

НОВЫЕ СТАНДАРТЫ НЕИНВАЗИВНОЙ ОЦЕНКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

ПОЛЕТАЕВА ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА,
Кандидат биологических наук
Специалист по продукции отдела поддержки продукции
Департамент маркетинга и продвижения продукта

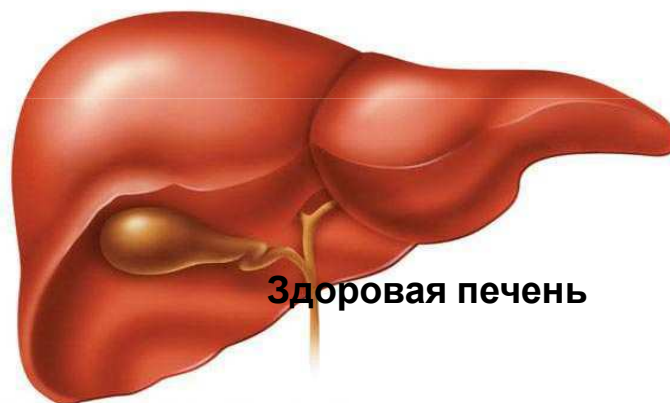
Москва, 06 сентября 2012

Функции здоровой печени

Гомеостатическая

Метаболическая

Секреторная



Депонирующая

Выделительная

Защитная

ФАКТОРЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИЙ ПЕЧЕНИ

ВИРУСНЫЕ
ГЕПАТИТЫ

НАРУШЕНИЯ
ОБМЕНА
ВЕЩЕСТВ

ЗЛОУПОТРЕБ-
ЛЕНИЕ
АЛКОГОЛЕМ

ЛЕКАРСТВА

Стадии поражения печени

Здоровая печень



Поражение
гепатоцитов//воспа-
ление печени



Фиброз печени



Рак печени



Стадии развития заболеваний печени



Механизм развития фиброза печени

ЧТО ПРОИСХОДИТ НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИЙ ГЕПАТОЦИТОВ/ПОВРЕЖДЕНИЕ

АКТИВАЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

ПОВЫШЕНИЕ СИНТЕЗА ЦИТОКИНОВ, ФАКТОРОВ РОСТА И ДР. СОЕДИНЕНИЙ

АКТИВАЦИЯ СТЕЛЛАТНЫХ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ (ЗВЕЗДАТЫХ)

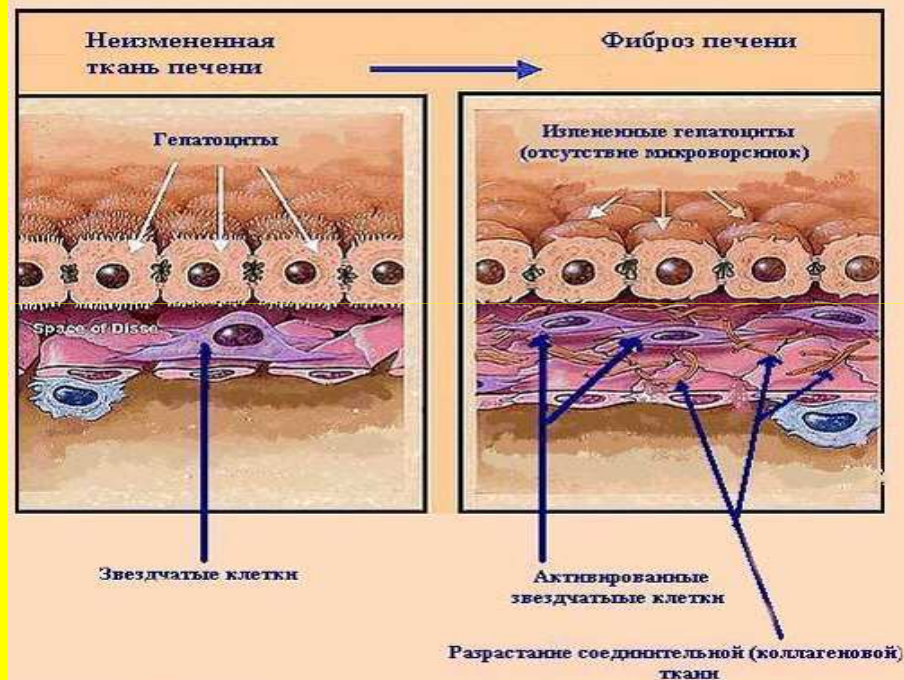
Нарушение процессов фиброгенеза и фибролиза

