

УДК 616.36-002.2/616.36-004

DOI: 10.14427/jipai.2020.4.84

Диагностическая и экономическая эффективность схем дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени, основанных на определении интерлейкина-13, альфа-1-дефензина и ферментативных активностей сыворотки крови

Г.И. Юпатов, В.А. Прищепенко

УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Diagnostic and economic efficiency of differential diagnosis schemes for chronic hepatitis and liver cirrhosis, based on the determination of interleukin-13, alpha-1-defensin and enzymatic activities in serum

H.I. Yupatov, V.A. Pryshchепенко

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Поиск неинвазивных критериев дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени является одной из актуальных задач гепатологии.

Цель: оценка диагностической и экономической эффективности дифференциально-диагностических схем по определению хронического гепатита и цирроза печени алкогольной и неуточненной этиологии, основанных на определении интерлейкина-13, альфа-1-дефензина и ферментативной активности сыворотки крови.

Материалы и методы: В исследование были включены 41 пациент с хроническим гепатитом, 102 пациента с циррозом печени алкогольной и неуточненной этиологии. В контрольную группу вошло 43 донора станции переливания крови. Определялись уровни ферментативных активностей, интерлейкина-13 и альфа-1-дефензина сыворотки крови.

Результаты: Гиалуронидазная и эластазная активности, а также интерлейкин-13 и альфа-1-дефензин сыворотки крови показали высокую диагностическую эффективность в выявлении хронических диффузных воспалительных заболеваний печени, а трипсиноподобная и дезоксирибонуклеазная – при дифференциальной диагностике хронического гепатита и цирроза печени. Разработанные схемы дифференциальной диагностики, позволяют дифференцировать хронический гепатит и цирроз печени с высоким отношением шансов и обладают высоким экономическим эффектом по сравнению с «Фибротест» и биопсией печени. Включение в схему обследования интерлейкина-13 и альфа-1-дефензина позволяет повысить диагностическую эффективность.

Выводы: Схемы дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени на основе интерлейкина-13, альфа-1-дефензина и ферментативной активности сыворотки крови позволяют улучшить результаты

Summary

The search for non-invasive criteria for the differential diagnosis of chronic hepatitis and liver cirrhosis is one of the urgent tasks of hepatology.

Purpose: to evaluate the diagnostic and economic efficiency of differential diagnostic schemes for the determination of chronic hepatitis and liver cirrhosis of alcoholic and unspecified etiology, based on the determination of interleukin-13, alpha-1-defensin and enzymatic activities in blood serum.

Materials and methods: The study included 41 patients with chronic hepatitis, 102 patients with liver cirrhosis of alcoholic and unspecified etiology. The control group included 43 donors from the blood transfusion station. The levels of enzymatic activities, interleukin-13 and alpha-1-defensin of blood serum were determined.

Results: Hyaluronidase and elastase activities, as well as serum interleukin-13 and alpha-1-defensin, showed high diagnostic efficiency in detecting chronic diffuse inflammatory liver diseases, and trypsin-like and deoxyribonuclease activities in differential diagnosis of chronic hepatitis and liver cirrhosis. The developed differential diagnostic schemes allow differentiating chronic hepatitis and liver cirrhosis with a high odds ratio and have a high economic effect in comparison with Fibrotest and liver biopsy. The inclusion of interleukin-13 and alpha-1-defensin in the examination scheme allows to increase the diagnostic efficiency.

Conclusions: Schemes for the differential diagnosis of chronic hepatitis and liver cirrhosis based on enzymatic activity, interleukin-13 and alpha-1-defensin of blood serum allow to improve the results of diagnostic measures, and also have a high economic effect in comparison with Fibrotest and liver biopsy.

диагностических мероприятий, а также имеют высокий экономический эффект по сравнению с «Фибротест» и биопсией печени.

Ключевые слова

Хронический гепатит, цирроз печени, интерлейкин-13, альфа-1-дефензин, ферментативная активность

Keywords

Chronic hepatitis, liver cirrhosis, interleukin-13, alpha-1-defensin, enzymatic activity

Введение

Рутинная диагностика и дифференциальная диагностика хронических диффузных воспалительных заболеваний печени (ХДВЗП) основана на применении клинико-лабораторных показателей, таких как уровни трансаминаз, ГГТП, показатели коагулограммы и уровня тромбоцитов, визуализационные методы исследования: УЗИ, КТ, МРТ или эластография. При этом «золотым стандартом» в дифференциальной диагностике различных заболеваний остается биопсия печени [1].

Несмотря на высокую диагностическую ценность, биопсия печени не рекомендована для рутинного использования. Это связано с тем, что выполнение пункционной биопсии печени может приводить к ряду осложнений (до 5% случаев). Кроме того, возможны диагностические ошибки (до 30% пациентов с хроническим гепатитом С). Так же, инвазивные исследования не могут применяться для оценки изменений динамике [2, 3, 4]. Тактика ведения пациентов с алкогольной болезнью печени не зависит от результата гистопатологического исследования печени, в связи с чем, руководство по лечению АБП американской ассоциации изучения заболеваний печени указывают на отсутствие необходимости выполнения биопсии печени [5].

