

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-59-65

УДК: 616.36–004.4–06:616–002.17] — 036.12–07

Гиалуроновая кислота сыворотки как маркер выраженности фиброза при алкогольной болезни печени

Щёктова А. П.¹, Невзорова М. С.¹, Козюков Г. В.²¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, 614000)² Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения Пермского Края «Пермский краевой клинический наркологический диспансер» (г. Пермь, ул. Монастырская 95б, 614000)

Serum hyaluronic acid as a marker of the severity of fibrosis in alcoholic liver disease

A. P. Shchekotova¹, M. S. Nevzorova¹, G. V. Kozyukov²¹ Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner (PSMU) (614000, Perm, st. Petropavlovskaya, 26, Russia)² Perm Regional Clinical Narcological Dispensary (Perm, st. Monastyrskaya 95b, 614000, Russia)

Для цитирования: Щёктова А. П., Невзорова М. С., Козюков Г. В. Гиалуроновая кислота сыворотки как маркер выраженности фиброза при алкогольной болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;180(8): 59–65. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-59-65

For citation: Shchekotova A. P., Nevzorova M. S., Kozyukov G. V. Serum hyaluronic acid as a marker of the severity of fibrosis in alcoholic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;180(8): 59–65. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-59-65

Щёктова Алевтина Павловна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики

Невзорова Марина Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики

Козюков Григорий Владимирович, зам. главного врача по организационно-методической работе

Alevtina P. Shchekotova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy No. 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics

Marina S. Nevzorova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy No. 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics

Grigory V. Kozyukov, Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work

✉ *Corresponding author:***Щёктова****Алевтина Павловна**

Alevtina P. Shchekotova

al_schekotova@mail.ru

Резюме

Цель исследования: оценить клинико-лабораторные печеночные синдромы и маркеры фиброза у лиц с различной тяжестью поражения печени в виде стеатоза, стеатогепатита и цирроза на фоне пагубного потребления алкоголя.

Материалы и методы. Обследован 181 пациент с алкогольной болезнью печени (АБП), контрольная группа состояла из 92 здоровых человек. В обследование входило анкетирование пациентов, оценка клинического статуса, биохимические тесты, общий анализ крови, УЗИ органов брюшной полости, ультразвуковая эластография печени. Определение концентрации гиалуроновой кислоты (ГК) в сыворотке крови осуществляли методом ИФА с использованием набора реактивов производителя «BCM Diagnostics» (USA) на приборе Stat Fax (USA). Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета «Statistika 10».

Результаты исследования. При АБП более выраженные клинические проявления и изменения в лабораторных тестах выявлены у лиц с большей тяжестью поражения печени, которая связана с большей алкогольной нагрузкой. Максимальное количество достоверных корреляций выявлено между функциональными печеночными тестами при алкогольном циррозе печени (АЦП) — по 16 тестам, при стеатогепатите — по 7, при стеатозе только между АСТ и прямым билирубином. Медиана концентрации ГК во всех группах была достоверно выше контроля: у больных со стеатозом составила 31,1 [21,5; 49], при стеатогепатите с гиперферментемией — 45,55 [31,5; 69,9] нг/мл, у больных циррозом печени 145,7 [116,8; 377,8], достоверные различия при АЦП выявлены и со стеатозом и со стеатогепатитом. При АЦП все тесты фиброза: АСТ/АЛТ, APRI и ГК коррелировали со всеми исследованными печеночными пробами, при менее выраженных поражениях печени на фоне АБП взаимосвязей практически не было. Взаимосвязи не прямых тестов фиброза — соотношения АСТ/АЛТ и индекса APRI с уровнем ГК также не выявлено.

Заключение. ГК, как неинвазивный прямой маркер, является максимально информативным ранним тестом фиброза печени. Он позволяет точно и просто диагностировать наличие фиброза при АБП на стадии стеатоза, стеатогепатита и цирроза. Традиционные не прямые маркеры фиброза соотношение АСТ/АЛТ и индекс APRI неэффективны, за исключением АЦП.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени; печеночные синдромы, маркеры фиброза печени, гиалуроновая кислота

Summary

Aime: to evaluate clinical and laboratory liver syndromes and markers of fibrosis in individuals with different severity of liver damage in the form of steatosis, steatohepatitis, and cirrhosis against the background of harmful alcohol consumption.

Materials and methods. 181 patients with alcoholic liver disease (ALD) were examined, the control group consisted of 92 healthy people. The survey included patient questionnaires, assessment of clinical status, biochemical tests, general blood analysis, ultrasound of the abdominal cavity, ultrasound elastography. Determination of the concentration of hyaluronic acid (HA) in blood serum was carried out by the ELISA method using a set of reagents from the manufacturer "VSM Diagnostics" (USA) on the Stat Fax device (USA). Statistical processing of the results was performed using the "Statistika 10" package.

