



Волкова Надежда Николаевна

Врач инфекционист, клинической больницы
Научно-исследовательского института
вирусологии. Ташкент Узбекистан

Ярмухамедова Наргиза Анваровна

К.м.н., доцент, заведующая кафедрой инфекционных
болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии
Самаркандского государственного
медицинского института, Самарканд, Узбекистан

ЗНАЧИМОСТЬ ДИНАМИКИ УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНОГО МАРКЕРА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ WFA+-M2BP У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

For citation: Volkova Nadezhda Nikolaevna, Yarmukhamedova Nargiza Anvarovna. Significance of the dynamics of the level of a serum liver fibrosis marker WFA + -M2BP in patients with chronic hepatitis B. Journal of hepato-gastroenterology research. 2020, vol. 1, issue 1, pp.16-19



<http://dx.doi.org/10.26739/2181-1008-2020-1-4>

АННОТАЦИЯ

Цель работы. Определить роль динамики уровня сывороточного маркера фиброза печени WFA+-M2BP у пациентов с хроническим гепатитом В. Обследовано 56 пациентов с хроническим гепатитом В получавших противовирусную терапию. Степень фиброза печени определялась методом непрямо́й эластометрии. Пациенты со степенью фиброза печени F0 составили 8 человек, F1 - 17 человек, F2 - 6 человек, F3 - 12 человек и F4 - 13 человек. Уровень WFA+-M2BP определяли до назначения противовирусной терапии, через 6 месяцев в динамике лечения и через 12 месяцев. Показано, что как у пациентов с ХГВ, так и у пациентов с циррозом печени HBV-этиологии отмечается снижение уровня сывороточного маркера WFA+-M2BP в динамике противовирусной терапии. Среднее значение WFA+-M2BP при фиброзе печени F3 и F4 было достоверно выше, чем при степени фиброза F0. При ХГВ с нарастанием степени фиброза печени отмечается повышение уровня WFA+-M2BP, а в динамике противовирусного лечения снижение показателя данного биомаркера. Определение динамики уровня данного биомаркера позволит своевременно выявить ранние степени фиброза печени и проводить мониторинг фиброза у пациентов, получающих противовирусную терапию.

Ключевые слова: хронический гепатит В, цирроз печени HBV-этиологии, биомаркер, WFA+-M2BP, фиброз печени, противовирусная терапия

Volkova Nadezhda Nikolaevna

Infectious Disease Doctor, Clinical Hospital
Scientific Research Institute of Virology
Tashkent Uzbekistan

Yarmukhamedova Nargiza Anvarovna

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor, Head of the Department of Infectious
diseases, epidemiology and dermatovenerology
Samarkand State
Medical Institute, Samarkand, Uzbekistan

SIGNIFICANCE OF THE DYNAMICS OF THE LEVEL OF A SERUM LIVER FIBROSIS MARKER WFA + -M2BP IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B

ANNOTATION

Objective. To determine the role of the dynamics of the level of serum marker of liver fibrosis WFA+-M2BP in patients with chronic hepatitis B. 56 patients with chronic hepatitis B who received antiviral therapy were examined. The degree of liver fibrosis was determined by indirect elastometry. Patients with the degree of liver fibrosis F0 were 8 people, F1 – 17 people, F2

- 6 people, F3 - 12 people and F4 - 13 people. The level of WFA+-M2BP was determined before the appointment of antiviral therapy, 6 month and 12 months. It was shown that both in patients with chronic hepatitis B and in patients with cirrhosis of the liver, a decrease in the levels of serum marker WFA+-M2BP in the dynamics of antiviral therapy is noted. The average value of WFA+-M2BP with liver fibrosis F3 ($p<0,01$) and F4 ($p<0,01$) was significantly higher than with the degree of fibrosis F0. In chronic hepatitis B with an increase in the degree of liver fibrosis, there is an increase in WFA+-M2BP levels and a decrease in the value of this biomarker in the dynamics of antiviral treatment. The determination of the dynamics of the level of this biomarker will allow timely detection of early degrees of liver fibrosis and monitoring of fibrosis in patients receiving antiviral therapy.

