



Н.О. Пентюк

Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова

Біохімічні маркери фіброзу печінки у хворих на хронічні гепатити та їхня діагностична цінність

Ключові слова

Фіброз печінки, тканинний інгібітор металопротеїнази-1, трансформуючий фактор росту β_1 , параоксоназа.

До недавнього часу «золотим» стандартом діагностики фіброзу печінки вважали кризь-шкірну пункційну біопсію печінки (ПБП) та оцінку стадії фіброзу за Knodell, Ishak та METAVIR [3, 10, 11]. Сьогодні очевидно, що ПБП має низку суттєвих обмежень, а саме: так звані помилки потрапляння, малий розмір біоптату, суб'єктивний фактор змін, які зумовлюють від 15 до 65 % варіабельності результату, ризик ускладнень [5, 14, 15]. Усе це дає підстави вважати ПБП кращим, але не «золотим» стандартом діагностики фіброзу [2]. Запропоновані для неінвазивної діагностики фіброзу сурогатні маркери, що являють собою комбінацію простих печінкових тестів (FibroIndex, Fibrotest, Fibrosure, Forns index, APRI), на жаль, не достатньо чутливі і специфічні для оцінки стадії фіброзу [8, 16]. На нашу думку, вони також мають низку суттєвих методологічних обмежень, оскільки були апробовані переважно у хворих з хронічним вірусним гепатитом С та зазвичай включають такі показники, як активність аспаратамінотрансферази (АСТ), γ -глутамілтрансферази (ГГТ), рівень загального холестерину. Такі маркери навряд чи можуть бути валідними у хворих з алкогольним ураженням печінки, за наявності холестазу або порушення синтетичної функції печінки. Більш чутливими лабораторними предикторами можуть бути речовини, безпосередньо задіяні в процеси печінкового фіброгенезу – циркулюючі компоненти позаклітинного матриксу (ПКМ) печінки, фіброгенні цитокіни, ферменти синтезу та деградації

ПКМ. Однак нині їхня діагностична цінність та референтні інтервали лише досліджуються [20].

Метою роботи було дослідження діагностичної цінності біохімічних маркерів печінкового фіброгенезу у хворих на хронічні гепатити та розробка нового методу прогнозування тяжкості фіброзу печінки.

Матеріали та методи

Обстежено 125 хворих на хронічні гепатити (ХГ), 80 чоловіків та 45 жінок, середнього віку ($33,6 \pm 1,12$) року. У 74 хворих діагностовано ХГ С, у 23 – ХГ В та С, у 14 – ХГ В, у 14 – ХГ змішаної етіології (НСV + алкоголь). Усім пацієнтам була виконана ПБП та визначена стадія фіброзу печінки за METAVIR. Як можливі лабораторні предиктори тяжкості фіброзу печінки в сироватці крові хворих визначали: а) маркери клітинного ураження – активність аланінаміно-трансферази (АЛТ), АСТ, ГГТ та вміст альбумінів загальноприйнятими методами; б) маркери запалення та оксидативного стресу – вміст γ -глобулінів, білкових карбонільних та тіолових груп у сироватці крові [13], 4-гідроксинафталю та малоновому діальдегіду [18]; в) маркери фіброгенезу – вміст трансформуючого фактора росту β_1 (ТФР- β_1) (імуоферментний метод, BCM Diagnostics) та активність параоксонази-арілестерази (КФ 3.1.1.2); г) маркери метаболізму ПКМ печінки – вміст тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (ТІМП-1) та гіалуронової кислоти (імуоферментний метод, BCM Diagnostics); д) вміст тромбоцитів у крові. Обстежені

хворі випадковим чином були розподілені на дві групи – основну ($n = 76$) та додаткову ($n = 49$). У пацієнтів основної групи на основі множинного покрокового лінійного регресійного аналізу були визначені незалежні лабораторні предиктори фіброзу печінки та розроблена математична модель прогнозування стадії фіброзу. Для оцінки діагностичної цінності створеної моделі застосовано ROC-аналіз. У пацієнтів додаткової групи проведено порівняльний аналіз діагностичної цінності створеної моделі та відомих індексів прогнозування фіброзу – APRI та Fibroindex [12,19]. Статистичну обробку результатів проводили в MS Excel XP та SPSS-17.

