

ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

DOI: 10.17691/stm2017.9.3.12
 УДК 616.34–002.2–002.27–074
 Поступила 15.09.2015 г.

© **И.А. Булатова**, к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики;
А.П. Щёктова, д.м.н., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики;
Н.И. Насибуллина, аспирант кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии;
С.В. Падучева, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики;
В.В. Щёкотов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и поликлинической терапии.

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России,
 Пермь, 614990, ул. Петропавловская, 26

Цель исследования — оценить возможность использования данных совместного изучения биохимических тестов, гиалуроновой кислоты (ГК), альфа-фетопротеина (АФП), малонового диальдегида (МДА), каталазы, цитокинов и лептина для определения тяжести поражения печени (стадий фиброза и цирроза) у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС).

Материалы и методы. В исследование включены 100 пациентов с ХГС в фазе реактивации. Контрольная группа включала 30 практически здоровых лиц. Плотность печени определяли методом ультразвуковой эластографии. У пациентов с ХГС в крови определяли биохимические показатели трансаминазы и альбумин, количество тромбоцитов, концентрацию ГК, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР), лептина, уровень АФП, МДА и активность каталазы.

Результаты. Реактивация ХГС характеризуется увеличением содержания в крови ГК ($p=0,01$), АФП ($p=0,02$), МДА ($p<0,001$), ВЭФР ($p<0,001$), ФНО- α ($p=0,001$) и лептина ($p=0,001$) с одновременным уменьшением количества тромбоцитов ($p=0,04$) и снижением активности каталазы ($p<0,001$). Все стадии фиброза в печени при ХГС позволяют стратифицировать сывороточные маркеры ГК и ФНО- α , что подтверждается их прямыми значимыми корреляциями с плотностью печени по данным ультразвуковой эластографии ($r=0,42$; $r=0,001$ и $r=0,41$; $p=0,001$ соответственно). Наиболее выраженное повышение уровня АФП, ВЭФР, МДА и лептина при одновременном снижении синтеза альбумина, активности каталазы и уровня тромбоцитов наблюдается на стадиях тяжелого фиброза.

Заключение. Сывороточные концентрации ГК и ФНО- α у больных ХГС отражают степень повреждения ткани печени и могут использоваться для стратификации стадий фиброза в печени. Определение концентраций АФП, ВЭФР, МДА, альбумина, каталазы, лептина и количества тромбоцитов может быть использовано в качестве дополнительных тестов для диагностики тяжелых стадий фиброза у пациентов с ХГС.

Ключевые слова: гепатит С; фиброз печени; цирроз; гиалуроновая кислота; маркеры поражения печени.

Как цитировать: Bulatova I.A., Shchyokotova A.P., Nasibullina N.I., Paducheva S.V., Shchyokotov V.V. Laboratory markers of liver damage in chronic hepatitis C. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2017; 9(3): 87–92, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.3.12>

English

Laboratory Markers of Liver Damage in Chronic Hepatitis C

I.A. Bulatova, PhD, Associated Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics;
A.P. Shchyokotova, MD, DSc, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics;
N.I. Nasibullina, PhD Student, Department of Internal Diseases and Polyclinic Therapy;
S.V. Paducheva, Teaching Assistant, Department of Clinical Laboratory Diagnostics;
V.V. Shchyokotov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Diseases and Polyclinic Therapy

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 26 Petropavlovskaya St., Perm, 614990,
 Russian Federation

The aim of the investigation was to assess the availability of a combined study of biochemical tests, hyaluronic acid (HA), alpha-fetoprotein (AFP), malondialdehyde (MDA), catalase, cytokines, and leptin to determine the liver damage severity (fibrosis and cirrhosis stages) in patients with chronic hepatitis C (CHC).

Для контактов: Булатова Ирина Анатольевна, e-mail: bula.1977@mail.ru

Materials and Methods. The study involved 100 patients with CHC during a reactivation stage. A control group consisted of 30 apparently healthy subjects. Hepatic density was measured by ultrasound elastography. In blood of CHC patients we determined biochemical measurements of transaminase and albumin, platelet count, HA concentration, tumor necrosis factor (TNF- α), vascular endothelial growth factor (VEGF), leptin, AFP level, MDA, and catalase activity.