Keywords: chronic hepatitis B, liver cirrhosis of HBV etiology, biomarker, WFA+-M2BP, liver fibrosis, antiviral therapy

Актуальность. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), вирусным гепатитом В или С инфицированы 325 млн человек во всем мире. Многие зараженные даже не догадываются о своем заболевании и неосознанно могут стать источником вируса для других людей. Согласно проведенным исследованиям, вирусные гепатиты уносят жизни более 1,4 миллиона человек каждый год. По уровню смертности данная инфекционная болезнь стоит на втором месте после туберкулеза, а число людей, инфицированных гепатитом, в 9 раз превышает число ВИЧ-инфицированных. Гепатит В поддается профилактике и лечению, а гепатит С – полному излечению [1]. Хроническая HBV-инфекция приводит к формированию фиброза печени, цирроза печени и, в дальнейшем, прогрессирует в гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Хронические вирусные гепатиты, в том числе и вирусный гепатит В ассоциированы с активацией звездчатых клеток печени, что приводит к чрезмерному осаждению внеклеточного матрикса и развитию фиброза и цирроза печени. Золотым стандартом диагностики фиброза печени остается биопсия печени. Инвазивность данной процедуры, наличие ряда ограничений к проведению биопсии печени, расхождение результатов анализа способствуют поиску неинвазивных сывороточных биомаркеров фиброза печени и совершенствованию методов диагностики.

На сегодняшний день неинвазивные сывороточные биомаркеры фиброза печени широко используются в клинической практике и являются перспективным направлением в гепатологии. Одним из таких сывороточных биомаркеров фиброза печени является Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2-binding protein (WFA+-M2BP). При прогрессировании фиброза печени наблюдается изменение качества и количества, продуцируемого M2BP за счет изменений в N-гликозилировании. Исследователями из Японии отмечена корреляция уровня сывороточного WFA+-M2BP со степенью фиброза печени [3]. WFA+-M2BP также является полезным неинвазивным маркером для оценки риска развития ГЦК и функционального резерва печени [4]. Показана значимость данного сывороточного биомаркера фиброза печени в диагностике прогрессирования фиброза, а также изменение его уровня на фоне лечения противовирусными препаратами при HBV-инфекции и HCV-инфекции [5-10]. Применение противовирусных препаратов (аналоги нуклеозидов) позволяет подавить активность вируса, то есть его размножение, ведущее к разрушению печеночной ткани и формированию цирроза, что приводит к снижению риска смертности от цирроза печени и ГЦК. Диагностика фиброза печени путем определения сывороточных биомаркеров позволит оценить эффективность лечения, выбрать тактику введения пациента и проводить

мониторинг степени фиброза в динамике наблюдения. Всё вышеизложенное определяет актуальность изучения неинвазивных сывороточных биомаркеров фиброза печени, что позволит оценить их диагностическую и прогностическую значимость.

Цель исследования – определить роль динамики уровня сывороточного маркера фиброза печени WFA+-M2BP у пациентов с хроническим гепатитом В

Пациенты и методы

Изучение значимости динамики уровня сывороточного маркера фиброза печени WFA+-M2BP у пациентов хроническим гепатитом В (ХГВ) проводилось на базе Научно-исследовательского института Вирусологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Всего было обследовано 56 образцов плазмы крови, из них 35 образца от пациентов с ХГВ и 21 образца от пациентов с циррозом печени HBV-этиологии. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц у которых отсутствовали маркеры вирусных гепатитов (anti-HCV, HBsAg и anti-HDV). Пациенты со степенью фиброза печени F0 составили 8 человек, F1 - 17 человек, F2 – 6 человек, F3 – 12 человек и F4 – 13 человек. Критериями постановки диагноза ХГВ явились: наличие HBsAg и ДНК вируса гепатита В, в исследование включены пациенты с отсутствием дельта – инфекции (antiHDV- отрицательный анализ), показатели ультразвукового исследования и непрямой эластометрии печени. Средний возраст пациентов с ХГВ составил $43,8 \pm 2,5$ года, циррозом печени HBV-этиологии $58,2 \pm 3,4$ года и средний возраст здоровых лиц составил $40,2 \pm 1,2$ года. Пациенты получали гуманитарный препарат Тенофавир 300 мг, 1 таблетку в день в течении 12 месяцев. Препараты назначались согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению болезней печени (The American Association for the Study of Liver Diseases - AASLD), Американского общества инфекционных болезней (Infectious Disease Society of America - IDSA) и руководству Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) по скринингу, оказанию медицинской помощи и лечению лиц с хроническим гепатитом В [11].

