

PREDVIĐANJE CIROZE STANDARDNIM LABORATORIJSKIM PARAMETRIMA KOD BOLESNIKA SA HRONIČNOM HEPATITIS C VIRUSNOM INFEKCIJOM

Neda Švirtlih¹, Dragan Delić¹, Jasmina Simonović-Babić¹,
Nebojša Maksić², Eleonora Gvozdencović¹, Ljubiša Dokić¹, Ivan Boričić³,
Slađana Pavić⁴, Dragica Drašković⁵, Zorica Nešić⁶

¹Institut za infektivne i tropske bolesti, KC Srbije, Beograd, Srbija

²Institut za medicinsku biohemiju, KC Srbije, Beograd, Srbija

³Institut za patologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija

⁴Infektivno odeljenje, Opšta bolnica, Užice, Srbija

⁵Klinički centar, Podgorica, Crna Gora

⁶Institut za farmakologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija

Kratak sadržaj: Ispitana su 153 bolesnika sa hroničnom hepatitis C virusnom infekcijom svrstana u tri grupe: sa histološki dokazanom cirozom jetre, klinički odmaklom cirozom i hroničnim hepatitisom bez fibroze. Aktivnost aminotransferaza (AST, ALT), vrednost INR i broj trombocita analizirani su pomoću SPSS za Windows (verzija 10.0). Verovatnoća predviđanja ciroze izračunata je iz HALT-C formule i izražena je u procentima (<http://www.haltctrial.org>). Trombocitopenija je bila najznačajniji nezavisni prediktivni faktor progresije/isključivanja ciroze. Verovatnoća predviđanja ciroze bila je kod bolesnika sa cirozom–histološki od 23–93%, sa cirozom–klinički od 41–98% i kod bolesnika sa hroničnim hepatitisom bez fibroze od 4–65%. Verovatnoću jednaku/veću od 50% imalo je 60%, 90% i 14% bolesnika iz istih grupa. U zaključku, cirozu jetre je moguće predvideti pomoću standardnih laboratorijskih parametara kod više od polovine bolesnika sa hroničnom hepatitis C virusnom infekcijom.

Cljučne reči: ciroza, laboratorijski parametri, hepatitis C virus

Uvod

Hronična infekcija hepatitis C virusom (HCV) kod 25–30% bolesnika progredira u cirozu jetre (1). Prepoznavanje ciroze ima važan klinički značaj, posebno za primenu antivirusne terapije i sprečavanje napredovanja bolesti (2, 3). Dijagnoza ciroze najčešće se postavlja pomoću kliničkih, biohemijskih i ehosonografskih parametara. Za rano prepoznavanje ciroze, odnosno za stepenovanje fibroze, najvažniji je histopatološki pregled uzorka tkiva jetre (4, 5). Biopsija jetre se smatra »zlatnim standardom« za procenu stadijuma hroničnog hepatitisa. Međutim, moguće

kontraindikacije, neželjeno krvarenje, velika cena i potrebno iskustvo patologa, zahtevaju nekada da se koriste drugi neinvazivni metodi.

Parametri za procenu fibroze a time i ciroze, mogu biti različiti serumski testovi ili vizuelni metodi. Od serumskih parametara najčešće se koriste biohemijske analize jetrinih proba kao »indirektni« testovi. Parametri koji mere ćelijski matriks, »direktni« testovi za fibrozu jetre još uvek nisu usavršeni i retko se upotrebljavaju. U skorije vreme se vizuelni metodi (ehosonografski pregled, kompjuterizovana tomografija, magnetska rezonanca i dr.), zamenjuju komplikovanom metodom koja koristi elemente fizike i meri tvrdoću jetrinog tkiva (elastografija jetre), dajući pri tome zadovoljavajuće rezultate (6).

Cilj rada je bio da se na osnovu standardnih laboratorijskih parametara utvrdi mogućnost predviđanja histološkog nalaza ciroze jetre kod bolesnika sa hroničnom HCV infekcijom.

