

УДК 615.373+616-006.327+616-072.7



МЕЛАНІЧ С.Л.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ СИРОВАТКОВИХ МАРКЕРІВ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА HCV-ІНФЕКЦІЮ

Резюме. У роботі розглядаються діагностичні можливості використання сироваткових маркерів фіброзу печінки у хворих на хронічну HCV-інфекцію. Проведення спеціальних тестів (AAP, APRI, Forns' score, FibroIndex, FIB-4, MDA, GUCI, SHASTA, к ЛН, к MMP-1 та к ЛН/MMP-1) із використанням прямих та непрямих маркерів фіброзу печінки є альтернативним неінвазивним, доступним методом діагностики фіброзу печінки.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, цироз печінки, сироваткові маркери фіброзу.

Проблеми діагностики та лікування хронічних вірусних гепатитів (ХВГ) набувають все більшої актуальності. У світі, за попередніми підрахунками ВООЗ, станом на 2012 р. нараховувалось близько 150 млн осіб, тобто 2,5 % населення земної кулі, хворих на ХВГ, викликаний вірусом гепатиту С (HCV) (ХВГ С) [1].

В Україні офіційна реєстрація хронічних форм вірусних гепатитів В і С проводиться з червня 2009 р. і не охоплює все населення, у зв'язку з чим існує невідповідність між офіційними українськими та міжнародними статистичними даними. У 2010 р. в Україні зареєстровано близько 3,0 % громадян, інфікованих HCV, що становить приблизно 1 170 000 осіб [2]. У 2012 р. захворюваність на ХВГ С в Україні порівняно з 2009 р. зросла на 63,4 % та становила 11,49 випадку на 100 тис. населення [3].

Визначальним фактором у патогенезі хронічної патології печінки різної етіології є прогресування запальних і фібротичних процесів із формуванням цирозу печінки (ЦП) [4]. Трансформація гострого гепатиту С у хронічну форму спостерігається в 75–85 % випадків [1], а впродовж 10–30 років приблизно у 25–35 % хворих на ХВГ С розвивається фіброз та ЦП [5]. При цьому чим вища активність гепатиту, тим швидше розвивається цироз, що супроводжується різноманітними

ускладненнями та є найбільш частою причиною смерті при патології шлунково-кишкового тракту, посідаючи 7 місце серед усіх причин смерті від неонкологічних захворювань [4]. Більше ніж 350 тис. осіб щорічно помирають від захворювань печінки, асоційованих із вірусом С, у тому числі від гепатоцелюлярної карциноми [1].

Своєчасна діагностика ранніх стадій фіброзу при ХВГ та можливість контролювати його у хворих на ЦП залишається актуальним питанням сучасної медицини.

Фіброз — універсальна генетично закладена реакція на пошкодження, що характеризується надмірною кількістю сполучної тканини в результаті як посилення її утворення, так і сповільнення швидкості її руйнування.

Головними ланками фіброзу печінки є вплив етіологічного чинника (вірусу гепатиту С), запальне ураження гепатоцитів, активація імунних клітин, трансформація зірчастих клітин печінки та надмірний синтез компонентів екстрацелюлярного матриксу

© Меланіч С.Л., 2013

© «Гастроентерологія», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

(ЕЦМ) із наступним сповільненням процесу деградації колагену.

Кількісні показники тяжкості та швидкості прогресування фіброзу — найважливіші клінічні параметри, визначення яких має вирішальне значення для правильної діагностики фіброзу, вибору терапії та моніторингу її ефективності [7].

На сьогодні для визначення стадії фіброзу лікарі у своєму арсеналі мають як інвазивні, так і неінвазивні методи діагностики.

Золотим стандартом діагностики фіброзу є пункційна біопсія печінки з наступним морфологічним дослідженням біоптату, що дозволяють встановити діагноз, визначити ступінь активності запалення та вираженість фіброзу, моніторувати процеси фіброзування під час проведення специфічної терапії та після її завершення [4, 7].

Однак використання пункційної біопсії печінки має певні обмеження: наявність печінкової недостатності, асцит, можливі ускладнення (кровотеча, гемоперитонеум, білярний перитоніт, пневмоторакс та ін.), «помилки попадання», відмова хворого від проведення процедури [7].

Вибором у цих випадках є неінвазивні методи діагностики фіброзу печінки, серед яких розрізняють методи візуалізації та лабораторні методи діагностики.

Ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія органів черевної порожнини, доплерівське дослідження судин печінки найбільш часто використовуються для виявлення захворювань печінки, однак чітких критеріїв оцінки фіброзу печінки, особливо на ранніх стадіях, вони не мають. Еластометрія печінки (фіброскан) — єдиний метод візуалізації, що дає кількісну оцінку стадії фіброзу.