Наличие HBsAg в сыворотке крови диагностировали методом ИФА с применением набора реагентов «ИФА-HBsAg» (Россия, Нижний Новгород). ДНК HBV в плазме крови определяли методом ПЦР с использованием набора «АмплиСенс® HBV-FL» (Россия, Москва). Определение уровня сывороточного маркера фиброза печени WFA+-M2BP проводили с использованием набора HISCL M2BPGi (Sysmex, Kobe, Japan) на автоматизированном иммуноанализаторе HISCL-800. Уровень значения WFA+-M2BP определяли до назначения противовирусной терапии, через 3 месяца на фоне лечения и через 12 месяцев. Степень фиброза печени оценивалась до назначения противовирусной терапии с использованием

аппарата FibroScan (Франция). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием U-критерия Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведен сравнительный анализ динамики уровня WFA+-M2BP при ХГВ и циррозе печени HBV-этиологии. Сывороточный уровень WFA+-M2BP определяли до назначения противовирусной терапии, в динамике лечения через 3 месяца и через 12 месяцев. Определение уровня WFA+-M2BP до назначения противовирусной терапии показало достоверно высокую степень среднего значения данного биомаркера у пациентов с циррозом печени HBV-этиологии ($p < 0,01$), по сравнению с пациентами ХВС. Как у пациентов с ХГВ, так и у пациентов с циррозом печени HBV-этиологии отмечалось снижение уровня данного биомаркера фиброза печени в динамике противовирусной терапии.

Результаты сравнительного анализа уровня WFA+-M2BP в зависимости от степени фиброза печени до назначения противовирусной терапии показали, что с прогрессированием степени фиброза печени отмечается нарастание уровня WFA+-M2BP, а в динамике лечения наблюдалось снижение уровня данного биомаркера. Среднее значение WFA+-M2BP при степени фиброза печени F3 ($p < 0,01$) и F4 ($p < 0,01$) было достоверно выше, чем при степени фиброза F0. У 30 здоровых лиц (контрольная группа) среднее значение WFA+-M2BP составило COI 0,67 (0,51-0,91), данные непрямо́й эластометрии печени у всех лиц данной группы показали степень фиброза печени F0. Показатель данного биомаркера достоверно различался между здоровыми лицами и пациентами с ХГВ COI 1,30 (0,58-4,24) ($p < 0,01$) и циррозом печени HBV-этиологии COI 8,83 (4,61-16,51) ($p < 0,01$). Снижение уровня WFA+-M2BP до показателей нормы отмечалось только у пациентов с ХГВ со степенью фиброза печени F0 и F1. При степени фиброза F0 (8 пациентов) уровень WFA+-M2BP COI выше нормы был у 3 пациентов до назначения противовирусной терапии и среднее значение данного биомаркера составило COI 1,44. Снижение уровня данного биомаркера до показателей нормы после 3 месяца лечения противовирусными препаратами отмечалось в одном (33,3%) случае, а через 12 месяцев лечения во всех трех (100%) случаях (COI 1,33 и 0,90 соответственно). При степени фиброза печени F1 (17 пациентов) у 12 пациентов средний уровень WFA+-M2BP был выше показателей нормы и составил COI 1,54. Уровень данного биомаркера снизился до показателей нормы через 3 месяца лечения в 8 (66,7%) случаях и 12 месяцев противовирусной терапии у 7 (58,3%) пациентов и среднее значение COI составило 0,89 и 0,82 соответственно. Несмотря на снижение уровня данного маркера в динамике лечения противовирусными препаратами, у пациентов со степенью фиброза печени F3 и F4 уровень WFA+-M2BP оставался высоким, что требует более длительного мониторинга, так как отмечается выраженное изменение архитектоники печени.