Results. In ALD, more pronounced clinical manifestations and changes in laboratory tests were found in individuals with a greater severity of liver damage, which is associated with a greater alcohol load. The maximum number of reliable correlations was found between functional liver tests in alcoholic cirrhosis of the liver (ALC) — 16 tests, with steatohepatitis-7, with steatosis only between AST and direct bilirubin. The median concentration of ha in all groups was significantly higher than the control: in patients with steatosis, it was 31.1 [21.5; 49], in steatohepatitis with hyperfermentaemia — 45.55 [31.5; 69.9] ng / ml, in patients with cirrhosis of the liver — 145.7 [116.8; 377.8], significant differences in ALC were found with both steatosis and steatohepatitis. In ALC, all fibrosis tests: AST/ALT, APRI and HA correlated with all the studied liver samples, with less pronounced liver lesions on the background of ALD, there were almost no correlations. The relationship of indirect fibrosis tests — the ratio of AST/ALT and the APRI index with the level of HA was also not revealed.

Conclusion. HA, as a non-invasive direct marker, is the most informative early test of liver fibrosis. It allows you to accurately and simply diagnose the presence of fibrosis in ALD at the stage of steatosis, steatohepatitis and cirrhosis. Traditional indirect markers of fibrosis AST/ALT ratio and APRI index are ineffective, with the exception of ALC.

Keywords: alcoholic liver disease; liver syndromes, markers of liver fibrosis, hyaluronic acid

Введение

Алкогольное поражение печени развивается при длительном систематическом употреблении алкогольных напитков и обычно протекает клинически латентно. У лиц с синдромом зависимости от алкоголя закономерно развивается хроническое поражение печеночной паренхимы в виде алкогольной болезни печени (АБП), которая проходит стадии стеатоза, стеатогепатита и цирроза [1, 2]. Цирроз печени алкогольной этиологии составляет до 50–80% причин смерти при заболеваниях органов пищеварения в [2]. Повышенный риск развития хронического алкогольного поражения печени имеется у лиц с ежедневным приемом 12–24 грамм этанола [2]. Существует четкая дозозависимость между количеством алкоголя и вероятностью развития АБП, хотя режим приема может быть различным. Алкогольный стеатоз можно обнаружить у 60% людей, которые употребляют > 60 г этанола в день, а риск развития цирроза является самым высоким у людей с ежедневным потреблением свыше 120 г алкоголя в день [2].

При хроническом поражении печени, не зависимо от этиологического фактора, в патогенезе всегда присутствует воспаление и эндотелиальная дисфункция, закономерно стимулирующее развитие фиброза в органе, который обычно имеет прогрессирующее развитие и со временем приводит к циррозу печени (ЦП). При этом цитокины, активные радикалы кислорода, ростовые факторы участвуют в активации звездчатых клеток печени, преобразованию их в миофибробласты, которые вырабатывают грубую соединительную ткань, что ведет к нарушению архитектоники органа и развитию портальной гипертензии [3]. Основным структурным компонентом меж-

клеточного матрикса является гиалуриновая кислота (ГК). Этот высокомолекулярный гликозаминогликан продуцируется фибробластами, в печени ГК расщепляется синусоидальными эндотелиальными клетками [3, 4]. Уровень ГК в сыворотке крови зависит от состояния печени и определяется степенью повреждения гепатоцитов и эндотелия печеночных синусоидов. В плазме крови полупериод жизни молекулы ГК составляет около 5–6 минут, поэтому уровень этого прямого маркера фиброза может оперативно отражать интенсивность и распространенность процесса. Уровень прямого маркера фиброза – ГК коррелирует с гистологическими стадиями фиброза печени (ФП) и демонстрирует высокую диагностическую точность при неинвазивной оценке фиброза и цирроза [5]. Также используется большое количество непрямых маркеров фиброза, отражающих функциональное состояние печени – билирубин, АСТ, АЛТ, холестерин, альбумин, апобелки и другие печеночные тесты, более информативными являются панели из нескольких тестов. Применение лабораторных маркеров фиброза позволяет избежать биопсии печени у значительной части больных хроническими диффузными заболеваниями печени [5, 6].

Диагностика и мониторинг фиброза у лиц с пагубным употреблением алкоголя является актуальной задачей гепатологии, поскольку прогноз заболевания, тактика и эффективность лечения зависят от выраженности ФП.

Цель исследования: оценить клинко-лабораторные печеночные синдромы и маркеры фиброза у лиц с различной тяжестью поражения печени в виде стеатоза, стеатогепатита и цирроза на фоне пагубного потребления алкоголя.