Сироваткові маркери фіброзу М. Пінцані [8] розподіляє на 4 групи:

- 1) ензими, що беруть участь у синтезі ЕЦМ (лізил-, пролілгідроксилаза);
- 2) молекули ЕЦМ (гіалуронова кислота (ГК), колаген IV або VI типу, ламінін (ЛН));
- 3) попередники зрілих форм колагену (амінотермінальний пропептид проколагену III, карбокситермінальний пропептид колагену I типу, пропептид колагену IV типу);
- 4) ензими, що беруть участь у регуляції деградації

ЕЦМ (матриксні металопротеїнази (ММР), тканинні інгібітори металопротеїназ (ТІМР)).

Найбільш поширеним є розподіл сироваткових маркерів фіброзу на прямі та непрямі [7]:

1. Прямі маркери характеризують: а) метаболізм у клітинному матриксі (фіброгенез і фіброліз) та/або б) зміни в зірчастих клітинах, які домінують в профіброзних клітинах. Це фрагменти клітинного матриксу печінки, утворені зірчастими клітинами, та молекули, що беруть участь в регуляції процесів фіброгенезу: ГК, колаген IV і VI, амінотермінальний фрагмент проколагену III (РЗНР), ММР і ТІМР-1.

2. Непрямі маркери — молекули, що вивільняються в кров у результаті запального процесу, що проходить в печінці, зокрема, це:

- 1) аланінамінотрансфераза (АЛТ) та аспартатаміно-трансфераза (АСТ);
- 2) молекули, що синтезуються, регулюються або секретуються печінкою, — аполіпопротеїн А1, альфа-2-макроглобулін (А2М), феритин, гаптоглобін;
- 3) фактори згортання;
- 4) маркери холестазу: холестерин і білірубін, лужна фосфатаза (ЛФ) та γ -глутамілтранспептидаза (ГГТП);
- 5) маркери патологій, що виникають при пошкодженні функції печінки, наприклад інсулінорезистентності.

На підставі розрахунку співвідношень окремих маркерів або їх комбінацій розроблений ряд індексів та діагностичних панелей, що доводять свою вагомість в оцінці процесів фіброзування: FibroTest, ActiTest, FibroMaxTest (FibroTest, ActiTest, NashTest, AshTest, SteatoTest), ELF.

Неінвазивні методи оцінки ступеня фіброзу печінки в пацієнтів із гепатитом С включені в рекомендації Європейської асоціації з вивчення печінки (The European Association for the Study of the Liver, EASL) [5].

Завдяки своїй доступності та безпечності, легкості відтворення сироваткові маркери фіброзу мають перспективу стати обов'язковими для моніторингу захворювань печінки з тривалим періодом розвитку [4].

Мета дослідження: вивчити діагностичну значимість сироваткових маркерів процесів фіброзування у хворих на HCV-інфекцію.

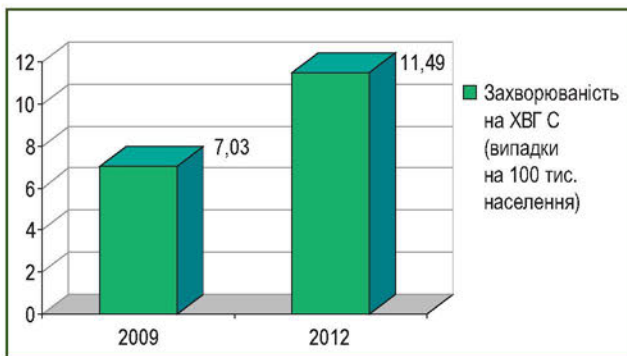


Рисунок 1 — Динаміка захворюваності на хронічний вірусний гепатит С в Україні

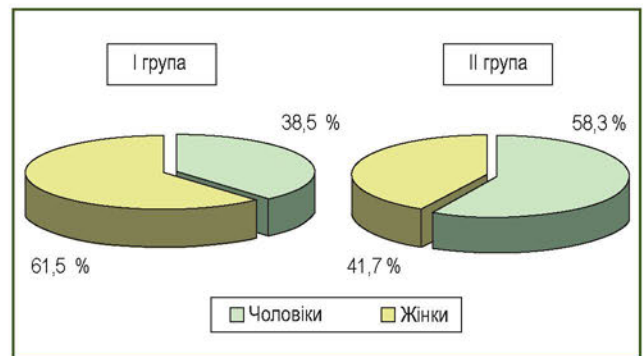


Рисунок 2 — Розподіл хворих дослідних груп за статтю

Матеріали та методи

Під спостереженням перебувало 50 хворих на хронічну HCV-інфекцію віком від 20 до 71 ($48,6 \pm 9,8$) року: з них 26 жінок (52,0 %) та 24 чоловіки (48,0 %). I групу становили 26 хворих на ХВГ С. У II групу увійшли 24 хворі на ЦП, асоційований із вірусом С (ЦП С) класу А та В за Чайлд — П'ю. Вірогідної різниці за статтю та віком між групами не було (рис. 2). Тривалість захворювання становила від 1 до 22 років.

