

Laboratorinė medicina.
2012, t. 14, Nr. 1(53), p. 3–7.

Lėtiniu virusiniu C hepatitu sergančių ligonių neinvazinis kepenų fibrozės vertinimas

Eglė Audronytė¹
Diana Aksionova¹
Ilona Savlan²
Arida Buivydienė²
Dalius Vitkus³
Valentina Liakina²

Santrauka

Tikslas – išanalizuoti lėtiniu virusiniu C hepatitu sergančių ligonių įprastų bendrojo ir biocheminių kraujo tyrimų pokyčius ir nustatyti kepenų fibrozės laipsnio žymenis. Pagal juos apskaičiavus prognozinis indeksus, įvertinti ir palyginti jų naudingumą ryškios fibrozės diagnostikai.

Ligoniai ir metodai. Į retrospektyvų tyrimą buvo įtraukti 329 ligoniai (143 moterys, 186 vyrai), kuriems VUL SK Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centre buvo diagnozuotas lėtinis hepatitas C arba virusinė C cirozė. Visiems tiriamiesiems buvo atliktas bendrasis ir biocheminiai kraujo tyrimai, taip pat kepenų biopsija. Fibrozės laipsnis buvo vertinamas pagal METAVIR. Pagal fibrozės laipsnį tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes: I – neryškios fibrozės (METVIR 0–I) ir II – ryškios fibrozės (METAVIR II–IV). Vertinome šiuos fibrozės laipsnio prognozės indeksus: APRI, FIB-4, Forns, GUCI, VirahepC.

Rezultatai. Abiejų grupių ligonių statistiškai reikšmingai skyrėsi: trombocitų skaičius, eritrocitų nusėdimo greitis, kepenų fermentų aktyvumas, gliukozės ir šlapalo koncentracija. Fibrozės laipsnis koreliavo su amžiumi, vidutiniu eritrocito tūriu, trombocitų skaičiumi, eritrocitų nusėdimo greičiu, bendrojo ir tiesioginio bilirubino koncentracija, kepenų fermentų aktyvumu, albumino koncentracija, protrombino komplekso aktyvumu ir tarptautiniu normalizuotu santykiu bei su visais tirtais prognoziniais indeksais. Gauti plotai po ROC kreivėmis įrodo, kad visi indeksai yra tinkami ryškiai fibrozei nustatyti: APRI – 0,811; FIB-4 – 0,740; Forns – 0,762; GUCI – 0,836; VirahepC – 0,784. Geriausi rezultatai gauti APRI ir GUCI indeksų. Abu indeksai pasižymėjo dideliu jautrumu ir specifiškumu: APRI (81,96 % ir 75 %), GUCI (76,85 % ir 81,82 %).

Išvados. Didelio laipsnio fibrozei būdingi statistiškai reikšmingi kraujo rodiklių bei pagal juos apskaičiuotų indeksų pokyčiai. Patikimiausi šiai fibrozei prognozuoti yra APRI ir GUCI indeksai.

Reikšminiai žodžiai: hepatitas C, fibrozė, neinvaziniai fibrozės žymenys, indeksai.

IVADAS

Nors sergamumas virusiniu hepatitu pastaruoju metu mažėja, vis dėlto manoma, kad net 2 % pasaulio populiacijos (nuo 0,4 % Vakarų Europoje iki 22 % Egipte ir kitose Afrikos valstybėse) yra užsikrėtę hepatito C virusu [1].

Lėtinis hepatitas C skatina kepenų fibrozę, cirozę, o ilgai gali lemti ir hepatoceliulinės karcinomos išsivystymą. Manoma, kad iki 40 % kepenų cirozės atveju gali būti sukelti hepatito C [2].

