

ЗНАЧАЈ АМИНОТРАНСФЕРАЗА И БРОЈА ТРОМБОЦИТА У НЕИНВАЗИВНОЈ ПРОЦЕНИ СТАДИЈУМА ХРОНИЧНОГ ХЕПАТИТИСА С

Слађана ПАВИЋ¹, Неда ШВИРТЛИХ², Јасмина СИМОНОВИЋ², Иван БОРИЧИЋ³

¹Инфективно одељење, Општа болница, Ужице; ²Институт за инфективне и тропске болести, Клинички центар Србије, Београд; ³Институт за патологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Испитана су 143 болесника оболела од хроничног хепатитиса С. Код свих болесника је урађена биопсија јетре и одређени су стадијуми фиброзе нумерисани према Ишаковом систему. Изражена фиброза (умерена и тешка) утврђена је код 18,2% болесника, а цироза јетре код 8,4% болесника. За поређење са стадијумима фиброзе коришћени су коефицијенти следећих параметара: аспартат и аланин-аминотрансферазе (*AST/ALT* индекс) и аспартат-аминотрансферазе и броја тромбоцита (*APRI*). *AST/ALT* индекс је био у корелацији са цирозом јетре код 83,3% болесника. *APRI* је био у корелацији са израженом фиброзом код 88,5% болесника, а цирозом код 66,7% болесника. Код 96,6% болесника *APRI* је био у корелацији са одсуством фиброзе, односно благом фиброзом. Примена *AST/ALT* индекса и *APRI* може се користити за процену стадијума фиброзе јетре код болесника са хроничним хепатитисом С ако биопсија јетре није могућа.

Кључне речи: хронични хепатитис; вирус хепатитиса С; неинвазивни параметри; фиброза

УВОД

За процену тежине болести и примену антивирусне терапије код болесника са хроничним хепатитисом потребно је одредити стадијум фиброзе. Стога је неопходно урадити биопсију јетре, из чијег се узорка патохистолошки анализирају критеријуми за некроинфламациону активност и фиброзу. Овај инвазивни метод није увек изводљив због могућих компликација, а и цена његове примене није занемарљива. Зато би прецизан и неинвазиван дијагностички тест за индиректно одређивање стадијума фиброзе јетре учинио надгледање и лечење ових болесника лакшим и комфорнијим. Спроведене су многе студије у којима су за предвиђање стадијума фиброзе коришћени различити лабораторијски параметри [1-9]. Најчешће су коришћени рутински лабораторијски тестови: серумски параметри запаљења, параметри за одређивање синтетске функције јетре и радиолошки методи. Највише је испитиван однос аспартат и аланин-аминотрансферазе (*AST/ALT*) и његова корелација са стадијумом фиброзе, односно цирозом код болесника са хроничним хепатитисом С [1-3]. У својој студији Каул (*Kaul*) и сарадници [10] укључују следеће параметре: старост болесника, *AST*, број тромбоцита и пауколике младеже. Ваи (*Wai*) и сарадници [11] уводе *APRI* (*AST*, број тромбоцита, индекс односа), те на основу њега поуздано предвиђају изражену (умерену и тешку) фиброзу код 51% болесника, односно цирозу јетре код 81% болесника.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се упореде лабораторијски параметри (*AST/ALT* индекс и *APRI*) са хистолошки већ одређеним стадијумом фиброзе јетре код болесника

са хроничним хепатитисом С, ради процене њихове могуће примене.

