

ДІАГНОСТИЧНА РОЛЬ НЕІНВАЗИВНИХ МАРКЕРІВ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С

Л.В. Мороз, І.Ю. Бондарук

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна.

Зв'язок з авторами: Мороз Лариса Василівна, проф., д. мед. н., завідувач кафедри інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; тел.: +380965363123; e-mail:larisa652002@yahoo.com.

В статті представлені результати обстеження хворих на хронічний вірусний гепатит С, а саме визначення вмісту гіалуронової кислоти в сироватці крові, рівня АЛТ та АСТ, а також співвідношення АЛТ та АСТ (коефіцієнт де Рітиса). Проведена клініко-демографічна характеристика хворих на хронічний вірусний гепатит С залежно від вмісту гіалуронової кислоти у сироватці крові за квартільним розподілом.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, фіброз, гіалуронова кислота, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, коефіцієнт де Рітиса.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НЕИНВАЗИВНЫХ МАРКЕРОВ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

Л.В. Мороз, И.Ю. Бондарук

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина

В статье представлены результаты обследования больных хроническим вирусным гепатитом С, а именно, определение содержания гиалуроновой кислоты в сыворотке крови, уровня АЛТ и АСТ, а также соотношение АЛТ и АСТ (коэффициент де Ритиса). Проведена клиничко-демографическая характеристика больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от содержания гиалуроновой кислоты в сыворотке крови по квартильному распределению.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, фиброз, гиалуроновая кислота, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, коэффициент де Ритиса.

DIAGNOSTIC VALUE OF NON-INVASIVE MARKERS OF LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

L. V. Moroz, I. Bondaruk

Vinnitsia National Pirogov Medical University. Vinnitsia, Ukraine

The article presents the survey results of patients with chronic viral hepatitis C, namely the determination of hyaluronic acid level in the blood serum, ALT and AST levels, and the ratio of ALT and AST (de Ritis ratio). Clinical and demographic characteristic of patients with chronic viral hepatitis C has been performed depending on hyaluronic acid level in the blood serum by quartile differentiation.

Key words: chronic viral hepatitis C, fibrosis, hyaluronic acid, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, de Ritis ratio.

Хронічний гепатит С (ХГС) залишається актуальною проблемою сьогодення завдяки високій летальності, перш за все, внаслідок ризику формування цирозу печінки (ЦП) та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [1]. За даними європейських дослідників щорічно від ХГС помирає більше 86 тисяч людей. Ще більш вражаючі цифри стосовно смертності від ЦП та ГЦК: 170 та 750 тисяч випадків, відповідно, переважна більшість HCV-етиології (WHO Global hepatitis report, 2017). В останні роки ВООЗ поставила амбітну мету щодо елімінації даного захворювання до 2030 року. Важливим стає достовірне визначення ступеня фіброзу печінки в якості основного механізму розвитку захворювання, моніторингу його прогресування та змін під впливом противірусної терапії. Існуючі, на даний час, інвазивні методи діагностики фіброзу печінки (пункційна біопсія) не мають широкого застосування, внаслідок можливості виникнення ускладнень, протипоказів та відсутності достатньої кількості ква-

ліфікованих фахівців в нашій країні [2]. Неінвазивні методи із залученням комбінацій прямих (колагени, колагенази та їх інгібітори, глікопротеїни та їх полісахариди, цитокіни) та непрямих (рівень аспартатамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ), відношення АСТ/АЛТ, рівень γ -глутамілтранспептидази (ГГТП), відношення ГГТП/АЛТ, вміст загального білірубину, аполіпопротеїн (А1, α 2-макроглобулін) маркерів дає можливість встановлювати тільки початкову стадію фіброзу та не застосовуються при його моніторингу під час та після противірусної терапії [3, 4]. Тому триває пошук неінвазивних маркерів, що можуть застосовуватися для моніторингу фіброзу протягом противірусної терапії ХГС. Одними з таких маркерів-кандидатів можуть бути гіалууронова кислота (ГК) (її деградація відбувається у синусоїдальних і ендотеліальних клітинах печінки за участю специфічних рецепторів) та відношення АСТ до АЛТ (коефіцієнт де Рітиса, dRk), що має тенденцію до

збільшення по мірі наростання стадії фіброзу. У здорових людей цей індекс становить 0,8. Коефіцієнт >1 набуває діагностичної значимості при неінвазивній діагностиці та вказує на ймовірність наявності цирозу печінки [5].