Vienas iš žingsnių ligos sunkumui, gydymo reikalingumui ir efektyvumui

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Vilnius University, Faculty of Medicine

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika
Clinic of Gastroenterology, Nephrourology and Surgery, Vilnius University

³Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Fiziologijos, biochemijos ir laboratorinės medicinos katedra
Department of Physiology, Biochemistry and Laboratory Medicine
El. paštas: valentina.liakina@santa.lt

įvertinti yra nustatyti kepenų fibrozės laipsnį. Fibrozės laipsnį galima įvertinti įvairiais metodais: invaziniais (kepenų biopsija) ir neinvaziniais (radiologiniais, laboratoriniais tyrimais) [3]. Šiuo metu diagnostikos auksinis standartas išlieka kepenų biopsija. Šis tyrimas turi daug pranašumų: juo galima tiksliai nustatyti fibrozės laipsnį, kartu įvertinti kitus rodiklius, pavyzdžiui, uždegimo aktyvumą, nekrozę, steatozę, geležies sankaupas ir kt.

Vis dėlto biopsija turi nemažai trūkumų: tyrimas invazinis, skausmingas, pasitaiko komplikacijų, nemažos vertinimo paklaidos, tyrimo tikslumas priklauso nuo tinkamo mėginio paėmimo, tyrimas brangus [3–7]. Dėl šių priežasčių kepenų biopsija negali būti kartojama siekiant įvertinti fibrozės progresavimą lėtinėmis kepenų ligomis, taip pat ir lėtiniu virusiniu C hepatitu sergantiems ligoniams. Šis tyrimas netinka ir histologiniam antivirsinio gydymo efektyvumui vertinti, todėl ieškoma kepenų biopsijos alternatyvų.

Ypač daug dėmesio skiriama rutininiais kraujo tyrimams, iš kurių būtų galima spręsti apie kepenų fibrozės laipsnį. Tiesioginiai fibrozės žymenys (kolagenai, glikoproteinai ir polisacharidai, kolagenazės ir jų inhibitoriai bei citokinai) tiksliau atspindi fibrozės procesą, tačiau kraujyje jie nustatomi retai, šis tyrimas sudėtingas ir brangus [3, 4, 7, 8]. Nustatyta daug netiesioginių žymenų, kurie koreliuoja su kepenų fibrozės laipsniu. Tai trombocitų skaičius, aspartato aminotransferazės (AST) ir alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumas kraujyje, normalizuotas kepenų fermentų santykis ir kt. [8–13]. Didžiausias netiesioginių žymenų trūkumas – nepakankamas diagnostinis tikslumas. Šią problemą bandoma spręsti kuriant indeksus, kuriuose derinama keletas netiesioginių žymenų. Taip bandoma tiksliai įvertinti fibrozės laipsnį naudojantis neinvazinių rutininių tyrimų duomenimis.

TYRIMO TIKSLAS

Mūsų tyrimo tikslas buvo išanalizuoti lėtiniu virusiniu C hepatitu sergančių ligonių įprastų hematologinių ir biocheminių kraujo tyrimo rodiklių pokyčius ir nustatyti kepenų fibrozės laipsnio žymenis. Pagal juos apskaičiavus prognozinis indeksus, įvertinti ir palyginti jų naudingumą ryškios fibrozės diagnostikai.

LIGONIAI IR METODAI

Tiriamųjų kohorta

Į retrospektyvų tyrimą buvo įtraukti 329 ligoniai (1 lentelė), kuriems Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų (VUL SK) Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centre buvo diagnozuotas lėtinis hepatitas C arba virusinė C cirozė. Ligoniai buvo atrinkti taikant šiuos kriterijus:

Įtraukimo kriterijai:

- 2007.01.01 – 2010.12.31 diagnozuotas lėtinis virusinis C hepatitas; atlikta kepenų biopsija.

Atmetimo kriterijai:

- Kepenų cirozė su komplikacijomis;
- Kitos kepenų ligos;
- Kitų lokalizacijų navikai;
- Sunki bendra būklė;
- Imunosupresija.

