica v.6.1 с использованием непараметрических статистических критериев. Использован модуль ROC анализа программы MedCalc v.9.6.2.

Результаты исследования

Всего у пациентов исследуемой группы выявлены следующие стадии фиброза: Ф0 – 24 чел. (21,8%), Ф1 – 23 чел. (20,9%), Ф2 – 12 чел. (10,9%), Ф3 – 9 чел. (8,2%) и Ф4 – 42 чел. (38,2%). Проведена оценка уровней тромбоцитов, биохимических показателей и

индексов у пациентов в зависимости от стадии фиброза печени. Данные в виде: медиана (Ме) и интерквартильный размах (25%-75%) представлены в таблице 1.

С нарастанием стадии фиброза снижался уровень тромбоцитов, повышались уровни АСТ, индексы АСТ/АЛТ и ИАТ. Уровни АЛТ не различались в зависимости от стадии фиброза. Проведен корреляционный анализ по Спирмену. Не было выявлено корреляционной связи между стадией фиброза и уровнями АЛТ ($r_s=0,116$; $p=0,23$). Для остальных показателей отмечена высоко значимая ($p<0,0001$) корреляционная связь со стадией фиброза: ИАТ ($r_s=0,84$), АСТ ($r_s=0,76$), АСТ/АЛТ ($r_s=0,71$), тромбоциты ($r_s=-0,73$).

Пациенты были разделены на 2 группы: 1) минимальный фиброз Ф0-Ф1 (47 чел.) и 2) выраженный фиброз Ф2-Ф4 (63 чел.). Сравнивались уровни тромбоцитов и данные биохимических показателей у пациентов этих двух групп с помощью теста Манна-Уитни, результаты представлены в виде: медиана (Ме) и интерквартильный размах (25%-75%) (таблица 2).

Учитывая, что показатели тромбоцитов, АСТ, индексов АСТ/АЛТ и ИАТ значительно отличались в представленных группах ($p<0,001$), было решено оценить их значимость для прогноза выраженного фиброза (Ф2-Ф4) и цирроза (Ф4). С помощью ROC-анализа оценивалось прогностическое значение данных показателей на основе

Таблица 1 – Уровни тромбоцитов (Тр), биохимических показателей и индексов у пациентов в зависимости от стадии фиброза печени

Показатели	Стадия фиброза печени				
	Ф0, n=24	Ф1, n=23	Ф2, n=12	Ф3, n=9	Ф4, n=42
Тр, $\times 10^9/л$	297 (215-326)	283 (225-301)	205 (162-285)	151 (127-233)	92 (67-117)
АЛТ / ВГН АЛТ	1,65 (1,10-2,92)	1,26 (0,93-1,47)	1,53 (0,96-2,28)	1,44 (1,21-2,30)	1,60 (1,29-2,57)
АСТ / ВГН АСТ	0,61 (0,45-0,75)	0,74 (0,50-0,92)	1,09 (0,90-1,60)	1,88 (1,40-2,50)	2,58 (1,52-3,87)
АСТ / АЛТ	0,40 (0,29-0,54)	0,59 (0,46-0,92)	0,65 (0,58-1,04)	1,0 (0,76-1,32)	1,33 (1,12-1,90)
ИАТ	0,21 (0,19-0,35)	0,26 (0,22-0,40)	0,58 (0,41-0,72)	0,93 (0,60-1,81)	3,17 (1,92-4,72)

Таблица 2 – Сравнение уровней тромбоцитов, биохимических показателей и индексов у пациентов в зависимости от выраженности фиброза печени

Показатели	1 группа (Ф0-Ф1), n=47	2 группа (Ф2-Ф4), n=63	p
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	286 (218–310)	106 (76–180)	<0,001
АЛТ / ВГН АЛТ	1,34 (0,94–2,06)	1,57 (1,21–2,57)	0,126
АСТ / ВГН АСТ	0,69 (0,49–0,80)	2,04 (1,34–3,34)	<0,001
АСТ / АЛТ	0,49 (0,34–0,68)	1,25 (0,77–1,81)	<0,001
ИАТ	0,24 (0,19–0,37)	2,00 (0,74–3,90)	<0,001