Стимуляция синтеза белков клеточного матрикса

Накопление белков клеточного матрикса

Разрастание соединительной ткани

Механизм возникновения фиброза печени



Диагностические методы оценки развития фиброза печени

ИНВАЗИВНЫЕ



- БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ, ГИСТОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

НЕ ИНВАЗИВНЫЕ



- ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ
- СЫВОРОТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ
- АЛГОРИТМЫ РАСЧЕТА

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ



- FIBROSCAN: ЭЛАСТОГРАФИЯ,
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЖЕСТКОСТИ/МЯГКОСТИ
ТКАНЕЙ

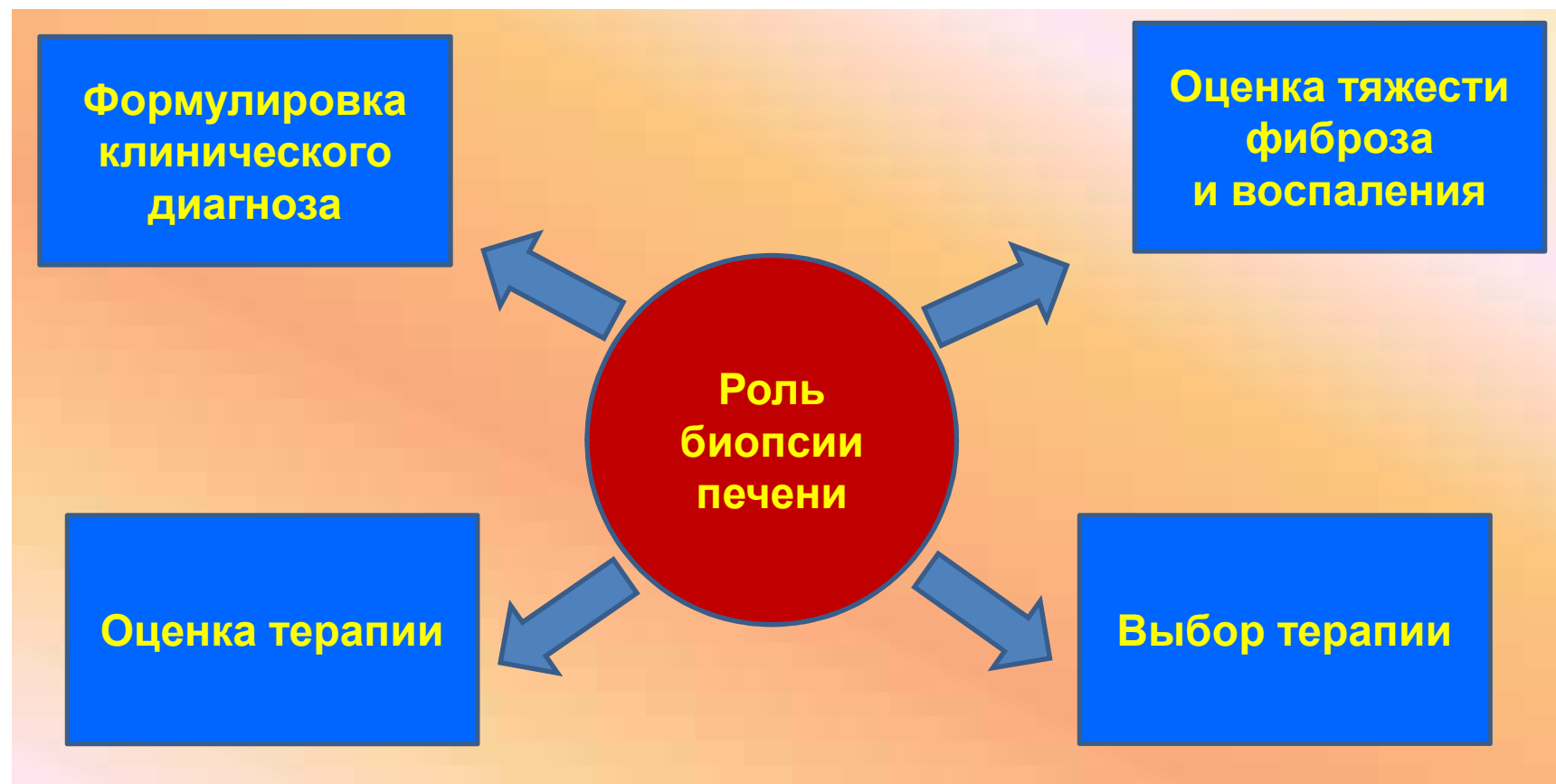
- VIRTUAL TOUCH

КТ/МРТ



- ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННОЕ МРТ,