Это привело к изучению новых диагностических неинвазивных маркеров фиброза и цирроза печени. С этой целью изучаются возможности эластографии, МРТ, КТ. Однако, ограниченность этих методов заключается в необходимости специального оборудования и стоимости таких исследований. Кроме того, как описывают некоторые авторы, выполнение эластографии может давать ложноположительные результаты. Так, у пациентов с алкогольной болезнью повышение печеночной жесткости может быть связано с алкогольным гепатитом, воспалением и холестаазом не связанными с фиброзом печени [6, 7].

Так же рассматриваются различные расчетные индексы фиброза печени, такие как APRI, Fib-4, Forns, показавшие высокую эффективность

при заболеваниях печени, вызванных вирусом гепатита С. Преимущество таких индексов – это возможность использования на любом этапе оказания медицинской помощи. Однако, диагностическая эффективность этих методов при алкогольной болезни печени ниже, чем при вирусных заболеваниях печени и неалкогольной жировой болезни печени, но при этом они рассматриваются в качестве дешевой, не требующей дополнительных исследований альтернативы другим методам [8-12].

Кроме того, разработаны панели лабораторных исследований, которые могут указать на наличие цирроза печени («Фибротест» – чувствительность 67%, специфичность – 87%; FibroSpect, Hepascore, Fibrometer, AshTest, индекс PGAA) [13]. Однако, данные панели имеют высокую стоимость (стоимость FibroTest – 230 руб.), в связи с чем не могут применяться рутинно.

Для решения проблемы диагностики заболеваний печени в последнее десятилетие идет активный поиск различных биомаркеров, указывающих на поражение печени, цитолитический синдром при гепатите и циррозе печени, провоспалительных маркеров, показателей фиброза печени, таких как Цитокератин 18, усилитель печеночной регенерации (ALR), ST2 Receptor, TNF-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд (TRAIL), различные виды мироРНК, Стероил-КоА десатураза 1 (SCD1) и другие [14].

В качестве биомаркеров поражения печени нами изучались гиалуронидазная, эластазная, трипсиноподобная и дезоксирибонуклеазная сывороточные активности [15], а также уровни интерлейкина-13 и альфа-1-дефензина сыворотки крови [16].

Цель исследования: оценка диагностической и экономической эффективности дифференциально-диагностических схем по определению хронического гепатита и цирроза печени алкогольной и неуточненной этиологии, основанных на определении интерлейкина-13, альфа-1-дефензина и ферментативной активности сыворотки крови.

Методы

В наше исследование были включены пациенты с хроническим гепатитом (ХГ), фиброзом и циррозом печени (ЦП) алкогольной и неуточненной этиологии. Пациентам выполнялось клинико-лабораторное обследование в соответствии с Протоколом диагностики и лечения пациентов с заболеваниями органов пищеварения [17]. Кроме того, у пациентов основных групп рассчитывались такие неинвазивные маркеры цирроза и фиброза печени как Fib4, Forns, APRI и МДА [8-12].

Диагноз «хронический гепатит» устанавливался пациентам с клинической картиной хронического диффузного воспалительного заболевания печени и персистирующим, более 6 месяцев, повышением уровней трансаминаз в анамнезе [17].

«Цирроз печени» выставлялся пациентам с клинической картиной хронического диффузного заболевания печени и признаками портальной гипертензии по данным физикального и визуализационных методов исследования [17].

Алкогольный гепатит, фиброз и цирроз печени подозревались при наличии алкогольного анамнеза (употребление более 4 стандартных доз (40 г этанола) для мужчин и 2 стандартных доз (20 г этанола) для женщин), и/или положительных результатов опросник CAGE, Быстрого алкогольного скринингового теста, AUDIT, клинических признаков злоупотребления алкоголем (сосудистые звездочки, увеличение слюнных желез, гинекомастия, контрактура Дюпюитрена), повышение активности ГГТП и коэффициента де Ритиса более 1 и/или индекса ANI>0, задокументированного злоупотребления алкоголем [1, 5, 17].

В группу пациентов с хроническим гепатитом был включен 41 пациент. Средний возраст составил $50,5 \pm 11,2$ лет. Из них 29 (80,5%) мужчин в возрасте $47,9 \pm 11,0$ лет и 12 (19,5%) женщин в возрасте $54,4 \pm 10,75$ года. Впервые выявленный хронический гепатит наблюдался у 9 (22%) пациентов, 32 (78%) пациентов обратились за медицинской помощью повторно. Диагноз подтвержден морфологически по результатам биопсии печени или аутопсии у 6 (14,6%) пациентов. У 5 (83,3%) пациентов наблюдался хронический гепатит с умеренной, у 1 (16,7%) с низкой гистологической активностью. Среди пациентов с хроническим гепатитом у 28 (68,3%) наблюдался гепатит с минимальной биохимической активностью, у 12 (29,2%) с умеренной и у 1 (2,4%) с высокой активностью. У всех пациентов балл

по шкале Глазго менее 9. Алкогольный анамнез и/или признаки злоупотребления алкоголем наблюдались у 38 (92,7%) пациентов.

