<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2019-4-1-74-77>

ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗА ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Щёктова А.П., Невзорова М.С., Высотин С.А., Сайфитова А.Т.

*ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера», г. Пермь, Российская Федерация*

Аннотация. Цель исследования изучить значимость доступных лабораторных маркеров фиброза печени в сравнении с прямым маркером – гиалуроновой кислоты у лиц, страдающих алкоголизмом. Исследование у пациентов индекса APRI и коэффициента де Ритиса, как не прямых лабораторных индексов, традиционно используемых для оценки фиброза и цирроза печени, показали их не информативность при алкогольной этиологии поражения печени, так как при данной патологии закономерно превалирует повышение АСТ. Гиалуроновая кислота, как прямой маркер фиброза печени является надежным тестом диагностики у пациентов с алкогольной болезнью печени. Он позволяет точно и просто диагностировать фиброз на ранней стадии при алкогольной болезни печени и может применяться, как прямой неинвазивный лабораторный тест, для оценки патологического процесса в динамике.

Ключевые слова: фиброз печени, алкогольная болезнь печени, гиалуроновая кислота, индекс APRI.

Хронические заболевания печени вызывают прогрессирующее развитие фиброза в органе, со временем приводящее к циррозу печени. Патологический процесс запускает, не зависимо от этиологии поражения, нарастающее отложение внеклеточного матрикса [1]. Основным структурным компонентом внеклеточного матрикса является гиалуроновая кислота (ГК). Этот полисахарид, относящийся к высокомолекулярным гликозаминогликанам, синтезируется в клетках синовиальной оболочки и звездчатых клетках печени синтазой гиалуроновой кислоты, выработка его увеличивается на фоне повреждения гепатоцитов и развития воспаления [2]. Уровень ГК коррелирует с гистологическими стадиями фиброза печени (ФП) при хронических заболеваниях и демонстрирует высокую диагностическую точность при неинвазивной оценке фиброза и цирроза [3]. Помимо ГК – прямого маркера ФП, используется большое количество не прямых маркеров, отражающих функциональное состояние печени – ферменты, билирубин и другие, вырабатываемые либо экскретируемые печенью, соединения [3, 4]. У лиц, страдающих алкоголизмом, закономерно развивается хроническое поражение печени в виде алкогольной жировой болезни печени, которая проходит стадии стеатоз и стеатогепатит, прогрессирует до цирроза за счет активного фиброзирование в печени [5]. Диагностика и мониторинг фиброза при заболеваниях печени, в том числе алкогольной этиологии, является актуально задачей гепатологии.

Цель исследования: изучить значимость не прямых доступных лабораторных маркеров ФП в сравнении с прямым тестом фиброза – ГК у лиц, страдающих алкоголизмом.

Материал и методы исследования. Основную группу составили 106 человек, страдающих алкоголизмом, проходившие лечение на базе ГБУЗ ПК «Пермского краевого клинического наркологического диспансера». Исследование выполнено с соблюдением этических принципов

проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной организации здравоохранения. На проведение исследования получено разрешение этического комитета ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера», все обследованные подписали информированное согласие на обследование. Контрольная группа состояла из 72 практически здоровых лиц, проходивших профилактический осмотр на базе ЧУЗ ОКБ на ст. Пермь 2. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. В комплексное обследование входило объективное обследование, анкетирование пациентов (опросник CAGE для оценки приверженности к алкоголю), биохимические показатели в сыворотке крови (трансаминазы и др.), общий анализ крови, УЗИ органов брюшной полости.

Определение концентрации ГК в сыворотке крови осуществляли методом ИФА с использованием набора реактивов производителя «BCM Diagnostics» (США) на приборе Stat Fax (США). Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы «STATISTICA 7.0», с помощью пакета «Statistica» от компании «StatSoft» и программы «Microsoft Excel 2010». Непрерывные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (25-ый и 75-ый процентиля), обозначаемых далее Me [25; 75]. Для определения статистической значимости различий двух групп по количественным признакам использовался критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке гипотез принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. У лиц, страдающих алкоголизмом, в 26% случаев отмечено повышение АЛТ и в 34% - повышение АСТ, что свидетельствует о наличии синдрома цитолиза, который обычно подтверждает наличие алкогольного стеатогепатита. Медиана концентрации АЛТ при АБП на треть превышала значения группы контроля, уровни АСТ - в полтора раза были выше по сравнению со здоровыми лицами, различия между группами обследованных были достоверны (табл.).

Таблица 1

**Сравнительный анализ показателей в контрольной группе, группе больных АБП,
Me [25; 75]**

Показатель	Контрольная группа (n=72)	АБП (n=106)	P
АЛТ (Ед/л)	15,9 (13; 20,0)	27,0 (16,0; 62,5)	<0,0001*
АСТ (Ед/л)	20,0 (19,0; 26)	40 (22; 60,0)	<0,0001*
АСТ/АЛТ	1,33 (1,10; 1,57)	1,11 (0,81; 1,61)	0,013*
Тромбоциты (*10 ⁹ /л)	243 (210,0; 260,0)	200,0 (158,0; 245,0)	0,012*
APRI	0,18 (0,15; 0,24)	0,43 (0,23; 0,81)	<0,0001*
Гиалуроновая кислота (нг/мл)	21,75 (13,1; 34,6)	43,6 (29,6; 81,6)	0,0332*

Примечание: p – различие между группами (критерий Манна-Уитни), * - различия достоверны.

