

## РОЛЬ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРЕДИКТОРОВ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ И ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ВГС-ИНФЕКЦИЕЙ.

Юркевич И. В., Анисько Л. А., Карпов И. А.

*Белорусский государственный медицинский университет, кафедра инфекционных болезней, г. Минск*

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, клинический анализ крови, фиброз

**Резюме:** В работе изучена клиническая роль и определены оптимальные количественные значения распространенных гематологических показателей как потенциальных предикторов выраженного фиброза печени и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с формами ВГС-инфекции.

**Resume:** The clinical role was studied and the optimal quantitative values of common hematological parameters were identified as potential predictors of advanced liver fibrosis and hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection.

**Актуальность.** В настоящее время более 185 млн пациентов во всем мире инфицировано вирусом гепатита С (ВГС), при этом распространенность заболевания хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) по расчетным данным имеет тенденцию к неуклонному росту (2,3% мировой популяции в 1990 году, 2,8% - в 2005 году) [1]. Основными причинами неблагоприятного исхода заболевания являются постепенное прогрессирование фиброза печени вплоть до декомпенсированного цирроза, а также развитие у пациентов, инфицированных ВГС, ВГС-ассоциированной гепатоцеллюлярной карциномы (ВГС-ГЦК).

В последние годы все больше исследований свидетельствуют о потенциальной диагностической и прогностической роли рутинно определяемых при исследовании клинического анализа крови показателей в качестве предикторов выраженного фиброза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [2, 3].

**Цель:** определить роль различных гематологических показателей как потенциальных предикторов выраженного фиброза печени и ВГС-ГЦК у пациентов с различными клиническими формами ВГС-инфекции, наблюдаемых в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска в 2016-2018 гг.

**Задачи:** 1. Выявить ключевые гематологические показатели, которые могут служить предиктором выраженного фиброза печени и ВГС-ГЦК; 2. Определить оптимальные значения и диагностические характеристики выявленных предикторов, а также возможность их использования в клинической практике.

**Материал и методы.** В проспективное исследование включен 91 пациент с различными клиническими формами ВГС-инфекции, госпитализированный в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска в 2016-2017 гг. Всем пациентам выполнялось общеклиническое исследование крови с использованием гематологического анализатора МЕК-6410 (Nihon Kohden, Япония). Определялись основные (уровень эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов) и дополнительные (средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в

эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, ширина распределения эритроцитов, тромбоцит, средний объем тромбоцитов, относительная ширина распределения тромбоцитов по объему) гематологические показатели.

Оценка нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием метода Шапиро-Уилка. Количественные признаки в изучаемых группах исследовались с помощью дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. Парные сравнения осуществлялись с использованием критерия наименьшей значимой разницы (НЗР). Для определения оптимального пограничного значения предиктора и его диагностических характеристик применялся ROC-анализ. Результаты считались статистически значимыми, если уровень статистической значимости  $p$  не превышал 0,05. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы IBM SPSS 21.0. ROC-анализ выполнялся с использованием языка программирования R 3.4.3 и программной оболочки RStudio 1.1.383.

**Результаты и их обсуждение.** Среди 91 пациента с различными клиническими формами ВГС-инфекции распределение по полу было следующим: мужчины – 43 (47,3%), женщины – 48 (52,7%). Медиана возраста пациентов составила 55,0 лет (25-75 процентиля – 43,0-67,0 лет). У 8 пациентов диагностирован острый вирусный гепатит С (ОВГ С), у 39 пациентов – ХВГ С, у 34 – ВГС-ассоциированный цирроз печени (ВГС-ЦП), у 10 – ВГС-ГЦК.

Показатели общеклинического исследования крови у пациентов различных групп представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Гематологические показатели у пациентов с различными клиническими формами ВГС-инфекции.

Показатель (медиана, 25-75 процентиля)	ОВГ С	ХВГ С	ВГС-ЦП	ВГС-ГЦК
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,89 (4,45-5,16)	4,8 (4,47-5,09)	4,21 (3,78-4,85)	3,68 (3,43-3,92)
Гемоглобин, г/л	154,0 (134,8-172,0)	146,0 (135,0-161,0)	134,5 (119,5-152,3)	126,0 (92,8-132,3)
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,5 (5,38-7,90)	5,1 (4,3-7,0)	3,9 (2,68-5,58)	2,95 (2,65-3,7)
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	232,0 (203,8-254,0)	173,0 (145,0-195,0)	85,5 (55,3-137,0)	97,0 (71,5-125,5)
Средний объем эритроцита (MCV), фл	91,15 (84,6-92,85)	87,8 (85,9-90,0)	87,05 (83,0-90,93)	94,0 (82,0-102,3)
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	32,3 (30,63-32,95)	31,2 (30,5-31,9)	31,15 (29,7-32,8)	32,6 (27,7-34,6)
Средняя концентрация гемоглобина в	357,0 (348,25-363,75)	354,0 (348,0-361,0)	355,5 (350,0-362,5)	340,0 (335,8-354,5)