МР-ЭЛАСТОГРАФИЯ,
МР-СПЕКТРОСКОПИЯ

ВОЗМОЖНОСТИ БИОПСИИ



В лучшем случае биопсия дает верные результаты в 70%-80 случаев

СИСТЕМЫ ОЦЕНКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

ОСНОВНЫЕ СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЕ СИСТЕМЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

METAVIR
Система баллов

Кнодель
Индекс
гистологической
активности (ИГА)

ISHAK
Модифицированный
индекс
гистологической
активности
по Ицхаку

Классификация степеней тяжести фиброза по системе METAVIR

З
Н
А
Ч
И
М
Ы
Й
Ф
И
Б
Р
О
З

F1
Фиброз
без образования септ

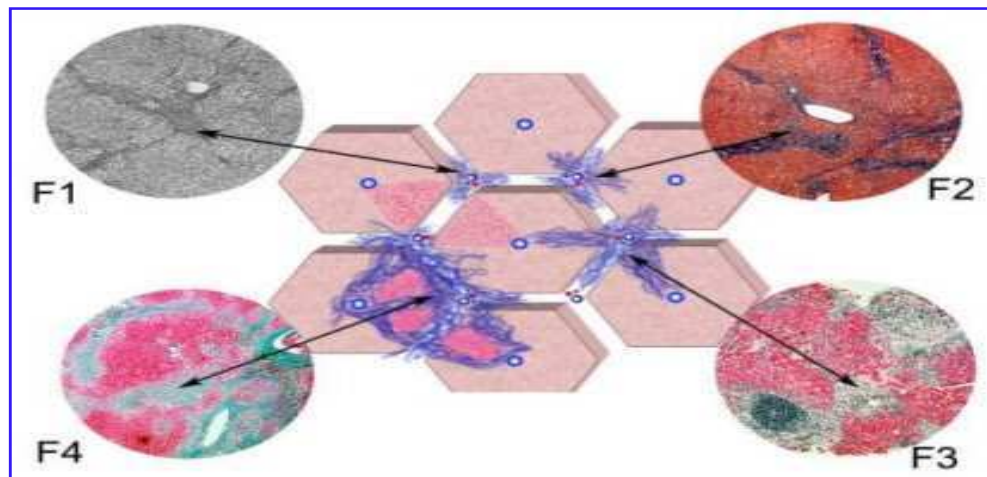
F2
Фиброз
с образованием единичных септ

F3
Фиброз
с образованием
значительного количества септ без цирроза

F4
Фиброз
с множественными септами

цирроз

Стадии фиброза печени.