Adresa autora:

Neda Švirtlih
Institut za infektivne i tropske bolesti, KC Srbije, Beograd
Bulevar oslobođenja br 16
11000 Beograd
Tel. 011-2683366/56
e-mail: nedasch@drenik.net

Bolesnici i metode

Ispitana su 153 bolesnika sa hroničnom hepatitis C virusnom infekcijom hospitalizovana u Institutu za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije u periodu od aprila 2003. do februara 2006. godine. Iz ispitivanja su isključeni bolesnici sa istovremenom infekcijom hepatitis B virusom (HBV) i virusom humane imunodeficiencije (HIV), bolesnici sa dekompenzovanom cirozom, ekscisivnom konzumacijom alkohola (preko 50 g/dnevno), aktivni i.v. narkomani i bolesnici koji su najkraće godinu dana unazad primili antivirusnu terapiju. Bolesnici su svrstani u tri grupe u odnosu na klinički i histološki nalaz: sa histološki dokazanom cirozom (ciroza-C histološki: 60 bolesnika), sa klinički dijagnostikovanom cirozom u odmaklom stadijumu kod kojih nije rađena biopsija jetre zbog kontraindikacija: mali broj trombocita, produžen INR, bolesnici sa hemofilijom i dr., (ciroza-C klinički: 21 bolesnik) i bolesnici sa hroničnim hepatitisom C kod kojih je histološki isključena fibroza (HH-C bez fibroze: 72 bolesnika). Uzorci tkiva jetre uzimani su slepom aspiracionom biopsijom i nakon standardnog bojenja pregledani su u Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu. Biohemijske analize (AST, ALT, INR) i broj trombocita urađene su u Institutu za medicinsku biohemiju Kliničkog centra Srbije. Virusološke analize (anti HCV, HBsAg, anti HIV i HCV RNK), urađene su u Virusološkoj laboratoriji Instituta za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije komercijalnim ELISA testovima i testom amplifikacije (Ortho; AMPLICOR, Roche).

Aktivnost AST, ALT, vrednost INR i broj trombocita analizirani su unutar i između grupa pomoću SPSS za Windows (ver. 10.0). Prediktivni faktori ciroze računati su logističkom regresijom za iste varijable. Vrednost $p < 0,05$ označena je kao signifikantna za univarijantne i $p < 0,01$ za multivarijantne analize. Verovatnoća predviđanja ciroze izračunata je pomoću formule: $\log \text{odds (predviđanje ciroze)} = -5,56 - 0,0089 \times \text{trombociti} (\times 10^3/\text{mm}^3) + 1,26 \times \text{AST/ALT} + 5,27 \times \text{INR}$ (HALT-C formula za predviđanje ciroze: <http://www.haltctrial.org>) i izražena je u procentima.

Rezultati

1. Vrednost biohemijskih parametara

Aktivnost AST bila je kod bolesnika sa cirozom-C histološki od 18–147 IJ/L, $\bar{x} = 59 \pm 28$; kod bolesnika sa cirozom-C klinički od 28–180 IJ/L, $\bar{x} = 70 \pm 36$; kod bolesnika sa HH-C bez fibroze od 10–180 IJ/L, $\bar{x} = 41 \pm 31$.

Aktivnost ALT bila je kod bolesnika sa cirozom-C histološki od 15–260 IJ/L, $\bar{x} = 83 \pm 50$; kod bolesnika sa cirozom-C klinički od 20–280 IJ/L, $\bar{x} = 83 \pm 50$; kod bolesnika sa HH-C bez fibroze od 12–450 IJ/L, $\bar{x} = 85 \pm 81$.

Vrednost AST/ALT u odnosu na dijagnozu prikazana je na tabeli I.

Tabela I Vrednosti AST/ALT, trombocita i INR u odnosu na dijagnozu kod bolesnika sa hroničnom HCV infekcijom

DIJAG-NOZA	AST/ALT $\bar{x} (\pm SD)$	Br. trombocita $\bar{x} (\pm SD)$	INR $\bar{x} (\pm SD)$	UKU-PNO:
Ciroza-C histološki	0,78 (0,36)	161 ± 51	1,19 (0,12)	60
Ciroza-C klinički	0,98 (0,33)	96 ± 34	1,28 (0,18)	21
HH-C bez fibroze	0,63 (0,31)	237 ± 61	1,14 (0,10)	72

Statistička analiza pokazala je da su bolesnici sa cirozom-C histološki imali manje vrednosti ALT/ALT u odnosu na bolesnike sa cirozom-C klinički ($p = 0,022$, Mann-Whitney test) i veće vrednosti u odnosu na bolesnike sa HH-C bez fibroze ($p = 0,022$, Student's test).