Мета дослідження: покращити діагностику фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С шляхом моніторингу його неінвазивних маркерів.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням знаходилось 66 хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу, що знаходилися на диспансерному нагляді та амбулаторному лікуванні у ДКК МГЦ МКЛ №1 м. Вінниці та у клінічному відділенні вірусних гепатитів при Інституті епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України.

Серед хворих було 30 чоловіків (45,5%) та 36 жінок (54,5%), середній вік яких становив $34,5 \pm 1,12$ років. Високе вірусне навантаження ($>600 \times 10^3$ IU/ml) було виявлено у 46 (69,7%) пацієнтів, а низьке ($\leq 600 \times 10^3$ IU/ml) у 20 (30,3%). Всім хворим була проведена фіброеластографія (FibroScan, на базі ВМКЦ ЦР, м.Вінниця; клініка еферентної терапії, м. Київ) з визначенням ступеня фіброзу за METAVIR. У 36,4% (24 особи) хворих не було виявлено ознак фіброзу печінки, або встановлений початковий фіброз F0 – F1, така ж кількість пацієнтів мала ступінь фіброзу F2. Хворих з прогресуючим фіброзом F3 було 18,2% (12 осіб). Ознаки циротичних змін в печінці були встановлені в 9% з усіх обстежених осіб, хворих на ХГС (6 осіб).

До складу контрольної групи увійшли здорові особи ($n=21$), репрезентативні за статтю та віком, зі ступенем фіброзу F0 за METAVIR, з нормальними показниками печінкових проб та відсутністю хвороб печінки в анамнезі.

Усім хворим на ХГС та особам групи контролю проводилося визначення рівня ГК у сироватці крові (в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова, імуноферментним методом (ELISA) з використанням набору «HyaluronicAcid» (Corgenix, Inc., США)).

Діапазон значень ГК розподілено на чотири інтервали, отримавши таким чином 25% кватиль (низький, LQ), 50% кватиль, та 75% кватиль (високий, HQ). Між LQ та HQ знаходилося 50% найбільш типових значень. Отже, до першого кватилу включені хворі ($n=16$; 24,2%), рівень ГК у сироватці крові яких становив $\approx 56,4$ нг/мл; до другого кватилу – хворі ($n=18$; 27,3%) з рівнем ГК у сироватці крові 56,5-70,0 нг/мл; третій кватиль становлять хворі ($n=15$, 22,7%) з рівнем ГК у сироватці крові 70,1-92,4 нг/мл; четвертий кватиль включає пацієнтів ($n=17$, 25,8%) з рівнем ГК у сироватці крові 92,5-112,3 нг/мл.

Паралельно до відповідного дослідження проводилося визначення рівня АЛТ та АСТ в сироватці крові за допомогою кінетичного методу (аналізатор та тест-система: Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія))

Хворі на ХГС отримували потрійну противірусну терапію (Пег-Інтерферон альфа-2а (180 мкг/тиждень) + Рибавірин (1000-1200 мг/добу)

+ Софосбувір (400 мг/добу)), згідно Державної програми терміном 12 тижнів протягом 2017-2018 років.

Статистична обробка результатів проводилася у системі для статистичного аналізу даних Statistica 10.0.288.8 Portable. Оцінка достовірності різниці між порівнюваними вибірковими результатами проводилася за критерієм Ст'юдента.

Результати та обговорення.

Згідно отриманих даних, наявні ознаки цитолітичного синдрому були виявлені у 86,4% обстежених (57 осіб) (рис.1). При цьому ізольоване підвищення рівня АЛТ спостерігалося у 25,8% (17 осіб), значно менше хворих мали лише підвищення рівня АСТ=3% (2 особи).