Pagal histologiškai nustatytą fibrozės laipsnį tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes: I grupę – neryškios fibrozės (METVIR 0–I) sudarė 12 ligonių; II grupę – ryškios fibrozės (METAVIR II–IV) – 317 ligonių.

Buvo palyginti abiejų ligonių grupių bendrojo ir biocheminių kraujo tyrimų rezultatai bei fibrozės laipsnį prognozuojantys indeksai.

Tyrimo metodai

Hepatito C diagnozė buvo patvirtinta remiantis įprastiniais veninio kraujo laboratoriniais tyrimais, kurie buvo atlikti VUL SK Laboratorinės diagnostikos centre: alanino aminotransferazės (ALT), aspartato aminotransferazės (AST), -glutamiltansferazės (GGT) bei šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumu, bilirubino ir cholesterolio koncentracija ir virusologiniais tyrimais.

AST ir ALT aktyvumas tirtas NADH be piridoksalfosfato, ŠF – IFCC (PNP, AMP), GGT – IFCC (GLUCANA) metodais (Architect ci8200, Abbott Laboratories, JAV), bilirubinas – diazo, cholesterolis – CHOD/PAP metodais (Architect ci8200, Abbott Laboratories, JAV).

Hepatito C antikūnai buvo nustatomi chemiluminescencinės mikrodia-

lelių imunoanalizės metodu (Architect ci8200, Abbott Laboratories, JAV), kokybinis ir kiekybinis HCV RNR tyrimas atliktas polimerazės grandininės reakcijos metodu (Amplifcor HCV Test and Amplifcor HCV Monitor Test, F. Hoffmann-La Roche, Šveicarija). HCV genotipas buvo nustatytas polimerazės grandininės reakcijos ir hibridizacijos metodu (Inno-Lipa HCV; Innogenetics, Belgija).

Darbe naudoti ir kiti laboratoriniai tyrimai: albuminas tirtas bromkrezolio žaliąo metodu, gliukozė – heksokinazės metodu, šlapalas – ureazės/NADH metodu. Visi šie tyrimai atlikti analizatoriumi „Architect ci8200“ (Abbott Laboratories, JAV). Protrombino aktyvumui įvertinti naudotas Stago protrombino komplekso aktyvumo tyrimas (SPA) Owreno metodu (STA Compact, Diagnostica Stago, Prancūzija). Bendrasis kraujo tyrimas atliktas „Coulter LH 780“ analizatoriumi (Beckman Coulter, JAV), eritrocitų nusėdimo greitis – „Test 1“ analizatoriumi (Alifax, Italija).

Visiems tiriamiesiems buvo atlikta kepenų biopsija. Biopatai išanalizuoti Valstybiniame patologijos centre, VUL SK filiale. Histologinio aktyvumo indeksas buvo vertinamas pagal Ishak [14], fibrozės laipsnis – pagal METAVIR klasifikaciją [15].

Tyrimo metu vertinome šiuos fibrozės laipsnį prognozuojančius indeksus, kurių skaičiavimui naudojami įprastiniai hematologinio ir (ar) biocheminio kraujo tyrimo rodikliai:

- **APRI** (*AST-to-platelet-Ratio-Index*) – tai AST aktyvumo ir trombocitų skaičiaus santykis, kuris skaičiuojamas pagal formulę: $[(AST/Aukščiausia\ normos\ riba)/PLT (10^9/L)] \times 100$ [9];

- **FIB-4** – tai indeksas, kuris skaičiuojamas pagal formulę: $[amžius (metai) \times AST (IU/L)/[PLT(10^9/L) \times ALT (IU/L)]^{1/2}]$ [16];

- **Forns** – šis indeksas skaičiuojamas žinant lignonio amžių, GGT aktyvumą, cholesterolio koncentraciją ir trombocitų skaičių pagal formulę: $7,811 - 3,131 \times \ln[PLT (10^9/L)] + 0,781 \times \ln[(GGT(IU/L)] + 3,467 \times \ln[amžius(metai)] - 0,014[cholesterolis (mg/dL)]$ [17];