Učestalost AST/ALT vrednosti veće od 1 u odnosu na dijagnozu prikazana je na tabeli II.

Broj trombocita bio je kod bolesnika sa cirozom-C histološki od 60–289 $\times 10^9/L$; kod bolesnika sa cirozom-C klinički od 39–190 $\times 10^9/L$; kod bolesnika sa HH-C bez fibroze od 117–400 $\times 10^9/L$.

Broj trombocita u odnosu na dijagnozu prikazan je na tabeli I.

Statistička analiza pokazala je da je broj trombocita bio veći kod bolesnika sa cirozom-C histološki u odnosu na bolesnike sa cirozom-C klinički ($p = 0,000$, Mann-Whitney test) i manji u odnosu na bolesnike sa HH-C bez fibroze ($p = 0,000$, Mann-Whitney test).

Učestalost broja trombocita jednak/manji od 150 $\times 10^9/L$ u odnosu na dijagnozu prikazana je na tabeli II.

Vrednost INR bila je od 1–1,4 kod bolesnika sa cirozom-C histološki, od 1–1,6 kod bolesnika sa cirozom-C klinički i od 0,8–1,3 kod bolesnika sa HH-C bez fibroze.

Vrednost INR u odnosu na dijagnozu prikazana je na tabeli I.

2. Predviđanje ciroze pomoću laboratorijskih parametara

Statistička analiza pokazala je da su bolesnici sa cirozom-C histološki imali manje vrednosti INR u odnosu na bolesnike sa cirozom-C klinički ($p = 0,022$, Mann-Whitney test) i veće vrednosti u odnosu na bolesnike sa HH-C bez fibroze ($p = 0,022$, Mann-Whitney test).

Učestalost INR vrednosti veće od 1 i jednake/veće od 1,3 u odnosu na dijagnozu prikazana je na tabeli II.

Tabela II Laboratorijski parametri kod bolesnika sa hroničnom hepatitis C virusnom infekcijom

DIJAGNOZA	Ciroza histološki (60 bolesnika)	Ciroza klinički (21 bolesnik)	HH-C bez fibroze (72 bolesnika)	p1*	p2*
AST/ALT ¹ >1	8	8	1	NS	NS
Br. TROMBOCITA ² 150 × 10 ⁹ /L	28	20	4	<0,001	
INR > 1 ³	54	19	60	NS	NS
INR ≥ 1,3 ⁴	17	12	8	<0,05	<0,01

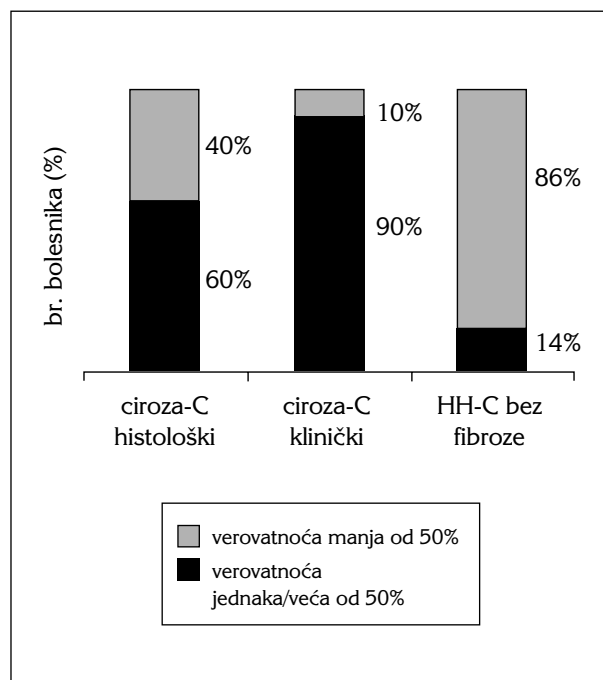
*statistička značajnost između bolesnika sa cirozom-C histološki i cirozom HCV-klinički
 **statistička značajnost između bolesnika sa cirozom-C histološki i HH -C bez fibroze
 (Fisher exact-test za kvalitativne varijable, Student-t test ili Mann-Whitney test za kvantitativne varijable)
 Normalne vrednosti laboratorijskih parametara: ¹AST < 27 IJ/L; ALT < 30 IJ/L;
²Broj trombocita: 150–400 × 10⁹ /L; ³INR 1= 12 s (100%); ⁴INR 1,3 =15,5 s (66,6%)