МЕТОД РАДА

Ретроспективно су анализирани лабораторијски и хистопатолошки налази код 143 болесника (99 мушкараца и 44 жене) са хроничним хепатитисом С, старости од 22 године до 70 година (просечна старост 38,5±11 година). Болесници су лечени у Институту за инфективне и тропске болести Клиничког центра Србије у Београду у периоду од 1999. до 2003. године. Дијагноза инфекције вирусом хепатитиса С (*HCV*) постављена је на основу налаза анти-*HCV* антитела и вирусне рибонуклеинске киселине (*ELISA*, *HCV* РНК) у серуму применом комерцијалних тестова. Биохемијски и хематолошки параметри (*AST*, *ALT*, број тромбоцита) урађени су стандардним методима који се изводе у лабораторијама Клиничког центра Србије. Код свих испитаника урађена је слепа аспирациона биопсија јетре, а узорак ткива јетре прегледан је у Институту за патологију Клиничког центра Србије у Београду. Стадијум фиброзе јетре одређен је нумеричким системом према Ишаку (*Ischak*), где је изражена фиброза означена скором ≥3, а цироза јетре (непотпуна и формирана) скором 5 и 6 [12]. Вредности *AST/ALT* веће од 1, односно мање од 1 су коришћене за поређење са хистолошки присутном, односно одсутном цирозом јетре [3]. *APRI* је одређен помоћу *AST* и броја тромбоцита према формули: $APRI = [AST (U/l) / \text{тромбоцити} (10^9/l)] \times 100$. За изражену фиброзу коришћен је *APRI* већи од 1,5, док је *APRI* мањи од 0,5 коришћен за одсуство фиброзе, односно благу фиброзу. За цирозу јетре коришћен је *APRI* већи од 2, а *APRI* мањи од 1 је коришћен за одсуство цирозе [11]. Вредност *AST* је добијена из одно-

са *AST* вредности у серуму и горњих физиолошких вредности. Добијени резултати су обрађени дескриптивном статистичком анализом, χ^2 -тестом и Ман-Витнијевим (*Mann-Whitney*) тестовима.

РЕЗУЛТАТИ

Стадијуми фиброзе јетре према Ишаку код испитаних болесника приказани су у табели 1. Код 26 болесника (18,2%) забележена је изражена фиброза, док је код 12 болесника (8,4%) дијагностикована цироза јетре. Код већине испитаника није утврђена фиброза или је она била блага (73,4%). Вредности *AST/ALT* индекса и цирозе јетре приказани су у табели 2. Код десет од 12 болесника са цирозом јетре (83,3%) *AST/ALT* индекс је био већи од 1, што је статистички значајно у односу на број болесника с одсуством ци-

розе ($p < 0,05$). Код 12 од 131 болесника (9,84%) *AST/ALT* индекс је био мањи од 1.

Вредности односа *APRI* и стадијума фиброзе јетре приказани су у табели 3. Резултати су показали да је код 23 од 26 болесника (88,5%) с израженом фиброзом јетре (скор 3-4) *APRI* био већи од 1,5, што је статистички значајно у односу на број болесника с одсуством фиброзе или са благом фиброзом ($p < 0,05$). Код 85 од 88 болесника (96,6%) с одсуством фиброзе, односно благом фиброзом (скор 0-2) *APRI* је био мањи од 0,5, што је статистички значајно у односу на број болесника с израженом фиброзом ($p < 0,05$). Вредности односа *APRI* и цирозе јетре приказани су у табели 4. Резултати су показали да је *APRI* био већи од 2 код осам од 12 болесника са цирозом јетре (66,7%), што је статистички значајно у односу на број болесника с одсуством цирозе ($p < 0,05$). Код 89 од 92 болесника са скором 0-2 (96,7%) *APRI* је био мањи од

ТАБЕЛА 1. Стадијуми фиброзе јетре код болесника с хроничним хепатитисом С.
TABLE 1. Stages of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C.

| | Стадијум фиброзе (према Ишаку) Stages of fibrosis (according to Ishak) | | | Укупно Total |
|--|---|-----------|----------|-----------------|
| | 0-2 | 3-4 | 5-6 | |
| Број болесника (%) Number of patients (%) | 105 (73.4) | 26 (18.2) | 12 (8.4) | 143 (100) |

