

ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ МЕТОДОМ НЕИНВАЗИВНОЙ ЭЛАСТОМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Аннотация. Проанализировано 164 больных с различными заболеваниями гепатобилиарной системы, в том числе 105 больных хроническим гепатитом С (ХГС), которым помимо обычных методов исследования (биохимический анализ крови, серологическое определение маркеров вирусного гепатита В и вирусного гепатита С, количественное определение дезоксирибонуклеиновой кислоты вируса гепатита В и рибонуклеиновой кислоты вируса гепатита С методом полимеразной цепной реакции), определяли фиброз печени методом непрямой эластометрии на аппарате «Фиброскан» с оценкой степени фиброза по шкале METAVIR. Показано, что почти у 60 % больных с заболеваниями гепатобилиарной системы определяется фиброз печени, среди больных со стадией фиброза F₃₋₄ преобладают пациенты с ХГС. Выявлена прямая корреляция степени фиброза печени по данным эластометрии с длительностью ХГС, активностью ферментов и вирусной нагрузкой.

Ключевые слова: биопсия печени, непрямая эластометрия печени, хронический гепатит С – ХГС, вирус гепатита С – HCV, шкала оценки степени фиброза METAVIR.

Abstract. 164 patients with various diseases hepatobiliaris systems, including 105 sick of a chronic hepatitis C which besides usual methods of research (the biochemical analysis of blood, definition of markers HBV and HCV, quantitative definition of DNA HBV and RNA HCV method PCR), defined fibrosis a liver a method indirect elastometryae on device "Fibroskan" with a degree estimation fibrosis on scale METAVIR are analysed. It is shown that almost at 60 % of patients with diseases hepatobiliaris systems it is defined fibrosis a liver, among patients with a stage fibrosis F₃₋₄ patients with CHC prevail. Direct correlation of degree fibrosis a liver by data elastometryae with duration CHC, activity of enzymes and virus loading is revealed.

Keywords: Biopsya a liver, indirect elastometryae a liver, a chronic hepatitis C – CHC, a virus of a hepatitis C – HCV, a scale of an estimation of degree fibrosis METAVIR.

Введение

Известно, что во многих странах мира, в том числе в России, отмечается высокий уровень заболеваемости хроническими вирусными гепатитами В и С [1–3]. В группе социально-значимых заболеваний хронические вирусные гепатиты определяют одну из ведущих проблем, связанных с профилактикой инвалидности и смертности пациентов и с внедрением современных методов диагностики, терапии и реабилитации пациентов. Ранняя диагностика цирроза печени и оценка степени выраженности фиброза печени при хронических гепатитах остается актуальной задачей современного здравоохранения. Вместе с тем проведение биопсии печени, которая считается «золотым стандартом» определения характера патологического процесса в печени, часто оказывается невозможно по тяжести основного или сопутствующих заболеваний и иногда

сопровождается развитием серьезных осложнений. В связи с этими сложностями возникла неотложная потребность в разработке неинвазивных способов диагностики фиброза и цирроза печени [4]. В то же время данные, касающиеся изучения роли непрямой эластометрии, представлены единичными работами [5]. Чрезвычайно важно также обоснование подходов к проведению антифибротической терапии при хронических вирусных гепатитах на основе неинвазивного мониторинга процесса фиброзирование печени по показателям эластометрии. Не менее актуальна возможность индивидуального контроля за эффективностью терапии с учетом показателей неинвазивной эластометрии (как альтернативы пункционной биопсии печени в динамике).