Analizom univarijantne logističke regresije bolesnika sa cirozom-C histološki u odnosu na bolesnike sa cirozom-C klinički, nađena je signifikantnost za sledeće varijable: broj trombocita jednak/manji od 150×10⁹/L (p=0,000, OR =21,52; 6,1–76,0; CI=95%) i INR jednak/veći od 1,3 (p=0,004, OR=4,394; 1,59–11,9; CI=95%). Multivarijantna analiza pokazala je signifikantnost za broj trombocita jednak/manji od 150 × 10⁹/L (p=0,000; OR=20,85; 5,80–74,85; CI=95%).

Analizom univarijantne logističke regresije bolesnika sa cirozom-C histološki u odnosu na bolesnike sa HH-C bez fibroze, nađena je signifikantnost za sledeće varijable: broj trombocita jednak/manji od 150×10⁹/L (p=0,04, OR=0,47; 0,06–0,37; CI=95%) i INR jednak/veći od 1,3 (p=0,021, OR=0,297; CI=95%). Multivarijantna analiza pokazala je signifikantnost za broj trombocita jednak/manji od 150×10⁹/L (p= 0,004, OR=0,48; 0,006–0,039; CI=95%).

3. Verovatnoća predviđanja ciroze pomoću HALT-C formule

Verovatnoća histološkog nalaza ciroze izračunata pomoću HALT-C formule bila je kod bolesnika sa cirozom-C histološki od 23–93%, kod bolesnika sa



Slika 1. Učestalost verovatnoće ciroze jednaka/veća od 50% u odnosu na dijagnozu kod bolesnika sa hroničnom HCV infekcijom

Tabela III Verovatnoća ciroze na osnovu HALT-C formule u odnosu na dijagnozu kod bolesnika sa hroničnom HCV infekcijom

Dijagnoza	Verovatnoća			
	\bar{x} (±SD)	Medijana	CV	Ukupno
Ciroza-C histološki	55 (18)	54,5	33%	60
Ciroza-C klinički	77 (17)	81	23%	21
HH-C bez fibroze	31 (15)	28,5	49%	72

cirozom-C klinički od 41–98% i kod bolesnika sa HH-C bez fibroze od 4–65%.

Verovatnoća histološkog nalaza ciroze na osnovu HALT-C formule u odnosu na dijagnozu prikazana je na *tabeli III*.

Statistička analiza pokazala je da su verovatnoće bile manje kod bolesnika sa cirozom-C klinički u odnosu na bolesnike sa cirozom-C histološki ($p=0,000$, Student-t test) i veće u odnosu na bolesnike sa HH-C bez fibroze ($p=0,000$, Student-t test).

Verovatnoća histološkog nalaza ciroze na osnovu HALT-C formule jednaka/veća od 50% nađena je kod 36/60 (60%) bolesnika sa cirozom-C histološki, kod 19/21 (90%) bolesnika sa cirozom-C klinički i kod 10/72 (14%) bolesnika sa HH-C bez fibroze.

Učestalost verovatnoće ciroze jednaka/veća od 50% kod bolesnika sa hroničnom HCV infekcijom u odnosu na dijagnozu prikazana je na *slici 1*.

Statistička analiza pokazala je manju učestalost verovatnoće jednaku/veću od 50% kod bolesnika cirozom-C histološki u odnosu na bolesnike sa cirozom-C klinički ($p=0,007$, Fisher exact-test) i veću učestalost u odnosu na bolesnike sa HH-C bez fibroze ($p=0,000$, Fisher exact-test).