Results. CHC reactivation is characterized by the increase of HA ($p=0.01$), AFP ($p=0.02$), MDA ($p<0.001$), VEGF ($p<0.001$), TNF- α ($p=0.001$) and leptin ($p=0.001$) with a simultaneous decrease of platelet count ($p=0.04$) and catalase decreased activity ($p<0.001$). In CHC, all fibrosis stages in the liver enable to stratify the serum markers of HA and TNF- α , that is confirmed by their direct significant correlations with hepatic density according to ultrasound elastography ($r=0.42$; $p=0.001$ and $r=0.41$; $p=0.001$, respectively). The most pronounced increase in AFP, VEGF, MDA, and leptin in simultaneous decrease in albumin synthesis, catalase activity, and platelet count is observed in severe fibrosis.

Conclusion. Serum concentrations of HA and TNF- α in CHC show the degree of hepatic tissue damage and can be used to stratify hepatic fibrosis stages. AFP, VEGF, MDA albumin, catalase, leptin concentration and platelet count can be used as accessory tests to diagnose severe fibrosis in CHC patients.

Key words: hepatitis C; hepatic fibrosis; liver cirrhosis; hyaluronic acid; liver damage markers.

Несмотря на накопленный к настоящему времени значительный опыт лечения пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), абсолютно очевидны серьезные проблемы, которые связаны с данной инфекцией: высокая частота формирования хронических форм, длительное бессимптомное течение, манифестация заболевания на поздних стадиях (цирроз печени), четкая ассоциация с развитием гепатоцеллюлярной карциномы. Хроническая ХГС-инфекция способна инициировать процессы фиброобразования в печени и способствовать развитию через 20–30 лет цирроза у 20–45% пациентов и гепатоцеллюлярной карциномы у 5–15% больных [1–4].

Основной задачей при определении тактики ведения пациентов с ХГС является оценка степени некро-воспалительных изменений и стадии фиброза в ткани печени. «Золотым стандартом» диагностики ХГС служит пункционная биопсия печени, позволяющая установить степень активности воспаления и выраженность фиброза. Как и всякий инвазивный метод, биопсия требует исполнения правил ее проведения в специализированных учреждениях и квалифицированного персонала для интерпретации результатов, поскольку всегда существует риск развития целого ряда осложнений [1, 5]. Сегодня широко изучаются возможности неинвазивной оценки и мониторинга фиброза в печени. Опубликовано много работ, в которых приводятся данные о диагностической значимости сывороточных маркеров фиброза, позволяющих оценить не только стадию ХГС, но и активность фиброгенеза в печени, таких как гиалуриновая кислота (ГК), коллаген 1V типа [6]. Установлена значительная корреляционная связь III и IV стадий фиброза с уровнем ГК [7–9]. Предложены различные индексы, основанные на соотношении ряда клинико-биохимических показателей: FibroTest и FibroMethel (Франция), APRI (США) и ряд других, разработан метод эластографии печени [10–12].

В последнее время многие исследования посвящены определению цитокинового статуса при ХГС. Так,

по мнению авторов [13–15], повышенные сывороточные уровни провоспалительных цитокинов соответствуют высокой степени воспаления и фибротических изменений в печеночной ткани.

К сожалению, существующие технологии неинвазивной диагностики фиброза в печени не всегда позволяют разграничить стадии ХГС в начальном периоде заболевания, что обусловлено отсутствием существенных различий, и большую диагностическую значимость имеют при тяжелом фиброзе и циррозе. Комбинация эластографии и лабораторных тестов повышает точность оценки стадии фиброза [16].

Учитывая тот факт, что прогрессирование ХГС и механизм развития фиброза в печени обусловлены многогранностью морфологической реакции печени на повреждение (стеатоз, пигментные отложения, тромбоз, апоптоз, некроз, адаптация, пролиферация гепатоцитов и собственно фиброзные изменения [17]), нам представилось интересным провести комплексное изучение лабораторных маркеров различных патогенетических механизмов, принимающих участие в прогрессировании ХГС.

