

УДК 616.36–002.2–06:616.36–002.17–07:616.155.25

**КОЛИЧЕСТВО ТРОМБОЦИТОВ И КОНЦЕНТРАЦИЯ АЛЬБУМИНА В КРОВИ —
МАРКЕРЫ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С**

Щёктова А. П., Булатова И. А.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера Минздрава России (614990, Пермь, Россия)

**NUMBER OF THROMBOCYTES AND CONCENTRATION OF ALBUMIN IN BLOOD —
MARKERS OF LIVER FIBROSIS IN CHRONIC HEPATITIS C**

Shchekotova A. P., Bulatova I. A.

E. A. Vagner Perm State Medical University (614990, Perm, Russia)

Для цитирования: Щёктова А. П., Булатова И. А. Количество тромбоцитов и концентрация альбумина в крови — маркеры фиброза печени при хроническом гепатите С. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;156(8): 25–28.

For citation: Shchekotova A. P., Bulatova I. A. Number of thrombocytes and concentration of albumin in blood — markers of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;156(8): 25–28.

Щёктова А. П. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики

Булатова И. А. — доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, д.м.н.

Shchekotova A. P. — Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Professor, MD

Bulatova I. A. — Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Associate Professor, MD.

Щёктова**Алевтина Павловна**

Shchekotova Alevtina P.

al_shchekotova@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить диагностические возможности определения количества тромбоцитов и концентрации альбумина в крови в качестве непрямых тестов оценки выраженности фиброза печени при хроническом гепатите С (ХГС).

Материалы и методы. Обследованы 70 больных ХГС и 30 здоровых. Определены количество тромбоцитов, концентрация альбумина, проведена ультразвуковая эластография печени с оценкой стадии фиброза по METAVIR.

Результаты. Показатели тромбоцитов и альбумина имели обратную сильную взаимосвязь с показателем плотности печени: $r = -0,9$ и $r = -0,9$ соответственно. При уровне тромбоцитов более $282 \times 10^9/\text{л}$ и концентрации альбумина более $47,3 \text{ г/л}$ фиброз исключен. Чувствительность и специфичность количества тромбоцитов составила 100% и 77,8%, для уровня альбумина эти показатели 100% и 73,3%. С помощью этих тестов можно стратифицировать умеренный и выраженный фиброз, в частности, уровень тромбоцитов менее $200 \times 10^9/\text{л}$ и концентрация альбумина менее $44,1 \text{ г/л}$ соответствуют фиброзу 3–4 стадии.

Заключение. Количество тромбоцитов и концентрация альбумина в крови удовлетворительно отражают наличие и выраженность фиброза печени у пациентов с ХГС. Данные показатели могут применяться в широкой клинической практике как непрямые маркеры фиброза.

Ключевые слова: фиброз печени, хронический гепатит С, тромбоциты, альбумин

Summary

The aim. The aim was to evaluate the diagnostic capabilities of determining the number of platelets and the concentration of albumin in the blood as an indirect test for assessing the severity of liver fibrosis in chronic hepatitis C (CHC).

Materials and methods. There were examined 70 patients with CHC and 30 healthy persons. The number of platelets, the concentration of albumin, the ultrasonic elastography of the liver with the evaluation of the fibrosis stage by METAVIR were determined.

Results. The platelet and albumin indices had an inverse strong relationship with the liver density index: $r = -0,9$ and $r = -0,9$, respectively. At a platelet level was more than $200 \times 10^9/\text{l}$ and an albumin concentration was more than 47.3 g/l , fibrosis is excluded. The sensitivity and specificity of the platelet count were 100% and 77.8%, for albumin levels these values there

were 100% and 73.3%. Moderate and severe fibrosis can be stratified: when a platelet count is less than $200 \times 10^9/l$ and an albumin concentration is less than 44.1 g/l it corresponds to fibrosis of stage 3–4.

Conclusion. The number of platelets and the concentration of albumin in the blood satisfactorily reflect the presence and severity of liver fibrosis in patients with CHC. These indicators can be used in wide clinical practice as indirect markers of fibrosis.