Diskusija

»Indirektni« serumski parametri za procenu fibroze u jetri koriste se pojedinačno ili u kombinaciji. Za tu svrhu najčešće se upotrebljavaju: aktivnost aminotransferaza (AST, ALT) ili njihov odnos, protrombinsko vreme, holesterol, alfa-2-makroglobulin i dr. Algoritamskom evaluacijom izvedeni su različiti indeksi od kojih su najpoznatiji: PGA (protrombinski indeks, gama-glutamil-transpeptidaza, apolipoprotein), PGAA (PGA plus alfa-2-makroglobulin), Bonacini indeks (broj trombocita, AST/ALT, INR), Fibrotest (alfa-2-makroglobulin, haptoglobin, gama globulini, apolipoprotein, bilirubin), Fornsov indeks za fibrozu (uzrast bolesnika, broj trombocita, gama glutamil transpeptidaza, holesterol) i APRI (AST/broj trombocita) (7–12). Navedeni indeksi daju relativno dobru podudarnost sa stepenom fibroze. Nedostatak ovih indeksa predstavlja njihovo pretežno slaganje sa krajnjim stepenima fibroze, odnosno sa minimalnom fibrozom sa jedne i teškom fibrozom i cirozom sa druge strane (13).

U našem istraživanju korišćeni su laboratorijski parametri koji se inače rutinski upotrebljavaju za dijagnozu bolesti jetre, tj. nekrozu hepatocita, jetrinu sintetsku funkciju i ispoljenost komplikacija ciroze (aminotransferaze, protrombinsko vreme i broj trombocita).

Analizirajući aktivnost aminotransferaza u odnosu na grupe bolesnika nađeno je da se vrednosti AST/ALT značajno razlikuju u stadijumima hronične bolesti jetre. U poređenju sa hroničnim hepatitisom

bez fibroze, veće vrednosti AST/ALT u cirozi koje su izraženije u njenom odmaklom stadijumu, saopštili su i drugi autori (14, 15). Tumačenje se zasniva na oštećenju mitohondrija u kojima se za razliku od ALT stvara jedan deo AST i pri tome oslobađa u cirkulaciju. Dodatno, produžen klirens AST uzrokuje poremećen protok krvi kroz jetru putem sinusoidalnih ćelija. Oba ova poremećaja karakterišu cirozu jetre i više su ispoljeni u njenom odmaklom stadijumu (16–18). Uprkos značajnoj razlici u vrednostima AST/ALT u odnosu na stadijume hronične bolesti jetre, u našem istraživanju nije potvrđeno da je njihov odnos veći od 1 karakterističan za cirozu. Nepodudarnost naših rezultata sa rezultatima nekih autora može objasniti mala osetljivost ovog parametra koja iznosi 53% (19).

Smanjenje broja trombocita u cirozi jetre uzrokuju oštećenje sinteze trombopoetina i njihova povećana sekvestracija zbog hipersplenizma koji se ispoljava kod portne hipertenzije (20, 21). U našem istraživanju nađeno je očekivano smanjenje broja trombocita i veća učestalost trombocitopenije kod bolesnika sa histološki dokazanom cirozom u odnosu na bolesnike u ranom stadijumu hroničnog hepatitisa. Takođe, značajno smanjenje broja trombocita i veća učestalost trombocitopenije kod bolesnika u kasnom u odnosu na rani stadijum ciroze, može se tumačiti daljim umanjnjem ukupne mase jetre i sinteze trombopoetina, kao i razvojem komplikacija ciroze (portne hipertenzije i hipersplenizma).

Oštećenje sintetske funkcije jetre najčešće se uočava produženim protrombinskim vremenom. U našem istraživanju su INR vrednosti veće kod bolesnika sa cirozom u odnosu na bolesnike sa hroničnim hepatitisom bez fibroze. Najveće vrednosti INR se uočavaju kod bolesnika u kasnoj fazi ciroze u kojoj je produkcija faktora koagulacije najviše oštećena. Međutim, učestalosti INR veće od 1 nisu pokazale različitost sa progresijom bolesti. Ovakav nalaz možemo objasniti blažim produženjem protrombinskog vremena koje su imali bolesnici iz obe grupe, sa cirozom i bez fibroze. Zato smatramo kao značajan nalaz razliku u učestalosti INR vrednosti jednake/veće od 1,3 koje su ređe u histološki dokazanoj cirozi u odnosu na odmaklu cirozu i češće kod bolesnika bez fibroze. Ova vrednost INR predstavlja produženje protrombinskog vremena preko 3,5 s koje karakteriše jetrinu insuficijenciju.