Таблица 3 – Прогностическое значение основных показателей для определения выраженного фиброза (Ф2-Ф4) у больных ХГС

Показатель	ППК	95% ДИ	точка разделения	Чв, %	Сп, %
ИАТ	0,959	0,904–0,988	> 0,533	85,7	95,7
АСТ / ВГН АСТ	0,922	0,855–0,964	> 1	85,7	83,0
Тр., $\times 10^9/\text{л}$	0,880	0,804–0,934	< 180	76,2	91,5
АСТ/АЛТ	0,858	0,778–0,917	> 1	61,9	89,4

сравнения площадей под характеристической кривой (ППК). Оценивались площадь под кривой, 95% доверительный интервал (ДИ) оценки площади, находилась точка разделения, оценивалась чувствительность (Чв) и специфичность (Сп) данного параметра при использовании найденной точки разделения. Показатели расположены в порядке убывания ППК (таблица 3).

Таким образом, все показатели могут использоваться для оценки фиброза печени, наиболее значимым тестом оказался ИАТ. Значения этого показателя более 0,533 характерны для выраженного фиброза. Если ИАТ принимает значения более 0,731, то фиброз 2-4 определяется с чувствительностью 76,2%, и специфичностью 100% (данные в таблице не представлены).

С помощью ROC-анализа определялось количество лабораторных критериев, достаточных для диагностики выраженного фиброза (Ф2-Ф4) у пациентов с ХГС (таблица 4).

Мы считаем, что при наличии 2, 3 или 4 лабораторных критериев можно с высокой долей вероятности (чувствительность 90,5%, специфич-

ность 93,6%) утверждать о наличии у пациента выраженного фиброза. Наиболее прогностически значимыми оказались показатели ИАТ и АСТ, поэтому мы, используя подход E.G. Giannini и соавт. [11], считаем возможным при совпадении результатов этих тестов сделать заключение о наличии или отсутствии выраженного фиброза, при их расхождении следует применять биопсию печени. Так, в нашем исследовании оба теста были отрицательны у 42, положительны – у 51 пациента, т.е. у 84,5% пациентов биопсия может быть заменена определением непрямым маркерам фиброза.

Оценивалось прогностическое значение лабораторных показателей для определения цирроза печени (Ф4) на фоне ХГС (таблица 5).

Для диагностики цирроза печени наиболее значим показатель ИАТ >0,974, затем уровень тромбоцитов $\leq 126 \times 10^9/\text{л}$, АСТ/ВГН АСТ >1,5; отношение АСТ/АЛТ >1,21 оказалось менее информативным.

Таблица 4 – Количество лабораторных критериев выраженного фиброза, их чувствительность и специфичность

Количество критериев	Чв, 95% ДИ, %	Сп, 95% ДИ, %
1	95,2 (86,7–99,0)	66,0 (50,7–79,1)
2	90,5 (80,4–96,4)	93,6 (82,4–98,6)
3	76,2 (63,8–86,0)	97,9 (88,7–99,6)
4	49,2 (36,4–62,1)	100,0 (92,4–100)

Таблица 5 – Прогностическое значение лабораторных показателей для определения цирроза печени на фоне ХГС

Показатель	ППК	95% ДИ	точка разделения	Чв, %	Сп, %
ИАТ	0,955	0,898–0,985	> 0,974	90,5	94,1
Тр., $\times 10^9/\text{л}$	0,925	0,859–0,967	< 126	78,6	97,1
АСТ / ВГН АСТ	0,906	0,836–0,953	> 1,5	81,0	83,8
АСТ/АЛТ	0,863	0,784–0,921	> 1,21	59,5	83,8

Если ИАТ принимает значения более 2,00, то цирроз определяется с чувствительностью 69,1% и специфичностью 97,1% (данные в таблице не представлены).

Полученные данные согласуются с данными литературы и позволяют рекомендовать использование не прямых маркеров фиброза в практике инфекционистов, гастроэнтерологов и врачей других специальностей.