1 lentelė. Demografiniai tiriamųjų duomenys

Table 1. Patients demographic data

	I gr. (neryški fibrozė)	II gr. (ryški fibrozė)	p
Tiriamųjų skaičius, n	12	317	
Moterų skaičius, n (%)	4 (33,33 %)	139 (43,85 %)	>0,05
Vyrų skaičius, n (%)	8 (66,67 %)	178 (56,15 %)	>0,05
Amžius, metai±SD	38,08±14,18	44,18±13,7	>0,05

Sutrumpinimai: SD – standartinis nuokrypis.

• **GUCI** (*Goteborg University Cirrhosis Index*) – indeksas skaičiuojamas pagal formulę: $(AST/Aukščiausia\ normos\ riba) \times INR \times 100/PLT(\times 10^9/l)$ [18];

• **VirahepC** – į šio indekso skaičiavimo formulę įtraukta ALT, AST ir ŠF aktyvumas, trombocitų skaičius, ligonio amžius bei rasė (jei ligonis yra indoeuropietis, tai formulėje rašomas 1): $(1/(exp[-y] + 1))$. Formulėje $y = -5,17 + 0,20 \times (rasė) + 0,07 \times amžius(metais) + 1,19 \times \ln(ALT [IU/L]) - 1,76 \times \ln(PLT [10^3/mL]) + 1,38 \times \ln(ŠF [IU/L])$ [13].

Statistinis duomenų apdorojimas

Skirtumų tarp grupių statistinis reikšmingumas vertintas naudojant Studento, Fisherio ir Chi kvadrato testus. Ryšys tarp fibrozės laipsnio bei bendrojo kraujo tyrimo ir biocheminių tyrimų duomenų vertintas naudojantis Spearmano koreliacijos koeficientu. Duomenys laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

Apskaičiuotas indeksų jautrumas, specifiskumas, teigiama ir neigiama prognozė. Indeksų jautrumui ir specifiskumui palyginti nustatant ryškia fibrozę naudotas plotas po ROC (angl. *Receiver Operating Characteristic*) kreivėmis. Plotas po ROC kreive atitinka tikimybę, kad apskaičiuotas indeksas ligoniui, turinčiam ryškia fibrozę, bus didesnis nei ligoniui, kuris tokios fibrozės neturi. Plotui po ROC kreive esant $>0,7$ indeksas laikomas galimu naudoti ryškios fibrozės diagnostikai.

Duomenys apdoroti SPSS 17.0, STATISTICA 8.0 ir Microsoft Excel kompiuterinėmis programomis.

REZULTATAI

Demografiniai grupių duomenys statistiškai reikšmingai nesiskyrė (1 lentelė). Palyginus įvairius bendrojo ir biocheminio kraujo tyrimų rezultatus, statistiškai reikšmingi skirtumai tarp I ir II grupės gauti šių rodiklių: trombocitų skaičiaus, eritrocitų nusėdimo greičio, kepenų fermentų (ALT, AST, GGT) aktyvumo, gliukozės ir šlapalo koncentracijų kraujo serume (2 lentelė).

Remiantis kraujo tyrimų duomenimis apskaičiuoti kepenų fibrozės laipsnį prognozuojantys indeksai: APRI, FIB-4, Forns, GUCI, VirahepC. Reikšmingi skirtumai tarp grupių ($p < 0,05$) rasti vertinant šiuos indeksus: APRI, FIB-4, GUCI, VirahepC (3 lentelė).