Материал и методы

Всего обследовано 181 пациент с диагнозом АБП: из них 101 пациент с диагнозом АБП на фоне пагубного употребления алкоголя, проходившие лечение на базе ГБУЗ ПК «Пермский краевой клинический наркологический диспансер», средний возраст составил 44,5 [37; 53] лет. Пациенты с алкогольным ЦП (80 человек) также обследованы на базе КМСЧ № 1 г. Перми, возраст составил 49 [40–58]. На проведение исследования получено разрешение этического комитета ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера», все пациенты подписали информированное согласие на обследование. Контрольная группа состояла из 92 практически здоровых лиц в возрасте 42 лет [36; 45], проходивших профилактический осмотр на базе ЧУЗ ОКБ на ст. Пермь 2 (группа № 1). Во всех группах преобладали мужчины (порядка 70%). Диагноз АБП устанавливался на основании опроса, осмотра, лабораторных и инструментальных методов обследования. Исследование в сыворотке крови общего билирубина и его фракций, активности трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего белка, содержания холестерина, липидного профиля проводили на биохимическом анализаторе Mindray BC – 200E (China). Определение концентрации

ГК в сыворотке крови осуществляли методом твердофазного ИФА с помощью набора реагентов BCM Diagnostics» (USA) на ИФА-анализаторе StatFax (USA). Общий анализ крови проводили на анализаторе Mindray (China). Пациентам также проводили УЗИ органов брюшной полости, в ряде случаев – фиброэластографию печени (УЗ сканер PHILIPSiV 22, Japan).

В комплексное обследование входило анкетирование пациентов (опросники CAGE, AUDIT) для оценки приверженности пациента к алкоголю.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы «STATISTICA 10.0», компании «StatSoft» и программы «Microsoft Excel 2010». Распределение показателей проверяли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Показатели представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (25-й и 75-й процентиля), обозначаемых далее Me [25; 75]. Для определения статистической значимости различий двух групп по количественным признакам использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Взаимосвязь между параметрами оценивалась с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r). Критический уровень значимости (p) при проверке гипотез принимался менее 0,05.

Результаты и их обсуждение

Давность пагубного потребления **этанола** среди обследованных лиц с АБП составила 6–14 лет, среднесуточное потребление – 156 мл. Диагноз алкогольного гепатита при первичном амбулаторном осмотре в наркологическом диспансере был выставлен у 50% пациентов. При последующем углубленном обследовании все пациенты имели клинические, лабораторные и инструментальные признаки хронического диффузного поражения печени и им был установлен диагноз АБП с выделением групп алкогольного стеатоза (n=24, группа № 2), алкогольного стеатогепатита (n=77, группа № 3), алкогольного цирроза печени (n=80, группа № 4).

На основании анкетирования нами было проанализировано длительность и количество потребления алкоголя. Длительность потребления алкоголя в течение 12,0 [11,0; 14,0] лет приводит к проявлению симптомов стеатогепатита с наличием гиперферментемии в сравнении с лицами, которым был установлен диагноз стеатоза, употреблявшими алкоголь в течение 6,0 [6,0; 7,5] лет. Тяжесть поражения печени в виде *стеатоза* и *стеатогепатита* в рамках АБП также зависит от среднесуточного количества этилового спирта: 40 [38,5; 45,0] и 80 [70,0; 87,0] мл/сутки соответственно. При АЦП из-за мнестических нарушений и некоторой неадекватности уточнить дозу в ряде случаев было затруднительно, у некоторых пациентов она была более 120 мл/сут, что соответствует данным Европейской Ассоциации по изучению заболеваний печени [2]. При этом длительность употребления при АЦП колебалась от 10 до 30 лет.

В результате комплексного обследования в целом у пациентов с АБП были определены ведущие клинико-лабораторные синдромы: гепатомегалия, астенический, диспепсический, болевой, цитолиз, холестаз, мезенхимальное воспаление.

В группу стеатоза включено 24 пациента, с небольшой гепатомегалией по данным физикального обследования и результатов УЗИ печени. У большинства больных с вероятным стеатозом выявлены проявления астенического синдрома. Основные жалобы, которые предъявляли пациенты: умеренно выраженные слабость, недомогание, утомляемость, затруднение засыпания. По данным УЗИ повышение эхогенности печени отмечено в 50% случаев, что может предполагать наличие начальных проявлений фиброза. При этом у них уровни трансаминаз были в пределах референтных значений и не имели отличий от контрольной группы (№ 1) (табл. 1). В данной подгруппе выявлялись достоверно повышенные маркеры внутрипеченочного холестаза (прямой билирубин, щелочная фосфатаза), что встречается при наличии стеатоза в рамках алкогольной жировой болезни печени [2].