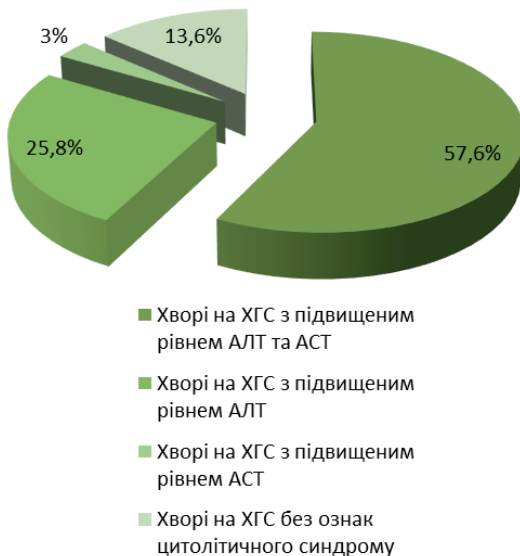


Рисунок 1. Розподіл хворих на ХГС за наявністю ознак цитолітичного синдрому.

Проведений нами аналіз співвідношення рівня АСТ/АЛТ (dRk) встановив поступове зростання даного показника у хворих на ХГС в міру збільшення

ступеня фіброзу печінки. Так, у хворих на ХГС зі ступенем фіброзу F0-F1 величина dRk була в 1,93 рази нижчою, ніж у здорових осіб (рис.2). В групі пацієнтів зі ступенем фіброзу F2 – F3 ця різниця зменшилась та складала 1,7.

У хворих зі ступенем фіброзу F4 величина dRk наближалася до норми ($1,02 \pm 0,19$) та була в 1,28 рази нижча в порівнянні зі здоровими.

В цілому величина dRk у хворих зі ступенем фіброзу F0-F1 була у 1,51 рази нижча, ніж у пацієнтів зі ступенем фіброзу F4 ($p < 0,05$).

Достовірної різниці між величиною dRk у хворих на ХГС зі ступенем фіброзу F0-F1 та F2, F3 не встановлено.

У результаті проведеного кореляційного аналізу вмісту ГК у сироватці крові хворих на ХГС та величиною dRk виявлено прямий кореляційний зв'язок ($r=0,96$; $p < 0,05$) між відповідними показниками.

При проведенні клініко-демографічної характеристики хворих на ХГС залежно від вмісту ГК у сироватці крові (ранжування із застосуванням кватилів) нами було встановлено достовірне збільшення середнього віку хворих, вміст ГК у сироватці крові яких був $>56,5$ нг/мл (другий, третій та четвертий кватилі по відношенню до першого) (табл.1). Так, середній вік хворих, вміст ГК у сироватці крові яких знаходився у діапазоні 56,5-70,0 нг/мл (другий кватиль), був у 1,3 рази вищим, ніж у хворих із вмістом ГК $<56,4$ нг/мл (перший кватиль). У хворих третього кватилью середній вік був вищим в 1,6 рази ($p < 0,05$). У хворих четвертого кватилью, вміст ГК у сироватці крові