Analiza laboratorijskih parametara logističkom regresijom kod bolesnika sa histološki dokazanom cirozom u odnosu na bolesnike sa odmaklom cirozom pokazala je da su trombocitopenija i INR jednak/veći od 1,3 nezavisni prediktivni faktori progresije ciroze jetre. Negativne vrednosti oba ova parametara kod bolesnika sa histološki dokazanom cirozom u odnosu na bolesnike bez fibroze, omogućavaju predviđanje odsustva ciroze jetre. Multivarijantna statistička analiza pokazala je da je trombocitopenija najznačajniji prediktivni faktor kako za progresiju ciroze tako i za njeno isključivanje. Isti zaključak saopštili su i drugi autori (20, 21). Značaj

trombocitopenije za predviđanje ciroze tumači se njenom povezanošću sa sintetskom funkcijom jetre kao i uticajem drugih faktora u odmakloj cirozi sa komplikacijama, kao što je već napomenuto.

Gupa autora iz SAD (HALT-C grupa) je komplikovanom statističkom analizom brojnih kliničkih, laboratorijskih i histoloških parametara koji karakterišu bolest jetre, izračunala formulu kojom je predviđela histološki nalaz ciroze kod polovine bolesnika sa hroničnom HCV infekcijom (22). Prednost ove formule je višestruka u odnosu na formule koje su ponuđene u ranijim saopštenjima: predviđanje histološkog nalaza ne zavisi od veličine ili fragmentacije uzorka tkiva jetre u smislu uzrokovanja većih grešaka u proceni fibroze, u maloj ceni rutinskih laboratorijskih analiza koje se primenjuju, kao i validnosti ove formule u razlikovanju svih stepena fibroze.

Naši rezultati pokazuju da su verovatnoće predviđanje ciroze izračunate pomoću HALT-C formule kod bolesnika sa histološki dokazanom cirozom veće nego kod bolesnika sa hroničnim hepatitisom i manje u odnosu na bolesnike sa odmaklom cirozom. Verovatnoće predviđanja ciroze kod bolesnika u kasnoj cirozi su najvećih vrednosti i statistički su homogene. Nalaz je očekivan s obzirom da bolesnici iz ove grupe imaju slične kliničke i laboratorijske karakteristike (hepatosplenomegaliju, portnu hipertenziju, trombocitopeniju, koagulopatiju). Manje vrednosti i nehomogenost verovatnoća u grupama bolesnika sa cirozom koju smo potvrdili histološkim nalazom i kod bolesnika bez fibroze, mogu se različito tumačiti. Vrednost verovatnoće manje od očekivane (manje od 50%) kod 24 bolesnika sa histološki dokazanom cirozom može objasniti razlika u kliničkoj ispoljenosti ciroze. U ovoj grupi bolesnici imaju od samo histološki potvrđene ciroze sa očuvanim laboratorijskim parametrima, do klinički izražene ciroze sa značajnim smanjenjem jetrine sintetske funkcije što je uticalo na krajnji rezultat korišćene formule. Takođe, u odnosu na histološke karakteristike, distribucija fibroze nekada može biti mestimična umesto uniformna i time otežati procenu od strane patologa (23, 24). Kako se vizuelna procena stepena fibroze najbolje postiže pomoću specijalnog bojenja (Sirijus crveno za bojenje kolagena tipa I i III), standardno bojenje koje je korišćeno u našem istraživanju nije omogućavalo istu preciznost. Dodatno objašnjenje može biti i različitost u količini kolagena u cirozi koja je najčešće oko 30 mg/g tkiva jetre. Iako se količina kolagena povećava sa arhitektonskim promenama u cirozi, ona se posebno ne određuje u sistemu histološkog skorovanja kao stadijumu hronične bolesti jetre (25, 26). Tako je moguće, iako ređe, da

stadijum ciroze ne označava istovremeno i veliku količinu kolagena. Usled toga neki autori predlažu primenu drugih metoda umesto bojenja uzorka tkiva dobijenog biopsijom jetre kojim se tačna procena fibroze može postaviti kod 80% bolesnika ali i prevideti odmakla fibroza i ciroza u oko 30% (27, 28). Neočekivano visok procenat verovatnoće (preko 50%) kod 10 bolesnika iz grupe hroničnog hepatitisa bez fibroze može objasniti nalaz trombocitopenije (4/72) i produženog protrombinskog vremena (8/72), koji su doduše bili mnogo ređi nego kod bolesnika sa cirozom. Trombocitopeniju u HH-C može dodatno uzrokovati oštećenje megakariocita zaraženih virusom i procesi uslovljeni imunološkim mehanizmima kao ekstrahepatičke komplikacije (29, 30). Međutim, veće vrednosti INR (jednak/veći od 1,3) kod 8 bolesnika bez fibroze ne možemo tumačiti disfunkcijom jetre jer za to ne postoje klinički parametri. Kako smo mi koristili biohemijske analize u vreme biopsije jetre, mogu se pretpostaviti laboratorijske varijacije jer su ponovljene vrednosti INR kod istih bolesnika bile u granicama normalnih vrednosti.