Цель исследования: выделить факторы, влияющие на структуру госпитализированной заболеваемости и оценить выраженность фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С методом неинвазивной эластометрии.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 164 пациента в возрасте 12–57 лет, поступавшие в стационар на протяжении шести месяцев по поводу заболеваний гепатобилиарной системы. Мужчины составили 62 % (102 пациента), женщины – 38 % (62 пациента); работающих было 90 человек (55 %), не работали 74 пациента (45 %). По возрасту пациенты до 20 лет составили 5 % (семь человек), 21–30 лет – 56 человек (34 %), 31–40 лет – 30 % (49 человек), 41–50 лет – 15 % (25 человек), старше 51 года – 16 % (27 человек) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных по возрасту

Возраст	Абс.	%
1. До 20 лет	7	5
2. 21–30 лет	56	34
3. 31–40 лет	49	30
4. 41–50 лет	25	15
5. Старше 51 года	27	16
Всего	164	100

Этиологию гепатитов подтверждали методом ИФА (иммуноферментного анализа), а также количественным определением ДНК HBV или РНК HCV с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на амплификаторе «Icycler» с оптическим модулем IQ5 (предел количественного определения – 5 МЕ/мл при ДНК HBV и 15 МЕ/мл при РНК HCV). Фиброз печени диагностировали методом непряой (неинвазивной) эластометрии на аппарате «Фиброскан» с определением степени фиброза по шкале METAVIR. Принимали во внимание значение IQR (показатель успешных измерений), который в норме соответствует не более 1/3 числового результата эластометрии и процент достоверно выполненных на аппарате исследований.

Хронический гепатит С (ХГС) диагностирован у 105 пациентов, хронический гепатит В (ХГВ) – у 20 пациентов, хронический гепатит В+С (ХГ В+С) – у трех пациентов, острый гепатит В (ОГВ) верифицирован у шести пациентов, острый гепатит С (ОГС) – у трех пациентов, дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП) – у двух, аутоиммунный гепатит обнаружен у од-

ного пациента, синдром Жильбера – у двух, острый гепатит А (ОГА) – у двух больных, хронический токсический гепатит – у одного пациента, цирроз печени (клинически) – у трех больных, лептоспироз диагностирован у одного пациента, механическая желтуха – у одного, и у 14 больных не верифицирована этиология гепатита (табл. 2).

Таблица 2
Этиологическая структура заболеваний гепатобилиарной системы

Этиология гепатита	Абс.	%
1. ОГА	2	1,22
2. ОГВ	6	3,7
3. ОГС	3	1,8
4. ХГВ	20	12,2
5. ХГС	105	64
6. ХГ В+С	3	1,8
7. ДЖВП	2	1,22
8. Аутоиммунный гепатит	1	0,61
9. Синдром Жильбера	2	1,22
10. Цирроз печени неясной этиологии	3	1,8
11. Лептоспироз	1	0,61
12. Механическая желтуха	1	0,61
13. Хронический токсический гепатит	1	0,61
14. Хронический гепатит неустановленной этиологии	14	8,6
Всего	164	100

Непрямая эластометрия на аппарате «Фиброскан» проведена 149 пациентам с хроническими поражениями печени; 15 больных с острыми гепатитами, ДЖВП и механической желтухой (переведены в хирургическое отделение) из исследования исключены. Продолжительность заболевания на момент исследования у пациентов с ХГС колебалась в пределах 3–7 лет.

Результаты исследования

Обнаружили стадии фиброза по шкале METAVIR, соответствующие F₀ у 61 пациента (41 %), F₁ – у 28 больных (19 %), F₂ – у 19 человек (13 %), F₃ – у 15 пациентов (10 %), F₄ – у 26 пациентов (17 %) (табл. 3).

Таблица 3
Показатели непрямой эластометрии
у пациентов с хроническими заболеваниями печени

Стадии фиброза по METAVIR	Абс.	%
F ₀	61	41
F ₁	28	19
F ₂	19	13
F ₃	15	10
F ₄	26	17
Всего	149	100

Оказалось, что в структуре больных с F₃ и F₄ стадиями фиброза по шкале METAVIR преобладают больные с ХГС (53,7 %): при F₃ – 10 из 15 пациентов и при F₄ – 12 из 26.

У 67 больных с ХГС проведено изучение степени фиброза печени в зависимости от величины вирусной нагрузки, продолжительности заболевания, ферментативной активности.