Діагноз встановлювали на підставі клініко-анамнестичних даних, даних УЗД, виявлення в сироватці крові маркерів вірусної інфекції (антитіл до HCV, підтвердження наявності РНК HCV).

Лабораторні дослідження включали загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні методи з наступною статистичною обробкою отриманих результатів.

Найбільш доступним є визначення непрямих маркерів фіброзу, серед яких вивчали активність АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГПТ, рівень загального білірубину, холестерину; показники синтетичної функції печінки — протромбіновий час (ПТЧ), альбумін та γ -глобуліни; рівень тромбоцитів.

Активність АЛТ та АСТ сироватки крові визначали за колориметричним динітрофенілгідразиним методом Ратмана — Френкеля, концентрацію загального білірубину в сироватці крові досліджували колориметричним діазометодом за Йендрашиком, Клетгорном, Грофом [9].

Активність (тяжкість) запального процесу в печінці оцінювали за рівнем АЛТ. Якщо рівень АЛТ підвищувався до 3 норм, активність розцінювали як мінімальну, від 3 до 5 норм — як помірну. Виражену активність процесу встановлювали при підвищенні АЛТ понад 5 норм.

Активність ЛФ сироватки крові досліджували за методом Боданського [9]. ПТЧ визначали за уніфікованим методом із використанням тромбопластин-кальцевої суміші [9].

Уміст холестерину, ГГПТ, загального білка та білкових фракцій у сироватці крові досліджували,

використовуючи набори біотесту «Філісіт-діагностика».

Серед прямих маркерів фіброзу у сироватці крові вивчали рівень ГК, оксипроліну вільного (ОПв) та білковозв'язаного (ОПб/з), ЛН, MMP-1.

Вміст ГК досліджували за E.W. Gold [10], ОП б/з та ОПв — за Осадчуком [11].

MMP-1 та ЛН визначали імуноферментним методом [12] із використанням наборів реактивів фірми R@D та Bender Medsystems відповідно.

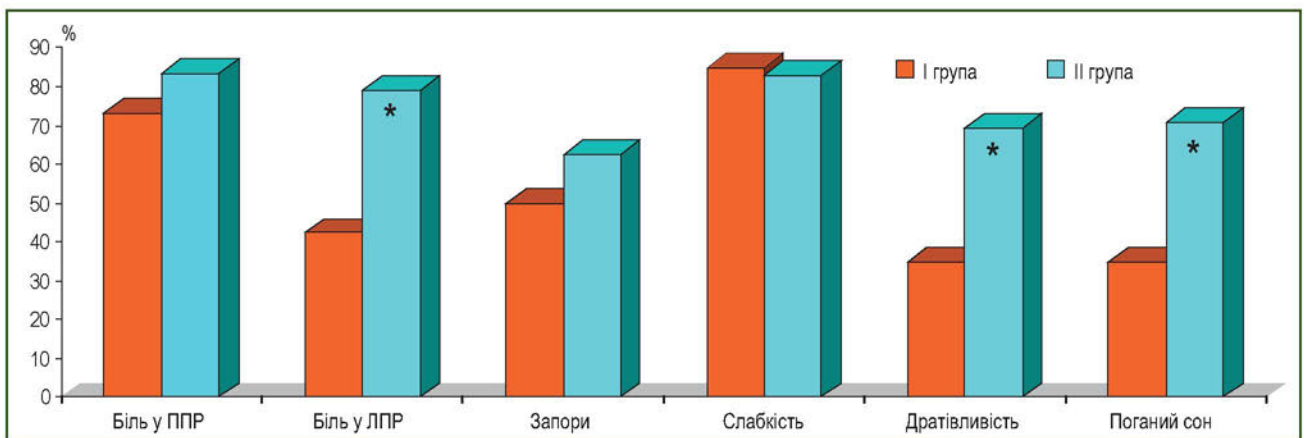
Для більш детальної оцінки процесів фіброгенезу в обстежених хворих проводили розрахунок тестів, заснованих на співвідношеннях прямих та непрямих маркерів фіброзу, ефективність яких була доведена багатьма зовнішніми дослідженнями [13].

