ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(4)-03
УДК: 616-076;616.36-002.1;616-022;616-091.8;616-003.9

СТАТЕВО-ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ РІВНЯ ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С ПРИ РІЗНИХ СТУПЕНЯХ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ

Мороз Л.В., Бондарук І.Ю.
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: *i.bondaruchka@gmail.com*

Статтю отримано 3 серпня 2018 р.; прийнято до друку 7 вересня 2018 р.

Анотація. *Своєчасна діагностика ранніх стадій фіброзу при хронічному вірусному гепатиті С (ХГС) та можливість його контролю у хворих на цироз печінки залишається актуальним питанням сучасної медицини. Гіалуронова кислота (ГК) займає особливе місце серед прямих маркерів фіброзу печінки і більшою мірою пов'язана з фіброгенезом, а також є учасником фібринолізу, відображаючи ремоделювання позаклітинного матриксу. Метою нашого дослідження є уточнення діагностики фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С шляхом визначення статево-вікових особливостей рівня ГК в сироватці крові. Нами було обстежено 66 хворих на ХГС з 1 генотипом вірусу. Діагноз підтверджено результатами ПЦР (RNA HCV +). До складу контрольної групи увійшла 21 здорова особа. Пацієнти були розподілені за віковою і статевою ознакою. Усім пацієнтам та особам контрольної групи проведено ультразвукову ФЕГ на апараті FibroScan. Результати ФЕГ оцінені за шкалою METAVIR. Хворим на ХГС та особам контрольної групи проводили визначення рівня ГК у сироватці крові з використанням набору "Hyaluronic Acid" (Corgenix, Inc., США). Статистичну обробку результатів проводили у статистичному пакеті "STATISTICA 5.5" (ліцензійний №AXXR 910A374605FA). Для розробки моделі залежності рівня ГК від тривалості (етапу) потрійної ПВТ застосовано метод кореляційно-регресійного аналізу. Оцінку достовірності різниці між порівнюваними вибірковими результатами проводили за критерієм Ст'юдента. Встановлено, що рівень ГК у сироватці крові хворих на ХГС був вищим, ніж у групі здорових. Рівень ГК у сироватці крові хворих на ХГС молодшої вікової групи був нижчим, ніж в осіб старшої вікової групи. Проведений нами аналіз встановив, що рівень ГК у сироватці крові хворих на ХГС зростав відповідно збільшенню фібротичних змін у тканині печінки в обох вікових групах. Таким чином, спостерігалася тенденція до зростання рівня ГК у сироватці крові хворих на ХГС у порівнянні зі здоровими (у 2,61 рази в молодшій віковій групі та у 2,82 рази у старшій), а також відповідно збільшенню фібротичних змін у тканині печінки в обох вікових групах (у 2,03-4,26 рази в молодшій віковій групі та у 2,15-4,83 рази у старшій). Достовірної різниці між рівнем ГК у сироватці крові хворих на ХГС залежно від статі не встановлено.*

Ключові слова: *фіброз, хронічний вірусний гепатит С, гіалуронова кислота.*

Вступ

Формування фіброзу є одним із основних механізмів порушення архітектоніки тканини печінки при її дифузних захворюваннях, особливо при хронічному вірусному гепатиті С (ХГС). Верифікація стадій фіброзу відіграє важливу роль, як у диференційній діагностиці, так і у динамічному контролі за ефективністю лікування [1, 2].

Пункційна біопсія печінки, як "золотий стандарт" діагностики змін тканини печінки, внаслідок багатьох несприятливих чинників у останні роки використовується не так широко. На її місце все частіше приходять малоінвазивні (прямі та непрямі маркери фіброзу печінки) та неінвазивні методи діагностики. На підставі розрахунку співвідношень окремих непрямих маркерів або їх комбінацій розроблений ряд індексів та діагностичних панелей, таких як FibroTest, ActiTest, FibroMaxTest (FibroTest, ActiTest, NashTest, AshTest, SteatoTest), ELF [3].