Цель исследования — оценить возможность использования данных совместного изучения биохимических тестов, гиалуриновой кислоты, альфа-фетопротеина, малонового диальдегида, каталазы, цитокинов и лептина для определения тяжести поражения печени (стадий фиброза и цирроза) у пациентов с хроническим гепатитом С.

Материалы и методы. В исследование были включены 100 пациентов (48 мужчин и 52 женщины) с ХГС в фазе реактивации. Работа осуществлялась на базе инфекционного отделения №2 Пермской краевой клинической инфекционной больницы. Средний возраст больных составил $39,5 \pm 10,2$ года. Сопоставимая по полу и возрасту контрольная группа включала 30 практически здоровых лиц.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре

2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено Этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. От каждого пациента получено информированное согласие на участие в исследовании.

У пациентов с ХГС рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Диагноз ХГС устанавливали на основании комплекса данных клинико-лабораторного и инструментального обследования. Плотность печени и стадию фиброза определяли методом ультразвуковой эластографии (УЗЭ) на аппарате FibroScan 502 (Echosens, Франция). Выявление и количественное определение РНК вируса гепатита С проводили методом полимеразной цепной реакции на амплификаторе Real-time CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США) с использованием набора ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Оценку биохимических параметров сыворотки крови выполняли на биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott Laboratories, США) с применением одноименных наборов для определения аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) (Abbott Clinical Chemistry; Abbott Laboratories, США) и альбумина набором «Альбумин-Ново» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Количество тромбоцитов оценивали на автоматическом гематологическом анализаторе Medonic M20 (Boule Medical AB, Швеция).

В сыворотке крови обследуемых лиц с ХГС методом иммуноферментного анализа на фотометре Stat Fax 2100 (Awareness Technology, США) исследовали концентрацию ГК с помощью набора BCM Diagnostics (США), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР) с использованием одноименных наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), лептина набором DSL (ACTIV, США). В качестве теста регенерации гепатоцитов оценивали уровень альфа-фетопротеина (АФП) иммунохемилюминесцентным методом с помощью набора AFP на анализаторе Immulite-1000 (Siemens, Германия). Концентрацию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови определяли по методу Ю.В. Владимирова, А.В. Арчакова (1972). Активность фермента каталазы исследовали фотометрически по методу М.А. Королук (1988).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft). Результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Статистическую значимость различий средних определяли по критерию Манна–Уитни. Количественную оценку линейной связи между двумя независимыми величинами проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции по Спирмену (r). Различия между выборками считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У больных ХГС ИМТ не имел статистически значимых отличий от значений группы контроля ($p = 0,81$), хотя у 11% из 100 обследованных отмечалось превышение нормального ИМТ, соответствующее избыточной массе тела, а у 4% па-

циентов наблюдались признаки абдоминального ожирения. В целом в группе больных ХГС по данным УЗЭ плотность печени в среднем составила $9,6 \pm 9,5$ (от 3,1 до 63,9) кПа. Низкая вирусная нагрузка регистрировалась у 31% больных ХГС, высокая — у 69%. По данным лабораторных тестов, в группе обследованных лиц с ХГС в фазе реактивации были статистически значимо повышены уровни трансаминаз АЛТ и АСТ, что свидетельствует о наличии у больных синдрома цитолиза ($p < 0,001$ и $p < 0,001$). Сывороточный уровень альбумина не имел достоверных отличий от группы контроля ($p = 0,76$), хотя у 18% обследованных регистрировалась гипоальбуминемия. Снижение количества тромбоцитов наблюдалось у 16% ($p = 0,04$).