ФАКТОРЫ, ОГРАНИЧИВАЮЩИЕ ШИРОКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ

Отсутствие
нормативных
документов,
регламентирующих
метод

Различная
интерпретация
одного результата
разными
исследователями

Инвазивный характер
процедуры
и потенциальный риск
развития осложнений

Нехватка
специалистов
высокой
квалификации

**БИОПСИЯ
ПЕЧЕНИ**

Сопутствующие риски
Кровотечение : $\geq 1\%$
Смертность: 0,001 – 1 %

Ошибка взятия
образца
(до 25 – 35 %)

Малый размер
образца
(1/ 25,000 -1/ 50,000
печени)

Частые отказы
пациентов от биопсии
из-за страха перед ее
проведением

АКТУАЛЬНОСТЬ РАЗРАБОТКИ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА

БЕЗОПАСНОСТЬ
И БЕЗБОЛЕЗНЕННОСТЬ
ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

ТОЧНОСТЬ
И ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ
РЕЗУЛЬТАТОВ

ПРОСТОТА
В ВЫПОЛНЕНИИ



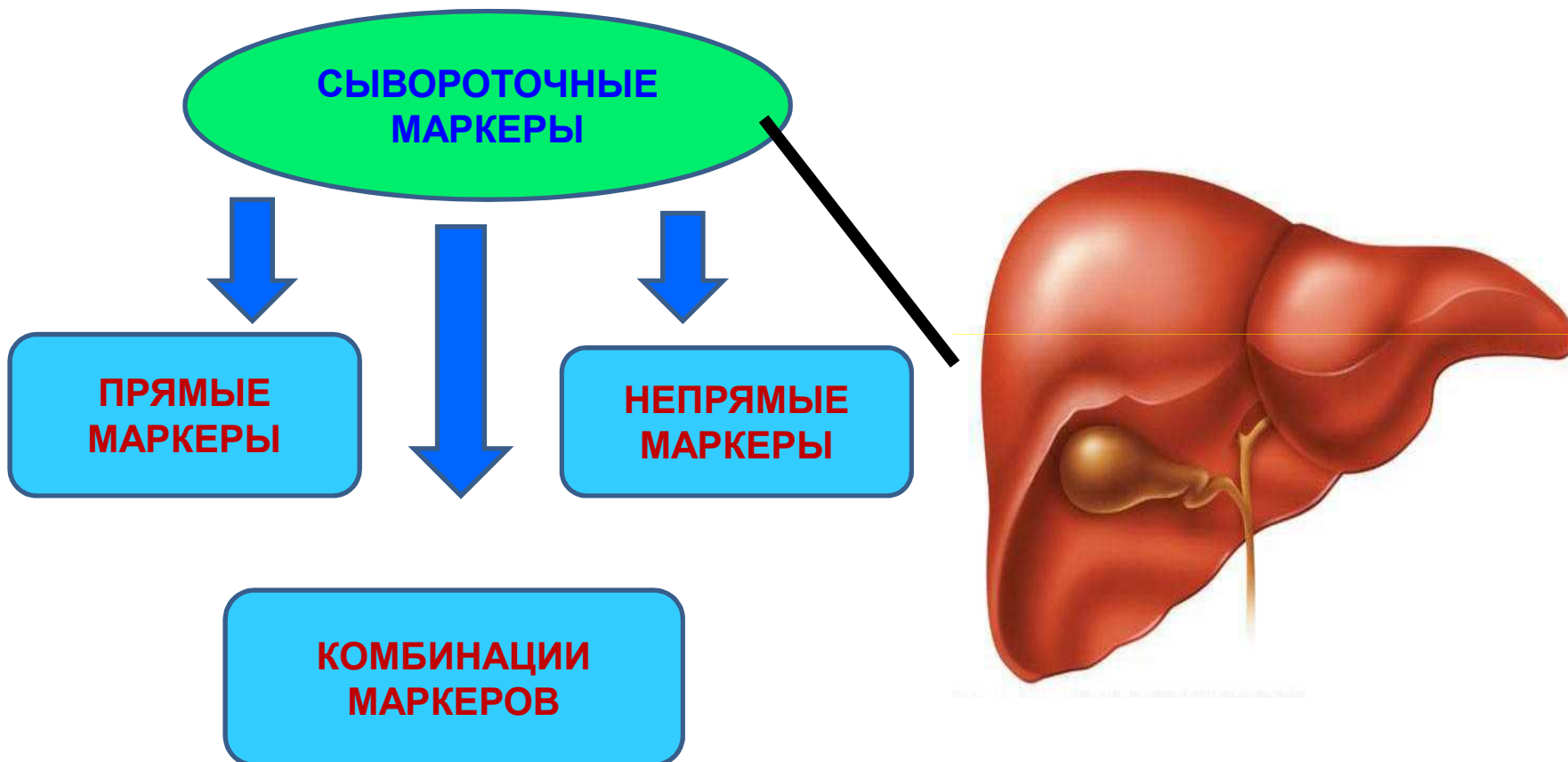
ВОЗМОЖНОСТЬ
ВЫПОЛНЕНИЯ
В УСЛОВИЯХ
АМБУЛАТОРИИ