В группу пациентов с фиброзом и циррозом печени включено 102 пациента. Средний возраст составил $54,3 \pm 9,1$ лет. Из них 61 (59,8%) мужчина в возрасте $54,1 \pm 8,7$ лет и 41 (40,2%) женщина в возрасте $55,7 \pm 9,4$ лет. Впервые выявленный фиброз и цирроз печени наблюдался у 5 (4,9%) пациентов, ранее на учете состояли 97 (95,1%) пациентов. Диагноз подтвержден морфологически по результатам биопсии печени или аутопсии у 10 (9,8%) пациентов. У всех пациентов гистологически наблюдался микронодулярный моно- (1 пациент) или мультилобулярный (9 пациентов) цирроз печени. Умеренная стромальная активность наблюдалась у 8 пациентов, высокая у 2 пациентов. Умеренная паренхиматозная активность наблюдалась у 7 пациентов, низкая у 2 пациентов, высокая у 1 пациента. У пациентов с циррозом печени в 16 (15,7%) случаях наблюдался компенсированный цирроз, класс тяжести А по Child-Pugh, в 42 (41,2%) случаях – субкомпенсированный и декомпенсированный цирроз класса тяжести В по Child-Pugh и в 44 (43,1%) случаях – декомпенсированный цирроз класса тяжести С по Child-Pugh. Злоупотребление алкоголем или алкогольный анамнез были выявлены у 85 (83,3%) пациентов.

В контрольную группу вошли 43 практически здоровых лица – доноров станции переливания крови в возрасте $52,8 \pm 4,2$ года. Из них 25 (58,1%) мужчин в возрасте $52,2 \pm 3,97$ года и 18 (41,9%) женщин в возрасте $53,6 \pm 4,51$ года. Достоверных различий по полу и возрасту в исследуемых группах выявлено не было.

Пациентам, включенным в исследование, выполнялось определение уровней гиалуронидазной [18], эластазной [19], трипсиноподобной (БАПНА-амидазной) [20] и дезоксирибонуклеазной (ДНКазной) [21] сывороточных активностей, а также уровней интерлейкина-13 (IL-13) и альфа-1-дефензина (DEFA1) сыворотки крови методом ИФА, уровень БАПНА-альбуминотромбоцитарного индекса (БАПНА-at) [20].

Результаты обрабатывались с помощью пакетов программ «Statistica» (Version 10, StatSoftInc., США, лицензия №СТАФ999К347156W). ROC-анализ производился при помощи программы MedCalc Version 11.6.1.0. С целью оценки возможности использования методик для дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени, был проведен ROC-анализ

полученных данных. При этом были определены точки отсечения, область под ROC-кривой (AUC), чувствительность (Se), специфичность (Sp) и отношение шансов (or) методов.

Расчет экономической эффективности разработанных схем диагностики хронического гепатита и цирроза печени проводился в соответствии с инструкцией по применению «Методики расчета эффективности медицинских технологий в здравоохранении» № 159-1203, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь 31.12.2003 [22]. Экономическая эффективность предлагаемых схем диагностики сравнивалась с диагностической панелью «Фибротест» и биопсией печени с морфологическим исследованием. Эта панель выбрана поскольку обладает схожими характеристиками с предлагаемыми схемами: неинвазивность, в основе оценка изменения лабораторных показателей, не используемых в рутинной клинической практике, высокая диагностическая эффективность. В протокол диагностики и лечения пациентов с заболеваниями органов пищеварения в качестве дополнительного метода исследования при неясном диагнозе рекомендуется выполнять би-

опсию печени [17], в связи с чем нами проведен расчет экономического эффекта от внедрения схем диагностики, основанных на определении интерлейкина-13, альфа-1-дефензина и ферментативных активностей, сыворотки крови по сравнению с биопсией печени.

Результаты и обсуждения

На основании выполнения ROC-анализа нами предложено использование ферментативных активностей, уровней IL-13 и DEFA1 сыворотки крови в качестве неинвазивных маркеров хронических диффузных воспалительных заболеваний печени, цирроза печени и хронического гепатита (табл. 1).

Для сравнения диагностической эффективности предлагаемых нами диагностических схем нами проведен ROC-анализ известных неинвазивных маркеров фиброза и цирроза печени для пациентов, включенных в наше исследование (табл. 2).