Keywords: liver fibrosis, chronic hepatitis C, platelets, albumin

Актуальность изучения фиброза печени (ФП) обусловлена широкой распространенностью причин данной патологии, среди которых на первом месте пандемия вирусных гепатитов [1]. Основным механизмом прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени, в том числе вирусной этиологии, это процесс активации фиброгенеза [2]. Стратификация выраженности ФП имеет значение для определения тактики лечения больного и прогноза, особенно при выраженном фиброзе и циррозе печени. Золотым стандартом диагностики ФП остается биопсия печени, но введение неинвазивных тестов в алгоритм обследования пациентов с диффузными поражениями печени позволяет уменьшить необходимость биопсии почти на 50%, хотя при F2 и выше желательна биопсия [3].

В последнее время накоплены данные об эффективности ФП, поэтому особое значение для мониторинга терапии приобрели неинвазивные методы:

ультразвуковая эластография и исследование лабораторных прямых и непрямых маркеров фиброза [4, 5]. Общеизвестной панелью тестов для диагностики ФП является FibroTest, в который входят, помимо антропометрических данных, непрямо биохимические маркеры фиброза [6]. Стадия фиброза в данной панели определяется по запатентованной формуле с привязкой к шкале METAVIR. В РФ имеется ряд лабораторий, лицензированных для определения этого теста, но высокая стоимость ограничивает его использование. Таким образом, поиск информативных доступных лабораторных тестов диагностики ФП является актуальной задачей гепатологии.

Цель работы: оценить диагностические возможности доступных лабораторных показателей – количества тромбоцитов и концентрации альбумина в крови в качестве непрямых тестов оценки выраженности фиброза печени при хроническом гепатите С (ХГС).

Материалы и методы исследования

Обследование больных проводили на базе Пермского краевого гепатологического центра. Основную группу составили 70 пациентов (30 мужчин и 40 женщин) с ХГС; средний возраст $36,0 \pm 6,7$ года. Сопоставимая по полу и возрасту группа контроля состояла из 30 практически здоровых человек. Ультразвуковую эластографию печени проводили на аппарате FibroScan (EchoSens, Франция), единицы плотности печени приводили к шкале METAVIR. Тромбоциты исследовали на гематологическом анализаторе Medonic-620M (Швеция). Концентрацию альбумина в сыворотке крови, а также другие

функциональные печеночные тесты определяли на приборе Architect-4000 (Abbott, США).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 7.0 (StatSoft). Рассчитывали мощность исследования и распределение результатов по Колмогорову-Смирнову. Корреляционный анализ провели с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Нулевую гипотезу отвергли при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Для расчета пороговых значений и диагностической эффективности показателей проводили ROC-анализ и расчет отношения шансов (QR) [7].

Результаты исследования и их обсуждение

По данным ультразвуковой эластографии у 35,3% больных ХГС ФП не выявлен (F0), 46,2% пациента имели умеренный фиброз (F1–2), у 18,5% обследованных диагностирован тяжелый фиброз с переходом в цирроз печени (F3–4). При проведении корреляционного анализа показателей функциональных печеночных тестов установлена сильная обратная зависимость между степенью плотности печени, количеством тромбоцитов и концентрацией альбумина. Тромбоциты имели коэффициент корреляции с плотностью печени равный $-0,9$, альбумин коррелировал с показателем ультразвуковой эластографии со значением $r = -0,9$. Таким образом, уменьшение количества тромбоцитов и содержания в крови альбумина связаны с прогрессированием ФП.

Для изучаемых показателей были построены ROC-кривые, которые отображают графическую зависимость количества правильно верифицированных истинно положительных результатов от количества отрицательных и позволяет оценить эффективность тестов. При построении ROC-кривой тромбоцитов для оценки наличия фиброза AUC составила $0,95 \pm 0,02$ (доверительный интервал $0,86–0,99$), $p < 0,001$, индекс Юдена – $0,78$. Определение чувствительности и специфичности используемых непрямых тестов ФП зависит от выбранных оптимальных пороговых значений лабораторных тестов [7]. Были определены оптимальные пороговые значения количества тромбоцитов и уровня альбумина для дифференциации F0 и наличия фиброза (рис. 1).