ТАБЕЛА 2. Однос *AST/ALT* индекса и цирозе јетре код болесника с хроничним хепатитисом С.
TABLE 2. *AST/ALT* index and liver cirrhosis ratio in patients with chronic hepatitis C.

| <i>AST/ALT</i> индекс <i>AST/ALT</i> index | Стадијум фиброзе (према Ишаку) Stage of fibrosis (according to Ishak) | | |
|---|--|------------|-----------|
| | | 0-4 | 5-6 |
| <1 | Број болесника (%) Number of patients (%) | 126 (96.2) | 2 (16.7) |
| >1 | Број болесника (%) Number of patients (%) | 5 (3.8) | 10 (83.3) |
| Укупно Total | 143 | 131 | 12 |

ТАБЕЛА 3. Однос *APRI* и стадијума фиброзе јетре код болесника с хроничним хепатитисом С.
TABLE 3. *APRI* and stages of liver fibrosis ratio in patients with chronic hepatitis C.

| <i>APRI</i> | Стадијум фиброзе (према Ишаку) Stage of fibrosis (according to Ishak) | | |
|-----------------|--|-----------|-----------|
| | | 0-2 | 3-4 |
| <0.5 | Број болесника (%) Number of patients (%) | 85 (96.6) | 3 (11.5) |
| >1.5 | Број болесника (%) Number of patients (%) | 3 (3.4) | 23 (88.5) |
| Укупно Total | 114 | 88 | 26 |

ТАБЕЛА 4. Однос *APRI* и цирозе јетре код болесника с хроничним хепатитисом С.
TABLE 4. *APRI* and liver cirrhosis ratio in patients with chronic hepatitis C.

| <i>APRI</i> | Стадијум фиброзе (према Ишаку) Stage of fibrosis (according to Ishak) | | |
|-----------------|--|-----------|----------|
| | | 0-4 | 5-6 |
| <1.0 | Број болесника (%) Number of patients (%) | 89 (96.7) | 4 (3.3) |
| >2.0 | Број болесника (%) Number of patients (%) | 3 (3.3) | 8 (66.7) |
| Укупно Total | 104 | 92 | 12 |

1, што је статистички значајно у односу на број болесника са цирозом јетре ($p < 0,05$). Код свих осам од 12 болесника са цирозом јетре и *APRI* већим од 2 забележен је *AST/ALT* већи од 1.

ДИСКУСИЈА

Дијагноза хроничног хепатитиса *C* поставља се на основу клиничких, хистолошких и вирусолошких критеријума. *C* обзиром на могућу прогресију болести, пожељно је прогнозу болести поставити што брже и тачније. У том смислу, инвазивни дијагностички поступци, попут биопсије јетре, могу бити неизводљиви.

Постоји већи број студија у којима су испитани болесници с вирусним хепатитисима у односу на корелацију између *AST/ALT* индекса већим од 1 и цирозе јетре. Према резултатима неких аутора, овај индекс је добар, док је према мишљењу других он лош показатељ степена фиброзе [1-5]. Неки аутори сматрају да је овај индекс као једини недовољан за процену одмакле болести јетре, али да би са другим параметрима добио на значају. Резултати нашег истраживања су показали да је *AST/ALT* индекс добар показатељ цирозе јетре.