Как видно, диагностическая эффективность ферментативных активностей, интерлейкина-13 и альфа-1-дефензина сыворотки крови сопоставима с неинвазивными индексами фиброза и

Таблица 1. Диагностическая эффективность ферментативных активностей, уровней IL-13 и DEFA1 сыворотки крови

Активность	Уровень	Se, %	Sp, %	Диагноз
Гиалуронидазная, титр	>1:6000	88,1 [ДИ95% 81,6÷92,9]	100,00 [ДИ95% 91,6÷100,0]	ХДЗВП
Эластазная, пкат	>0,35	92,0 [ДИ95% 84,8÷96,5]	100 [ДИ95% 91,8÷100]	ХДЗВП
IL-13, пкг/мл	>35,3	68,2 [ДИ95% 55,6÷79,1]	93,3 [ДИ95% 68,1÷99,8]	ХДЗВП
DEFA1, пкг/мл	>354,8	50,0 [ДИ95% 37,4÷62,6]	100 [ДИ95% 78,2÷100]	ХДЗВП
БАПНА-амидазная, пкат	>3,68	65,6 [ДИ95% 46,8÷81,4]	96,0 [ДИ95% 79,6÷99,9]	ХГ
	<1,79	63,0 [ДИ95% 50,9÷74,0]	87,5 [ДИ95% 71,0÷96,5]	ЦП
БАПНА-ат	<1,79	67,35 [ДИ95% 52,5÷80,1]	100,00 [ДИ95% 83,9÷100,0]	ХГ
	>1,79			ЦП
ДНКазная, U/мл	>11,93	54,6 [ДИ95% 36,4÷71,9]	90,3 [ДИ95% 81,0÷96,0]	ХГ
	<0,194	72,7 [ДИ95% 54,5÷86,7]	77,8 [ДИ95% 66,4÷86,7]	ЦП

Примечание: статистическая значимость – $p < 0,05$.

Таблица 2. Результаты ROC-анализа неинвазивных маркеров цирроза печени у пациентов, включенных в исследование

Маркер	Значение	Se, %	Sp, %
APRI	>0,5	76,8	54,5
	>1,5	41,46	87,88
Forns	>8,71	76,81	75
Fib-4	>3,3	60,98	81,82
MDA	<0	86,76	69,23

Примечание: статистическая значимость – $p < 0,05$.

цирроза печени, такими как APRI, Fib-4, Forns, «Фибротест»

Однако, предложенные способы не в полной мере позволяют установить диагноз или исключить пациентов не имеющих заболеваний печени. В связи с этим, для повышения чувствительности и специфичности методов нами предложено совместное использование диагностических маркеров. Для повышения диагностической значимости предложенных тестов нами проведен двухэтапный ROC-анализ ферментативных активностей, уровней IL-13 и DEFA1 и разработаны схемы диагностики хронических диффузных воспалительных заболеваний печени.

Диагностическая и экономическая эффективность схемы дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени на основе ферментативной активности сыворотки крови

С целью повышения диагностической эффективности, на основании результатов ROC-анализа нами разработана схема дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени алкогольной и неуточненной этиологии на основе ферментативной активности сыворотки крови (рис. 1).

Шанс выявить повышение уровня активности нейтрофильной эластазы выше 0,35 пкат у пациентов с хроническими диффузными воспалительными заболеваниями печени составляет 11,5;

у практически здоровых лиц – 0,024; OR – 483,0 [ДИ95% 58,5÷3986,7]. У пациентов с повышенными уровнями эластазной активности сыворотки крови и циррозом печени шанс выявить уровень трипсиноподобной активности $\leq 2,68$ пкат составил – 1,9; у пациентов с хроническим гепатитом – 0,091; OR – 21,0 [ДИ95% 4,15÷106,2]. Шанс выявить низкие уровни ДНКазной активности у пациентов с повышением эластазной активности и циррозом печени составил 1,92; у пациентов с хроническим гепатитом – 0,33; OR – 5,8 [ДИ95% 1,94÷17,1].

Шанс выявить низкие уровни эластазной активности сыворотки крови у пациентов с ХДЗВП – 0,087; в контрольной группе – 42; OR – 0,002 [ДИ95% 0÷0,017]. Шанс выявить повышение гиалуронидазной активности сыворотки крови у этих пациентов составил – 7,0; у практически здоровых лиц – 0,023; OR – 301,0 [ДИ95% 16,8÷5387,2]. Шанс выявить снижение БАПНА-амидазной активности сыворотки крови у пациентов с циррозом печени и низкими уровнями эластазной активности – 3,0; в контрольной группе – 0,136; OR – 22,0 [ДИ95% 1,7÷285,9].