При исследовании уровня прямого лабораторного маркера фиброза печени — ГК в сыворотке крови — обнаружено статистически значимое повышение ее значений в среднем в 2,2 раза у 50% больных ($p = 0,01$). Маркер регенерации гепатоцитов АФП у 21% пациентов с ХГС был повышен практически в 2,5 раза ($p = 0,02$). У 80% больных отмечена активация процессов перекисного окисления липидов, что проявлялось в статистически значимом увеличении концентрации МДА в 4 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). При исследовании антиоксидантного фермента каталазы у пациентов с ХГС выявлено снижение ее активности в 1,6 раза ($p < 0,001$). По результатам иммуноферментного анализа установлено повышение сывороточных концентраций ВЭФР в 4 раза у 82% и ФНО- α — в 11 раз у 85% больных ХГС ($p < 0,001$). Гиперлептинемия наблюдалась у 13% больных ($p = 0,001$). Данные сравнительного анализа исследуемых показателей у больных ХГС и в группе контроля представлены в табл. 1.

Таким образом, реактивация ХГС сопровождается увеличением вирусной нагрузки, нарастанием некровоспалительных изменений в печени, снижением уровня альбумина и количества тромбоцитов, активацией иммуновоспалительных процессов и перекисного окисления липидов при сопутствующем истощении антиоксидантной защиты, усилением процессов неангиогенеза и фиброгенеза в печени с активацией регенерации гепатоцитов, что согласуется с результатами, полученными в других исследованиях [7–9, 13–15, 18, 19], где эти показатели изучали по отдельности.

На следующем этапе исследования для сравнения изучаемых факторов при ХГС в зависимости от наличия синдрома цитолиза все больные были разделены на две подгруппы. Подгруппу без цитолиза с нормальными значениями трансаминаз в сыворотке крови составили 32 человека со средним возрастом $43,6 \pm 10,9$ года, подгруппу с цитолизом — 68 человек в возрасте $36,4 \pm 9,2$ года ($p = 0,004$) (см. табл. 1). Было установлено, что в зависимости от наличия цитолитического синдрома при ХГС у пациентов с повышенными уровнями трансаминаз регистрируются более высокие значения ИМТ ($p = 0,02$), уровня вирусной нагрузки ($p = 0,01$), значимо повышенные концентрации

Таблица 1

Исследуемые показатели сыворотки крови у больных хроническим гепатитом С в контрольной группе и при хроническом гепатите С в зависимости от наличия цитолиза (M±σ)

| Показатели | Контроль (n=30) | Хронический гепатит С (n=100) | Без цитолиза (n=32) | С цитолизом (n=68) |
|---|-----------------|-------------------------------|---------------------|--------------------|
| Возраст, лет | 37,3±8,1 | 39,5±10,2 | 41,9±10,3 | 36,4±9,2* |
| Индекс массы тела | 24,3±4,2 | 24,7±4,7 | 23,6±5,1 | 25,6±4,5* |
| Плотность печени, кПа | — | 9,6±9,5 | 9,5±10,1 | 9,7±8,5 |
| Вирусная нагрузка, ×10 ⁶ МЕ/мл | — | 8,9±15,3 | 4,7±5,9 | 12,2±18,5* |
| АЛТ, ед./л | 17,4±8,6 | 82,6±73,3* | 31,1±10,1 | 80,7±24,8* |
| АСТ, ед./л | 22,1±7,3 | 52,9±45,8* | 28,1±12,8 | 51,3±23,1* |
| Альбумин, г/л | 46,3±2,35 | 46,1±4,5 | 46,2±4,6 | 46,1±4,4 |
| Тромбоциты, ×10 ⁹ /л | 307,1±36,1 | 249,8±72,9* | 264,8±74,7 | 239,0±69,1* |
| Гиалуриновая кислота, нг/мл | 24,2±20,1 | 52,7±68,1* | 49,8±54,6 | 54,2±71,3 |
| Альфа-фетопроtein, МЕ/мл | 1,2±0,5 | 3,2±3,5* | 2,4±1,5 | 3,6±4,6* |
| Малоновый диальдегид, мкмоль/л | 2,1±1,1 | 8,4±4,1* | 8,6±4,2 | 8,2±3,9 |
| Каталаза, мкат/л | 26,6±6,7 | 11,6±7,7* | 12,4±6,9 | 10,8±7,9* |
| Васкулоэндотелиальный фактор роста, пг/мл | 101,4±98,3 | 419,4±304,0* | 412,4±298,0 | 424,0±311,0 |
| Фактор некроза опухоли α, пг/мл | 0,4±0,6 | 4,5±9,0* | 3,4±5,6 | 5,6±12,1* |
| Лептин, нг/мл | 2,3±1,7 | 4,3±2,9* | 4,2±2,8 | 4,5±2,9 |