На сегодняшний день широко проводятся исследования по изучению диагностической и прогностической значимости WFA+-M2BP при фиброзах печени HBV- и HCV-этиологии. В работе Zou X. с соавторами уровень WFA+-M2BP в сыворотке крови значительно повышался при прогрессировании фиброза печени HBV-этиологии, и

авторы считают, что WFA+-M2BP является точным сывороточным индикатором для оценки ранних стадий фиброза печени и может использоваться для контроля регресса фиброза при лечении хронического гепатита В [7]. В клинической практике WFA+-M2BP также применяется для оценки риска развития ГЦК [12, 13]. Показано, связь высокого уровня WFA+-M2BP в сыворотке крови не только с прогрессированием степени фиброза печени, но также с гепатокарциногенезом [14]. Изучение значимости M2BPGi в качестве биомаркера ГЦК у пациентов с хронической HBV- и HCV-инфекцией показало, что данный биомаркер был более эффективным, чем AFP, в прогнозировании ГЦК. Средний показатель M2BPGi был значительно выше среди пациентов с циррозом печени и ГЦК. M2BPGi имел ограниченную прогностическую ценность у пациентов с HCV-инфекцией, вероятно, из-за высокого бремени цирроза печени в этой когорте. M2BPGi был независимым предиктором ГЦК среди пациентов с HBV-инфекцией, чем среди пациентов с HCV-инфекцией [15]. В исследовании Nagata H. и соавторов оценена значимость определения сывороточного маркера M2BPGi в качестве предиктора фиброза печени и развития ГЦК у пациентов с ХГС. Уровни M2BPGi до лечения значительно коррелировали с фиброзом печени как у пациентов с устойчивым вирусологическим ответом, так и без устойчивого вирусологического ответа. После лечения уровень данного биомаркера снижался независимо от степени фиброза печени у пациентов с устойчивым вирусологическим ответом. У пациентов, получавших пегилированный интерферон, уровень M2BPGi положительно коррелировал с фиброзом печени и развитием ГЦК. Авторы данного исследования считают, что мониторинг уровня M2BPGi в сыворотке крови может быть полезным инструментом скрининга для оценки риска ГЦК [16].

Результаты наших исследований согласуются с данными исследований вышеперечисленных авторов, показывая повышение уровня WFA+-M2BP с нарастанием степени фиброза печени и снижение уровня данного биомаркера в динамике лечения противовирусными препаратами.

Заключение

При ХГВ с прогрессированием степени фиброза печени отмечается нарастание уровня WFA+-M2BP, а в динамике противовирусной терапии снижение уровня данного биомаркера. Определение уровня WFA+-M2BP позволит своевременно выявить ранние стадии фиброза печени, и данный биомаркер может применяться в качестве альтернативы биопсии печени и непрямо́й эластометрии, а также может быть полезным неинвазивным биомаркером для мониторинга фиброза печени у пациентов получающих противовирусную терапию.

Информация о финансировании

Работа проводилась в рамках Меморандума между НИИ Вирусологии МЗ РУз и Исследовательским центром гепатитов и иммунологии (Япония).

Financial support

The work was carried out under the Memorandum between the Research Institute of Virology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan and the Research Center for Hepatitis and Immunology (Japan).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is not conflict of interests.