Результати та обговорення

Установлено, що маркери клітинної дисфункції, а саме активність АЛТ, АСТ та ГГТ, мали досить слабкий зв'язок з тяжкістю фіброзу печінки у хворих на ХГ (табл. 1). Вміст альбумінів у сироватці крові вірогідно знижувався у хворих з

фіброзом 3–4 бали і виявляв вищий по модулю зворотний кореляційний зв'язок зі стадією фіброзу, ніж активність зазначених вище ферментів.

Зростання тяжкості фіброзу печінки асоціювалося з підвищенням вмісту маркерів запалення і оксидативного стресу в сироватці крові. Так, вміст γ -глобулінів вірогідно зростав у хворих з фіброзом 2 бали і продовжував зростати у хворих з фіброзом 3–4 бали. Подібну картину зареєстровано і щодо маркерів ліпопероксидації – 4-гідроксинафеналю та малонового діальдегіду. Більш тісний зв'язок з тяжкістю фіброзу печінки мали маркери переокисної деструкції білків та тіол-дисульфідного дисбалансу. Так, вміст карбонільних груп білків зростав, а вміст тіолових груп у сироватці крові – зменшувався у міру збільшення стадії фіброзу. Остання найсильніше корелювала з рівнем карбонільних груп білків та тіолових груп, дещо слабше – з вмістом 4-гідроксинафеналю, малонового діальдегіду та γ -глобулінів у сироватці крові (див. табл. 1).

Таблиця 1. Вміст маркерів клітинного ураження, запалення та оксидативного стресу, фіброгенезу, метаболізму ПКМ у сироватці крові та рівень тромбоцитів у крові в основній групі хворих на ХГ ($M \pm m$)

Показник	Морфологічна стадія фіброзу					Кореляція зі стадією фіброзу, r
	0 балів ($n = 8$)	1 бал ($n = 28$)	2 бали ($n = 19$)	3 бали ($n = 12$)	4 бали ($n = 9$)	
АЛТ, мкмоль/л за 1 год	$0,90 \pm 0,10$	$1,02 \pm 0,08$	$1,23 \pm 0,11^*$	$1,19 \pm 0,09^*$	$1,27 \pm 0,17^*$	0,17
АСТ, мкмоль/л за 1 год	$0,59 \pm 0,11$	$0,70 \pm 0,07$	$0,88 \pm 0,10^*$	$0,86 \pm 0,06^{**}$	$1,14 \pm 0,11^{**\S}$	0,25
ГГТ, мкмоль/мл за 1 год	$4,07 \pm 0,54$	$4,36 \pm 0,54$	$5,49 \pm 0,42^*$	$6,14 \pm 0,60^{**}$	$6,90 \pm 0,50^{**\S}$	0,23
Альбуміни, г/л	$42,7 \pm 0,55$	$42,1 \pm 0,30$	$42,0 \pm 0,29$	$40,1 \pm 0,28^{**\S}$	$38,8 \pm 0,41^{**\S}$	-0,47
γ -Глобуліни, г/л	$14,0 \pm 0,53$	$14,7 \pm 0,21$	$17,4 \pm 0,25^{**}$	$19,1 \pm 0,58^{**\S}$	$19,5 \pm 0,80^{**\S}$	0,42
4-Гідроксинафеналь, мкмоль/л	$5,05 \pm 0,51$	$4,73 \pm 0,25$	$5,91 \pm 0,37^*$	$7,26 \pm 0,41^{**\S}$	$7,37 \pm 0,74^{**\S}$	0,51
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	$6,34 \pm 0,67$	$5,54 \pm 0,32$	$7,41 \pm 0,60^{\#}$	$9,01 \pm 0,53^{**\S}$	$9,62 \pm 0,85^{**\S}$	0,53
Карбонільні групи, нмоль/мг білка	$1,33 \pm 0,16$	$1,23 \pm 0,07$	$1,91 \pm 0,16^{**}$	$2,19 \pm 0,15^{**}$	$2,26 \pm 0,24^{**\S}$	0,62
Тіолові групи, ммоль/л	$7,83 \pm 0,70$	$7,65 \pm 0,35$	$5,75 \pm 0,36^{**}$	$4,77 \pm 0,41^{**\S}$	$4,90 \pm 0,48^{**\S}$	-0,61
Параоксоназа, ммоль/л за 1 хв	$167 \pm 2,96$	$165 \pm 2,33$	$149 \pm 1,94^{**}$	$123 \pm 2,80^{**\S}$	$118 \pm 4,59^{**\S}$	-0,69
ТФР- β_1 , нг/мл	$32,7 \pm 7,50$	$51,7 \pm 3,74^*$	$88,0 \pm 5,26^{**}$	$126 \pm 7,37^{**\S}$	$158 \pm 13,8^{**\S}$	0,69
ТІМП-1, нг/мл	$830 \pm 74,8$	$979 \pm 23,2^*$	$1624 \pm 87,6^{**}$	$2497 \pm 150^{**\S}$	$3014 \pm 182^{**\S}$	0,71
Гіалуронат, нг/мл	$59,9 \pm 16,7$	$49,5 \pm 6,24$	$124 \pm 13,3^{**}$	$239 \pm 25,2^{**\S}$	$309 \pm 37,9^{**\S}$	0,64
Тромбоцити, 10^9 /л	$265 \pm 11,0$	$226 \pm 6,27^*$	$204 \pm 6,31^{**}$	$117 \pm 4,89^{**\S}$	$123 \pm 9,72^{**\S}$	-0,50