В группу со стеатогепатитом включены 77 пациентов. У больных с гиперферментемией, маркирующей наличие алкогольного стеатогепатита [8, 9], выявлены следующие жалобы: в 85% случаев выраженная слабость, недомогание, утомляемость, снижение массы тела отмечало большинство обследованных. Нарушение сна отмечено в 46% случаев. Выражен мезенхимально-воспалительный синдром, который характеризовался следующими проявлениями: субфебрильная температура

Таблица 1.
Сравнительный анализ биохимических показателей у пациентов с алкогольной болезнью печени с различной степенью тяжести поражения печени

Примечание:
данные представлены в виде Ме [25;75].
*, **, *** – достоверность различий по сравнению с контрольной группой: $p < 0,05$, $p < 0,0$, $p < 0,001$.
a, aa, aaa – достоверность различий по сравнению стетоза и стеатогепатита: $p < 0,05$, $p < 0,0$, $p < 0,001$.
b, bb, bbb – достоверность различий по сравнению стетоза и АЦП: $p < 0,05$, $p < 0,0$, $p < 0,001$.
c, cc, ccc – достоверность различий по сравнению стеатогепатита и АЦП: $p < 0,05$, $p < 0,0$, $p < 0,001$.

Показатели	1 Группа контроля (n=92)	2 Стеатоз (n=24)	3 Стеатогепатит (n=77)	4 АЦП (n= 80)
АЛТ	19 [15; 25]	18 [14; 23]	55 [27; 87]*** aaa	42 [27; 64]***
АСТ	19 [17; 22]	22 [18; 28,5]	56 [41; 69,5]*** aaa	65 [36,2; 97]***
Билирубин общ.	11 [8,3; 14,2]	9 [8; 11]	9 [8; 10,5]	32,8 [18; 56,9]*** bb
Билирубин прямой	3,5 [2,5; 3,9]	3,1 [3,0; 3,2]	4,90 [4,2; 5,9] *** aaa	10,21 [6,9;24,7]*** bbb ccc
Щелочная фосфатаза	62,5 [48; 74]	161 [131; 280]***	165 [149,5; 249,5]***	181 [100; 267]***
ГГТП	18 [13; 26]	20 [13; 22]	26,5 [16; 35]	64,1 [39; 221,9]*** bbb
Альбумин	45,2 [42; 49]	39 [30; 42]***	38,5 [34; 43,5]***	33,95 [28,5; 40,35]***
Холестерин	4,36 (3,75; 5,18)	3,8 (3; 4,9)	3,85 (3,2; 4,5)	3,55 [2,91; 4,36]**
Триглицериды	0,8 [0,7; 0,865]	1,3 [1; 1,7]*	1 [0,85; 1,65]*	1,24 [0,8; 1,82]**
ЛПВП	1,57 [1,33; 1,69]	1,5 [1,2; 2,1]	1,7 [1,5; 2]	0,91 [0,63; 1,23]*** bbb
ЛПНП	3 [2,48; 3,4]	1,2 [1; 2,4]*	1,8 [1,3; 2,25]**	1,95 [1,44; 2,37]**
КА	1,91 [1,7; 2]	1,5 [1,2; 1,5]*	1,4 [0,85; 1,6]**	2,56 [1,78; 4,7]* bb
Глюкоза	4,5 [3,88; 5,2]	3,9 [3,7; 4,4]	5,1 [3,85; 6,85]	5,9 [4,46; 7,5]**

Таблица 2.
Сравнительный анализ показателей фиброза и уровня тромбоцитов в группе пациентов с алкогольной болезнью печени в зависимости от степени тяжести

Примечание:
данные представлены в виде Ме [25; 75].
*, **, *** – достоверность различий по сравнению с контрольной группой: $p < 0,05$, $p < 0,0$, $p < 0,001$.
a, aa, aaa – достоверность различий по сравнению стетоза и стеатогепатита: $p < 0,05$, $p < 0,0$, $p < 0,001$.
b, bb, bbb – достоверность различий по сравнению стетоза и АЦП: $p < 0,05$, $p < 0,0$, $p < 0,001$.
c, cc, ccc – достоверность различий по сравнению стеатогепатита и АЦП: $p < 0,05$, $p < 0,0$, $p < 0,001$.