2 lentelė. Kraujo tyrimų rezultatai

Table 2. Blood tests data

Rodikliai	I grupė (neryški fibrozė)	II grupė (ryški fibrozė)	p
L($10^9/l$)	7,06±2,03	6,77±1,86	0,63
ERY ($10^{12}/l$)	4,68±0,5	4,62±0,45	0,67
MCV (fl)	90,67±4,56	92,4±4,69	0,22
PLT ($10^9/l$)	243,23±44,22	204,99±64,35	0,013*
ENG (mm/h)	6,2±6,02	14,1±12,4	0,039*
BB (mol/l)	20,86±17,89	13,95±9,25	0,44
ALT (IU/l)	54,75±19,45	117,51±99,86	<0,001*
AST (IU/l)	35,83±13,89	70,77±53,28	<0,001*
GGT (IU/l)	33,64±28,01	82,37±129,1	<0,001*
ŠF (IU/l)	62,18±16,92	68,77±27,75	0,24
SPA (%)	95,55±13,03	92,92±18,48	0,53
INR	1,03±0,07	1,05±0,09	0,298
Albuminas (g/l)	49,39±4,99	45,36±4,29	0,08
Gliukozė (mmol/l)	4,91±0,27	5,48±1,42	0,03*
Šlapalas (mmol/l)	4,07±0,24	4,81±1,09	0,036*

* Skirtumas statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$).

Sutrumpinimai: L – leukocitų skaičius, ERY – eritrocitų skaičius, MCV – vidutinis eritrocito tūris, PLT – trombocitų skaičius, ENG – eritrocitų nusėdimo greitis, BB – bendrasis bilirubinas, ALT – alanino aminotransferazė, AST – aspartato aminotransferazė, GGT – glutamiltransferazė, ŠF – šarminė fosfatazė, SPA – protrombino komplekso aktyvumas, INR – tarptautinis normalizuotas santykis.

3 lentelė. Fibrozės prognoziniai indeksai

Table 3. Prognostic indices for fibrosis

Indeksai	I grupė (neryški fibrozė)	II grupė (ryški fibrozė)	p
APRI	0,39±0,19	1,04±1,15	<0,001*
FIB-4	0,82±0,48	1,74±1,55	<0,001*
Forns	4,96±2,46	6,99±2,25	0,44
GUCI	0,37±0,18	1,14±1,33	<0,001*
VirahepC	0,13±0,12	0,4±0,29	0,001*

* Skirtumas statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$).

Apskaičiavome koreliacijos koeficientus tarp fibrozės laipsnio ir įvairių rodiklių. Paaiškėjo, kad fibrozės laipsnis statistiškai reikšmingai koreliuoja su amžiumi, vidutiniu eritrocitų tūriu, trombocitų skaičiumi, eritrocitų nusėdimo greičiu, bendrojo ir tiesioginio bilirubino koncentracija, kepenų fermentų (ALT, AST, GGT ir ŠF) aktyvumu, albumino koncentracija, protrombino komplekso aktyvumo tarptautiniu normalizuotu santykiu. Statistiškai reikšmingos koreliacijos rastos ir tarp fibrozės laipsnio bei visų apskaičiuotų prognozinių indeksų (APRI, FIB-4, Forns, GUCI, VirahepC). Koreliacijos koeficientai pateikiami 4 lentelėje.

Įvertinę ROC kreives pasirinkome ryškios fibrozės diagnostinius kriterijus kiekvienam indeksui. Laikėme, kad ligonis turės ryškia fibrozę, jei indekso reikšmė didesnė nei:

- APRI – 0,38;
- FIB-4 – 1,12;
- Forns – 6,71;
- GUCI – 0,43;
- VirahepC – 0,18.

Pagal pasirinktus diagnostinius kriterijus apskaičiavome indeksų

4 lentelė. Bendrojo ir biocheminių kraujo tyrimų bei fibrozės prognozinių indeksų koreliacija su fibrozės laipsniu

Table 4. Correlation of blood tests and prognostic indices for fibrosis with histological fibrosis score

	r*	p
Amžius	0,310	<0,001
MCV	0,254	<0,001
PLT	-0,430	<0,001
ENG	0,304	<0,001
BB	0,160	0,018
TB	0,396	<0,001
ALT	0,276	<0,001
AST	0,382	<0,001
GGT	0,380	<0,001
ALP	0,136	0,02
Alb	-0,198	0,013
SPA	-0,330	<0,001
INR	0,334	<0,001
APRI	0,480	<0,001
FIB-4	0,510	<0,001
Forns	0,585	0,003
GUCI	0,498	<0,001
VirahepC	0,513	<0,001