При использовании данной схемы и получении результатов трипсиноподобной и дезоксирибонуклеазной активности противоречащих друг другу, предпочтение следует отдавать результатам трипсиноподобной активности, как обладающим более высокими статистическими показателями. Повышение ДНКазной активно-

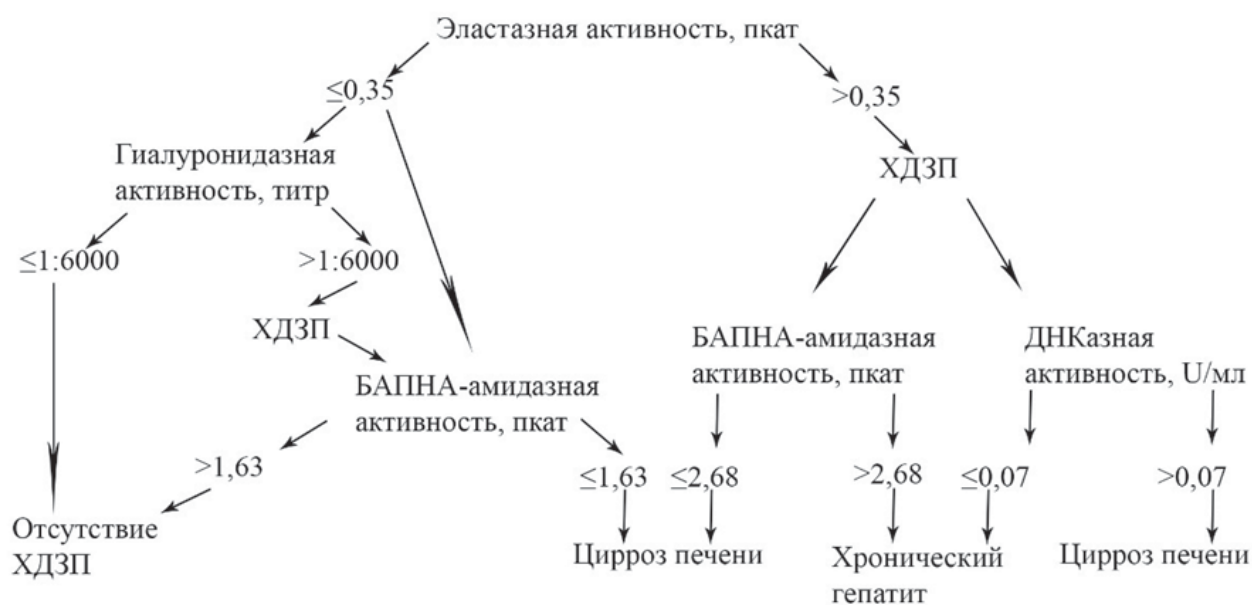


Рис. 1. Схема дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени на основе ферментативной активности сыворотки крови

сти у пациентов с циррозом печени может объясняться выраженным цитолизом и активностью процесса.

В нашем исследовании было выявлено 8 (8%) пациентов с низкими уровнями эластазной активности сыворотки крови. При использовании данной схемы у всех пациентов выявляется наличие ХДЗВП. Среди практически здоровых лиц выявлен 1 (2,3%) случай ложноположительного диагноза. Шанс выставить верное заключение о наличии хронического диффузного заболевания печени составил 99,0; шанс сделать ложноположительное заключение у здоровых лиц – 0,024. Отношение шансов для выявления ХДЗВП 4158,0 [ДИ95% 254,1÷68053,4].

При дифференциальной диагностике ХДЗВП среди пациентов, включенных в исследование, шанс выставить верный диагноз у пациентов с циррозом печени составил – 3,8, шанс выставить ложноположительное заключение «цирроз печени» у пациентов с хроническим гепатитом – 0,03; OR – 125,4 [ДИ95% 15,2÷1032,2].

Внедрение схем диагностики хронического гепатита и цирроза печени, основанных на определении ферментативных активностей сыворотки крови имеет существенный годовой экономический эффект в размере 47 060,4 БИН по сравнению с диагностической панелью Фибротест, при этом не уступая ей в диагностической эффективности и 21748,6 БИН по сравнению с пункционной биопсией печени с гистологическим

исследованием. Вложение денежных средств в этом направлении в 13,4 раз эффективнее по сравнению с Фибротест и 6,7 раз по сравнению с выполнением биопсии печени.

Для повышения диагностической эффективности, в качестве дополнительных методов, нами были введены в схему дифференциальной диагностики такие показатели, как интерлейкина-13 и альфа-1-дефензин. Введение дополнительных показателей позволило улучшить результаты обследования.

Диагностическая и экономическая эффективность схемы дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени на основе интерлейкина-13 и ферментативной активности сыворотки крови

Повышение диагностической эффективности схемы дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени на основе ферментативной активности сыворотки крови возможно за счет внедрения в схему определения уровня интерлейкина-13 (рис. 2).

В соответствии с этой схемой шанс выявить повышение уровня активности ИЛ-13 выше 35,3 пкг/мл у пациентов с хроническими диффузными воспалительными заболеваниями печени составляет 2,143; у практически здоровых лиц – 0,071; OR – 30 [ДИ95% 3,7÷243,5]. При проведении дифференциальной диагностики хронического



Рис. 2. Схема дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени на основе интерлейкина-13 ферментативной и активности сыворотки крови

гепатита и цирроза печени шанс обнаружить уровень БАПНА-амидазной активности сыворотки крови $\leq 2,68$ пкат у пациентов с циррозом печени составил 2,0; у пациентов с хроническим гепатитом – 0,1; OR – 20,0 [ДИ95% 2,14÷189,18]. Шанс обнаружить уровень ДНКазной активности сыворотки крови $\leq 1,5$ пкат у пациентов с циррозом печени составил 1,7; у пациентов с хроническим гепатитом – 0,25; OR – 6,9 [ДИ95% 1,6÷30,0].