Показатели	1 Контрольная группа (n=92)	2 Стеатоз (n=24)	3 Стеатогепатит (n= 77)	4 АЦП (n= 80)
АСТ/АЛТ	1,04 [0,792; 1,29]	1,23 [1,02; 1,58]*	0,96 [0,74; 1,48]	1,5 [1,10; 1,96]*** bbb
Индекс APRI	0,19 [0,17; 0,24]	0,24 [0,21; 0,32]**	0,66 [0,47; 1,01]*** aaa	1,04 [0,34; 2,25]***
Гиалуриновая кислота, нг/мл	17,3 [8,0; 26,1]	31,1 [21,5; 72,0]***	45,6 [31,5; 69,9]***	145,7 [116,8; 377,8]*** bbb
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	251,0 [226,0; 286,0]	204,5 [178,5; 255,0]*	200,0 [158,0; 233,0]***	130,0 [86,0; 173,0]***bbb

у половины пациентов, нейтрофильный лейкоцитоз (10–15*10⁹/л), повышение СОЭ до 45 мм/ч. При внешнем осмотре практически у всех пациентов обнаружены алкогольные стигмы: расширение капиллярной сети кожи лица и склер, увеличение околоушных слюнных желез, признаки атрофии мышц плечевого пояса, телеангиоэктазии на коже, контрактура Дюпюитрена. Печень при пальпации увеличена до 4–6 см ниже реберной дуги, болезненна, уплотнена. У больных с предполагаемым стеатогепатитом выявлялась тромбоцитопения в 29% случаев, повышение MCV (макроцитоз) по данным геманализатора. У 90% пациентов отмечена гепатомегалия, у 14% гепатоспленомегалия по данным УЗИ, повышение эхогенности печени отмечено в 79% случаев, что гораздо чаще, чем при стеатозе и свидетельствует также о развитии фиброза и начальной портальной гипертензии. Таким образом, более выраженные клинические проявления и изменения в лабораторных тестах выявлены у лиц с большей алкогольной нагрузкой. Содержание трансаминаз выше показателей группы контроля ($p < 0,0001$), при этом уровни АЛТ и АСТ даже не отличались от показателей при АЦП. ЩФ также была достоверно выше показателя в группе контроля, но между группами стеатоза, стеатогепатита и ЦП различий не выявлено, что свидетельствует о невозможности использовать

этот тест для стратификации тяжести поражения печени.
Клинические проявления АЦП были еще более выражены, чем при стеатогепатите: выявлены синдромы астенический, мезенхимально-воспалительный синдром, печеночно-клеточная недостаточность, встречался геморрагический синдром. Те или иные алкогольные стигматы выявлялись в 100% случаев. Печень при пальпации увеличена до 1–6 см ниже реберной дуги, болезненна, уплотнена. Макроцитоз, часто – панцитопения по данным геманализатора. У 40% пациентов отмечена гепатомегалия, у 80% спленомегалия по данным УЗИ, повышение эхогенности печени отмечено в 100% случаев, портальная гипертензия, асцит разной степени выраженности у большинства больных. При АЦП показатели цитолиза не отличались от уровней стеатогепатита. Концентрация ГГТП была значимо повышена только при ЦП ($p=0,0001$). Концентрация альбумина, как маркера синтетической функции печени в рамках синдрома печеночно-клеточной недостаточности, достоверно снижалась уже на стадии стеатоза ($p < 0,0001$), при этом отличий от стеатогепатита и ЦП не наблюдалось. Концентрация холестерина при ЦП была снижена ($p=0,0146$), а при стеатозе и стеатогепатите, не смотря на лабораторные признаки холестаза, не отличалась от уровня практически здоровых лиц,

Показатели	Стеатоз (n=24)		Стеатогепатит (n=77)		АЦП (n=80)	
	г	р	г	р	г	р
АЛТ и АСТ	0,385	0,062	0,630	0,006	0,674	<0,0001
АЛТ и билирубин общий	0,213	0,249	0,189	0,150	0,496	0,037
АЛТ и ГГТП	0,365	0,179	0,258	0,107	0,510	0,031
АСТ и альбумин	-0,037	0,772	-0,308	0,041	-0,466	0,032
АСТ и билирубин общий	0,349	0,058	0,427	0,0003	0,694	<0,0001
АСТ и билирубин прямой	0,402	0,045	0,473	0,0011	0,635	<0,0001
АСТ и ГГТП	0,400	0,139	0,461	0,002	0,711	<0,0001
АСТ и ЩФ	0,431	0,065	0,310	0,037	0,577	0,013
АСТ и ЛПВП	-0,193	0,489	-0,416	0,030	-0,465	0,001
Альбумин и билирубин общий	0,396	0,269	0,316	0,308	-0,626	0,006
Альбумин и ЛПВП	0,467	0,193	0,023	0,939	0,647	0,004
Билирубин общий и ЛПВП	0,510	0,089	0,817	0,010	-0,652	0,004
Билирубин общий и КА	0,246	0,493	0,531	0,075	0,699	0,002
Билирубин прямой и альбумин	-0,127	0,582	-0,801	0,0017	-0,865	<0,0001
Билирубин прямой и билирубин общий	0,581	0,003	0,689	0,0001	0,884	<0,0001
Билирубин прямой и ЛПНП	0,041	0,848	0,272	0,391	0,395	0,048

Таблица 3.
Корреляции биохимических печеночных тестов при стеатозе, стеатогепатите и алкогольном циррозе печени

Примечание:
г – коэффициент корреляции Спиртмена; р – значимость корреляций.