Примітка. Різниця показників вірогідна ($p < 0,05$): * щодо групи фіброз 0 балів; * щодо групи фіброз 1 бал;

$\S$ щодо групи фіброз 2 бали.

Кореляційний зв'язок вірогідний ($p < 0,05$) при $r \geq 0,25$.

Найбільшу залежність від стадії фіброзу печінки виявляли безпосередні маркери фіброгенезу та метаболізму ПКМ печінки. Так, активність сироваткової параоксонази у хворих з фіброзом 2 бали була на 10–11 % меншою, ніж у хворих з фіброзом 0–1 бали, і продовжувала знижуватись у хворих з фіброзом 3–4 бали. Рівні ТФР- β_1 та ТІМП-1 у сироватці крові вірогідно зростали у міру збільшення стадії фіброзу. У хворих з морфологічними ознаками цирозу печінки вміст цих медіаторів практично втричі перевищував такий у хворих з мінімальним (1 бал) фіброзом печінки. Вміст гіалуронату в сироватці крові у хворих з фіброзом 2, 3 та 4 бали перевищував такий у осіб з фіброзом 0 балів відповідно в 2, 4 та 5 разів. Між стадією фіброзу печінки та активністю параоксонази, вмістом ТФР- β_1 , ТІМП-1 та гіалуронату в сироватці крові виявлено досить сильні кореляційні зв'язки (див. табл. 1).

Вміст тромбоцитів у крові хворих на ХГ вірогідно знижувався у міру зростання стадії фіброзу печінки, і у хворих з морфологічними ознаками цирозу був на 46 % меншим від такого у пацієнтів з мінімальним фіброзом печінки.

Для виявлення найбільш чутливих лабораторних предикторів тяжкості фіброзу печінки ми застосували метод множинного лінійного покрокового регресійного аналізу (табл. 2). Установлено, що найбільш значущими незалежними предикторами фіброзу є вміст ТІМП-1, ТФР- β_1 ,

γ -глобулінів та активність параоксонази у сироватці крові, рівень тромбоцитів у крові. Математичний зв'язок між залежною (стадія фіброзу) та незалежними (обраними в процесі аналізу предикторами) змінними описує множинне регресійне рівняння. Дані описової статистики множинного рівняння регресії, а саме: критерій Фішера, коефіцієнт множинної детермінації, множинний та скоригований R^2 , свідчать, що запропонована модель прогнозування фіброзу печінки є високоінформативною, статистично достовірною і дає змогу описати 89,8 % дисперсії величини стадії фіброзу.

З клінічних міркувань найбільш цінною є можливість передбачати наявність вираженого фіброзу печінки у хворих на ХГ (≥ 2 балів). Для оцінки прогностичної якості створеної моделі, умовно названої «індекс Fibro-5» та визначення оптимальної точки відсічки (cut-off value) для прогнозування вираженого фіброзу печінки був застосований ROC-аналіз. Установлено, що площа під кривою (AUROC) для індексу Fibro-5 становила 0,898, що свідчить про добру прогностичну якість моделі (рисунок). Оптимальна точка відсічки для прогнозування вираженого фіброзу печінки, обрана за критерієм максимального балансу між чутливістю і специфічністю, відповідала 1,75 бала (чутливість – 0,833, специфічність – 0,848).