эритроците (MCHC), г/л				
Ширина распределения эритроцитов (RDW), %	13,95 (11,35-16,2)	12,7 (12,1-13,3)	13,45 (12,28-13,98)	14,15 (13,28-15,5)
Тромбокрит (PCT), %	0,16 (0,13-0,21)	0,14 (0,11-0,15)	0,07 (0,04-0,11)	0,07 (0,06-0,09)
Средний объем тромбоцитов (MPV), фл	7,5 (6,63-8,5)	8,1 (7,4-9,0)	8,9 (7,75-9,8)	8,2 (7,35-9,45)
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW), %	17,25 (14,8-18,03)	16,4 (14,6-17,4)	17,1 (15,38-18,45)	15,5 (12,4-17,28)

2. Результаты дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса представлены в таблице

**Таблица 2.** Результаты дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса, полученные при сравнении значений гематологических показателей у пациентов с различными клиническими формами ВГС-инфекции.

Показатель	Хи-квадрат	Степень свободы	Асимптотическая значимость p
<b>Эритроциты</b>	<b>20,84</b>	<b>3</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Гемоглобин</b>	<b>23,32</b>	<b>3</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Лейкоциты</b>	<b>20,76</b>	<b>3</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Тромбоциты</b>	<b>46,56</b>	<b>3</b>	<b>&lt;0,001</b>
Средний объем эритроцита (MCV)	2,29	3	0,258
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH)	1,88	3	0,633
<b>Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC)</b>	<b>4,74</b>	<b>3</b>	<b>0,038</b>
<b>Ширина распределения эритроцитов (RDW)</b>	<b>13,33</b>	<b>3</b>	<b>0,003</b>
<b>Тромбокрит (PCT)</b>	<b>39,3</b>	<b>3</b>	<b>&lt;0,001</b>
Средний объем тромбоцитов (MPV)	8,42	3	0,062
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW)	3,56	3	0,167

Таким образом, статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между группами пациентов с различными клиническими формами ВГС-инфекции обнаружены для следующих гематологических показателей: уровень эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, средней концентрации гемоглобина в эритроците, ширины распределения эритроцитов, тромбокрита.

Группы пациентов с различными клиническими формами ВГС-инфекции, между которыми при проведении парных внутригрупповых сравнений с использованием критерия НЗР обнаружены статистически значимые различия гематологических показателей, представлены в таблице 3.

**Таблица 3** – Группы пациентов с различными клиническими формами ВГС-инфекции, между которыми обнаружены статистически значимые различия гематологических показателей.

Показатель	Группа 1 – Группа 2 (значение p)
Эритроциты	ОВГ С – ВГС-ЦП (p=0,034) ОВГ С – ВГС-ГЦК (p=0,003) ХВГ С – ВГС-ЦП (p<0,001) ХВГ С – ВГС-ГЦК (p<0,001)
Гемоглобин	ОВГ С – ВГС ЦП (p=0,023) ОВГ С – ВГС-ГЦК (p=0,003) ХВГ С – ВГС-ЦП (p=0,001) ХВГ С – ВГС-ГЦК (p<0,001)
Лейкоциты	ОВГ С – ВГС-ЦП (p=0,005) ОВГ С – ВГС-ГЦК (p<0,001) ХВГ С – ВГС-ЦП (p=0,018) ХВГ С – ВГС-ГЦК (p=0,001)
Тромбоциты	ОВГ С – ХВГ С (p=0,001) ОВГ С – ВГС-ЦП (p <0,001) ОВГ С – ВГС-ГЦК (p <0,001) ХВГ С – ВГС-ЦП (p <0,001) ХВГ С – ВГС-ГЦК (p <0,001)
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC)	ОВГ С – ВГС-ГЦК (p=0,035) ХВГ С – ВГС-ГЦК (p=0,014) ВГС-ЦП – ВГС-ГЦК (p=0,002)
Ширина распределения эритроцитов (RDW)	ОВГ С – ХВГ С (p=0,004) ХВГ С – ВГС-ГЦК (p=0,001) ВГС-ЦП – ВГС-ГЦК (p=0,025)
Тромбокрит (PCT)	ОВГ С – ХВГ С (p=0,002) ОВГ С – ВГС-ЦП (p <0,001) ОВГ С – ВГС-ГЦК (p <0,001) ХВГ С – ВГС-ЦП (p <0,001) ХВГ С – ВГС-ГЦК (p<0,001)

Таким образом, гематологическими показателями, статистически значимо отличающимися между пациентами группы ХВГ С и ВГС-ЦП являются уровень эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов и значение тромбокрита, что, вероятно, объясняется наличием у большинства пациентов с ВГС-ЦП явлений гиперспленизма (в исследуемой когорте пациентов с ВГС-ЦП гиперспленизм отмечался у 88,2%).