Прямі маркери фіброзу печінки, серед котрих особливе місце займає гіалуронова кислота (ГК), характеризують метаболізм позаклітинного матриксу і також зміни в зірчастих клітинах, що домінують у профіброзних клітинах [4]. Однак, динаміка рівня ГК в сироватці крові при ХГС вивчена недостатньо.

Широкого застосування набули також неінвазивні методи діагностики фіброзу (динамічна еластографія), при яких еластичність печінки залежить від щільності тканини, і відповідно, від рівня фіброгенезу [5].

Досвід застосування сироваткових тестів оцінки фіброзу та ультразвукових досліджень свідчать про необхідність їх комбінування з метою досягнення вищої діагностичної точності, чутливості та специфічності.

Мета дослідження - уточнення діагностики фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С шляхом визначення статево-вікових особливостей рівня ГК в сироватці крові.

Матеріали та методи

Нами було обстежено 66 хворих на ХГС з1 генотипом вірусу. Серед них30 чоловіків (45,5%) та 36 жінок (54,5%), середній вік яких становив 34,5±1,12. Діагноз підтверджений результатами ПЛР (RNA HCV+). Пацієнти знаходилися на диспансерному спостереженні 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.

Усім пацієнтам та особам контрольної групи прове-

Таблиця 1. Рівень ГК у сироватці крові хворих на ХГС та здорових, розподілених за віковою ознакою (нг/мл).

Вік	Ступінь фіброзу			
	F0-F1	F2	F3	F4
22-35 років (хворі на ХГС)	44,25±1,41*	52,91±1,23*	64,35±0,42*	93,14±3,43*
22-35 років (здорові)	21,84±1,78**			
36-60 років (хворі на ХГС)	48,89±1,73*	57,12±1,13*	69,12±1,81*	109,98±4,01*
36-60 років (здорові)	22,79±1,52**			

Примітка: *- p<0,05 між віковими групами хворих на ХГС; **- p<0,001 між віковими групами хворих на ХГС та здоровими.

дено ультразвукову ФЕГ на апараті FibroScan (на базі ВМКЦ ЦР, м. Вінниця; клініка еферентної терапії, м. Київ) , що являє собою трансдуцер з робочою частотою 3,5 МГц, в основі якого технологія - vibration-controlled transient elastography. Вимірювання еластичності печінки проводилося між величинами 25 і 65 мм, за допомогою датчика M+Probe. Результати ФЕГ оцінені за шкалою METAVIR. За даними ФЕГ хворих розподілено на чотири групи: перша група - пацієнти зі ступенем фіброзу F0 - F1 за METAVIR (n=24), що становить 36,4 % (серед яких 12 жінок, що становить 50% та 12 чоловіків - 50 %); друга група - пацієнти зі ступенем фіброзу F2 за METAVIR (n=24), що становить 36,4% (серед яких 15 жінок, що становить 62,5% та 9 чоловіків - 37,5%); третя група - пацієнти зі ступенем фіброзу F3 за METAVIR (n=12), що становить 18,2% (серед яких 6 жінок, що становить 50% та 6 чоловіків - 50%); четверта група - пацієнти зі ступенем фіброзу F4 за METAVIR (n=6), що становить 9% усіх обстежених осіб, хворих на ХГС (серед яких 3 жінок, що становить 50% та 3 чоловіків - 50% відповідно).

До складу контрольної групи увійшла 21 здорова особа: 57,1%становили чоловіки (n=12), жінки - 42,9% (n=9), які були репрезентативні за статтю та віком, з відсутністю фіброзу печінки, з нормальними показниками печінкових проб та без наявності хвороб печінки в анамнезі.

Пацієнти також були розподілені за віковою ознакою (згідно схеми вікової періодизації онтогенезу людини). До першої групи увійшли особи 22-35 років (перший період зрілого віку), (n=26, що становить 39,4%), до другої групи - 36-60 років (другий період зрілого віку), (n=40, що становить 60,6%). Контрольна група: перший період зрілого віку - n=12 (57,1%), другий період зрілого віку - n=9 (42,9%).