*Spearmano koreliacijos koeficientas r

5 lentelė. Fibrozės prognozinių indeksų charakteristikos
Table 5. Comparison of fibrosis prognostic indices characteristics

Indeksas	J (%)	Sp (%)	PPV	NPV
APRI	81,96	75	0,99	0,14
FIB-4	57,73	91,67	0,99	0,08
Forns	57,14	100	1	0,18
GUCI	76,85	81,82	0,99	0,11
VirahepC	67,5	72,73	0,98	0,08

Sutrumpinimai: J – jautrumas, Sp – specifiskumas, PPV – teigiama prognozė, NPV – neigiama prognozė.

jautrumą ir specifiskumą ryškiai fibrozei nustatyti. Taip pat įvertinome teigiamas bei neigiamas indeksų prognozes vertes (5 lentelė).

Indeksų jautrumui ir specifiskumui nustatant ryškia fibroze palyginti įvertinome ROC kreives ir apskaičiavome plotą po jomis. Gauti plotai po ROC kreivėmis: APRI – 0,811; FIB-4 – 0,740; Fornas – 0,762; GUCI – 0,836; VirahepC – 0,784.

REZULTATŲ APTARIMAS

Nagrinėjant skirtumus tarp ryškia fibroze turinčių ir jos neturinčių ligonių, literatūroje dažniausiai minimi šie rutininiai kraujo tyrimai: trombocitų skaičius ir kepenų fermentų (ALT, AST, GGT) aktyvumas [9, 10, 13]. Mūsų tyrimo duomenimis, ryškios fibrozės grupės ligonių šie rodikliai taip pat reikšmingai skyrėsi nuo ryškios fibrozės neturinčiųjų.

Literatūroje nurodomi ir patikimi skirtumai tarp grupių pagal kraujo krešėjimo tyrimų rezultatus (protrombino laiką [10] ir tarptautinį normalizuotą santykį [9, 13]), albumino koncentraciją [12, 13], amžių [10, 12, 13]. Mūsų tyrime skirtumai pagal šiuos rodiklius nebuvo statistiškai reikšmingi. Tačiau gautos statistiškai reikšmingos koreliacijos tarp jų ir fibrozės laipsnio.

Daug geresnius rezultatus gavome derindami minėtus žymenis indeksų skaičiavimo formulėse. Palyginome penkis fibrozės prognozes indeksus. Įvertinę plotus po ROC kreivėmis nustatėme, kad visų indeksų atveju jie buvo daugiau nei 0,7 – t. y. indeksai gali būti tinkami ryškios fibrozės diagnostikai. Geriausi rezultatai gauti APRI ir GUCI indeksu, kurių plotai po ROC kreivėmis viršijo 0,8.

Abu šie indeksai pasižymėjo gana dideliu jautrumu ir specifiskumu. APRI indekso jautrumas, mūsų tyrimo duomenimis, buvo 81,96 %, specifiskumas – 75 %. GUCI indeksas pasižymėjo kiek mažesniu jautrumu (76,85 %), tačiau tyrimo specifiskumas buvo didesnis (81,82 %).

Užsienio literatūroje nurodomi panašūs rezultatai. Gaunami plotai po ROC kreivėmis APRI indeksui yra 0,766–0,83 [13, 19, 20, 22]. FIB-4 ir Fornas indeksai taip pat gerai prognozuoja ryškia fibroze: plotai po ROC kreivėmis nurodomi atitinkamai 0,686–0,85 ir 0,748–0,83 [19–22]. Palyginti neseniai pasiūlyti GUCI ir VirahepC indeksai taip pat yra vertingi fibrozės prognozės rodikliai: jiems nustatyti 0,85 ir 0,837 plotai po ROC kreivėmis [4, 13].