Verovatnoću ciroze izračunate na osnovu HALT-C formule jednaku i veću od 50% u našem istraživanju ima 60% bolesnika sa histološki dokazanom cirozom. To znači da je histološki nalaz ciroze na osnovu ponuđene formule predviđen kod više od polovine bolesnika iz ove grupe. Ukoliko se mogućnost predviđanja ciroze na osnovu HALT-C formule kod najmanje polovine bolesnika koristi kao zadovoljavajući kriterijum kako navode autori, možemo zaključiti da se naši rezultati slažu. Međutim, s obzirom da 90% bolesnika sa odmaklom cirozom i 14% bolesnika sa hroničnim hepatitisom bez fibroze ima verovatnoću jednaku/veću od 50%, ponuđena formula je na osnovu naših rezultata pogodnija za potvrdu dijagnoze kod bolesnika sa odmaklom cirozom i za isključivanje ciroze kod bolesnika sa hroničnim hepatitisom C koji nemaju fibrozu.

Na kraju moramo napomenuti da su naši rezultati preliminarni jer smo ispitali bolesnike samo sa krajnjim stadijumima hronične bolesti jetre, sa cirozom i bez fibroze. Takođe, procena formule verovatnoće u odnosu na histološki nalaz nije primenjena kod svih bolesnika sa cirozom usled kontraindikacija za izvođenje biopsije jetre koje autori HALT-C formule nisu opisali. Kao zaključak, slažemo se sa autorima koji smatraju da će dalja istraživanja pokazati da li standardni laboratorijski parametri mogu zaista zameniti invazivnu proceduru kao što je biopsija jetre u cilju procene fibroze, praćenju progresije hronične HCV infekcije i imati koristi za primenu i uspeh antivirusne terapije (31, 32).

PREDICTING CIRRHOSIS BASED ON STANDARD LABORATORY PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION

Neda Švirljih¹, Dragan Delić¹, Jasmina Simonović-Babić¹,
Nebojša Maksić², Eleonora Gvozdenović¹, Ljubiša Dokić¹, Ivan Boričić³,
Sladana Pavić⁴, Dragica Drašković⁵, Zorica Nešić⁶

¹Institute for Infectious Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

²Institute for Medical Biochemistry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

³Institute for Pathology, Medical Faculty University of Belgrade, Serbia

⁴Department for Infectious Diseases, General Hospital, Užice, Serbia

⁵Clinical Centre, Podgorica, Montenegro

⁶Institute for Pharmacology, Medical Faculty University of Belgrade, Serbia

Summary: Total of 153 patients with chronic Hepatitis C Virus infection was investigated. Patients were classified into three groups: with histologic confirmed liver cirrhosis, clinical advanced cirrhosis, and chronic hepatitis without fibrosis. Activity of aminotransferases (AST, ALT), value of INR and platelet counts were analyzed by SPSS for Windows (version 10.0). Probability of cirrhosis was calculated by HALT-C formula and expressed in percent (<http://www.haltctrial.org>). Thrombocytopenia was the most important predictive factor for progression/exclusion of cirrhosis. Probability of cirrhosis in patients with histologic cirrhosis, clinical cirrhosis and chronic hepatitis without fibrosis was from 23–93%, 41–98% and 4–65%, respectively. Probability equal/more than 50% had 60%, 90% and 14% of patients from the same groups. In conclusion, liver cirrhosis can be predicted based on standard laboratory parameters in more than half of patients with chronic hepatitis C virus infection.