Усім хворим на ХГС проводилося визначення рівня ГК у сироватці крові (в умовах науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії ВНМУ ім. М.І.Пирогова, імуноферментним методом (ELISA) з використанням набору "HyaluronicAcid" (Corgenix, Inc., США).

Статистична обробка результатів проводилася у статистичному пакеті "STATISTICA 5.5" (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний №AXXR 910A374605FA). Для розробки моделі залежності рівня ГК від тривалості (етапу) потрійної ПВТ застосовано метод кореляційно-регресійного аналізу. Оцінка достовірності різниці між порівнюваними вибірковими результатами проводилася за критерієм Ст'юдента.

Результати. Обговорення

Згідно отриманих нами даних рівень ГК в сироватці крові хворих на ХГС був у 2,63 рази вищий, ніж у групі здорових людей.

Достовірної різниці між рівнем ГК у сироватці крові хворих на ХГС чоловіків та жінок не було виявлено. Відповідно до результатів, рівень ГК у сироватці крові хворих на ХГС чоловіків становив 63,9±1,78 нг/мл, а у хворих на ХГС жінок - 63,78±1,64 нг/мл.

Нами також не було виявлено відмінностей у рівні досліджуваного показника в залежності від віку серед здорових осіб.

Однак, серед обстеженої групи хворих на ХГС спостерігалося зростання рівня ГК в сироватці крові осіб відповідно віку. Так, якщо рівень ГК у сироватці крові хворих на ХГС молодшої вікової групи був у 2,61 рази вищим за відповідний показник у аналогічної за віком групи здорових осіб, то серед хворих старшої вікової групи рівень ГК в сироватці крові був уже в 2,82 рази вищим у порівнянні з групою здорових старшого віку (p<0,001) (табл. 1). В цілому рівень ГК в сироватці крові хворих на ХГС старшої вікової групи був у 1,12 разів вищим, ніж у пацієнтів молодшої вікової групи (p<0,05) (рис. 1).

Проведений нами аналіз встановив, що рівень ГК у сироватці крові хворих на ХГС зростав відповідно збільшенню фібротичних змін в тканині печінки в обох вікових групах. Так, серед хворих молодшої вікової групи без ознак фіброзу або з початковим фіброзом (F0-F1) її

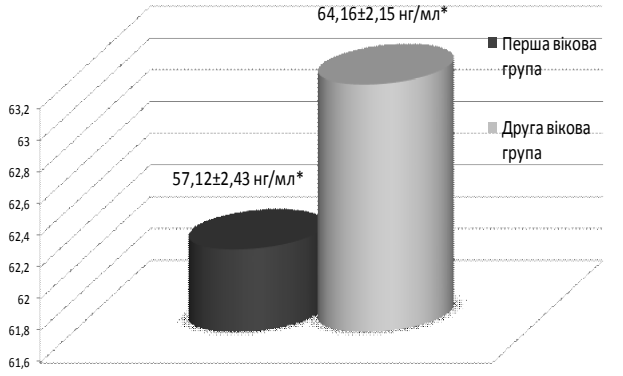

Рис. 1. Рівень ГК у сироватці крові хворих на ХГС, розподілених на групи згідно віку.
Примітка. *- p<0,05 між групами хворих на ХГС, розподілених за віковою ознакою.

рівень був в 2,03 рази вищим, ніж серед здорових тієї ж вікової групи (p<0,001). Пацієнти молодого віку з фіброзом F2 мали рівень ГК у сироватці крові вже в 2,42 рази більший, ніж здорові особи такого ж віку (p<0,001). Серед групи хворих молодшого віку з морфологічними ознаками вираженого фіброзу печінки (F3) рівень ГК був у 2,95 рази більший порівняно зі здоровими особами того ж віку (p<0,001). Найвища різниця у даній віковій групі спостерігалась серед хворих на ХГС з циротичними змінами та складала 4,26 рази (p<0,001).