У додатковій групі хворих на ХГ ($n = 49$) ми провели порівняльний аналіз прогностичної цін-

Таблиця 2. Характеристика лабораторних предикторів фіброзу печінки в основній групі хворих на ХГ

Показник	β	B	Стандартна похибка B	t	p	Парціальна кореляція	Напівпарціальна кореляція
Константа		1,911	0,806	2,372	0,020		
X ₁ – ТІМП-1, нг/мл	0,289	0,00039	0,000	4,237	0,000	0,449	0,161
X ₂ – ТФР- β_1 , нг/мл	0,270	0,00599	0,001	4,523	0,000	0,473	0,171
X ₃ – тромбоцити, 10^9 /л	-0,200	-0,00501	0,001	-3,559	0,001	-0,389	-0,135
X ₄ – γ -глобуліни, г/л	0,171	0,0776	0,023	3,302	0,002	0,365	0,125
X ₅ – параоксоназа, ммоль/л за 1 хв	-0,182	-0,00999	0,003	-2,937	0,004	-0,329	-0,111
Регресійне рівняння: $Y = 1,911 + 0,00039 \cdot X_1 + 0,00599 \cdot X_2 - 0,00501 \cdot X_3 + 0,0776 \cdot X_4 - 0,00999 \cdot X_5$							
Регресійна статистика		Дисперсійний аналіз (ANOVA)					
Множинний R^2	0,898	Показник	df	SS	MS	F	P
Скоригований R^2	0,891	Регресія	5	95,251	19,050	124,92	0,000
Стандартна похибка	0,39	Залишок	71	10,827	0,152		
		Усього	76	106,078			

Примітка. Залежна змінна Y – морфологічна стадія фіброзу.

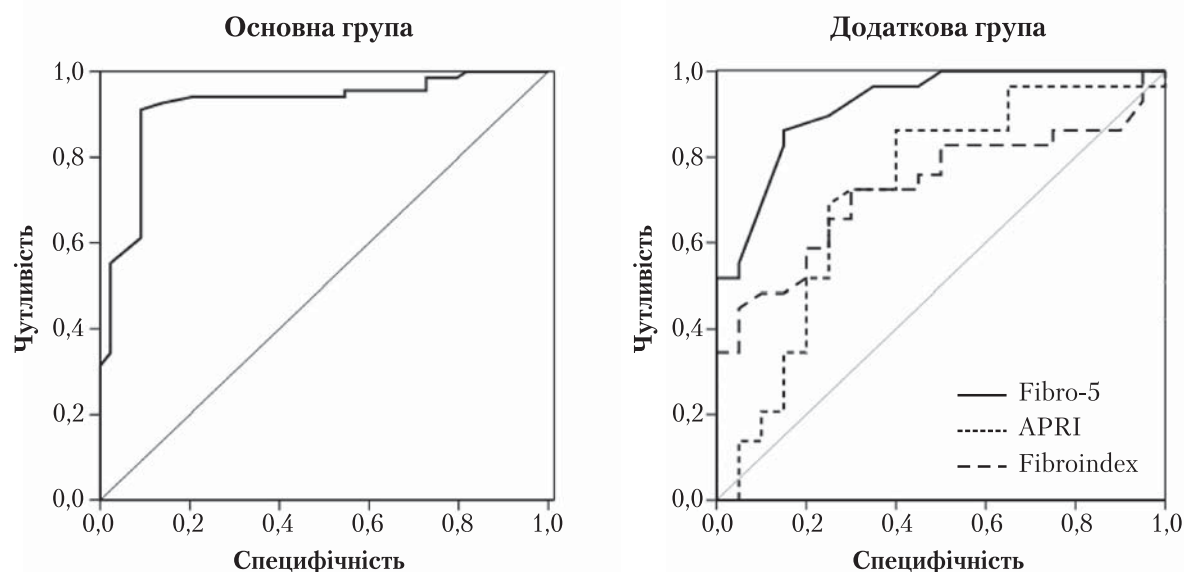


Рисунок. AUROC для індексу Fibro-5 в основній групі та індексів APRI, Fibroindex, Fibro-5 в додатковій групі хворих

