

ИЗМЕНЕНИЕ ЗНАЧЕНИЙ МАРКЕРОВ ФИБРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ И ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ ПЕЧЕНИ

Ладутько А. С., Томан Т. В.

*Белорусский государственный медицинский университет,
кафедра биологической химии, г. Минск*

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, холангиоцеллюлярный рак, цирроз, маркеры фиброза, биомаркёрные тест-системы.

Резюме: в статье представлены результаты исследования 41 пациента с раком печени, определены маркеры фиброза и изменение их значений в зависимости от вида, стадии онкологического заболевания и его отягощенности циррозом печени.

Resume: the article presents the results of study of 41 patients with liver cancer. Fibrosis markers and changes in their values depending on the type, stage of cancer and its burden by cirrhosis have been determined.

Актуальность. Рак печени занимает 6 место в структуре онкологической заболеваемости и 3 место среди причин онкологической смертности в мире. Среди пациентов с этим видом онкологии мужчины встречаются в 4-9 раз чаще женщин, средний возраст заболевших – 40-50 лет [1].

Стратегия химиотерапевтического лечения таких пациентов определяется выраженностью структурно-функционального поражения печени. Поскольку химиотерапия является фактором гепатотоксичности, оценку степени поражения важно провести до лечения. Таким образом, становится необходимым поиск высокоспецифичного и чувствительного маркера или группы показателей, которые могут использоваться для определения степени риска развития печеночной недостаточности, а также для мониторинга химиотерапии и прогнозирования повреждений печени, связанных с ней.

Воспаление в случае хронического повреждения является триггером фиброза, а в последующем – цирроза печени. Одним из методов неинвазивной диагностики фиброза печени может быть использование лабораторных показателей, отражающих патологический процесс в печени и коррелирующих с тяжестью ее поражения. Они определяются в плазме крови и одновременно характеризуют целостность и метаболическую активность клеток.

К ним относятся так называемые прямые маркеры, отражающие процессы фиброгенеза и фибролиза: гиалуроновая кислота (НА – высокомолекулярный полисахарид экстрацеллюлярного матрикса), N-концевая последовательность проколлагена III (РШНР – продукт расщепления коллагена), тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMPs). В работах ряда авторов показано, что сывороточные тесты РШНР, НА и TIMP1 являются более информативными, чем эластография печени, и могут стать перспективными неинвазивными маркерами оценки поражения печени [4].

Для упрощения процесса диагностики поражений печени существует ряд тест-систем, включающих сразу несколько показателей. Enhanced Liver Fibrosis test

(ELF) – тест-система панели прямых маркеров, включающая НА, PIIINP и TIMP1 [5]. Другая известна как «индекс APRI» – отношение активности АсАТ (аспартатаминотрансферазы) к числу тромбоцитов.

Цель: оценка изменения маркеров метаболизма соединительной ткани, панели ELF, индекса APRI, – у пациентов с первичным очагом злокачественного роста в печени.

Задачи: 1. Сравнить изменение значений маркеров фиброза у пациентов с первичным ГЦР и ХЦР; 2. Сравнить значения маркеров фиброза у пациентов с ГЦР на фоне цирроза и ГЦР без цирроза.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе государственного учреждения «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова». Материалом для исследования служила плазма крови и цельная кровь 30 пациентов с первичным гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) I–IV стадии, 11 пациентов, страдающих холангиоцеллюлярным раком (ХЦР) III–IV стадии и 31 клинически здорового лица группы контроля, не имеющих на момент обследования злокачественных заболеваний (их них 17 женщин и 14 мужчин). Из 41 обследованного пациента с первичным ГЦР и ХЦР у 19 (46,3%) пациентов диагностирован ГЦР на фоне цирроза печени.

Взятие крови проводилось до обследования пациентов. Активность АсАт определялись фотометрически на биохимическом анализаторе AU 680 (производства BeckmanCoulterInc., США) с использованием стандартных наборов реагентов. Определение сывороточной концентрации прямых маркеров фиброза (НА, PIIINP и TIMP-1) проводили на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Advia Centaur CP (производства SIEMENS Healthcare Diagnostics, Inc., США), использующем принцип прямой хемилюминесценции, с помощью стандартных наборов реагентов. Подсчет количества тромбоцитов проводили на автоматическом гематологическом анализаторе SYSMEX XE-5000 (производства SYSMEX, Япония), использующем технологию флуоресцентной проточной цитометрии.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов статистического анализа данных STATISTICA 10.0 (StatSoftInc., США). Анализ осуществляли непараметрическими методами вариационной статистики и выражали в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей [25%-75%]. При изучении статистических различий между двумя группами показателей использовался критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Концентрация прямых маркеров фиброза в плазме крови как при ГЦР, так и ХЦР были достоверно выше нормы. Наиболее выраженные изменения претерпел уровень гиалуроновой кислоты. Медиана этого показателя почти в 8 раз превышала контрольный уровень у пациентов с ГЦР и в 3,5 раза – у пациентов с ХЦР. Значения показателей PIIINP и TIMP1 в группе с ГЦР достоверно не отличались от значений в группе с ХЦР.