По данным литературы, известно, что повышение соотношения АСТ/АЛТ более 1 характерно как для цирроза печени, так и для пациентов с АБП еще до развития цирроза [6]. В группе здоровых лиц, хотя коэффициент де Ритиса был выше единицы, уровни АСТ и АЛТ находились в пределах референтных значений, при этом достоверных различий между показателями контрольной группы и пациентами с АБП не выявлено.

Количество тромбоцитов при АБП было снижено у 15% пациентов. Индекс APRI (aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index), как тест, основанный на не прямых маркерах фиброза, традиционно используется для стратификации хронического гепатита и цирроза печени: при уровне более 0,5 вероятен цирроз [7]. Оцениваемый по соотношению АСТ и тромбоцитов, показатель

APRI у пациентов с АБП достоверно превышал значение в группе контроля: 0,43 (0,23; 0,81) и 0,18 (0,15; 0,24) соответственно (см. табл.). То, что индекс при АБП выше показателя в группе контроля, может свидетельствовать о наличии ФП и даже у ряда пациентов позволяет предполагать наличие цирроза. Но среди обследованных пациентов по данным объективного и инструментального обследования цирроз печени был исключен. При исследовании прямого маркера фиброза – ГК выявлено, что медиана концентрации гиалуроната у больных АБП в 2 раза выше в сравнении со здоровыми лицами, что подтверждает развитие ФП в данной группе (см. табл.). Эти данные отражают закономерности патогенеза поражения печени алкогольной этиологии и прогрессирование АБП, что в итоге ведет к развитию цирроза [8]. Так как ГК является прямым тестом фиброза и позволяет эффективно дифференцировать фиброз и цирроз печени [2, 3, 9], можно предположить, что исследованные не прямые маркеры ФП при АБП не отражают адекватно развитие соединительной ткани в органе из-за преимущественного повышения активности АСТ в крови при алкогольном поражении.

Заключение. Непрямые лабораторные индексы, традиционно используемые для оценки фиброза и цирроза печени – соотношение АСТ/АЛТ и APRI не является достаточно информативным показателями у пациентов с АБП. ГК, как прямой лабораторный маркер ФП, является более надежным тестом диагностики фиброза у пациентов с АБП. Уровень ГК позволяет точно и просто диагностировать фиброз при АБП и может применяться, как неинвазивный тест, для оценки патологического процесса в динамике.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Wynn A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis//J Pathol. – 2008. – Vol. 214. – P. 199–210).
2. Rostami S., Parsian H. Hyaluronic acid: from biochemical characteristics clinical translation in assessment of liver fibrosis. HepatMon. 2013;13:1–9. [PMC freearicle] [PubMed]Publishedonline 2013 Dec 14. doi: [10.5812/hepatmon.13787].
3. Parise E.R., Oliveira A.C., Figueiredo-Mendes C., Lanzoni V., Martins J., Nader H., et al. Noninvasive serum markers in the diagnosis of structural liver damage in chronic hepatitis C virus infection. LiverInt. 2006;26(9):1095–1099. [PubMed] DOI:10.1111/j.1478-3231.2006.01356.x.
4. Sebastifni G., Vario A., Guido M. et al. Non-invasive asstsmnt of liver fibrosis. Ann Gastroenterol –.2012. – vol 25 (3) – P. 218–231.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. J Hepatol 2018 vol. 69. 154-181 DOI: [https:// doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018).
6. Niblom H., Berggren U., Balldin J., Olsson R. Hight AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rathe then havy drinking. Alcohol Alcohol, 2004, 39, 336-339.
7. Lin Z.H., Xin Y.N., Dong Q.J., Wang Q., Jiang X.J., Zhan S.H., Sun Y., Xuan Lin S.Y., Z. H. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an up-dated meta-analysis. J Hepatology. -2011.-№53.-P.726-36.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 2017 vol. 67: 145-172.
9. Щёктова А.П., Булатова И.А., Ройтман А.П. Чувствительность и специфичность определения гиалуриновой кислоты, коэффициента Д’Ритиса и ВЭФР для диагностики ХГ и ЦП. Пермский медицинский журнал. –2013.–Т. 30, № 4. –С. 84-89.

FIBROSIS MARKERS IN ALCOHOLIC LIVER DISEASE

Shchekotova A.P., Nevzorova M.S., Vysotin S.A., Sayfitova A.T.

Perm state medical university named after academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation

Annotation. Research objective to study a significance of available laboratory markers of a fibrosis of a liver in comparison with a direct marker – hyaluronic acid at the persons having alcoholism. A research at patients of the APRI index and de Ritis's coefficient showed their not informational content at an alcoholic etiology of damage of a liver. Hyaluronic acid as a direct marker of a fibrosis of a liver is the reliable test of diagnostics at patients with an alcoholic liver disease. It just allows precisely and to diagnose a fibrosis at an early stage, gives the chance to observe pathological process in dynamics of changes, and also to estimate results of the carried-out pharmacotherapy, thereby reducing quantity of biopsies.

Key words: liver fibrosis, alcoholic liver disease, hyaluronic acid, APRI index.