Таблица 4.
Корреляции маркеров фиброза и функциональных печеночных проб при стеатозе, стеатогепатите и АЦП

Примечание:
г – коэффициент корреляции Спирмена; р – значимость корреляций.

Показатели	Стеатоз		Стеатогепатит		АЦП	
	г	р	г	р	г	р
APRI и АЛТ	0,346	0,09	0,491	0,0004	0,330	0,01
APRI и билирубин общий	0,761	0,001	0,789	0,0001	0,961	0,0001
APRI и билирубин прямой	0,568	0,04	0,304	0,035	0,734	0,004
APRI и альбумин	-0,185	0,251	-0,275	0,341	-0,480	0,001
APRI и ХС	-0,184	0,635	-0,118	0,712	-0,490	0,0001
APRI и ЛПВП	-0,028	0,875	-0,031	0,892	-0,390	0,002
APRI и АСТ/АЛТ	0,113	0,598	0,024	0,870	0,497	0,040
ГК и АЛТ	0,200	0,555	0,353	0,098	0,456	0,0081
ГК и АСТ	0,254	0,450	0,04	0,789	0,574	0,0041
ГК и билирубин общий	0,129	0,709	0,020	0,912	0,600	0,001
ГК и ЩФ	0,139	0,700	0,007	0,973	0,661	0,040
ГК и ГГТП	0,285	0,534	0,071	0,758	0,531	0,01
ГК и альбумин	-0,396	0,269	0,364	0,103	-0,51	0,001
ГК и ЛПВП	-0,749	0,005	-0,875	0,0003	-0,984	0,0001
ГК и тромбоциты	0,08	0,709	-0,218	0,139	-0,56	0,001
АСТ/АЛТ и билирубин общий	-0,594	0,091	0,109	0,734	0,455	<0,0001
АСТ/АЛТ и билирубин прямой	-0,355	0,088	-0,246	0,095	0,644	0,000002
АСТ/АЛТ и альбумин	-0,125	0,747	0,075	0,847	-0,596	<0,0001
АСТ/АЛТ и ЛПВП	-0,328	0,231	-0,576	0,001	-0,576	<0,001
АСТ/АЛТ и КА	0,141	0,661	0,425	0,026	0,560	0,0001

что тоже подтверждает снижение синтетической функции печени. Показатели липидного спектра демонстрировали следующие изменения: триглицериды повышены при всех видах АБП, ЛПВП, достоверно снижены только у больных ЦП, ЛПОНП не имели различий с группой контроля, ЛПНП были снижены во всех группах, КА достоверно снижался при стеатоза и стеатогепатите и повышался у лиц с ЦП (р=0,0496), что связано со значительным снижением ЛПВП в данной группе

и рассматриваться как признак атерогенности (см. табл. 1). Глюкоза, как интегративный тест состояния углеводного обмена, повышалась у пациентов с ЦП (р=0,0019), в ряде случаев выше 6,1 ммоль/л, что может предполагать нарушение толерантности к глюкозе, связанное с поражением печени [8]. Таким образом, изменения функциональных биохимических печеночных проб подтверждает наличие 3-х лабораторных печеночных синдромов при стеатозе (снижение синтетической функции

печени, холестаза, дислипидемия), 4-х синдромов у пациентов с алкогольным стеатогепатитом (цитоллиз гепацитоз, снижение синтетической функции печени, холестаза, дислипидемия), 5-ти синдромов у лиц с АЦП (цитоллиз, снижение синтетической функции печени, холестаза, метаболические нарушения – дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе). При этом у всех пациентов с АБП, независимо от тяжести поражения, закономерно выявляется снижение альбумина, повышены тесты холестаза и имеет место дислипидемия. Эти результаты в основном соответствуют общепризнанным данным при АБП [2].