Табл.1. Показатели метаболизма, измеренные в плазме крови здоровых людей и пациентов с первичным гепатоцеллюлярным или холангиоцеллюлярным раком, а также пациентов с ГЦР на фоне цирроза печени и при его отсутствии

Исследуемый показатель	Контроль (n=31)	ГЦР (n=30)	ХЦР (n=11)	Пациенты с циррозом (n=19)	Пациенты без цирроза (n=11)
РПНР, нг/мл	4,5 [4,1 – 5,4]	10,25 [8,9 – 15,9]*	12,4 [11,2 – 12,9]*	14,65 [9,1 – 37,4]*	11,8 [9,4 – 15,9]*
ТИМР1, нг/мл	169,6 [137,9 – 185,0]	380,2 [281,5 – 519,1]*	300,0 [267,4 – 500,1]*	411,2 [311,7 – 681,3]*	328,6 [240,8 – 438,5]*
НА, нг/мл	15,6 [12,3 – 23,2]	122,4 [52,5 -247,7]**	55,35 [49,2 – 71,0]*	237,7 [133,3 -297,8]**	51,9 [48,95 – 62,1]*
ELF	8,0 [7,5 – 8,4]	11,0 [10,1 – 12,1]**	9,95 [9,9 – 10,1]*	11,3 [10,6 – 12,8]**	10,1 [9,6 – 10,4]*
АсАт, Ед/л	20,8 [19,0 – 28,0]	48,0 [33,2 – 69,4]*	40,0 [27,9 – 69,0]*	66,8 [47,0 – 140,0]**	37,3 [30,5 – 68,3]*
APRI, г/л	0,09 [0,07 – 0,12]	0,23 [0,16 – 0,37]*	0,16 [0,1 – 0,24]*	0,49 [0,24 – 1,74]**	0,17 [0,14 – 0,26]*
PLT, *10 ⁹ /л	233 [220 – 282]	201 [104 – 229]**	265,0 [166,0 – 314,0]	141,0 [81 – 214]*	209,0 [206 – 229]*

Примечание: * - разница достоверна относительно контрольной группы; (**) – разница достоверна относительно группы пациентов с ХЦР; # – разница достоверна относительно группы пациентов без цирроза

Значения ELF-теста у больных раком печени также были выше значений контрольной группы, причём у пациентов с ГЦР они превышали значения пациентов с ХЦР.

Изменение концентрации прямых маркеров фиброза в крови испытуемых отражает метаболизм в клеточном матриксе (фиброгенез и фибролиз), а также в звёздчатых клетках печени. Как известно, они активируются при повреждении или массовой гибели гепатоцитов. В этот период в звёздчатых клетках активно синтезируются компоненты клеточного матрикса. При этом в крови нарастает концентрация гиалуроновой кислоты и РЗНР. Избыточное образование компонентов клеточного матрикса приводит к капилляризации и стенозированию синусоидов, исчезают фенестры эндотелия, нарушается функция гепатоцитов, что приводит к снижению синтетической и антитоксической функции печени. Прогрессирование фиброза также сопровождается повышением активности тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП-1 и -2), основным источником которых служат звёздчатые клетки. ТИМП-1, -2 подавляют активность металлопротеиназ и препятствуют деградации матрикса[2]. Судя по выраженности обнаруженных

изменений, процессы фиброгенеза при первичном ГЦР протекают активнее, чем при ХЦР.

У части пациентов с ГЦР онкологический процесс был отягощен циррозом печени. Целесообразно было сопоставить значения показателей этих пациентов с группой больных, у которых ГЦР не сопровождался развитием цирроза. Наличие цирроза оказало существенное влияние на уровень всех исследуемых показателей. Наибольшую разницу демонстрирует концентрация гиалуроновой кислоты. Её медиана у этой группы пациентов в 4,5 раза выше, чем у пациентов без цирроза. Значения индекса ELF у пациентов с циррозом также превышали значения в группе пациентов без цирроза.

Значения индекса APRI были достоверно выше у лиц с ГЦР на фоне цирроза. Также у этой группы пациентов отмечается повышение уровня активности АсАТ, что является характерным проявлением цирроза печени [3].

Выводы: 1. У пациентов с первичным ГЦР и ХЦР в плазме крови изменены показатели метаболизма молекулярных компонентов соединительной ткани. Рост концентрации НА, РШНР, TIMP-1, а также индекса ELF говорит об активации процессов фиброгенеза вследствие гибели гепатоцитов. При этом у пациентов с ГЦР эти процессы выражены в большей степени; 2. Наличие цирроза печени при ГЦР усугубляет состояние гепатоцитов. Это проявляется в увеличении концентрации НА, АсАт, индексов ELF и APRI.

Литература

1. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2007–2016) Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф., А.А. Евмененко под ред. Суконко О.Г. – Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2017. – С. 100.
2. Винницкая, Е. В. Диагностическая значимость сывороточных маркеров фиброза при хронических заболеваниях печени / Е.В.Винницкая, В. Н. Дроздов, Ю. М. Юнусова, Г. Г. Варванина, Н. А. Шапошникова, А. В. Петраков, Е. В. Ткаченко, Л. Б. Лазебник // Терапевтический архив. – 2013. – № 2. – С. 27-31.
3. Вельков В.В., Неинвазивные биомаркеры фиброза печени: до свидания, биопсия? / В.В. Вельков // Клинико-лаб. консилиум. Научно-практ. журнал. – 2009. – Т. 30, № 5. – С. 34-44.
4. Performance of enhanced liver fibrosis test and comparison with transient elastography in the identification of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection / P.M. Trembling, P. Lampertico, J. Parkes et al. // Journal of Viral Hepatitis. – 2014. – № 21. – P. 430-438.
5. Enhanced liver fibrosis (ELF) score: analytical performance and distribution range in a large cohort of blood donors / A. Dellavance, F. Fernandes, N. Shimabokuro et al. // Clinica Chimica Acta. – 2016. – № 461. – P. 151-155.