ИНФОРМАТИВНОСТЬ
НА ЛЮБОЙ СТАДИИ
ФИБРОЗА

УДОБСТВО
ПРИМЕНЕНИЯ
В КАЧЕСТВЕ
СКРИНИНГ/ТЕСТА
ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ
ИЗ ГРУПП РИСКА

ДЕШЕВИЗНА ТЕСТА

Биомаркеры диагностики фиброза



БИОМАРКЕРЫ ФИБРОЗА

ПРЯМЫЕ МАРКЕРЫ



Параметры, отражающие
уровень обмена веществ
во внеклеточном матриксе
печени
(фиброгенез)
и фибролиз

- гиалуроновая кислота
- N-концевая последовательность проколлагена III
- проколлаген IV типа
- матричные металлопротеиназы (MMPs)
- тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMPs)

НЕПРЯМЫЕ МАРКЕРЫ



Параметры, отражающие
нарушение функций печени

- тромбоциты
- АсАТ
- МНО
- ГГТП
- билирубин
- альбумин
- холестерин

ТЕСТЫ НА ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ

НЕПРЯМЫЕ

- **FIBROINDEX:** АСТ, гамма-глобулин, тромбоциты
- **FIBROTEST:** А2М, гаптоглобин, АпоА 1, ГГТ, билирубин
- **АСТITEST:** А2М, гаптоглобин, Апо А1, АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин
- **FIBROMAXTEST:** А2М, гаптоглобин, Апо А1, АЛТ, АСТ, ГГТ, триглицериды, билирубин, холестерин, глюкоза

ПРЯМЫЕ

- **MP3:** PIIIN и MMP-1
- **Larrousse M. et al., 2007:** ГК, TIMP-1
- **ELF test:** ГК, PIIINP и TIMP-1

КОМПЛЕКСНЫЕ ФИБРОЗНЫЕ ПАНЕЛИ

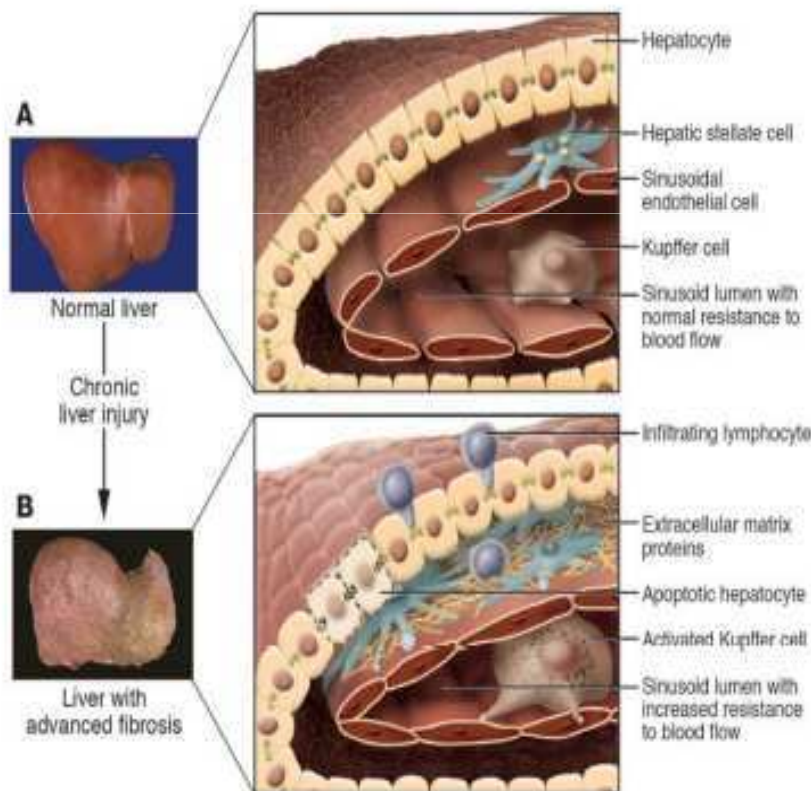
- **Fontana R.J. et al., 2008:** ГК, TIMP-1, тромбоциты
- **SHASTA:** ГК, АСТ, альбумин
- **FIBROSpect II:** А2М, ГК, TIMP-1
- **Hepascore:** А2М, ГК, ГГТ, билирубин
- **Fibrometer:** А2М, ГК, ферритин, АСТ, мочевины, тромбоциты, протромбиновое время