Среди пациентов, включенных в исследование уровень IL-13 $\leq 35,3$ пкг/мл встречался у 21 из 65 пациента и 14 из 15 доноров. Шанс выявить нормальный уровень IL-13 составил 0,457; в контрольной группе 14,0; OR – 0,033 [ДИ95% 0,004÷0,265]. При этом, у всех пациентов с уровнем IL-13 $\leq 35,3$ пкг/мл, наблюдались повышенные уровни эластазной и гиалуронидазной активностей сыворотки крови, по сравнению с практически здоровыми лицами ($p < 0,05$). Дальнейшее использование трипсиноподобной активности сыворотки крови позволяет провести дифференциальную диагностику между хроническим гепатитом и циррозом печени, при этом шанс обнаружить уровень БАПНА-амидазной активности сыворотки крови $\leq 2,68$ пкат у пациентов с циррозом печени составил 4,0; у пациентов с хроническим гепатитом – 0,11; OR – 36,0 [ДИ95% 1,8÷731,6].

При использовании этой схемы шанс сделать верное заключение о наличии ХДЗВП составил 132,0; ложноположительное заключение

у здоровых лиц – 0,04; OR – 3300,0 [ДИ95% 107,3÷101474,2]. Шанс сделать верное заключение «цирроз печени» составил 4,7; шанс допустить диагностическую ошибку у пациентов с хроническим гепатитом – 0,087; OR – 54,2 [ДИ95% 10,3÷285,0].

Внедрение схем диагностики хронического гепатита и цирроза печени, основанных на определении интерлейкина-13 и ферментативных активностей сыворотки крови имеет существенный годовой экономический эффект в размере 30 797,38 БИН по сравнению с диагностической панелью Фибротест, при этом не уступая ей в диагностической эффективности и 5 485,6 БИН по сравнению с пункционной биопсией печени с гистологическим исследованием. Вложение денежных средств в этом направлении в 9,1 раз эффективнее по сравнению с «Фибротест» и 2,44 раза по сравнению с выполнением биопсии печени.

Диагностическая и экономическая эффективность схемы дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени на основе альфа-1-дефензина и ферментативной активности сыворотки крови

Определение уровня альфа-1-дефензина сыворотки крови повышает диагностической эффективности схемы дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени на основе ферментативной активности сыворотки крови, представленной выше (рис. 3).

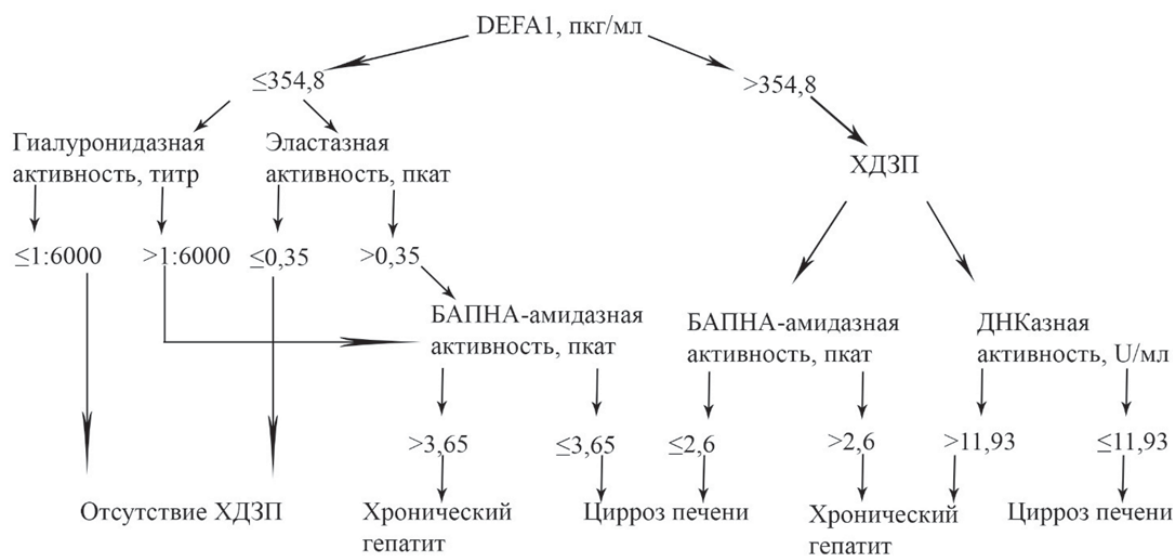


Рис. 3. Схема дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени на основе альфа-1-дефензина и ферментативной активности сыворотки крови

При использовании данной схемы шанс выявить повышение уровня активности DEFA1 выше 354,8 пкг/мл у пациентов с хроническими диффузными воспалительными заболеваниями печени составляет 1,063; у практически здоровых лиц – 0,071; OR – 14,9 [ДИ95% 1,85÷119,7]. Шанс выявить сниженные уровни трипсиноподобной активности у пациентов с высокими уровнями DEFA1 и циррозом печени составил 1,0; у пациентов с хроническим гепатитом – 0,13; OR – 8,0 [ДИ95% 0,75÷85,3]. Шанс выявить сниженные уровни IL-13 у пациентов с высокими уровнями DEFA1 и циррозом печени – 17,0; у пациентов с хроническим гепатитом – 1,2; OR – 14,6 [ДИ95% 1,5÷144,3].