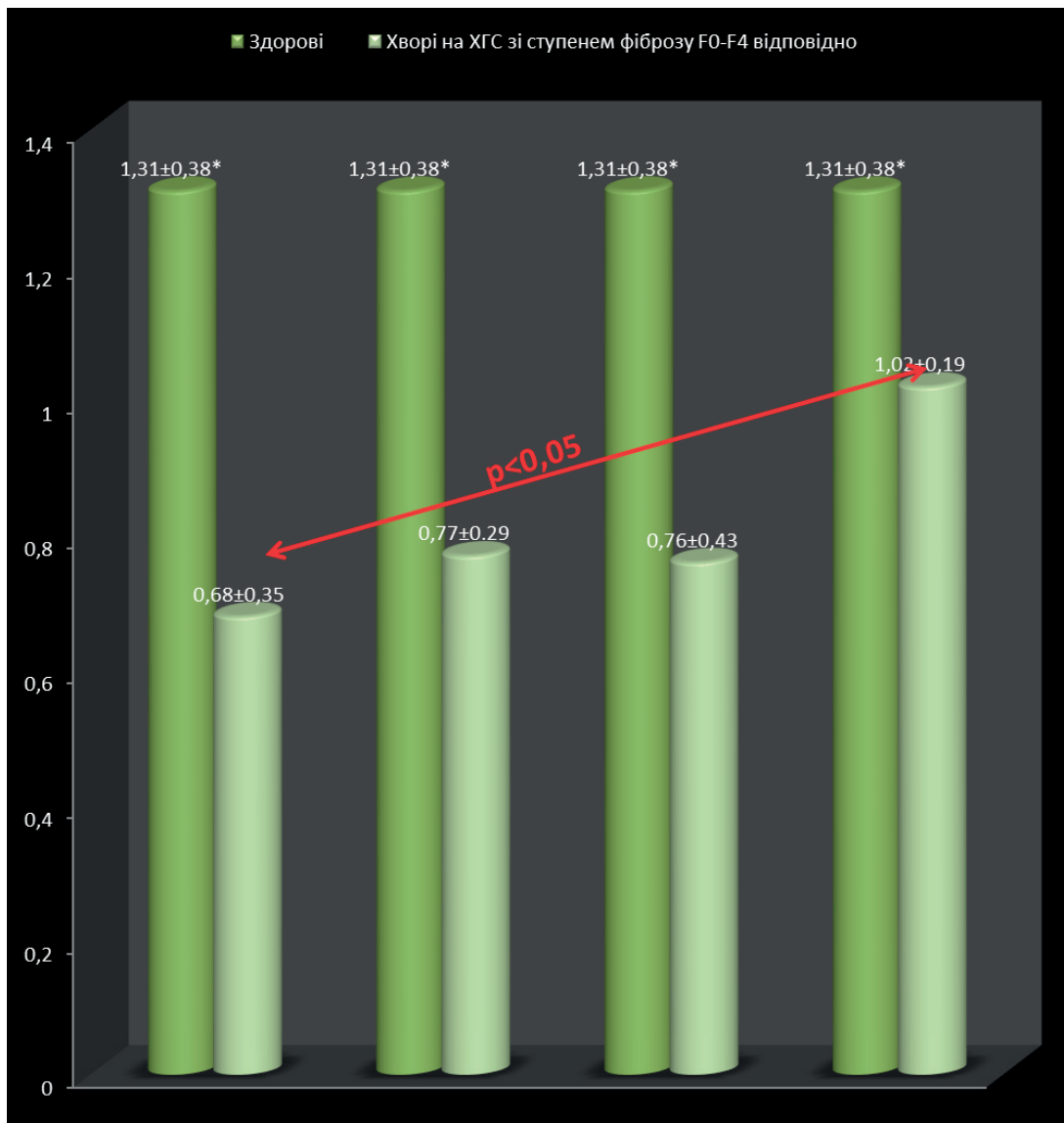


Рисунок 2. Рівень dRk у хворих на ХГС у відповідності до стадії фіброзу печінки.

Примітка: * - $p < 0,05$ між групами хворих на ХГС та здоровими.

яких був $>92,5$ нг/мл, середній вік був вищим в 2,2 рази.

Достовірної різниці між вмістом ГК у сироватці крові хворих на ХГС чоловіків та жінок не встановлено.

Максимальні значення АЛТ та АСТ в сироватці крові були зафіксо-

вані серед хворих третього квартилю (вміст ГК=70,1-92,4 нг/мл) та були в 1,58 рази вищими, ніж у хворих першого квартилю.

Нами спостерігалось поступове зростання величини dRk у хворих на ХГС з першого квартилю та її норма-

Таблиця 1.