Taigi minėtieji indeksai gerai atspindi histologinį fibrozės laipsnį ir galėtų būti taikomi ryškiai fibrozei nustatyti sergant lėtiniu C hepatitu. Nors neinvaziniai metodai kol kas nėra tokie tikslūs, kad visiškai pakeistų kepenų biopsiją, tačiau jie, ypač derinant kelis indeksus kartu, gali būti naudingi vertinant kepenų fibrozės progresavimą [7, 8, 23]. Taip pat neinvaziniai tyrimai būtų labai naudingi

ligoniams, kuriems kepenų biopsija kontraindikuojama.

Atlikta tik keletas tyrimų siekiant nustatyti šių indeksų naudingumą ligos dinamikai ir gydymo efektyvumui vertinti [15, 20]. Mūsų atliktas fibrozės prognozinių indeksų vertinimas parodė, kad tikslingas jų naudojimas gali būti naudingas ir leistų išvengti pakartotinių biopsijų.

Pagrindinis mūsų tyrimo trūkumas – nedidelė (12 tiriamųjų) neryškios fibrozės grupė. Norint tiksliau įvertinti prognozinių indeksų naudingumą, reikėtų atlikti perspektyvų tyrimą, kuris apimtų daugiau tiriamųjų, turinčių neryškia fibroze. Vis dėlto gauti rezultatai atitinka bendras tendencijas ir skatina atkreipti dėmesį į neinvazinius tyrimus kaip į potencialų ryškios fibrozės diagnostikos metodą.

IŠVADOS

Išsivysčius ryškiai fibrozei nustatomi statistiškai reikšmingi kraujo rodiklių (trombocitų skaičiaus, protrombino laiko, tarptautinio normalizuoto santykio, albumino koncentracijos, kepenų fermentų aktyvumo) ir pagal juos apskaičiuotų indeksų pokyčiai.

Patikimiausi ryškiai fibrozei prognozuoti yra APRI ir GUCI indeksai. ♦

Gauta: 2012 01 03
Priimta spaudai: 2012 03 26

Summary

NON-INVASIVE EVALUATION OF LIVER FIBROSIS IN CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS

Eglė Audronytė, Diana Aksionova, Ilona Savlan, Arida Buivydienė, Dalius Vitkus, Valentina Liakina

Objective. The aim the study was to evaluate correlation of basic blood count and routine clinical chemistry tests with liver fibrosis score in chronic hepatitis C patients and validate non-invasive prognostic indices for the assessment of significant fibrosis.

Patients and methods. 329 chronic hepatitis C or viral C cirrhosis patients (143 women, 186 men) were enrolled into the retrospective study. Basic blood count, clinical chemistry tests and liver biopsy was performed for all patients. Fibrosis was graded using METAVIR scale. According to fibrosis score patients were divided into 2 groups: I – with mild fibrosis (METAVIR 0–1) and II – with significant fibrosis (METAVIR II–IV).

The APRI, FIB-4, Fornas, GUCI and VirahepC indices were evaluated for the prognosis of significant fibrosis.

Results. Statistically significant difference in platelet count, erythrocyte sedimentation rate, liver enzymes activity, glucose and urea concentrations was found between 2 groups of patients. The fibrosis score correlated with patient's age, mean corpuscular volume (MCV), platelet count, erythrocyte sedimentation rate, total and direct bilirubin concentration, liver enzymes activity, albumin concentration, prothrombin complex activity and international normalized ratio, and with all investigated prognostic indices. The area under ROC curves showed that all indices are suitable for detection of significant fibrosis: APRI – 0.811; FIB-4 – 0.740; Fornas – 0.762; GUCI – 0.836; VirahepC – 0.784. The best results were obtained for APRI and GUCI. Both indices were characterized by high sensitivity and specificity: APRI (81.96% and 75%), GUCI (76.85% and 81.82%).