Выводы

1. С возрастанием фиброза печени снижается количество тромбоцитов в периферической крови, нарастает ИАТ, АСТ, отношение АСТ/АЛТ. Уровни АЛТ не различаются в зависимости от стадии фиброза.

2. Наибольшее диагностическое значение для оценки выраженного фиброза печени (Ф2-Ф4) имеют (в порядке убывания значимости): ИАТ ($>0,533$), АСТ (больше верхней границы нормы), тромбоциты ($<180 \times 10^9/\text{л}$), АСТ/АЛТ (больше 1). Наличие 2-х и более из этих критериев с высокой долей вероятности (чувствительность 90,5%, специфичность 93,6%) свидетельствует в пользу выраженного фиброза. Использование не прямых маркеров фиброза печени (ИАТ, АСТ) позволит избежать биопсии печени у 84,5% пациентов с ХГС.

3. Для оценки наличия цирроза печени наиболее информативен ИАТ $>0,974$, уровень тромбоцитов $\leq 126 \times 10^9/\text{л}$, менее значимы АСТ/ВГН АСТ $>1,5$ и отношение АСТ/АЛТ $>1,21$. Это может использоваться в комплексной диагностике цирроза печени.

Библиографический список

1. Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза при диффузных заболеваниях печени / И.Ю. Пирогова [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. – 2009. – №4. – С.48-54.

2. Морозов, С.В. Современные методы неинвазивной оценки выраженности

фиброза печени / С.В. Морозов, В.А. Исаков, Б.С. Каганов // Инфекционные болезни. – 2009. – Т.7, №4. – С.44-49.

3. Новые данные о диагностике и течении фиброза печени / С.Ф. Галимова [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. – 2001. – №4. – С.22-28.

4. Пинцани, М. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу / М. Пинцани // Рос. журн. гастроэнтерол. – 2002. – №5. – С. 4-9.

5. Afdhal, N.H. Evaluation of liver fibrosis: a concise review // N.H. Afdhal, D. Nunes / Am. J. Gastroenterol. – 2004. – V. 99. – P.1160-1174.

6. Stauber, R.E. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C / R.E. Stauber, C. Lackner // World J. Gastroenterol. – 2007. – V. 13, N32. – P. 4287-4294

7. Первый российский опыт неинвазивной диагностики фиброза печени с помощью аппарата «ФиброСкан» / В.Т. Ивашкин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. – 2006. – №6. – С.65-69.

8. Павлов, Ч.С. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени / Ч.С. Павлов, Д.В. Глушенков, В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол. – 2008. – №4. – С.43-52.

9. Evaluating the accuracy and increasing the reliable diagnosis rate of blood tests for liver fibrosis in chronic hepatitis C / P. Cale [et al.] // Liver Int. – 2008. – V. 10. – P. 1352-1362.

10. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C / C. Lackner [et al.] // Hepatology. – 2005. – V. 41. – P. 1376-1382.

11. A simple approach to noninvasively identifying significant fibrosis in chronic hepatitis C patients in clinical practice / E.G. Giannini [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – V. 40, N 6. – P.521-527.

12. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / C.-T. Wai [et al.] // Hepatology. – 2003. – V. 38. – P. 518-526.

V.M. Mitsura

ASSESSMENT OF LIVER FIBROSIS EXTENT IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C, ROLE OF INDIRECT MARKERS OF LIVER FIBROSIS

The assessment of liver fibrosis extent is essential to determine the correct management of patients with chronic hepatitis C. For non-invasive diagnostics of fibrosis the indirect markers of liver fibrosis are used: platelet count, AST, ALT and their combinations. On the basis of 110 of patients' investigation the early, advanced fibrosis and liver cirrhosis were defined with the use of indirect markers. The application of indirect markers of liver fibrosis allows avoiding of liver biopsy in 84,5% of patients with chronic hepatitis C.

Key words: *chronic hepatitis C, liver fibrosis, indirect markers of liver fibrosis*

Поступила 18.02.11