ХАРАКТЕРИСТИКА СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ

<p>СЛАБЫЕ Вариабельны и не отражают стадии развития фиброза</p>	<p>ЗНАЧИМЫЕ Эти параметры отражают развитие фиброза и изменения, происходящие на всех стадиях заболевания</p>		<p>СЛАБЫЕ Эти параметры имеют по существу отрицательное прогностическое значение (финальная стадия)</p>	
<p>НЕПРЯМЫЕ МАРКЕРЫ</p>	<p>ПРЯМЫЕ МАРКЕРЫ</p>	<p>ПРЯМЫЕ МАРКЕРЫ</p>	<p>НЕПРЯМЫЕ МАРКЕРЫ</p>	<p>НЕПРЯМЫЕ МАРКЕРЫ</p>
<p>ALT AST UGT</p>	<p>HA Collagen IV MMP2 alpha2-MG YLK 40</p>	<p>PIII NP MMP1 TIMP1</p>	<p>CHOLESTEROL HAPTOGLOBIN APO-A1 BILIRUBIN ALBUMIN</p>	<p>ПОДСЧЕТ ТРОМБОЦИТОВ</p>
<p>Гепатоцеллюлярное и билиарное поражение</p>	<p>Воспаление и деградация клеточного матрикса</p>	<p>Фиброгенез</p>	<p>Нарушение функций клеток печени</p>	<p>Осложнения портальной гипертензии</p>
<p>F0</p>	<p>F1</p>	<p>F2</p>	<p>F3</p>	<p>F4</p>

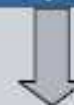
Сывороточные маркеры теста **ELF**

ELF: Enhanced Liver Fibrosis Serum Markers



Friedman and Arthur, *Science & Medicine*, 2002

Изменения в структуре печени ассоциированы
с развитым фиброзом печени



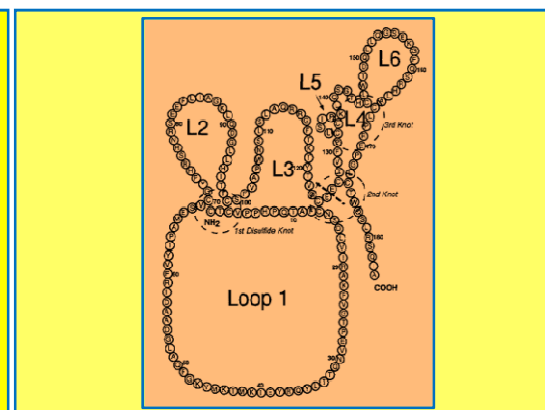
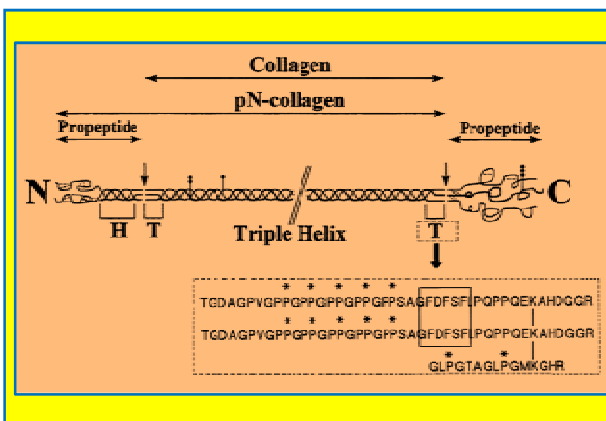
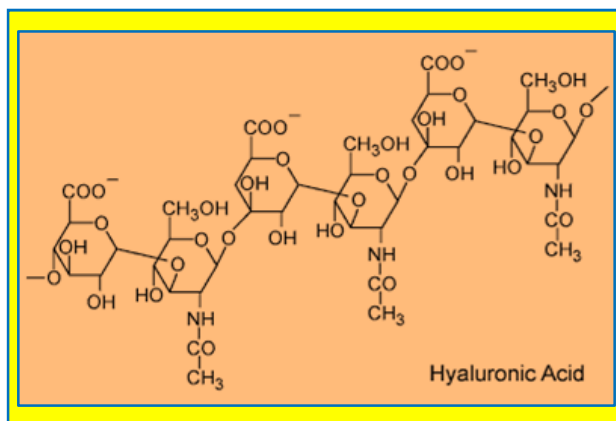
Алгоритм ELF score объединяет:

- ✓ Гиалуроновую кислоту (HA)
- ✓ Аминотерминальный пептид проколлагена III (PIIINP)
- ✓ Тканевой ингибитор металлопротеиназы (TIMP-1)



**Индекс поражения печени
(для стратификации риска)**

КОМПОНЕНТЫ ELF™ ТЕСТА



Гиалуроновая кислота
(НА)

Аминотерминальный
пептид
Проколлагена III
(PIINP)

Тканевой ингибитор
металлопротеиназы 1
(TIMP-1)

ПОЛНОСТЬЮ АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ ИММУНОАНАЛИЗ
3 исследования из одной пробирки!

Характеристики ELF™ ТЕСТА

SIEMENS

ADVIA Centaur® ELF Test Assay

Свойство	HA	PIINP	TIMP1
Определение	HA Binding Protein	2 Monoclonal Antibodies	2 Monoclonal Antibodies
Фасовка (тестов)	50	50	50
Выполнение	2 ступенчатый	1 ступенчатый	1 ступенчатый
Образец	Сыворотка	Сыворотка	Сыворотка
Объем образца (мкл)	20	20	25
TAT (мин)	58	18	18
OBS (дней)	60 (XP/CP)	60 (XP/CP)	60 (XP/CP)
Интервал кал. (дней)	14 (XP/CP)	28 (XP/CP)	28 (XP/CP)
Дилуэнт образцов	Multidil13 (NEW)	Multidil13 (NEW)	Multidil10
ELF калибраторы	Мультикомпонентный (лиофилизированный - HA, PIINP, TIMP1)		
ELF контроли	Мультикомпонентный (лиофилизированный - HA, PIINP, TIMP1) Низкий, средний, высокий ELF Score		

Расчет ELF Score на анализаторах ADVIA Centaur XP

SIEMENS

HA 1.6-1000 ng/mL

PIIINP 0.5-150 ng/mL

TIMP-1 3.5-1300 ng/mL

ELF Test Score безразмерная

ELF Test Range Centaur/Centaur XP

2.65-14.74*

ELF Test Range Centaur CP

2.87-14.82*



$$\text{ELF Score} = 2.278 + 0.851 \ln(C_{\text{HA}}) + 0.751 \ln(C_{\text{PIIINP}}) + 0.394 \ln(C_{\text{TIMP-1}})$$



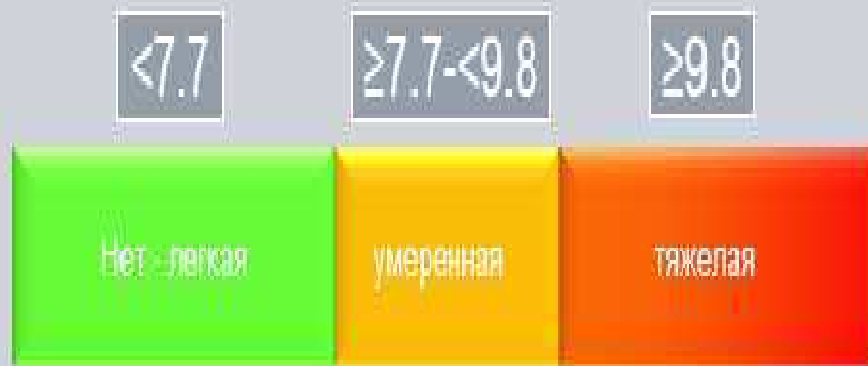
$$\text{ELF Score} = 2.494 + 0.846 \ln(C_{\text{HA}}) + 0.735 \ln(C_{\text{PIIINP}}) + 0.391 \ln(C_{\text{TIMP-1}})$$