Тест AAR — коефіцієнт співвідношення АСТ/АЛТ — використовується як метод оцінки тяжкості хронічних захворювань печінки [14]. APRI-тест — індекс зіставлення АСТ та кількості тромбоцитів, що розраховували за спеціальною формулою [15]. Тест Forns' score включав такі параметри, як ГГПТ, холестерин, кількість тромбоцитів, вік [16]. У тесті FibroIndex [17] використовували показники АСТ, γ -глобуліну, кількості тромбоцитів. Тест FIB-4 [18] розроблений із застосуванням таких параметрів, як вік, активність АЛТ, АСТ та кількість тромбоцитів. Тест MDA [19] розраховували за показниками альбуміну, тромбоцитів, АЛТ, АСТ, ЛФ. Тест GUGI заснований на комбінації АСТ, тромбоцитів та ПТЧ [20]. Формула підрахунку тесту SHASTA включає такі параметри, як ГК, АСТ, альбумін [21].

Також визначали коефіцієнт (k) ЛН, k MMP-1 та їх співвідношення — k ЛН/MMP-1, що розроблені співробітниками ДУ «ІГ НАМН України» [22].

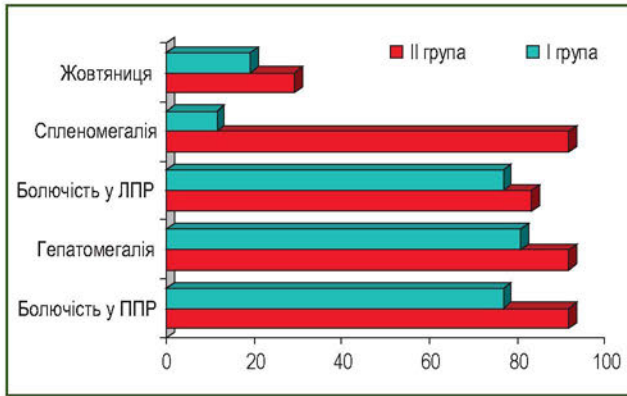
Результати дослідження

При загальноклінічному обстеженні відмічались типові для HCV-інфекції прояви: больовий та астеничний синдроми, що за частотою виявлення переважали у хворих на ЦП С (83,3 проти 73,0 % та 69,2 проти 34,6 % відповідно) (рис. 3, 4).



Примітки: ППР — праве підребер'я; ЛПР — ліве підребер'я;
* — $p < 0,05$ — вірогідна різниця між показниками I та II груп.

Рисунок 3 — Суб'єктивні дані обстежених хворих



Примітка. * — $p < 0,05$ — вірогідна різниця між показниками I та II груп.

Рисунок 4 — Дані об'єктивного огляду обстежених хворих

Типові для хворих II групи спленомегалія (100,0 проти 11,5 %, $p < 0,01$), розширення ворітної та селезінкової вен (83,0 проти 0 %, $p < 0,01$), асцит (31,8 проти 0 %, $p < 0,05$), які є проявом розвинутого фіброзу та портальної гіпертензії, підтверджені при УЗД.

Середньогрупова характеристика непрямих маркерів фіброзу в дослідних групах подана в табл. 1 і суттєво не відрізнялася між групами.

АЛТ та АСТ вважають найбільш чутливими й специфічними індикаторами гепатоцелюлярного пошкодження (запалення та некрозу гепатоцитів).

При внутрішньогруповому аналізі в I групі підвищення активності АЛТ у 6,9 раза встановлено практично в усіх обстежених (92,7 %) ($p < 0,001$). При цьому переважали помірна та мінімальна активність запального процесу (рис. 5). Виражена активність цитолізу встановлена в дев'ятій частини хворих.

Подібна тенденція визначалась із боку активності АСТ: її зростання встановлено у 84,6 %, хоча воно було менш вираженим, ніж АЛТ, — в 4,1 раза порівняно з контролем ($p < 0,001$).