Аналогічна картина спостерігалася і у старшій віковій групі. Так, в групі хворих без ознак фіброзу або з початковим фіброзом (F0-F1) рівень ГК у сироватці крові був у 2,15 рази вищий ніж серед здорових тієї ж вікової групи (табл. 1). Серед пацієнтів з F2 ця різниця склала 2,51 рази. Рівень ГК у пацієнтів старшої вікової групи з вираженим фіброзом печінки (F3) був у 3,03 рази вищим в порівнянні зі здоровими особами. При наявності циротичних змін в тканині печінки (F4) різниця в рівні ГК в сироватці крові між хворими старшої вікової групи та здоровими аналогічного віку становила 4,83 рази (p<0,001).

Нами також було встановлено достовірно вищий рівень ГК у сироватці крові хворих на ХГС старшої вікової групи при всіх стадіях фіброзу печінки. При F0-F1, F2 та F3 він був у 1,1 рази вищий, а при F4 - в 1,18 разів (p<0,05).

Кореляційний аналіз рівня ГК у сироватці крові хворих на ХГС у відповідності до вікової приналежності виявив прямий сильний кореляційний зв'язок (r=0,92; p<0,05).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У хворих на ХГС спостерігалося зростання рівня ГК в сироватці крові відповідно віку, з 2,61 разів у молодшій віковій групі до 2,82 разів -у старшій.

2. Рівень ГК в сироватці крові хворих на ХГС зростав відповідно збільшенню фібротичних змін в тканині печінки в обох вікових групах (у 2,03-4,26 рази в молодшій віковій групи та в 2,15-4,83 рази - в старшій).

3. Встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між значенням ГК у сироватці крові хворих на ХГС та віком(r=0,92; p<0,05).

4. Не було встановлено достовірної різниці між рівнем ГК у сироватці крові хворих на ХГС в залежності від статі.

Отримані дані свідчать про залежність рівня ГК у хворих на ХГС від стадії фіброзу та віку. Перспективи подальших досліджень у даному напрямку полягають у вивчені можливості використання значення ГК у сироватці крові хворих на ХГС як чутливого неінвазивного маркера фіброзоутворення.

Список посилань - References

1. Friedman, S. L. (2003). Liver fibrosis - from bench to bedside. *J. Hepatol.,* 38 (1), 38-53. doi:10.1016/S0168-8278(02)00429-4.
2. 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. Castйra, L., Vergniol, J., Foucher, J., Le Bail, B., Chanteloup, E., Haaser, M. … De Lйdinghen, 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.

ПОЛОВЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ УРОВНЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТЕПЕНЯХ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Мороз Л.В., Бондарук И.Ю.