ності індексу Fibro-5 та відомих індексів прогнозування фіброзу – APRI та Fibroindex (див. рисунок, табл. 3). Установлено, що AUROC для APRI та Fibroindex є меншою, ніж у запропонованого нами індексу Fibro-5. Найвища чутливість (частка осіб з фіброзом ≥ 2 бали, які мали позитивний результат діагностичного тесту) виявлена щодо індексу Fibro-5, дещо менша – для Fibroindex, найменша – для APRI. Найвища специфічність (частка осіб з фіброзом ≤ 1 бала, які мали негативний результат діагностичного тесту) зафіксована для Fibro-5, дещо менша – для APRI і найменша – для Fibroindex. Прогностична цінність прогностично негативного (ПНР, частка хворих з негативним результатом тесту, які мали фіброз ≤ 1 бала) та прогностично позитивного (ППР, частка осіб з позитивним результатом тесту, які мали фіброз ≥ 2 бали) результату була найвищою для Fibro-5.

Таким чином, розроблений нами індекс Fibro-5, який включає визначення вмісту ТІМП-1, ТФР- β_1 ,

γ -глобулінів, тромбоцитів та активності параоксонази в сироватці крові, дає змогу з досить високою чутливістю і специфічністю прогнозувати наявність вираженого (≥ 2 бали) фіброзу печінки у хворих на ХГ вірусної та вірусно-алкогольної етіології. В додатковій групі пацієнтів з ХГ продемонстровано, що індекс Fibro-5 мав вищу діагностичну цінність, ніж індекси APRI та Fibroindex, свідченням чого є суттєво більша AUROC, вища чутливість та специфічність щодо прогнозування вираженого фіброзу печінки. Ймовірно, це може бути пов'язано з тим, що визначені нами в регресійному аналізі незалежні лабораторні предиктори фіброзу печінки являють собою як непрямі (γ -глобуліни, тромбоцити), так і прямі біомаркери фіброгенезу та метаболізму ПКМ печінки (ТІМП-1, ТФР- β_1 , параоксоназа).

Установлено, що вміст ТФР- β_1 у сироватці крові хворих на ХГ вірогідно зростає у міру збільшення стадії фіброзу печінки. Відомо, що ТФР- β_1 є провідним медіатором активації зір-

Таблиця 3. Діагностичне значення Fibro-5, APRI та Fibroindex для прогнозування вираженого фіброзу печінки (≥ 2 бали) в додатковій групі хворих (n = 49)

Індекс фіброзу	Досліджувані показники	Точка відсічки	AUROC (95 %CI)	Чутливість	Специфічність	ППР	ПНР
APRI	АСТ, тромбоцити	$\geq 1,5$	0,722 p < 0,01	56,6 %	73,6 %	77,2 %	51,1 %
Fibroindex	Тромбоцити, АСТ, γ -глобуліни	$\geq 2,25$	0,729 p < 0,001	83,3 %	57,9 %	78,1 %	68,8 %
Fibro-5	ТІМП-1, ТФР- β_1 , тромбоцити, γ -глобуліни, параоксоназа	$\geq 1,75$	0,902 p < 0,001	90,0 %	84,2 %	90,0 %	84,2 %

частих клітин печінки, авто- та паракринної регуляції процесів синтезу компонентів ПКМ і проліферації фібробластів [7]. ТФР- β_1 стимулює утворення ТІМР-1 активованими зірчастими клітинами печінки, що спричиняє пригнічення активності матриксних металопротеїназ і накопичення щільного ПКМ. Отримані нами дані щодо діагностичної цінності ТІМР-1 як незалежного предиктора фіброзу печінки узгоджуються з результатами нещодавніх досліджень. Вміст цього медіатора використовується щонайменше у двох неінвазивних індексах фіброзу – FibroSpect та ELF Score [6, 9]. Однак слід зауважити, що в окремих категорій хворих на ХГ (наприклад, з супутніми захворюваннями сполучної тканини) діагностична цінність прямих біомаркерів фіброгенезу та метаболізму ПКМ печінки буде значно обмежена.

У хворих на ХГ з фіброзом печінки 2–4 стадії спостерігається суттєве зниження активності параоксонази в сироватці крові. Як відомо, параоксоназа синтезується печінкою та секретується в кров у складі ліпопротеїдів високої щільності. Нещодавно було показано, що параоксоназа має потужні антиоксидантні властивості та здатна інгібувати продукцію низки фіброгенних медіаторів [4]. Ми встановили, що параоксоназа є незалежним лабораторним предиктором тяжкого фіброзу печінки у хворих на ХГ у регресійному аналізі. Наші дані певною мірою узгоджуються з результатами нещодавніх досліджень, які засвідчили, що саме при тяжкому фіброзі печінки відбувається ослаблення експресії гена параоксонази [17].