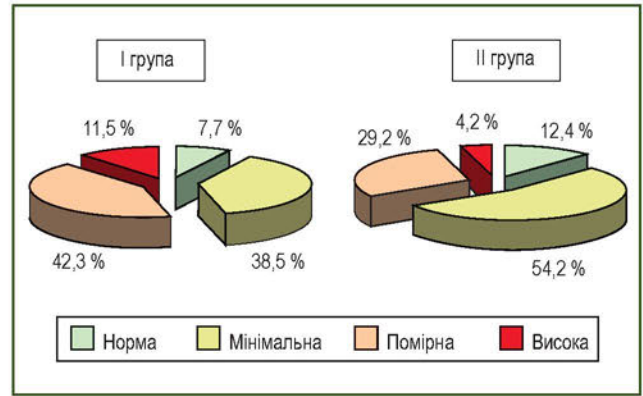


Рисунок 5 — Активність АЛТ у хворих обстежених груп

У хворих II групи підвищення активності АЛТ також виявлялось у переважній частині обстежених (87,5 %) та було менш вираженим, ніж у I групі — у 6,4 раза ($p < 0,001$). Мінімальна активність запального процесу визначалась в 1,4 раза частіше, ніж у I групі, — у 54,2 % хворих ($p > 0,05$). Помірна активність, навпаки, була встановлена в 1,4 раза рідше, ніж у I групі ($p > 0,05$), — у 29,2 % пацієнтів, що, імовірно, пов'язано зі зменшенням частки функціонуючої паренхіми печінки. Активність АСТ також була підвищена у 79,2 % хворих у 4,7 раза ($p < 0,001$).

Збільшення рівня загального білірубину до ($38,8 \pm 25,4$) мкмоль/л у 19,2 % хворих на ХВГ С свідчило про наявність ознак холестазу. Зростання активності ЛФ до ($3,73 \pm 0,80$) ммоль/л • год хоча й перевищувало контрольний показник у 3 рази ($p > 0,05$), але визначалось лише в кожного дев'ятого з обстежених хворих I групи. Підвищення ГГТП у 2,5 раза до ($2,05 \pm 0,09$) мккат/л спостерігалось у третини пацієнтів I групи (36,0 %), зниження вмісту холестерину — у 19,2 % хворих у 1,3 раза до ($3,17 \pm 0,01$) ммоль/л.

З боку показників, що характеризують гепатоцелюлярну недостатність, встановлено вірогідне

Таблиця 1 — Характеристика непрямих маркерів фіброзу сироватки крові в обстежених хворих

Показник, од. виміру	Контроль (n = 20)	I група (n = 26)	II група (n = 24)
	M ± m	M ± m	M ± m
АЛТ, ммоль/л • год	0,31 ± 0,15	2,01 ± 0,90*	1,76 ± 1,07*
АСТ, ммоль/л • год	0,25 ± 0,12	0,93 ± 0,47*	1,04 ± 0,51*
Загальний білірубін, мкмоль/л	13,17 ± 3,90	17,6 ± 15,1	22,2 ± 20,9***
ЛФ, ммоль/л • год	1,27 ± 0,40	1,35 ± 1,00	1,1 ± 0,4
ГГТП, мккат/л	0,82 ± 0,03	1,09 ± 0,18	1,27 ± 0,25
Холестерин, ммоль/л	4,42 ± 0,12	4,17 ± 0,14	3,36 ± 0,20#
Загальний білок, г/л	74,73 ± 1,62	80,10 ± 2,16	73,70 ± 3,56
Альбумін, г/л	59,74 ± 0,84	53,02 ± 5,16	48,25 ± 3,98
γ-глобуліни, г/л	15,84 ± 0,54	20,28 ± 2,84**	22,50 ± 2,58***
ПТЧ, с	21,60 ± 1,95	21,02 ± 3,36	19,54 ± 3,52
Тромбоцити, кл • 10 ⁹	258,35 ± 41,78	227,00 ± 58,67	161,64 ± 45,87

Примітки: * — $p < 0,001$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,05$ — вірогідність розходжень між показниками контролю та груп; # — $p < 0,05$ — вірогідність розходжень між показниками I та II груп.

($p < 0,001$) зниження ПТЧ більше ніж у чверті хворих (26,9 %).

При ЦП С збільшення загального білірубину було більш вираженим (у 2,2 рази) — до $(42,5 \pm 31,1)$ мкмоль/л ($p < 0,05$) та спостерігалось частіше, ніж у I групі, — у 29,2 %. Зростання вмісту ГГТП спостерігалось до тих же значень, що і в I групі, але в меншій кількості хворих (25,0 %). Зниження вмісту холестерину визначалось частіше, ніж у I групі: у 62,5 % — у 1,9 рази (до $(2,76 \pm 0,15)$ ммоль/л), що є прогностично несприятливим фактором та свідчить про прогресуючий розвиток печінкової недостатності.

Зниження ПТЧ у II групі спостерігалось менше ніж у половини обстежених (у 45,8 %), але в 1,7 рази частіше, ніж у I групі, однак вираженість цих змін щодо групи контролю не мала суттєвої різниці ($p < 0,001$).

Дефіцит вмісту альбуміну було виявлено в 46,2 % хворих I групи — до $(50,4 \pm 6,3)$ г/л та в 54,2 % пацієнтів II групи — до $(46,5 \pm 4,8)$ г/л, підвищення вмісту γ -глобулінів в 1,3 рази встановлено в половини хворих I групи та в 1,5 рази — у 62,5 % II групи.