Список литературы/Iqtiboslar/References

1. WHO. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
2. WHO Global hepatitis report, 2017.
3. Atsushi Kuno, Yuzuru Ikehara, Yasuhito Tanaka, Kiyoaki Ito, Atsushi Matsuda, Satoru Sekiya, et al. A serum “sweet-doughnut” protein facilitates fibrosis evaluation and therapy assessment in patients with viral hepatitis. *Scientific Reports*. 2013 Volume 3, Article number: 1065.
4. Ura K, Furusyo N, Ogawa E, Hayashi T, Mukae H, Shimizu M, et al. Serum WFA(+) -M2BP is a non-invasive liver fibrosis marker that can predict the efficacy of direct-acting anti-viral-based triple therapy for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jan;43(1):114-124. DOI: 10.1111/apt.13431.
5. Koji Fujita, Noriyuki Kuroda, Asahiro Morishita, Kyoko Oura, Tomoko Tadokoro, Takako Nomura, et al. Fibrosis staging using direct serum biomarkers is influenced by hepatitis activity grading in hepatitis C virus infection. *J. Clin. Med*. 2018 Sep;7(9):267. DOI: 10.3390/jcm7090267.
6. Ching-I Huang, Chung-Feng Huang, Ming-Lun Yeh, Yi-Hung Lin, Po-Cheng Liang, Meng-Hsuan Hseih, et al. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein expression predicts disease severity in chronic hepatitis C patients. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2017 Aug;33(8):394-399.
7. Zou X, Zhu M, Yu DM, Li W, Zhang DH, Lu FJ, et al. Serum WFA+ -M2BP levels for evaluation of early stages of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Liver Int*. 2017 Jan;37(1):35-44. DOI: 10.1111/liv.13188.
8. Ishida H, Suetsugu A, Nakamura M, Tauchi R, Nakayama J, Katano Y, et al. Change in Serum Levels of New Hepatic Fibrosis Marker "Mac-2 Binding Protein Glycosylation isomer (M2BPGi)" in Patients with Chronic Hepatitis C during the Treatment of Pegylated Interferon and Ribavirin. *Rinsho Byori*. 2015 Aug;63(8):901-906.
9. Ming-Yu Zhu, Pei-Zhan Chen, Jing Li, De-Min Yu, Dao Huang, Xue-Juan Zhu, et al. Serum M2BPGi level is a novel predictive biomarker for the responses to pegylated interferon- α treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *J. Med. Virol*. 2018 Apr;90(4):721–729. DOI:10.1002/jmv.25010.
10. Lung-Yi Mak, Danny Ka-Ho Wong, Ka-Shing Cheung, Wai-Kay Seto, Ching-Lung Lai and Man-Fung Yuen. Role of serum M2BPGi levels on diagnosing significant liver fibrosis and cirrhosis in treated patients with chronic hepatitis B virus infection. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2018 Jun;9(6):163. DOI: 10.1038/s41424-018-0020-9.
11. EASL: Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2014 Feb;60(2):392–420. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.11.003.
12. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A, Korenaga M, et al. Serum WFA+ -M2BP levels as a prognostic factor in patients with early hepatocellular carcinoma undergoing curative resection. *Liver Int*. 2015;36: 293–301.
13. Kazumi Yamasaki, Masakuni Tateyama, Seigo Abiru, Atsumasa Komori, Shinya Nagaoka, et al. Elevated Serum Levels of Wisteria Floribunda Agglutinin-Positive Human Mac-2 Binding Protein Predict the Development of Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis C Patients. *Hepatology*. 2014 Nov;60(5):1563-70. doi: 10.1002/hep.27305. Epub 2014 Oct 2.
14. Inoue T, Tsuzuki Y, Iio E, Shinkai N, Matsunami K, Fujiwara K, et al. Clinical Evaluation of Hepatocarcinogenesis and Outcome Using a Novel Glycobiomarker Wisteria floribunda Agglutinin-Positive Mac-2 Binding Protein (WFA+-M2BP) in Chronic Hepatitis C with Advanced Fibrosis. *Jpn. J. Infect. Dis*. 2018 May;24;71(3):177-183. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2017.459.
15. Tomi Jun, Yao-Chun Hsu, Shintaro Ogawa, Yen-Tsung Huang, Ming-Lun Yeh, Cheng-Hao Tseng, et al. Mac-2 Binding Protein Glycosylation Isomer as a Hepatocellular Carcinoma Marker in Patients With Chronic Hepatitis B or C Infection. *Hepatology*. 2014;60(5):1563–70.
16. Nagata H, Nakagawa M, Nishimura-Sakurai Y, Asano Y, Tsunoda T, Miyoshi M, et al. Serial measurement of Wisteria floribunda agglutinin positive Mac-2-binding protein is useful for predicting liver fibrosis and the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients treated with IFN-based and IFN-free therapy. *Hepatol Int*. 2016 Nov;10(6):956-964. Epub 2016 Jul 19.