Отримані нами дані щодо діагностичної цінності тромбоцитів у прогнозуванні фіброзу печінки є порівнянними з даними літератури. Вміст тромбоцитів часто визначається як незалежний предиктор фіброзу печінки і є складовою частиною багатьох індексів – APRI, Fibro-index, Bonacini-Index, Forns-Index, FIB-4 [8, 16]. Встановлено, що розвиток тромбоцитопенії при ХГ зумовлений не лише надмірною секвестра-

цією тромбоцитів, а і зменшенням продукції тромбопоєтину в гепатоцитах у міру прогресування фіброзу [1]. Однак використання неінвазивних тестів, які ґрунтуються на визначенні вмісту тромбоцитів, є недоцільним у пацієнтів з хронічними вірусними гепатитами, які отримують протівірусне лікування, оскільки тромбоцитопенія є одним з найчастіших небажаних явищ інтерферонотерапії.

Таким чином, розроблений нами індекс Fibro-5 дає змогу з високою чутливістю і специфічністю прогнозувати наявність вираженого фіброзу печінки у хворих на ХГ. Водночас слід усвідомлювати, що будь-який сурогатний індекс фіброзу не стане ідеальним тестом доти, доки його розробка ґрунтуватиметься на порівнянні з даними ПБП – неідеального методу діагностики фіброзу. Можливим шляхом подолання цієї методологічної проблеми є проведення довгострокових досліджень оцінки прогресування фіброзу печінки (або його регресу під впливом лікування) за допомогою неінвазивних тестів.

Висновки

Незалежними предикторами фіброзу печінки у хворих на хронічні гепатити вірусної та вірусно-алкогольної етіології є вміст ТІМР-1, ТФР- β_1 , γ -глобулінів у сироватці крові, тромбоцитів у крові та активність сироваткової параоксонази ($p < 0,005$).

Модель прогнозування стадії фіброзу печінки Fibro-5 має високу діагностичну цінність (AUROC = 0,898).

Індекс Fibro-5 $\geq 1,75$ бала дає змогу з чутливістю 90 % та специфічністю 84,2 % прогнозувати наявність вираженого фіброзу при біопсії (≥ 2 бала за METAVIR) у хворих на хронічні гепатити вірусної та вірусно-алкогольної етіології.

Подальші дослідження будуть присвячені визначенню діагностичної цінності створеної нами моделі як методу динамічного контролю за темпом прогресування фіброзу печінки у хворих на ХГ.

Список літератури

1. Afdhal N., McHutchison J., Brown R. et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease // *J. Hepatol.*— 2008.— Vol. 48 (6).— P. 1000–1007.
2. Bedossa P., Carrat F. Liver biopsy: the best, not the gold standard // *J. Hepatol.*— 2009.— Vol. 50 (1).— P. 1–3.
3. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C // *Hepatol.*— 1996.— Vol. 24.— P. 289–293.
4. Camps J., Marsillach J., Joven J. Measurement of serum paraoxonase-1 activity in the evaluation of liver function // *World J. Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 28 (16).— P. 1929–1933.
5. Cholongitas E., Senzolo M., Standish R. et al. A systematic review of the quality of liver biopsy specimens // *Am. J. Clin. Pathol.*— 2006.— Vol. 125.— P. 710–721.
6. Christensen C., Bruden D., Livingston S. et al. Diagnostic accuracy of a fibrosis serum panel (FIBROSpect II) compared with Knodell and Ishak liver biopsy scores in chronic hepatitis C patients // *J. Viral Hepat.*— 2006.— Vol. 13 (10).— P. 652–658.
7. Friedman S.L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis // *Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 134 (6).— P. 1655–1669.
8. Gressner A.M., Gao Ch. — F., Gressner O.A. Non-invasive biomarkers for monitoring the fibrogenic process in liver: A short survey // *World J. Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 15 (20).— P. 2433–2440.