Кореляційні зв'язки між активністю АЛТ та АСТ свідчать про поглиблення запально-некротичних змін у гепатоцитах: у I групі $r = 0,86$; $p < 0,001$, у II групі $r = 0,50$; $p < 0,05$. Запально-некротичні зміни в печінці стали основою для подальшого порушення функції печінки, що підтверджено кореляційними зв'язками у хворих II групи між підвищенням активності трансаминаз та рівнем загального білірубину: АЛТ/за-

гальний білірубін ($r = 0,96$; $p < 0,001$), АСТ/загальний білірубін ($r = 0,96$; $p < 0,001$).

Рівень тромбоцитів як показник тяжкості фіброзу печінки у хворих I групи суттєво не відрізнявся від показників контролю, а в II групі був зниженим в 1,6 рази.

Середньогрупова характеристика прямих маркерів фіброзу подана в табл. 2.

У хворих обох груп встановлена достатньо висока активність процесів утворення сполучної тканини.

Вміст ГК, що є компонентом ЕЦМ та визнана крапчим біомаркером фіброзу печінки, у 61,5 % хворих I групи вірогідно підвищувався у 2,2 рази — до $(1,76 \pm 0,11)$ г/л ($p < 0,001$). Таке підвищення її синтезу є характерною відповіддю на запалення гепатоцитів на фоні зниження її виведення.

У II групі підвищення вмісту ГК в 2 рази до $(1,63 \pm 0,16)$ г/л ($p < 0,001$) спостерігалось частіше — у 79,2 % обстежених.

У хворих обох груп (у 61,5 та 58,3 % відповідно) відмічалось збільшення вмісту ОПб/з, який є маркером синтезу колагену, в 1,2 рази до $(166,38 \pm 5,04)$ мкмоль/л ($p < 0,001$) на тлі зниження у 34,6 та 37,5 % хворих I та II груп в 1,9 рази вмісту в сироватці крові ОПв, що характеризує уповільнення колагенолізу та активний розвиток фіброзу печінки.

Також були встановлені кореляційні зв'язки між запально-некротичними змінами та обміном колагенів: ОПб/з/АЛТ ($r = 0,32$; $p < 0,04$) та ОПв/ЛФ ($r = 0,37$;

Таблиця 2 — Характеристика прямих маркерів фіброзу обстежених хворих, $M \pm m$

Показник, од. виміру	Контроль (n = 20)	I група (n = 26)	II група (n = 24)
ГК, г/л	$0,76 \pm 0,19$	$1,35 \pm 0,15^{**}$	$1,41 \pm 0,16^{**}$
ОПв, мкмоль/л	$10,90 \pm 2,10$	$7,65 \pm 0,67$	$6,91 \pm 0,40$
ОПб/з, мкмоль/л	$136,04 \pm 4,30$	$151,23 \pm 5,39^*$	$150,07 \pm 6,16$
ЛН, од/мл	$7,98 \pm 1,30$	$11,74 \pm 1,14^*$	$15,98 \pm 1,43^{*, \#}$
ММР-1, пг/мл	$8170,40 \pm 87,11$	$7786,00 \pm 251,17$	$5634,89 \pm 598,86^{**}$

Примітки: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — вірогідність розходжень між показниками хворих та групою контролю; # — $p < 0,05$ — вірогідність розходжень між показниками I та II груп.

Таблиця 3 — Характеристика неінвазивних тестів діагностики фіброзу обстежених хворих, $M \pm m$

Показник	I група (n = 26)	II група (n = 24)	p
AAR	$0,77 \pm 0,21$	$1,62 \pm 0,63$	0,042
APRI	$1,00 \pm 0,66$	$1,51 \pm 0,88$	0,071
Forns' score	$4,72 \pm 1,30$	$7,03 \pm 1,92$	0,00022
FibroIndex	$2,64 \pm 0,42$	$3,03 \pm 0,56$	0,145
FIB-4	$1,49 \pm 0,73$	$3,09 \pm 1,92$	0,007
MDA	$3,51 \pm 2,73$	$-4,00 \pm 4,27$	0,002
GUGI	$0,52 \pm 0,22$	$1,08 \pm 0,73$	0,016
SHASTA	$0,52 \pm 0,31$	$0,56 \pm 0,29$	0,72
к ЛН	$0,95 \pm 0,57$	$2,10 \pm 0,91$	0,053
к ММР-1	$2,08 \pm 0,07$	$0,69 \pm 0,21$	0,0017
к ЛН/ММР-1	$1,54 \pm 0,12$	$2,89 \pm 1,10$	0,05

$p < 0,025$) у I групі та ОПв/білірубін ($r = 0,55$; $p < 0,019$), ОПб/з/білірубін ($r = 0,51$; $p < 0,033$) — у II групі.