Поред *AST/ALT* индекса, у овом истраживању смо за одређивање степена фиброзе применили и одређивање *APRI*. *C* обзиром на то да је *AST* један од његових параметара за који смо већ показали да добро предвиђа цирозу јетре, не изненађује да је и поређење *APRI* са хистолошки израженом фиброзом, односно цирозом било значајно. У прилог примени *APRI* као корисног параметра за процену фиброзе, односно цирозе јетре говори и чињеница да су параметри који се користе за *APRI*, број тромбоцита и *AST*, реални и лако изводљиви. Такође, повећање вредности *AST* у серуму изазива израженија фиброза јетре која смањује његов клиренс. С друге стране, на број тромбоцита утиче смањење синтетске функције јетре у цирози, услед чега је смањена продукција тромбопоетина. Истовремено се у цирози јетре повећава њихова секвестрација у слезини. Тиме се могу тумачити наши налази који применом *APRI* убедљивије показују израженост фиброзе него само цирозе јетре. Има аутора који се не слажу са мишљењем да је *APRI* добар предвиђајући фактор и предност дају *AST/ALT* индексу или другим тестовима (нпр. Фибротесту) [13]. Код наших испитаника са цирозом код којих је *APRI* био већи од 2, *AST/ALT* је био већи од 1, што такође потврђује вредност примене оба ова параметра.

ЗАКЉУЧАК

Резултати показују да се код болесника са хроничним хепатитисом *C* може применити *AST/ALT* индекс за предвиђање цирозе јетре. *APRI* је такође корисан за предвиђање цирозе јетре, иако убедљивије показује блажу или израженију фиброзу. Даља истраживања на већем узорку испитаника, као и коришћење других неинвазивних параметара могу се показати корисним за оне болеснике код којих се не може урадити биопсија јетре и хистолошким методима проценити стадијум фиброзе.

ЛИТЕРАТУРА

- Giannini E, Risso D, Testa R. Transportability and reproducibility of the *AST/ALT* ratio in chronic hepatitis *C* patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:918-9.
- Assy N, Minuk GY. Serum aspartate but not alanine aminotransferase levels help to predict the histological features of chronic hepatitis *C* viral infections in adults. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1545-50.
- Giannini E, Risso D, Botta F, et al. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis *C* virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med* 2003; 163:218-24.
- Reedy DW, Loo AT, Levine RA. *AST/ALT* ratio >1 is not diagnostic of cirrhosis in patients with chronic hepatitis *C*. *Dig Dis Sci* 1998; 43:2156-9.
- Geroge J. Biochemical markers of hepatic fibrogenesis: single measurements are not reliable enough to replace liver biopsy. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15:819-21.
- McHutchison JG, Blatt LM, de Medina M, et al. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis *C* and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15:945-51.
- Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poinard T. MULTIVIRC group. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis *C* virus infection: prospective study. *Lancet* 2001; 357:1069-75.
- Fontana RJ, Lok A. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis *C*. *Hepatology* 2002; 36:S57-64.
- Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hassanein T. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis *C* virus infection. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:3142-6.
- Kaul V, Friedenberg FK, Braitman LE, et al. Development and validation of a model to diagnose cirrhosis in patients with hepatitis *C*. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2623-8.
- Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis *C*. *Hepatology* 2003; 38:518-26.
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22:696-9.
- Calvez S, Thabut D, Messous D, et al. Correspondence. *Hepatology* 2004; 39:862-3.

THE IMPORTANCE OF AMINOTRANSFERASES AND PLATELETS COUNT IN NON-INVASIVE EVALUATION STAGES OF CHRONIC HEPATITIS C

Sladana PAVIĆ¹, Neda ŠVIRTLIH², Jasmina SIMONOVIĆ², Ivan BORIČIĆ³

¹Department for Infectious Diseases, General Hospital, Užice; ²Institute for Infectious and Tropical Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; ³Institute for Pathology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade

ABSTRACT

143 patients with chronic hepatitis C were investigated. The following two parameters were determined: the aspartate to alanine aminotransferase ratio and the aspartate aminotransferase to platelets count index. A liver biopsy was performed for every patient and stages of liver fibrosis were evaluated. Both parameters confirmed a positive correlation with liver fibrosis, which can be useful in predicting the progression of chronic hepatitis C.

Key words: chronic hepatitis; hepatitis C virus; non-invasive parameters; fibrosis

Sladana PAVIĆ
Stevana Sindelića 13, 31000 Užice
E-mail: pajom@ptt.yu