Для уточнения роли гематологических показателей, позволяющих дифференцировать ранние стадии фиброза печени (F0-F2) и выраженный фиброз печени (F3-F4), исследованы 36 пациентов с ХВГ С и 34 пациента с установленным диагнозом ВГС-ЦП. В группу пациентов с фиброзом F0-F2 включены 17 пациентов (24,3%), в группу пациентов с фиброзом F3-F4 – 53 пациента (75,7%). Статистически значимые отличия в двух группах обнаружены только для тромбоцитов (p=0,001) и тромбокрита (p=0,006). Медиана значения тромбоцитов в группе пациентов с ранними стадиями фиброза (F0-F2) составила  $174,0 \times 10^9/\text{л}$  (25-75 перцентили –  $160,5-210,5 \times 10^9/\text{л}$ ), в группе пациентов с выраженным фиброзом (F3-F4) –  $117,0 \times 10^9/\text{л}$  (25-75 перцентили –  $69,0-167,5 \times 10^9/\text{л}$ ). Медиана значения тромбокрита в группе пациентов с ранними стадиями фиброза (F0-F2) составила 0,135% (25-75 перцентили – 0,113-0,153%), в группе пациентов с выраженным фиброзом (F3-F4) – 0,102% (25-75 перцентили – 0,060-0,134%).

Результаты выполненного ROC-анализа выявили оптимальное пограничное значение тромбоцитов, позволяющее дифференцировать ранние и выраженные стадии фиброза печени у пациентов с ВГС-инфекцией, равное  $142,5 \times 10^9/\text{л}$  (медиана чувствительности 0,642, медиана специфичности 0,882, площадь под характеристической кривой 0,778). Аналогичный анализ выявил оптимальное пограничное значение тромбокрита, позволяющее дифференцировать вышеуказанные группы пациентов, равное 0,095% (медиана чувствительности 0,472, медиана специфичности 0,941, площадь под характеристической кривой 0,722). Таким образом, несмотря на имеющееся в литературе сообщение о возможной роли тромбокрита как перспективного маркера прогрессирующего фиброза печени у пациентов с ВГС-инфекцией [4], определение уровня тромбоцитов обладает лучшими диагностическими характеристиками по сравнению с определением значения тромбокрита для дифференциации пациентов с ранними и выраженными стадиями фиброза печени.

Только средняя концентрация гемоглобина в эритроците (МСНС) и ширина распределения эритроцитов (RDW) статистически значимо отличается между группами ХВГ С и ВГС-ГЦК, ВГС-ЦП и ВГС-ГЦК, что позволяет использовать данные показатели как дополнительные маркеры ВГС-ГЦК. Пограничное значение средней концентрации гемоглобина в эритроците, позволяющее дифференцировать ВГС-ассоциированную ГЦК и ВГС-ассоциированный ЦП, составило 341,5 г/л (медиана чувствительности 0,6, медиана специфичности 0,97, площадь под характеристической кривой 0,8). Результаты ROC-анализа демонстрируют возможность использования двух значений ширины распределения эритроцитов (RDW), позволяющих дифференцировать ВГС-ассоциированную ГЦК и ВГС-ассоциированный ЦП: 12,65% (медиана чувствительности 1,0, специфичности 0,35, площадь под характеристической кривой 0,719) и 14,35% (медиана чувствительности 0,5, медиана специфичности 0,85, площадь под характеристической кривой 0,719). Таким образом, диагностические характеристики для ширины распределения эритроцитов характеризуются недостаточной специфичностью или чувствительностью по сравнению с аналогичными диагностическими характеристиками для средней концентрации гемоглобина в эритроците.

**Выводы:** 1. Пограничное значение тромбоцитов периферической крови, равное  $142,5 \times 10^9/\text{л}$ , обладает лучшими диагностическими характеристиками для дифференциации ранних и выраженных стадий фиброза у пациентов с хронической ВГС-инфекцией, в том числе по сравнению с тромбокритом; 2. Средняя концентрация гемоглобина в эритроците  $< 341,5$  г/л может использоваться в качестве дополнительного гематологического предиктора ВГС-ГЦК; 3. Субоптимальные диагностические характеристики, полученные при выполнении ROC-анализа для ширины распределения эритроцитов, требуют дальнейшего изучения потенциальной роли данного показателя на крупных когортах пациентов с ВГС-ГЦК.

### Литература

1. Mohd Hanafiah, K. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence / J. Groeger, A. D. Flaxman, S. T. Wiersma // *Hepatology*. - 2013 г. - Vol. 57. - № 4. - P. 1333–1342.
2. Taefi, A. Red cell distribution width to platelet ratio, a useful indicator of liver fibrosis in chronic hepatitis patients / C.-C. Huang [и др.] // *Hepatology International*. - 2015 г. - Vol. 9. - № 3. - P. 454–460.
3. Hu, Z. Red blood cell distribution width is a potential prognostic index for liver disease / Y. Sun [и др.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. - 2013 г. - V. 51. - № 7. - P. 1403–1408.
4. Coskun, B.D.O. Usefulness of the Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Platelet Morphologic Parameters in Predicting Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis C Patients / O. S. Dizdar, O. Baspınar, A. Ortaköylüoğlu // *Annals of Clinical and Laboratory Science*. - 2016 г. - V. 46. - № 4. - P. 380–386.