Conclusions. Statistically significant differences in basic blood count parameters and clinical chemistry tests as well as in prognostic indices were observed in patients with mild and significant fibrosis. APRI and GUCI indices were the most reliable predictors of significant fibrosis.

Keywords: hepatitis C, fibrosis, non-invasive markers of fibrosis, indices.

LITERATŪRA

1. Yamada T, Alpers DH, Kaloo AN, Kaplowitz N, Owyang C, Powell DW, et al. *Textbook of gastroenterology*. 5th edition. Oxford, UK: Wiley-Blackwell Publishing, 2009; p. 2139–66.
2. Irnius A, Kupčinskas L, Adamonis K, Bierontienė D, Čalkauskas H, Garalevičius R, ir kt. *Klinikinė gastroenterologija*. Vilnius: UAB Vaistų žinios, 2002; p. 325–36.
3. Grigorescu M. Noninvasive biochemical markers of liver fibromis. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 2006; 15(2): 149–59.
4. Sebastiani G, Alberti A. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World Journal of Gastroenterology* 2006; 12(23): 3682–94.
5. Rosi E, Adams LA, Bulsara M, Jeffrey GP. Assessing liver fibrosis with serum marker models. *The Clinical Biochemist (Reviews Australian Association of Clinical Biochemists)* 2007; 28(1): 3–10.
6. Bedossa P. Assessment of hepatitis C: non-invasive fibrosis markers and/or liver biopsy. *Liver International* 2009; 29 (Suppl.1): 19–22.
7. Sebastiani G. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver diseases: Implementation in clinical practice and decisional algorithms. *World Journal of Gastroenterology* 2009; 15(18): 2190–203.
8. Smith JO, Sterling RK. Systematic review: non-invasive methods of fibrosis analysis in chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2009; 30(6): 557–76.
9. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38(2): 518–26.
10. Lee HH, Seo YS, Um SH, Won NH, Yoo H, Jung ES, et al. Usefulness of non-invasive markers for predicting significant fibrosis in patients with chronic liver disease. *Journal of Korean Medical Science* 2010; 25(1): 67–74.
11. Kim SM, Sohn JH, Kim TY, Roh YW, Eun CS, Jeon YC, et al. Comparison of various noninvasive serum markers of liver fibrosis in chronic viral liver disease. *The Korean Journal of Hepatology* 2009; 15(4): 454–63.
12. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clinical Chemistry* 2005; 51(10): 1867–73.
13. Fontana RJ, Kleiner DE, Bilonick R, Terrault N, Afdhal N, Belle SH, et al. Modeling hepatic fibrosis in African American and Caucasian american patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2006; 44(4): 925–35.
14. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Guadat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology* 1995; 22(6): 696–9.
15. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994; 20(1): 15–20.
16. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43(6): 1317–25.
17. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36(4): 986–92.
18. Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2005; 40(7): 867–72.
19. Sirlin R, Sporea I, Bota S, Popescu A, Cornianu M. A comparative study of non-invasive methods for fibrosis assessment in chronic HCV infection. *Hepatitis Monthly* 2010; 10(2): 88–94.
20. Martinez SM, Fernandez-Varo G, Gonzalez P, Sampson E, Bruguera M, Navasa M, et al. Assessment of liver fibrosis before and after antiviral therapy by different serum marker panels in patients with chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2011; 33(1): 138–48.
21. Shaheen AAM, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. *Hepatology* 2007; 46(3): 912–21.
22. Leroy V, Hilleret MN, Sturm N, Trocme C, Renversez JC, Faure P, et al. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2007; 46(5): 775–82.
23. Bourliere M, Penaranda G, Adhoute X, Oules V, Castellani P. Combining non-invasive methods for assessment of liver fibromis. *Gastroenterologie Clinique et Biologique* 2008; 32(6 Suppl. 1): 73–9.