Шанс выявить нормальный уровень DEFA1 у пациентов с ХДЗВП составил 1,0; у практически здоровых лиц – 15,0; OR – 0,067 [ДИ95% 0,008÷0,5]. У пациентов с нормальным уровнем DEFA1 и ХДЗВП шанс выявить высокие уровни эластазной активности сыворотки крови >0,35 пкат составил 15,0; у практически здоровых лиц – 0,02; OR – 630,0 [ДИ95% 54,6÷7270,0]. У всех пациентов с хроническими диффузными воспалительными заболеваниями печени наблюдались повышенные уровни гиалуронидазной активности сыворотки крови, в то время как у практически здоровых лиц уровень активности был ≤1:6000, отношение шансов при этом стремится к бесконечности. При дифференциальной диагностике хронического гепатита и цирроза печени у 1 (6,7%) пациента с хроническим гепатитом мог быть выставлен диагноз «цирроз печени».

При использовании данной схемы у всех пациентов делалось заключение о наличии хронического диффузного заболевания печени, у 1 практически здорового лица могло быть выставлено ошибочное заключение. Шанс сделать верное заключение о наличии ХДЗВП составил 132,0; ложноположительное заключение у здоровых лиц – 0,04; OR – 3300,0 [ДИ95% 107,3÷101474,2]. При дифференциальной диагностике хронических диффузных воспалительных заболеваний печени шанс выставить верное заключение «цирроз печени» составил – 5,7; шанс выставить ошибочное заключение у пациентов с хроническим гепатитом – 0,042; OR – 136 [ДИ95% 15,4÷1203,8]. Включение альфа-1-дефензина в схему обследования, позволило повысить ее диагностическую эффективность.

Внедрение схем диагностики хронического гепатита и цирроза печени, основанных на определении альфа-1-дефензина и ферментативных активностей сыворотки крови имеет существен-

ный годовой экономический эффект, сопоставимый со схемой, включающей интерлейкин-13, в размере 30 797,38 БИН по сравнению с диагностической панелью Фибротест, при этом не уступая ей в диагностической эффективности и 5 485,6 БИН по сравнению с пункционной биопсией печени с гистологическим исследованием. Вложение денежных средств в этом направлении в 9,1 раз эффективнее по сравнению с «Фибротест» и 2,44 раза по сравнению с выполнением биопсии печени.

Имеющиеся трудности диагностики и дифференциальной диагностики хронических диффузных заболеваний печени привели к изучению биомаркеров поражения печеночной ткани [14] и других. Мы оценивали различные биомаркеры поражения печени, включающие определение гиалуронидазной, эластазной, трипсиноподобной и дезоксирибонуклеазной сывороточных активностей, которые могут рассматриваться как маркеры неспецифической резистентности организма, хронического воспаления и цитолиза гепатоцитов [15]. Данные показатели, применяясь изолированно, показали диагностическую эффективность, сопоставимую с другими неинвазивными маркерами фиброза и цирроза печени, такими как APRI, Fib-4, Forns, «Фибротест».

Объединение исследуемых показателей с единой схемой позволило улучшить результаты диагностических мероприятий. При этом схема, основанная на определении ферментативных активностей сыворотки крови, обладает существенным экономическим эффектом по сравнению с биопсией печени и «Фибротест». Введение в диагностические мероприятия таких иммунологических показателей как интерлейкин-13 и альфа-1-дефензин позволяет повысить диагностическую эффективность. Несмотря на повышение стоимости исследования, имеется существенный экономический эффект от внедрения предлагаемых схем.

Выводы

Схемы дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени на основе интерлейкина-13, альфа-1-дефензина и ферментативной активности, сыворотки крови позволяют улучшить результаты диагностических мероприятий, обладая высокими показателями чувствительности, специфичности и отношения шансов на разных этапах. Диагностическая эффективность предлагаемых схем сопоставима с другими неинвазивными маркерами фиброза и цирроза печени, такими как APRI, Fib-4, Forns,

«Фибротест». Несмотря на высокую диагностическую эффективность схемы дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени, основанной на определении ферментативной активности сыворотки крови, установление сывороточных уровней интерлейкина-13

и альфа-1-дефензина позволяют улучшить результаты диагностики.

Внедрение предлагаемых схем дифференциальной диагностики имеет существенный экономический эффект по сравнению с «Фибротест» и биопсией печени.