Концентрация (C) для каждого теста в нг/мл

ELF тест дает возможность врачам быстро, надежно, качественно оценить выраженность фиброза печени, с получением результата менее чем через час

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ФИБРОЗА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АЛГОРИТМА ELF TEST

ELF Scoring System;



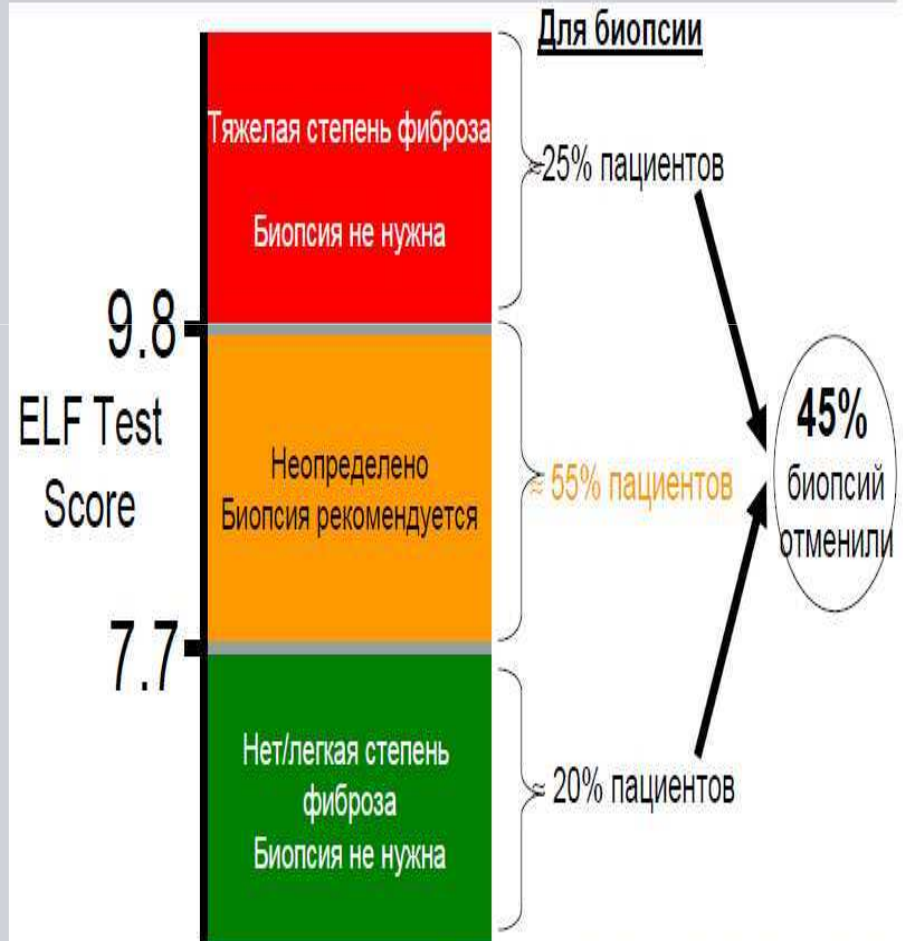
Биопсия и стадии фиброза



F: METAVIR S: ISHAK'є K: KLEINER

Использование Cut-offs для пациентов «кандидатов на биопсию»

SIEMENS



Автоматические анализаторы для иммуноанализа (Siemens)

ADVIA CENTA VR XP



IMMULITE 2000



ADVIA CENTA VR CP



IMMULITE 1000



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!