Підвищення рівня ЛН — структурного глікопротеїну ЕЦМ — спостерігалось практично в усіх хворих обох груп, та більш значиме зростання (у 2 рази) встановлене у хворих на ЦП С ($p < 0,05$), що дало підстави вважати концентрацію ЛН сироватки крові достатньо чутливим біомаркером для скринінгу печінкового фіброзу.

Рівень MMP-1 — ферментів, що денатурують надлишок колагенів, у хворих I групи незначно відрізнявся від контрольних значень. У групі хворих на ЦП С встановлено їх вірогідне зниження в 1,5 рази, що свідчить про руйнування MMP та виснаження механізмів, які протидіють фіброзу.

Ми провели розрахунок деяких індексів, заснованих на співвідношеннях прямих та непрямих сироваткових маркерів фіброзу, чутливість та специфічність яких була підтверджена багатьма зовнішніми дослідженнями (табл. 3).

У I групі тест AAR в усіх хворих показав запальний тип ураження печінкової тканини. У II групі цей показник зростав майже у 2,1 рази ($p < 0,05$) та свідчив про некротичний тип ураження печінкової тканини.

Розрахунок тесту APRI дозволив встановити виражений фіброз у хворих II групи та мінімальний ступінь фіброзу в обстежених I групи.

Результати тесту Forns' score у хворих на ЦП С в 1,5 рази перевищували розрахункові показники хворих на ХВГ С ($p < 0,001$).

Комбінація маркерів тесту FibroIndex вважається достатньо ефективною для визначення фіброзу навіть у пацієнтів із нормальною АЛТ. Однак значення тесту в групі хворих на ЦП С лише в 1,2 рази перевищувало показник I групи ($p > 0,05$).

Значення тесту FIB-4 та GUGI у хворих на ЦП С у 2,1 рази перевищували показники I групи ($p < 0,01$ та $p < 0,05$ відповідно) та дали змогу диференціювати мінімальний фіброз та цирроз.

Негативний показник тесту MDA показав вірогідність наявності ЦП у хворих II групи, і навпаки, позитивний результат тесту виключив тяжкий фіброз у хворих I групи ($p < 0,01$).

Дані тесту SHASTA між групами суттєво не відрізнялись.

Розрахунок індексів фіброзу з використанням таких маркерів, як ЛН та MMP-1, розроблених в ДУ «ІГ НАМНУ», показав, що к ЛН від 1,5 до 2 був притаманним хворим I групи і свідчив про початкову стадію фіброзу. Його зростання понад 2 було характерним для хворих на ЦП С ($p = 0,053$). Коефіцієнт MMP-1, навпаки, у хворих II групи не перевищував 1 ($p < 0,01$).

Більш чутливим стало співвідношення к ЛН/MMP-1. Значення коефіцієнта к ЛН/MMP-1 від 1 до 2 відповідало початковій стадії фіброзу, від 2,5 та вище — ЦП.

Таким чином, у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки, асоційовані з вірусом С, виявлена висока активність запального процесу з ознаками хо-

лестазу, що є підґрунтям для розвитку та прогресування фіброзу.

Встановлено перевагу процесів синтезу колагену над його розпадом, порушення метаболізму таких компонентів ЕЦМ, як гіалуронова кислота та ламінін, що мають односпрямованість змін як при хронічному гепатиті С, так і при цирозі печінки С. Виявлено виснаження захисних механізмів, що протидіють фіброзу (за рівнем MMP-1), особливо у хворих на ЦП С.

Розраховані індекси на основі співвідношення прямих та непрямих маркерів фіброзу можуть бути використані для неінвазивної діагностики фіброзу печінки. Найбільшу інформативність показали тести AAR, Forns' score, FIB-4, MDA, GUGI, к MMP-1 та к ЛН/MMP-1. Визначення стадії фіброзу неінвазивними методами діагностики доцільно проводити з використанням декількох тестів, що дає змогу більш об'єктивно оцінити стадію фіброзу.