**Клініко-демографічна характеристика хворих на ХГС,
залежно від вмісту ГК у сироватці крові за кватильним розподілом**

Показники		Розподіл хворих за вмістом ГК у сироватці крові (нг/мл)			
		≤56,4	56,5-70,0	70,1-92,4	>92,5
		1 кватиль (n=16)	2 кватиль (n=18)	3 кватиль (n=15)	4 кватиль (n=17)
Вік, роки	M±σ	22,5±9,7	24,8±10,2	35,2±11,8	48,4±11,6
Стать: жінки чоловіки	n(%)	7(43,8) 9(56,3)	10(55,6) 8(44,4)	9(60) 6(40)	10(58,8) 7(41,2)
Вірусне навантаження: >600×10 ³ IU/ml	n(%)	7(43,8)	11(61,1)	13(86,7) **	15(88,2) **
≤ 600×10 ³ IU/ml		9(56,2)	7(38,9)	2(13,3) **	2(11,8) **
АЛТ	Од/л	72,7±1,21	84,4±0,35	102,4±1,31*	63,3±0,25
АСТ	Од/л	49,58±1,45	65,1±0,63	78,3±1,12*	64,6±0,12
АСТ/АЛТ (dRk)		0,68±0,35	0,77±0,29	0,76±0,43	1,02±0,19***
Нон-респондери	n(%)	0	1(5,6)	1(6,7)	4(23,5) *

Примітка: *- p<0,05 між групами хворих третього та першого кватилію;

** p<0,01 між групами хворих першого та третього, четвертого кватилію,

***- p<0,05 між групами хворих четвертого та першого кватилію.

лізація у пацієнтів четвертого кватилію. При цьому в останній групі пацієнтів величина dRk була в рази більшою у порівнянні з пацієнтами, які входили до першого кватилію.

Нами було виявлено достовірне збільшення кількості хворих з високим вірусним навантаженням відповідно до зростання вмісту ГК у сироватці крові (p<0,01). У четвертому кватилі хворих на ХГС з високим вірусним навантаженням було 88,2%, що у 2 рази більше ніж у першому кватилі. Стосовно хворих з низьким вірусним навантаженням, нами отримані протилежні результати, таких у першому кватилі

було 56,2%, що у 5 разів більше в порівнянні з четвертим кватилем.

При проведенні оцінки успішності проведення потрійної ПВТ було встановлено збільшення кількості хворих на ХГС, у яких не досягалася стійка вірусологічна відповідь (СВВ), відповідно до зростання вмісту ГК у сироватці крові (p<0,01). Так, у четвертому кватилі (вміст ГК у сироватці крові >92,5 нг/мл) було 23,5% (4 особи) нон-респондерів, що в 4,2 рази перевищувало кількість хворих, які не відповіли на ПВТ, у другому кватилі (вміст ГК в сироватці крові = 56,5-70,0 нг/мл).

Висновки.

1. Ознаки цитолітичного синдрому виявлені у 86,4% хворих на ХГС. При цьому величина dRk була в 1,93 рази нижчою, ніж у здорових та достовірно зростала в міру збільшення ступеня фіброзу печінки

2. Встановлено прямий кореляційний зв'язок ($r=0,96$; $p<0,05$) між вмістом ГК у сироватці крові хворих на ХГС та значенням dRk.

3. Виявлено достовірне збільшення середнього віку хворих на ХГС з вмістом ГК у сироватці крові $>56,5$ нг/мл.

4. Виявлено достовірне збільшення кількості хворих з високим вірусним навантаженням відповідно до зростання значення ГК у сироватці крові ($p\leq 0,01$)

5. Спостерігалось збільшення кількості нон-респондерів у 4,2 рази серед хворих на ХГС з вмістом ГК у сироватці крові >70 нг/мл.

Література

1. Fontana, R. J. & Lok A. S. (2002). Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 36, 5 (1), 57–64. doi:10.1053/jhep.2002.36800.
3. Castéra, L., Vergniol, J., Foucher, J., Le Bail, B., Chanteloup, E., Haaser, M. ... De Lédinghen, V. (2005). Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 128 (2), 343–350. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.11.018>.
4. Rosenberg, W. M., Voelker, M., Thiel, R., Becka, M., Burt, A., Schuppan, D. ... Arthur M. J. (2004). Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*, 127 (6), 1704–1713. doi: 10.1371/journal.pone.0051906.
5. Hirata, M. & Akbar, S. M. & Horiike, N. & Onji, M. (2001). Noninvasive diagnosis of the degree of hepatic fibrosis using ultrasonography in patients with chronic liver disease due to hepatitis C virus. *Eur. J. Clin. Invest*, 31, 528–535. doi:10.1046/j.1365-2362.2001.00840.