При исследовании показателей, характеризующих выраженность ФП при АБП, получены следующие результаты. Непрямой традиционный тест – соотношение АСТ/АЛТ значимо повышено только при АЦП: медиана составляет 1,5, различия с группой стеатогепатита также достоверны ($p=0,000603$). Для ЦП характерно значение более 1,0, хотя при выраженном цитоллизе, например, при эпизоде значительного употребления алкоголя соотношение может быть менее 1,0. По данным литературы известно, что повышение соотношения АСТ/АЛТ более 1 характерно не только для ЦП, но и для пациентов с АБП до развития цирроза [7].

Индекс APRI у пациентов с нормальным уровнем трансаминаз составил 0,239 [0,207; 0,316], у пациентов с гиперферментемией – 0,66 [0,468; 1,005] ($p<0,0001$). У большинства больных с предполагаемым стеатогепатитом индекс был выше 0,5, что может свидетельствовать о формировании ЦП, но по данным объективного и инструментального обследования цирроз в данной группе был исключен. При хроническом вирусном гепатите С этот тест имеет удовлетворительную способность диагностировать цирроз, но при АЦП его информативность нуждается в изучении [9]. В нашем исследовании установлено, что при АЦП медиана APRI составила 1,042, при этом выявлены достоверные различия между индексом у больных стеатозом и стеатогепатитом. Количество тромбоцитов, учитываемое при подсчете индекса APRI, демонстрировало достоверное различие с группой контроля уже на стадии стеатоза, максимальное снижение отмечено при АЦП – $130[86; 173] \times 10^9/\text{л}$. В патогенезе тромбоцитопении при АБП играет роль не только развитие фиброза и портальной гипертензии при ЦП, но и токсическое влияние алкоголя на тромбоцитарный росток [8].

Медиана уровня ГГТ у пациентов с гиперферментемией была в 1,5 раза больше, чем у пациентов с нормальным уровнем трансаминаз: 45,55 [31,5; 69,9] нг/мл и 31,1 [21,5; 49] нг/мл соответственно, достоверно отличаясь от группы контроля, максимально повышена концентрация ГГТ при АЦП, достигнув 145,7 [116,8; 377,8] и достоверно превышала уровень при стеатогепатите ($p<0,0001$). Эти данные отражают закономерности патогенеза АБП с прогрессирующим развитием ФП. Так как ГГТ является прямым тестом фиброза и позволяет эффективно дифференцировать фиброз при хроническом гепатите со стадиями F0 гистологической шкале METAVIR и цирроз печени (F4). Полученные данные позволяют исключить наличие ЦП во второй подгруппе, так как превышения концентрации 100

нг/мл, характерное для ЦП, среди обследованных не было отмечено [10]. Таким образом, можно предположить, что исследованные непрямые маркеры ФП при АБП не всегда адекватно отражают развитие соединительной ткани в органе из-за преимущественного повышения активности АСТ в крови при злоупотреблении алкоголем, а в целом характерны для алкогольного поражения печени [6]. Тем не менее, тесты ФП, особенно уровень ГГТ, закономерно повышаются при увеличении тяжести АБП.

Корреляционный анализ выявил в группе больных с АЦП прямую достоверную взаимосвязь альбумина и ЛПВП ($r=0,647$), что объясняется снижением синтетической функции печени. Эти изменения связаны с более тяжелым поражением печени, проявляющимися гипербилирубинемией как за счет цитоллиза, так и холестаза. При этом выявлены обратные достоверные корреляции билирубина с альбумином ($r=-0,626$) и ЛПВП ($r=-0,652$). Прямая взаимосвязь билирубина и КА ($r=0,699$) подтверждает наличие атерогенных сдвигов при АЦП не смотря на снижение синтеза ХС и ЛПНП (см. табл. 1). Обратные корреляции средней степени выраженности альбумина и ЛПВП с билирубином патогенетически подчеркивают взаимосвязь снижения синтетической функции печени на фоне более тяжелого поражения печени с гипербилирубинемией.

Корреляционный анализ показателей у больных стеатогепатитом и АЦП выявил достоверные связи между непрямым тестом фиброза печени – индексом APRI и активностью АЛТ ($r=0,491$), то есть, выраженность фиброза печени нарастает при более выраженном цитоллизе (табл. 4). Индекс APRI также коррелирует с гипербилирубинемией, особенно при АЦП: сильные корреляции выявлены с $r=0,961$ с общим билирубином ($r=0,961$) и прямым билирубином ($r=0,734$). Обратные достоверные корреляции APRI с альбумином, ХС и ЛПВП патогенетически объясняются выраженным снижением синтетической функции печени у пациентов с АЦП. Традиционный показатель фиброза – соотношение АСТ/АЛТ только при АЦП взаимосвязан с непрямым индексом APRI ($p=0,04$).