* — статистически значимая разница значений в группах больных хроническим гепатитом С и контроля; + — в группах больных с цитолизом и без цитолиза; p<0,05.

АФП (p=0,03) и провоспалительного цитокина ФНО-α (p=0,01). Полученные данные свидетельствуют об ассоциации цитолиза с более молодым возрастом, усилением репликативной активности вируса, активацией иммуновоспалительных механизмов и регенерации гепатоцитов. При этом в данной подгруппе больных ХГС отмечено статистически значимое снижение количества тромбоцитов (p=0,04) и активности антиоксидантного фермента каталазы (p=0,04) в сравнении с пациентами с нормальным сывороточным уровнем трансаминаз (т.е. в подгруппе без цитолиза), что указывает на наличие зависимости биологических эффектов этих параметров от концентрации маркеров цитолиза. Полученные результаты позволяют полагать, что повышение вирусной нагрузки, АФП и ФНО-α, а также снижение активности каталазы и количества тромбоцитов способствуют усугублению прогрессирующего характера некрвоспалительных изменений в печени, а их сывороточная концентрация у больных ХГС отражает тяжесть повреждения ткани печени, что дает возможность использования этих факторов в качестве дополнительных маркеров для оценки активности процесса.

На третьем этапе исследования нам представлялось интересным определить концентрацию изучаемых факторов у больных ХГС в зависимости от стадии фиброза печени (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что концентрация исследуемых факторов в сыворотке крови больных ХГС по боль-

шей части менялась в ту или иную сторону по мере прогрессирования фиброза в печени. Начальный и умеренный фиброз (F1–II) при ХГС от стадии F0 позволяют дифференцировать следующие параметры крови: уровень вирусной нагрузки (p=0,01), количество тромбоцитов (p=0,01), уровень ГК (p=0,002) и концентрация ВЭФР (p=0,03) и ФНО-α (p=0,01).

Выраженный фиброз печени (FIII) от умеренного (F1–II) у больных ХГС позволяют диагностировать такие параметры: возраст (p=0,03), ИМТ (p=0,02), повышенные уровни АЛТ (p=0,02), АСТ (p=0,02), ГК (p=0,02), АФП (p=0,04), ВЭФР (p=0,01) и ФНО-α (p=0,03) в сыворотке крови при пониженных значениях альбумина (p=0,01), каталазы (p=0,03) и количества тромбоцитов (p=0,002).

Стадию цирроза (FIV) при ХГС позволяет стратифицировать, а также дифференцировать от выраженного фиброза (FIII) изменение следующих лабораторных показателей: увеличение уровня вирусной нагрузки (p=0,01), снижение альбумина (p=0,01), значительное повышение ГК (p=0,01), АФП (p=0,03), МДА (p=0,02), ФНО-α (p=0,03) и лептина (p=0,02).

Таким образом, сывороточные маркеры ГК и ФНО-α позволяют стратифицировать все стадии фиброза в печени при ХГС, что подтверждается их прямыми значимыми корреляциями с плотностью печени по данным УЗЭ (r=0,42; p=0,001 и r=0,41; p=0,001 соответственно). Наиболее выраженное повышение уровня