9. Guha I.N., Parkes J., Roderick P. et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers // *Hepatology*.— 2008.— Vol. 47 (2).— P. 455–460.
10. Ishak K., Baptista A., Bianchi L. et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis // *J. Hepatology*.— 1995.— Vol. 22.— P. 696–699.
11. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // *Hepatology*.— 1981.— Vol. 1.— P. 431–435.
12. Koda M., Matunaga Y., Kawakami M. Fibroindex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology*.— 2007.— Vol. 2.— P. 297–306.
13. Levine R.L., Williams J.A., Stadtman E.R., Shacter E. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins // *Methods Enzymol.*— 1994.— Vol. 233.— P. 346–357.
14. Sanai F.M., Keeffe E.B. Liver biopsy for histological assessment: the case against // *Saudi J. Gastroenterol.*— 2010.— Vol. 16 (2).— P. 124–132.
15. Sporea I., Popescu A., Sirli R. Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases // *World J. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 14 (21).— P. 3396–3402.
16. Stauber R.E., Lackner C. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C // *World J. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 13 (32).— P. 4287–4294.
17. Takahara Y., Takahashi M., Zhang Q.W. et al. Serial changes in expression of functionally clustered genes in progression of liver fibrosis in hepatitis C patients // *World J. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 14 (13).— P. 2010–2022.
18. Tsukamoto H., Horne W., Kamimura S. et al. Experimental liver cirrhosis induced by alcohol and iron // *J. Clin. Invest.*— 1995.— Vol. 96.— P. 620–630.
19. Wai Ch.-T., Greenon J.K., Fontana R.J. et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology*.— 2003.— Vol. 38, N 2.— P. 518–526.
20. Yeshua H., Oren R. Non invasive assessment of liver fibrosis // *Ann. Transplant.*— 2008.— Vol. 13 (2).— P. 5–11.

Н.А. Пентюк

Биохимические маркеры фиброза печени у больных хроническими гепатитами и их диагностическая ценность

Установлено, что независимыми предикторами фиброза печени у больных с хроническими гепатитами вирусной и вирусно-алкогольной этиологии в регрессионном анализе являются содержание тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), трансформирующего фактора роста β_1 (ТФР- β_1), γ -глобулинов в сыворотке крови, тромбоцитов в крови и активность сывороточной параоксоназы. Мы создали простую модель Fibro-5 для прогнозирования стадии фиброза печени [$Y = 1,911 + 0,00039 \cdot X_1 + 0,00599 \cdot X_2 - 0,00501 \cdot X_3 + 0,0776 \cdot X_4 - 0,00999 \cdot X_5$, где Y — стадия фиброза: X_1 — ТИМП-1, нг/мл; X_2 — ТФР- β_1 , нг/мл; X_3 — тромбоциты, 10^9 /л; X_4 — γ -глобулины, г/л; X_5 — активность параоксоназы, ммоль/л за 1 мин]. Установлено, что индекс Fibro-5 имеет высокую диагностическую ценность (AUROC = 0,898; $p < 0,001$). Оптимальная точка отсечки для прогнозирования выраженного фиброза печени (≥ 2 балла по METAVIR) с использованием индекса Fibro-5 составляет $\geq 1,75$ балла.

N.O. Pentiuk

The biochemical markers of liver fibrosis and their diagnostic value in patients with chronic hepatitis

It has been established in the regression analysis that serum levels of tissue metalloproteinase inhibitor-1 (TMPI-1), transforming growth factor β_1 (TGF- β_1) and γ -globulins, blood platelet count and paraoxonase activity are the independent predictors of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis of viral and viral-and-alcoholic etiology. The authors created a simple model, called the Fibro-5, for predicting the liver fibrosis stage: [$Y = 1.911 + 0.00039 \cdot X_1 + 0.00599 \cdot X_2 - 0.00501 \cdot X_3 + 0.0776 \cdot X_4 - 0.00999 \cdot X_5$, where Y — fibrosis stage, X_1 — TIMP-1, ng/ml; X_2 — TGF- β_1 , ng/ml; X_3 — platelet, 10^9 /l; X_4 — γ -globulins, g/l; X_5 — paraoxonase, μ mol/l for 1 min]. Fibro-5 has a high diagnostic value (AUROC = 0.898, $p < 0.001$). The optimal cut-off point for predicting the significant liver fibrosis (≥ 2 scores by METAVIR) in accordance with Fibro-5 was more than 1.75 points.

Контактна інформація

Пентюк Наталія Олександрівна, к. мед. н., асистент кафедри
21029, Вінниця, вул. Келецька, 136, кв. 189
E-mail: pentiuk@rambler.ru

Стаття надійшла до редакції 4 вересня 2010 р.