Литература

1. Singal A.K. et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *American Journal of Gastroenterology* 2018; Vol. 113, № 2: 175-194.
2. Chrostek L. Liver fibrosis markers in alcoholic liver disease. *WJG* 2014; Vol. 20, № 25: 8018-8023.
3. Wai C. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; Vol. 38, № 2: 518-526.
4. Rossi E. et al. Assessing liver fibrosis with serum marker models. *The Clinical Biochemist. Reviews* 2007; T. 28, № 1: 3-10.
5. O'Shea R.S. et al. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; Vol. 51, № 1: 307-328.
6. Castera L., Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? *Gut*. 2010; Vol. 59, № 7: 861-866.
7. Mueller S. et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: Differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology* 2010; Vol. 16, № 8: 966 – 972.
8. Chou R., Wasson N. Blood Tests to Diagnose Fibrosis or Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2013; Vol. 158, № 11: 807.
9. Connolly J.C., Lim J.K. Non-invasive Fibrosis Assessment of Patients with Hepatitis C: Application of Society Guidelines to Clinical Practice. *Curr Hepatology Rep.* 2019; Vol. 18, № 2: 249-258.
10. Forns X. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; Vol. 36, № 4: 986-992.
11. Papadopoulos N. Liver fibrosis staging with combination of APRI and FIB-4 scoring systems in chronic hepatitis C as an alternative to transient elastography. *Annals of Gastroenterology* 2019; Vol. 32: 498-503.
12. Lin Z.-H. et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis. *Hepatology* 2011; Vol. 53, № 3: 726-736. DOI: 10.1002/hep.24105
13. Thiele M. et al. Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis Test vs FibroTest, Elastography, and Indirect Markers in Detection of Advanced Fibrosis in Patients With Alcoholic Liver Disease. *Gastroenterology* 2018; Vol. 154, № 5: 1369-1379.
14. Gala K.S., Vatsalya V. Emerging Noninvasive Biomarkers, and Medical Management Strategies for Alcoholic Hepatitis: Present Understanding and Scope. *Cells* 2020; Vol. 9, № 3: 524.
15. Прищепенко В.А. Ферментативные активности сыворотки крови для диагностики и дифференциальной диагностики хронических диффузных заболеваний печени. *Вестник ВГМУ* 2019; Том 18, № 4: 44-15.
16. Прищепенко В.А., Юпатов Г.И., Окулич В.К. Изучение уровней Интерлейкина-13 и Альфа-1-дефензина у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2018; № 4: 87-95.
17. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» [Электронный ресурс] : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь 21.07.2016 № 90. Министерство Здравоохранения Республики Беларусь. – Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_838640_54gastro.pdf. – Дата доступа: 04.09.2019.
18. Метод определения вероятности развития хронических диффузных заболеваний печени, основанный на определении гиалуронидазной активности сыворотки крови: инструкция по применению № 073-0720, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь 26.08.2020 / Витебск. Гос. Мед. Ун-т, авт.-сост. Г.И. Юпатов, И.И. Генералов, В.К. Окулич, В.А. Прищепенко. Витебск: ВГМУ 2020, 6 с.
19. Метод определения вероятности развития хронических диффузных заболеваний печени, основанный на определении эластазной активности сыворотки крови: инструкция по применению № 074-0720, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь 26.08.2020 / Витебск. Гос. Мед. Ун-т, авт.-сост. Г.И. Юпатов, В.К. Окулич, В.А. Прищепенко. Витебск: ВГМУ 2020, 5 с.
20. Метод дифференциальной диагностики хронических диффузных заболеваний печени, основанный на определении трипсиноподобной активности сыворотки крови: инструкция по применению № 072-0720, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь 26.08.2020 / Витебск. Гос. Мед. Ун-т, авт.-сост. Г.И. Юпатов, В.К. Окулич, В.А. Прищепенко. Витебск: ВГМУ 2020, 5 с.
21. Метод определения активности дезоксирибонуклеаз сыворотки крови: инструкция по применению № 002-0119, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь 06.03.2019. - / Витебск. Гос. Мед. Ун-т, авт.-сост. Г.И. Юпатов, В.К. Окулич, С.А. Сенькович, В.А. Прищепенко. Витебск: ВГМУ 2019, 10 с.
22. Методики расчета эффективности медицинских технологий в здравоохранении: инструкция по применению № 159-1203, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь 31.12.2003/ МЗ РБ, Вит. Гос. Мед. Универ., авт.-сост. К.А. Мовчан и др. МЗ РБ, 2003, 27 с.

Сведения об авторах:

Юпатов Геннадий Иванович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ВГМУ, адрес для корреспонденции: 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, ВГМУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней, e-mail: yupatovgi@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5844-5369>.

Прищепенко Вячеслав Александрович, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ВГМУ, адрес для корреспонденции: 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, ВГМУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней, e-mail: prslava92@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1097-918X>.

Поступила 19.11.2020 г.