Key words: cirrhosis, laboratory parameters, Hepatitis C Virus

Literatura

1. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000; 132: 269–305.
2. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seef LB. Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C. AASLD. Practice Guidelines. *Hepatology* 2004; 39: 1147–71.
3. Švirljih N, Simonović-Babić J, Krstić M, Delić D. Savremeno lečenje hroničnog hepatitisa C. *Srp Arh Celok Lek* 2005; 133 (3–4): 202–7.
4. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344: 495–500.
5. Pinzani M, Rambouts K, Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. *J Hepatol* 2005; 42 (1 Suppl): 22S–36S.
6. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705–13.
7. Poynard T, Aubert A, Bedossa P, Abela A, Naveau S, Paraf F, Chaput JC. A simple biological index for detection of alcohol liver disease in drinkers. *Gastroenterology* 1991; 100: 1397–42.
8. Naveau S, Poynard T, Benattat C, Bedosa P, Chaput JC. Alpha-2 macroglobulin and hepatic fibrosis: diagnostic interest. *Dig Dis Sci* 1994; 11: 2426–32.
9. Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Linday KL. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1302–4.
10. Imber-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1069–75.
11. Forn X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez -Bauer E et al. Identification of chronic hepatitis C without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36: 986–92.
12. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok ASF. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518–26.
13. Afdhal NH. Diagnosis fibrosis in hepatitis C: Is the pendulum swinging from biopsy to blood tests? *Hepatology* 2003; 37: 972–4.
14. Giannini E, Risso D, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F et al. Validity and clinical utility of 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.
15. 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.
 16. Kamimoto Y, Horiuchi S, Tanase S, Morin Y. Plasma clearance of intravenously injected aspartate aminotransferase isozyme: evidence for preferential uptake by sinusoidal liver cells. *Hepatology* 1985; 5: 367–75.
 17. Nalpas B, Vassault A, Le Guillou A, Lesgourgues B, Ferry N, Lacour B et al. Serum activity of mitochondrial aspartate aminotransferase: a sensitive marker of alcoholism with or without alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1984; 4: 893–6.
 18. Pavić S, Švrtlih N, Simonović J, Boričić I. Značaj aminotransferaza i broja trombocita u neinvazivnoj proceni stadijuma hroničnog hepatitisa C. *Srp Arh Celok Lek* 2005; 133 (5–6): 262–5.
 19. Shet SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 44–8.
 20. Goulis J, Chau TN, Jordan S, Mehta AB, Watkinson A, Rolles K, Burroughs AK. Thrombopoietin concentrations are low in patients with cirrhosis and thrombocytopenia and are restored after orthotopic liver transplantation. *Gut* 1999; 44: 754–8.
 21. Peck-Radosavljević M. Hypersplenism. *Eur J Hepatol* 2001; 13: 317–23.
 22. Lok AS, Ghany MG, Goodman ZD, Wright EC, Everson GT, Sterling RK et al. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: Results on the HALT-C Cohort. *Hepatology* 2005; 42: 282–92.
 23. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994; 20: 15–20.
 24. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1449–57.
 25. Standish RA, Cholongitas E, Dhillon A, Burroughs AK, Dhillon A. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut* 2006; 55: 569–78.
 26. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterology* 2004; 99: 1160–74.
 27. Lee HS, Shun CT, Chiou CC, Chen CH, Huang GT, Cheu JC. Hydroxyproline content of needle biopsies as an objective measure of liver fibrosis: Emphasis on sampling variability. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1109–14.
 28. Wrigh M, Thursz M, Pullen R, Thomas H, Goldin R. Quantitative versus morphological assessment of liver fibrosis: semi-quantitative scores are more robust than digital image fibrosis area estimation. *Liver Int* 2003; 23: 28–34.
 29. Espanol I, Gallego A, Enriquez J, Rabella N, Lerma E, Hernandez A, Pujol-Moix N. Thrombocytopenia associated with liver cirrhosis and hepatitis C viral infection: role of thrombopoietin. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1404–6.
 30. Zignego AL, Brechot C. Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and contraversions. *J Hepatol* 1999; 31: 36–76.
 31. Pinzani M. Non-invasive evaluation of hepatic fibrosis: don't count your chickens before they are hatched. *Gut* 2006; 55: 310–2.
 32. Beraugrand M. How to assess liver fibrosis and for what purpose? *J Hepatol* 2006; 44: 444–5.

Rad primljen: 15. 04. 2006

Prihvaćen za štampu: 12. 07. 2006