Таблица 2

Исследуемые показатели сыворотки крови ($M \pm \sigma$) у больных хроническим гепатитом С в зависимости от стадии фиброза печени (F)

| Показатели | F0 (n=31) | F1-II (n=50) | FIII (n=8) | FIV (n=11) |
|---|------------|--------------|--------------|--------------------------|
| Возраст, лет | 37,8±9,8 | 39,5±9,8 | 43,6±10,9* | 43,4±9,8 |
| Индекс массы тела | 24,3±4,5 | 23,6±4,1 | 28,6±5,1* | 27,8±4,9 |
| Плотность печени, кПа | 4,8±0,7 | 7,4±1,2* | 12,1±1,7* | 31,0±16,9 ^v |
| Вирусная нагрузка, ×10 ⁶ МЕ/мл | 12,4±21,3 | 4,7±3,7* | 4,8±1,1 | 22,4±14,2 ^v |
| АЛТ, ед./л | 74,2±61,8 | 62,2±44,4 | 117,6±108,0* | 91,8±50,9 |
| АСТ, ед./л | 45,1±33,7 | 41,1±27,3 | 78,5±71,0* | 79,6±46,9 |
| Альбумин, г/л | 48,1±3,8 | 47,5±2,9 | 42,0±4,1* | 38,1±5,5 ^v |
| Тромбоциты, ×10 ⁹ /л | 288,0±64,2 | 245,0±70,7* | 170,5±36,7* | 163,0±50,1 |
| Гиалуроновая кислота, нг/мл | 25,6±13,1 | 44,4±26,1* | 83,1±65,9* | 240,0±173,4 ^v |
| Альфа-фетопротеин, МЕ/мл | 2,2±1,1 | 2,4±1,2 | 3,9±1,7* | 6,9±7,7 ^v |
| Малоновый диальдегид, мкмоль/л | 8,6±7,1 | 7,8±3,8 | 7,7±3,2 | 9,1±3,1 ^v |
| Каталаза, мкат/л | 10,9±6,3 | 11,5±6,9 | 8,1±4,2* | 8,9±4,7 |
| Васкулоэндотелиальный фактор роста, пг/мл | 386,6±286 | 496,0±337,0* | 643,0±118,0* | 573,0±109,0 |
| Фактор некроза опухоли α, пг/мл | 2,1±2,6 | 4,3±10,3* | 5,5±9,5* | 13,7±14,6 ^v |
| Лептин, нг/мл | 3,8±3,1 | 4,2±2,9 | 4,5±3,1 | 6,9±3,5 ^v |

* — статистически значимая разница значений в группах с F1–II и с F0; * — в группах с FIII и F1–II; ^v — в группах с FIV и FIII; p<0,05.

АФП, ВЭФР и МДА при одновременном снижении синтеза альбумина, активности каталазы и уровня тромбоцитов наблюдается на стадиях тяжелого фиброза. Это подтверждается наличием прямых достоверных взаимосвязей со значениями плотности печени для АФП ($r=0,43$; $p=0,001$) и ВЭФР ($r=0,40$; $p=0,001$) и обратных — для альбумина ($r=-0,59$; $p=0,001$) и тромбоцитов ($r=-0,56$; $p=0,001$).

Полученные результаты и выявленные корреляционные закономерности позволяют утверждать, что сывороточные концентрации ГК и ФНО-α у больных ХГС отражают тяжесть поражения печени и могут использоваться для стратификации стадий фиброза печени. Эти данные в определенной степени согласуются с результатами других авторов, подтвердивших соответствие повышенного уровня ГК и ФНО-α в крови степени фиброза в печеночной ткани [7–9, 13–15]. По данным Н.Д. Ющук с соавт. [7], диагностическая эффективность определения ГК для разграничения стадии FIII при хроническом гепатите от FIV при циррозе печени имеет чувствительность 100% и специфичность 84,6%. По данным Ю.В. Лобзина с соавт. [8] определение ГК в сыворотке крови позволяет дифференцировать только тяжелый фиброз и цирроз (70,7±11,7 и 258,2±95,7 нг/мл при $p<0,01$), тогда как между FII и FIII статистически значимые различия отсутствуют.