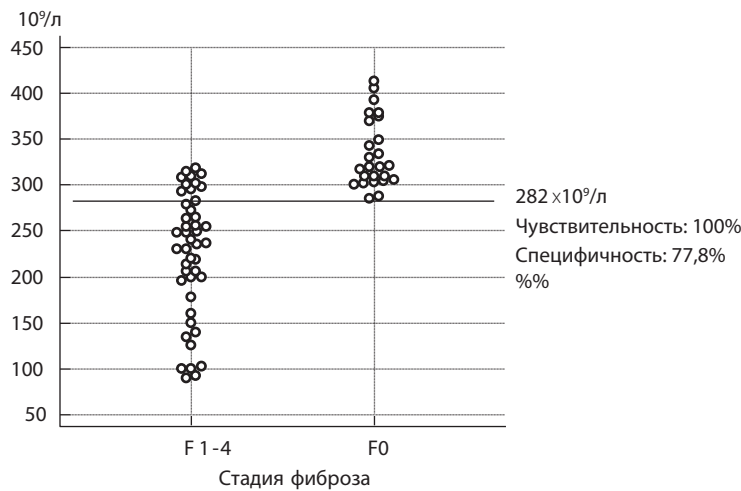


Рисунок 1.
Пороговое значение тромбоцитов для визуальной оценки балланса чувствительности и специфичности при дифференциации стадий F0 и F1–4.

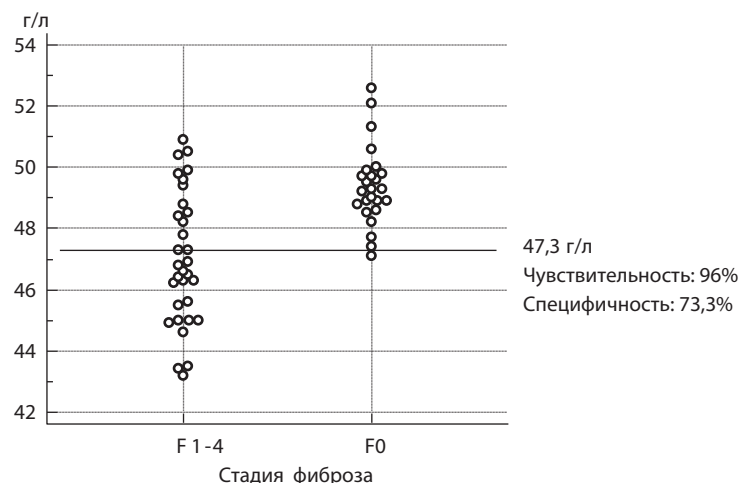


Рисунок 2.
Пороговое значение альбумина для визуальной оценки балланса чувствительности и специфичности при дифференциации стадий F0 и F1–4.

Таким образом, уровень тромбоцитов более $282 \times 10^9/\text{л}$ при ХГС характерен для больных при отсутствии ФП, при этом чувствительность теста достигала 100%, а специфичность – 77,8%. При количестве тромбоцитов ниже порогового уровня определяется наличие ФП в 77,8% случаев.

ROC-кривая альбумина для прогнозирования фиброза имела $AUC 0,86 \pm 0,04$ (доверительный интервал 0,760,93), $p < 0,001$, индекс Юдена 0,69. Концентрация альбумина при отсутствии фиброза составила 47,3 г/л (чувствительность – 96%, специфичность – 73,3%) (рис. 2).

Концентрация альбумина ниже 47,3 г/л указывает на наличие ФП в 73,3% случаев.

Полученные результаты вполне сопоставимы по эффективности с рутинными показателями, которые включают в общепринятые тесты диагностики ФП. Например, такой широко известный тест как APRI (аспарагиновая трансаминаза/тромбоциты) имеет чувствительность и специфичность при

выраженном фиброзе/циррозе у больных ХГС по данным разных авторов 46–90% и 68–91% соответственно, но эффективность снижается при фиброзе на фоне ХГС с нормальными уровнями АЛТ. Тест APRI неэффективен при легком и умеренном ФП [8]. Данных по использованию одиночных непрямых печеночных тестов для диагностики и стратификации фиброза в современной литературе не обнаружено.

Выявлено, что исследование тромбоцитов и альбумина оказалось nfr ; t эффективным для стратификации умеренного (F1–2) и выраженного (F3–4) фиброза цирроза печени. В частности, стадия умеренного ФП диагностируется при количестве тромбоцитов менее $282 \times 10^9/\text{л}$ и более или равно $200 \times 10^9/\text{л}$, концентрации альбумина менее 47,3 г/л и равно или более 44,1 г/л (табл. 1). Стадия выраженного фиброза/цирроза печени соответствует уровню тромбоцитов менее $200 \times 10^9/\text{л}$ и концентрации альбумина менее 44,1 г/л.

Приводим клинические примеры диагностики ФП.