Дослідження виконані на базі біохімічної та імунологічної лабораторій ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Список літератури

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/Hepatitis C>
2. Про схвалення Концепції Державної цільової соціальної програми профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів на період до 2016 року. — <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/206-2011-%D1%80>
3. Національна доповідь про стан техногенної та природної безпеки в Україні у 2012 — р. — http://www.mns.gov.ua/files/prognoz/report/2012/2_2012.pdf
4. Павлов Ч.С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени / Ч.С. Павлов // Рус. мед. журн. — С. 11. — http://rmj.ru/articles_5548.htm
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection: Clinical Practice Guidelines // Journal of Hepatology. — 2011. — Vol. 55. — P. 245-264.
6. Бабак О.Я. Цирроз печени и его осложнения / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова. — К., 2011. — 576 с.
7. Вельков В.В. Сывороточные биомаркеры фиброза печени: до свидания, биопсия? / В.В. Вельков — М.: Lomonosoff Print, 2009. — 40 с.
8. Пинцани М. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу / М. Пинцани // Рос. журн. гастроэнтерол. — 2002. — № 5. — С. 4-9.
9. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая [и др.]; под ред. В.В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.
10. Gold E.W. The quantitative spectrophotometric estimation of total sulfated glycosaminoglycan levels / E.W. Gold // Biochimica et Biophysica Acta. — 1981. — Vol. 673. — P. 408-415.
11. Осадчук М.А. Белковосвязанный оксипролин плазмы крови при остром вирусном гепатите / М.А. Осадчук, В.М. Капустин // Лабораторное дело. — 1987. — № 7. — С. 16-18.
12. Иммунология. Методы исследований / под редакцией И. Лефковитса и Б. Пернуса. — М.: Мир, 1983. — С. 188-212.

13. Бабак О.Я. Сывороточные биомаркеры и фибротесты в диагностике фиброза печени: недостатки и перспективы / О.Я. Бабак, Н.А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — № 3(65). — С. 71-80.

14. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease / E. Giannini, D. Rizzo, F. Botta et al. // Arch. Intern. Med. — 2003. — № 27, 163(2). — P. 218-224.

15. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / C.T. Wai, J.K. Greenson, R.J. Fontana [et al.] // Hepatology. — 2003. — № 38. — P. 518-526.

16. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model / X. Forns, Ps.S. Ampurdan, J.M. Llovet [et al.] // Hepatology. — 2002. — № 36(4 Pt 1). — P. 986-992.

17. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C / M. Koda, Y. Matunaga, M. Kawakami [et al.] // Hepatology. — 2007. — № 45(2). — P. 297-306.

18. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest /

A. Vallet-Pichard, V. Mallet, B. Nalpas [et al.] // Hepatology. — 2007. — № 46(1). — P. 32-36.

19. A discriminant score based on four routine laboratory blood tests for accurate diagnosis of severe fibrosis and/or liver cirrhosis in Egyptian patients with chronic hepatitis C / A.M. Attallah, G.E. Shiha, M.M. Omran, K.R. Zalata // Hepatol. Res. — 2006, Mar. — № 34(3). — P. 163-169.

20. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers / S. Islam, L. Antonsson, J. Westin, M. Lagging // Scand. J. Gastroenterol. — 2005, Jul. — № 40(7). — P. 867-872.

21. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index / T.B. Kelleher, S.H. Meht, R. Bhaskar [et al.] // J. Hepatol. — 2005, Jul. — № 43(1). — P. 78-84. Epub 2005 Apr 25. — <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894397>

22. Патент 77612 У України, МПК 7 G01 N33/48. Спосіб визначення ступеня фіброзу печінки / В.Є. Кудрявцева, В.Б. Ягмур, С.С. Ягмур. — и201208202; заявл. 04.07.12; опубл. 25.02.13, Бюл. № 4.

Отримано 16.11.13 □

Меланич С.Л.

Государственное учреждение
«Институт гастроэнтерологии НАМН Украины»,
г. Днепропетровск

Melanich S.L.

State Institution «Institute of Gastroenterology
of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
Dnipropetrovsk, Ukraine

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ HCV-ИНФЕКЦИЕЙ

Резюме. В работе рассмотрены диагностические возможности использования сывороточных маркеров фиброза печени у больных хронической HCV-инфекцией. Проведение специальных тестов (AAR, APRI, Forns' score, FibroIndex, FIB-4, MDA, GUCI, SHASTA, k LN, k MMP-1 и k LN/MMP-1) с использованием прямых и непрямых маркеров фиброза печени является альтернативным неинвазивным, доступным методом диагностики фиброза печени.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, цирроз печени, сывороточные маркеры фиброза.

DIAGNOSTIC VALUE OF SERUM MARKERS OF LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH HCV-INFECTION

Summary. In the paper we consider the diagnostic possibilities of the use of serum markers of liver fibrosis in patients with chronic HCV-infection. The definition of special tests (AAR, APRI, Forns' score, FibroIndex, FIB-4, MDA, GUCI, SHASTA, k LN, k MMP-1, k LN/MMP-1) using direct and indirect markers of liver fibrosis is an alternative, non-invasive, affordable method for diagnosing liver fibrosis.

Key words: chronic viral hepatitis C, liver cirrhosis, serum markers of fibrosis.