Заключение. Прогрессирование ХГС и фиброгенеза в печени сопровождается активизацией процессов патологической регенерации гепатоцитов и неоангиогенеза, усилением ПОЛ и истощением антиоксидантной защиты, повышением активности воспаления, метабо-

лическими нарушениями и характеризуется увеличением содержания в крови ГК, АФП, МДА, ВЭФР, ФНО-α и лептина с одновременным уменьшением синтеза альбумина, количества тромбоцитов и снижением активности каталазы. Сывороточные концентрации ГК и ФНО-α у больных ХГС отражают степень повреждения ткани печени и могут использоваться для стратификации стадий фиброза в печени. Определение концентраций АФП, ВЭФР, МДА, альбумина, каталазы и количества тромбоцитов можно использовать как дополнительные критерии диагностики продвинутых стадий фиброза (FII–FIV) у пациентов с ХГС. Оценка сывороточного уровня лептина можно применять для дифференциации цирроза печени от фиброза (F1–FIII).

Финансирование исследования. Работа выполнена на собственные средства авторов, а также при спонсорской поддержке ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Конфликт интересов. ЗАО «Вектор-Бест» не оказывало влияния на ход исследований и его результаты.

Литература/References

1. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маевская М.В. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 2013; 2: 41–70. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Maevskaya M.V. Hepatitis C diagnostics and treatment guidelines in adults. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii* 2013; 2: 41–70.

2. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В., Каран-

- дашова И.В., Неверов А.Д., Михайловская Г.В., Долгин В.А., Лебедева Е.Б., Пашкина К.В., Коршунова Г.С. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2012; 3: 4–10. Pimenov N.N., Chulanov V.P., Komarova S.V., Karandashova I.V., Neverov A.D., Mikhailovskaya G.V., Dolgin V.A., Lebedeva E.B., Pashkina K.V., Korshunova G.S. Hepatitis C in Russia: current epidemiology and approaches to improving diagnosis and surveillance. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* 2012; 3: 4–10.
3. Alter M.J. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13(17): 2436, <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i17.2436>.
4. Perz J.F., Grytdal S., Beck S., Fireteanu A.M., Poissant T., Rizzo E., Bornschlegel K., Thomas A., Balter S., Miller J., Klevens R.M., Finelli L. Case-control study of hepatitis B and hepatitis C in older adults: do healthcare exposures contribute to burden of new infections? *Hepatology* 2013; 57(3): 917–924, <https://doi.org/10.1002/hep.25688>.
5. Szymczak A., Simon K., Inglot M., Gladysz A. Safety and effectiveness of blind percutaneous liver biopsy: analysis of 1412 procedures. *Hepat Mon* 2012; 12(1): 32–37, <https://doi.org/10.5812/kowsar.1735143x.810>.
6. Liu T., Wang X., Karsdal M.A., Leeming D.J., Genovese F. Molecular serum markers of liver fibrosis. *Biomark Insights* 2012; 7: 105–107, <https://doi.org/10.4137/bmi.s10009>.
7. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Сафиуллина Н.Х., Келли Е.И. Пункционная биопсия печени и возможности неинвазивного мониторинга фиброза при хроническом вирусном гепатите С. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2002; 1: 9–16. Yushchuk N.D., Znoyko O.O., Safiullina N.Kh., Kelli E.I. Liver needle biopsy and possibilities of noninvasive fibrosis monitoring in chronic viral hepatitis C. *Klinicheskije perspektivy gastroenterologii, gepatologii* 2002; 1: 9–16.
8. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Гусев Д.А., Стрельцов А.Г., Голубин Б.В. Сывороточные маркеры фиброза в диагностике и лечении хронического гепатита С. Инфекционные болезни 2005; 3(3): 28–30. Lobzin Yu.V., Zhdanov K.V., Gusev D.A., Strel'tsov A.G., Golubin B.V. Serologic markers of fibrosis in diagnosing and treatment of chronic hepatitis C. *Infektsionnye bolezni* 2005; 3(3): 28–30.
9. Yamada M., Fukuda Y., Nakano I., Katano Y., Takamatsu J., Hayakawa T. Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis in hemophiliacs with hepatitis C virus-associated chronic liver disease. *Acta Haematol* 1998; 99(4): 212–216, <https://doi.org/10.1159/000040841>.
10. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2008; 18(4): 43–52. Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Ivashkin V.T. Modern potentials of elastometry, fibro-and acti-test in diagnostics of liver fibrosis. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2008; 18(4): 43–52.
11. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Коновалова О.Н., Ивашкин В.Т. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре. Клиническая медицина 2009; 87(11): 40–45. Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Konovalova O.N., Ivashkin V.T. The scope of clinical applications of non-invasive methods for the assessment of liver fibrosis: results of original studies in a multi-field hospital. *Klinicheskaya meditsina* 2009; 87(11): 40–45.
12. Sebastiani G., Halfon P., Castera L., Mangia A., Di Marco V., Pirisi M., Voiculescu M., Bourliere M., Alberti A. Comparison of three algorithms of non-invasive markers of fibrosis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35(1): 92–104, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04897.x>.
13. Falletti E., Fabris C., Toniutto P., Fontanini E., Cussigh A., Caldato M., Rossi E., Bitetto D., Minisini R., Smirne C., Pirisi M. Genetic polymorphisms of inflammatory cytokines and liver fibrosis progression due to recurrent hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res* 2007; 27(3): 239–246, <https://doi.org/10.1089/jir.2006.0062>.
14. Li K., Li N.L., Wei D., Pfeffer S.R., Fan M., Pfeffer L.M. Activation of chemokine and inflammatory cytokine response in hepatitis C virus-infected hepatocytes depends on toll-like receptor 3 sensing of hepatitis C virus double-stranded RNA intermediates. *Hepatology* 2012; 55(3): 666–675, <https://doi.org/10.1002/hep.24763>.
15. Farci P., Wollenberg K., Diaz G., Engle R.E., Lai M.E., Klenerman P., Purcell R.H., Pybus O.G., Alter H.J. Profibrogenic chemokines and viral evolution predict rapid progression of hepatitis C to cirrhosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(36): 14562–14567, <https://doi.org/10.1073/pnas.1210592109>.
16. Zarski J.P., Sturm N., Guechot J., Paris A., Zafrani E.S., Asselah T., Boisson R.C., Bosson J.L., Guyader D., Renversez J.C., Bronowicki J.P., Gelineau M.C., Tran A., Trocme C., De Ledinghen V., Lasnier E., Poulou-Robert A., Ziegler F., Bourliere M., Voitot H., Larrey D., Rosenthal-Allieri M.A., Fouchard Hubert I., Bailly F., Vaubourdolle M.; ANRS HCEP 23 Fibrostar Group. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study. *J Hepatology* 2012; 56(1): 55–62, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.05.024>.
17. Мехтиева С.Н., Степаненко В.В., Зиновьева Е.Н., Мехтиева О.А. Современные представления о фиброзе печени и методах его коррекции. *Фарматека* 2014; 6(279): 80–87. Mekhtiev S.N., Stepanenko V.V., Zinovieva E.N., Mekhtieva O.A. Modern concepts of liver fibrosis and methods of its correction. *Farmateka* 2014; 6(279): 80–87.
18. Жданов К.В., Гусев Д.А., Пастушенков В.Л., Шкуро А.В. Сывороточное содержание α-фетопротеина у больных хроническим гепатитом С на фоне интерферон-терапии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2004; 14(1, прил.): 12. Zhdanov K.V., Gusev D.A., Pastushenkov V.L., Shkuro A.V. Serum content of α-fetoprotein in patients with chronic hepatitis C during interferon therapy. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2004; 14(1, Suppl): 12.
19. Гейвандова Н.И., Ягода А.В., Гудзовская Д.А., Косторная И.В. Сывороточные фосфолипиды, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как дополнительные неинвазивные маркеры активности хронического вирусного гепатита С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2008; 18(6): 38–43. Geyvandova N.I., Yagoda A.V., Gudzovskaya D.A., Kostornaya I.V. Serum phospholipids, lipid peroxidation scores and antioxidative protection as additional non-invasive markers of chronic viral hepatitis C activity. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2008; 18(6): 38–43.