Аннотация. *Своевременная диагностика ранних стадий фиброза при хроническом вирусном гепатите С (ХГС) и возможность его контроля у больных циррозом печени остается актуальным вопросом современной медицины. Гиалуроновая кислота (ГК) занимает особое место среди прямых маркеров фиброза печени и больше связана с фиброгенезом, а также является и участником фибринолиза, отражая ремоделирование внеклеточного матрикса. Целью нашего исследования является уточнение диагностики фиброза печени у больных хроническим гепатитом С путем определения половых и возрастных особенностей уровня ГК в сыворотке крови. Нами было обследовано 66 больных ХГС с 1 генотипом вируса. Диагноз подтвержден результатами ПЦР (RNA HCV +). В состав контрольной группы вошел 21 здоровый пациент. Обследуемые были распределены по возрастному и половому признаку. Всем пациентам и лицам контрольной группы проведено ультразвуковое ФЕГ на аппарате FibroScan. Результаты ФЕГ оценены по шкале METAVIR. Больным ХГС и лицам контрольной группы проводили определение уровня ГК в сыворотке крови с использованием набора "HyaluronicAcid" (Corgenix, Inc., США). Статистическую обработку результатов проводили в статистическом пакете "STATISTICA 5.5" (лицензионный №AXXR 910A374605FA). Для разработки модели зависимости уровня ГК от продолжительности (этапа) тройной ПВТ применен метод корреляционно-регрессионного анализа. Оценка достоверности различий между сравниваемыми выборочными результатами проводилась по критерию Стьюдента. Выявлено, что уровень ГК в сыворотке крови больных ХГС был выше, чем в группе здоровых. Уровень ГК в сыворотке крови больных ХГС младшей возрастной группы был ниже, чем у лиц старшей возрастной группы. Проведенный нами анализ установил, что уровень ГК в сыворотке крови больных ХГС рос соответственно увеличению фибротических изменений в ткани печени в обеих возрастных группах. Таким образом, наблюдалась тенденция к росту уровня ГК в сыворотке крови больных ХГС по сравнению со здоровыми (в 2,61 раза в младшей возрастной группе и в 2,82 раза в старшей), а также в соответствии увеличению фибротических изменений в*

тканипечени в обеих возрастных группах (в 2,03-4,26 раза в младшей возрастной группе и в 2,15-4,83 раза в старшей). Достоверной разницы между уровнем ГК в сыворотке крови больных ХГС в зависимости от пола не установлено.
Ключевые слова: *фиброз, хронический вирусный гепатит С, гиалуроновая кислота.*

GENDER AND AGE PECULIARITIES OF THE LEVEL OF HYALURONIC ACID IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION AT DIFFERENT DEGREES OF HEPATIC FIBROSIS

Moroz L.V., Bondaruk I.Yu.

Annotation. *Timely diagnostics of the early stages of fibrosis in chronic hepatitis C infection and the possibility to control it in patients with liver cirrhosis remains a topical issue in modern medicine. Hyaluronic acid (HA) takes a special place among direct hepatic fibrosis markers and is largely related to fibrogenesis, but is also involved in fibrinolysis, reflecting extra-cellular matrix remodeling. The aim of our research is to specify hepatic fibrosis diagnostics in patients with chronic hepatitis C infection through determination of gender and age peculiarities of the hyaluronic acid level in the blood serum. 66 patients with CHC of the 1st virus genotype have been examined. The diagnosis is confirmed by PCR results (RNA HCV +). The control group included 21 healthy individuals. The patients were also distributed by age and gender. All patients and control group individuals underwent ultra-sound fibroesophagography using FibroScan device. The results of fibroesophagography were evaluated by the METAVIR scale. The level of HA in the blood serum was determined both for patients with CHC and control group individuals with a set 'HyaluronicAcid' (Corgenix, Inc., the USA)). Statistical processing of the results was carried out in the statistical package "STATISTICA 5.5" (licensed number AXXR 910A374605FA). A method of correlation-regression analysis was used to develop a model of the dependence of the level of GA (on the duration (stage) of triple antiviral therapy). The validity of the difference between the comparable sample results was carried out according to the Student's criterion. Revealed that the level of HA in the blood serum of patients with CHC was higher than in the group of healthy individuals. The HA level in the blood serum of patients with CHC of the younger age group was lower than in people of the older age group. The analysis made by us showed that the HA level in the blood serum of patients with CHC increased in correspondence with the intensification of fibrotic changes in liver tissue in both age groups. So, a tendency was traced to the increase of HA in the blood serum of patients with CHC as compared to healthy individuals (2.61 times in the younger age group and 2.82 times - in the older age group), as well as, respectively, intensification of fibrotic changes in liver tissue in both age groups (2.03-4.26 times in the younger age group and 2.15-4.83 - in the older age group). No reliable difference between the levels of HA in the blood serum of patients with CHC depending on the gender has been traced.*
Keywords: *fibrosis, chronic hepatitis C virus infection, hyaluronic acid.*