В целом очевидна взаимосвязь нарушения основных функциональных печеночных тестов, отражающих цитоллиз, холестаза, снижение синтетической функции печени с непрямыми тестами ФП и прямым маркером фиброза – ГГТ при АЦП. Отдельные достоверные взаимосвязи биохимических тестов в других группах АБП, такие как соотношение АСТ/АЛТ и ЛПВП или APRI и показатели билирубина при стеатогепатите, существенного значения не имеют, так как эти тесты были в пределах нормы и не отличались от показателей контрольной группы (см. табл. 1).

Корреляций прямого показателя фиброза – ГГТ с непрямыми маркерами – соотношением АСТ/АЛТ и APRI не выявлено. Полученные результаты подтверждает недостаточную эффективность использования коэффициента де Ритиса и индекса APRI для оценки фиброза при поражении печени на фоне злоупотребления алкоголем независимо от тяжести поражения печени. При этом наиболее эффективным прямым маркером диагностики и мониторинга фиброза при АБП является ГГТ [4, 7].

Заключение

Таким образом, у лиц, злоупотребляющих алкоголем более выраженные клинические проявления и изменения в лабораторных печеночных тестах, выявлены на фоне алкогольного стеатогепатита и, особенно, АЦП. У лиц с пагубным употреблением алкоголя на ранних стадиях поражения печени в виде стеатоза достоверно повышен уровень прямого маркера фиброза – ГК, достоверно более высокие цифры данного прямого теста фиброза выявлены при алкогольном стеатогепатите, и, особенно,

при АЦП. Поэтому определение ГК является более информативным лабораторным тестом диагностики ФП в сравнении с соотношением АСТ/АЛТ и индексом APRI при АБП. Определение ГК позволяет точно и просто диагностировать фиброз на ранней стадии поражения печени, что может снижать потребность в биопсии печени, дает возможность мониторировать степень патологического процесса в динамике у лиц с пагубным потреблением алкоголя, в том числе, для оценки эффективности терапии.

Литература | References

1. Панченко Л.Ф., Теребилина Н.Н., Пирожков С.В. и соавт. Сывороточные маркеры фиброза и эндотелиальной дисфункции у больных алкоголизмом с различной степенью фиброза печени // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2015. – том 59(3). – 18–27.
Panchenco L. F., Terebilina N. N., Pirozhkov S. V. et al. Serum markers of fibrosis and endothelial dysfunction in alcoholism patients with varying degrees of liver fibrosis. Pathophysiology and experimental therapy. 2015;59(3):18–27.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. Journal of Hepatology 2018; 69: 154–181.
3. Wynn T. A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. J of Pathol. 2008, No. 214, 199–210. doi: 10.1002/path.2277.
4. Rostami S, Parsian H. Hyaluronic acid: from biochemical characteristics clinical translation in assessment of liver fibrosis. Hepatitis Monthly. 2013;3(12): e13787. doi: 10.5812/hepatmon/13787.
5. Gressner A., Rizk M., Chunfang G., Olav A. Potential novel biomarkers for monitoring the fibrogenic process in liver. Arab J Gastroenterol. 2010, 10S12–16.
6. Papastergiou V, Tsochatzis E, Burroughs A. K. Non-invasive asstmsent of liver fibrosis. Ann Gastroenterology. 2012;25(3):218–231.
7. Щёктова А. П., Невзорова М. С., Высотин С. А., Сайфитова А. Т. Лабораторные маркеры фиброза при алкогольной болезни печени // Вестник «Биомедицина и социология» <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2019-4-1-74-77>.
Schekotova A. P., Nevzorova M. S., Vysotin S. A., Sayfitiva A. T. Markers of fibrosis in alcoholic liver disease. Bulletin of biomedicine and sociology. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2019-4-1-74-77>.
8. Шиффман Ф. Дж. Патопфизиология крови. Пер. с англ. – М.: «Издательство Бином», 2009; 448 с.
Schiffman F. J. [The Patofiziologiya krovi]. Moscow. "Publishing House Binom". 2009, 448 P. (in Russian).
9. Lin Z. H., Xin Y. N., Dong Q. J. et. al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis. Journal of Hepatology. 2011;3:726–36.
10. Щёктова А. П., Булатова И. А., Ройтман А. П. Чувствительность и специфичность определения гиалуроновой кислоты, коэффициента Д'Ритиса и ВЭФР для диагностики ХГ и ЦП // Пермский медицинский журнал. – 2013. – 30(4). – 84–89.
Schekotova A. P., Bulatova I. A., Roytman A. P. [The sensitivity and specificity of the determination of hyaluronic acid, D'Rytis coefficient and VEGF for the diagnosis of CH and CH]. [Permskiy meditsinskiy zhurnal]. 2013;30(4):84–89 (In Russian).