Стратификация стадий ФП (F)	Предикторы прогрессирования ФП	
	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Альбумин, г/л
F0 от F1–2	282	47,3
F1–2 от F3–4	200	44,1

Таблица 1.
Пороговые значения количества тромбоцитов и альбумина для стратификации выраженности фиброза печени

Клинический пример 1

Больная Т. 35 лет. Диагноз ХГС установлен 4 года назад. Жалоб на момент осмотра нет. Объективное обследование: кожа и склеры физиологической окраски, печень на 0,5 см ниже края реберной дуги. Лабораторные данные: тромбоциты – $392 \times 10^9/\text{л}$, уровень альбумина – 50,1 г/л (соответствуют F0).

Клинический пример 2

Пациентка Ш., 27 лет. Диагноз ХГС установлен 7 лет назад. Жалобы на момент осмотра на снижение работоспособности. Объективное обследование: кожа и склеры физиологической окраски, печень у края реберной дуги. Лабораторные данные: количество тромбоцитов – $250 \times 10^9/\text{л}$ (соответствуют F1–2), концентрация альбумина – 47,2 г/л (соответствует F1–2).

Клинический пример 3

Больной К., 38 лет. Обратился к врачу 5 месяцев назад с жалобами на выраженную слабость, вздутие живота, кровоточивость десен. При объективном обследовании: субиктеричность склер, вздутие живота, печень на 2 см ниже реберной дуги, селезенка на 1 см ниже реберной дуги. Лабораторные данные: количество тромбоцитов – $110 \times 10^9/\text{л}$, концентрация альбумина – 32 г/л (соответствуют F4). Выявлены маркеры вирусного гепатита С.

Ультразвуковая эластография: показатель плотности печени 4,5 кПа, что указывает на отсутствие фиброза (стадия F0).

Таким образом, уровни тромбоцитов и альбумина совпали с результатами эластографии. Больная не нуждается в биопсии печени.

Ультразвуковая эластография: показатель плотности печени – 7,8 кПа, что соответствует стадии фиброза F2.

Таким образом, уровни тромбоцитов и альбумина совпали с результатами эластографии. Пациентке рекомендована биопсия для уточнения стадии фиброза печени.

УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения печени, гепато-спленомегалия, портальная гипертензия.

Ультразвуковая эластография: показатель плотности печени – 23,9 кПа (стадия F4).

Таким образом, уровни тромбоцитов и альбумина совпали с результатами эластографии. У больного диагностирован цирроз печени в исходе ХГС, биопсия печени не показана.

Заключение

Такие рутинные лабораторные тесты, как количество тромбоцитов и концентрация альбумина в крови, вполне удовлетворительно отражают наличие и выраженность фиброза печени у пациентов с ХГС. Данные показатели могут применяться в широкой клинической практике как не прямые маркеры фи-

броза. Оценка уровня тромбоцитов и альбумина позволяет исключить выраженный фиброз, статифицировать стадии фиброза, отобрать больных для последующего инструментального и морфологического обследования, провести мониторинг динамики фиброза печени в процессе лечения.

Литература | Reference

1. Deltenre, P. Studies on the epidemiology of hepatitis B and C virus infections are still needed. *J Hepatology* – 2015. – № 62(6) – P. 1225–1227. doi: 10.1016/j.jhep.2015.01.011
2. Wynn, A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* – 2008. – № 214(2) – P. 199–210. DOI: 10.1002/path.2277.
3. Baranova, A., Lal, P., Bireddinc, Z. M. Younossi Non-invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC Gastroenterol* – 2011. – V.11: 91. doi: 10.1186/1471-230x-11-91
4. Pellicoro, A., Ramachandran, P., Iredale, J. P. Reversibility of liver fibrosis. *Fibrogenesis tissue Repair* – 2012. – 5(Suppl 1): S26. doi: 10.1186/1755-1536-5-S1-S26.
5. Schiavon, L., Narciso-Schiavon, J., de CarvalhoFilho, R. J. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* – 2014. – № 20 (11) – P. 2854–2866.
6. Poynard, T., Morra, R., Halfon, P. et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* – 2007. – № 7: 40.
7. Власов В. В. Эффективность диагностических исследований. М.: Медицина. – 1988. – 256 с.
Vlasov V. V. Effektivnost' diagnosticheskikh issledovaniy [The effectiveness of diagnostic studies]. Moscow, Medicine Publ. 1988, 256 p.
8. Sebastifni, G., Vario, A., Guido, M. et al. Non-invasive asstsmnt of liver fibrosis. *Ann Gastroenterol* – 2012. – vol 25 (3) – P. 218–231.