Стадия фиброза F_0 по METAVIR обнаружена у 28 пациентов с ХГС, в том числе у 16 мужчин (56 %) и 12 женщин (44 %). Длительность заболевания ХГС составила $3,82 \pm 0,72$ года, вирусная нагрузка – $10^{4,55 \pm 0,35}$, минимальная степень ферментативной активности по алатаминотрансферазе (АЛТ), аспаркаминотрансферазе (АСТ) выявлена у всех пациентов этой группы (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительная характеристика хронического гепатита С
в зависимости от степени фиброза печени

Степень фиброза по шкале METAVIR	Количество больных	Вирусная нагрузка, МЕ/мл	Длительность ХГС, лет	Ферментативная активность по АЛТ и АСТ
F_0	28	$10^{4,55 \pm 0,35}$	$3,82 \pm 0,72$	Миним. – 28 (100 %)
F_1	19	$10^{4,05 \pm 1,94}$	$4,8 \pm 0,67$	Миним. – 16 (83 %); Низкая – 2 (11 %); Высокая – 1 (6 %)
F_2	7	$10^{5,45 \pm 0,48}$	$3,14 \pm 0,67$	Миним. – 5 (71 %); Умерен. – 1 (14,5 %); Высокая – 1 (14,5 %)
F_3	10	$10^{5,22 \pm 0,92}$	$5,22 \pm 1,44$	Миним. – 6 (60 %); Умерен. – 2 (20 %); Высокая – 2 (20 %)
F_4	3	$10^{6,2 \pm 0,4}$	$6,3 \pm 0,9$	Миним. – 2 (67 %); Высокая – 1 (33 %)
Всего	67 (100 %)			Миним. – 57 (85 %); Низкая – 2 (3 %); Умерен. – 3 (4 %); Высокая – 5 (8 %)
ρ_1	$p > 0,05$			
ρ_2	$p > 0,05$			
ρ_3	$p > 0,05$			
ρ_4	$p < 0,001$			
ρ_5	$p > 0,05$			
ρ_6	$p > 0,05$			
ρ_7	$p > 0,05$			

Примечание. ρ_1 – достоверность различий вирусной нагрузки между F_0 и F_1 степенями фиброза печени; ρ_2 – достоверность различий вирусной нагрузки между F_0 и F_2 степенями фиброза печени; ρ_3 – достоверность различий вирусной нагрузки между F_0 и F_3 степенями фиброза печени; ρ_4 – достоверность различий вирусной нагрузки между F_0 и F_4 степенями фиброза печени; ρ_5 – достоверность различий **высокой** ферментативной активности при F_1 и F_2 степенях фиброза печени; ρ_6 – достоверность различий **высокой** ферментативной активности при F_1 и F_3 степенях фиброза печени; ρ_7 – достоверность различий **высокой** ферментативной активности при F_1 и F_4 степенях фиброза печени.

Стадия фиброза F₁ по METAVIR диагностирована у 19 пациентов с ХГС, в том числе у 10 мужчин (53 %) и девяти женщин (47 %). Длительность заболевания ХГС составила $4,8 \pm 0,67$ года, вирусная нагрузка – $10^{4,05 \pm 1,94}$; минимальная степень ферментативной активности (по АЛТ, АСТ) обнаружена у 16 пациентов (83 %), низкая – у двух пациентов (11 %), высокая – у одного пациента (6 %).

Стадия фиброза F₂ по METAVIR выявлена у семи пациентов с ХГС, в том числе у пяти мужчин (71 %) и двух женщин (29 %). Длительность заболевания ХГС составила $3,14 \pm 0,67$ года. Вирусная нагрузка – $10^{5,45 \pm 0,48}$; минимальная степень ферментативной активности (по АЛТ, АСТ) обнаружена у пяти пациентов (71 %), умеренная – у одного пациента (14,5 %), высокая – у одного пациента (14,5 %).

Стадия фиброза F₃ по METAVIR обнаружена у 10 пациентов с ХГС, в том числе у восьми мужчин (80 %) и двух женщин (20 %). Длительность заболевания ХГС составила $5,22 \pm 1,44$ года. Вирусная нагрузка – $10^{5,22 \pm 0,92}$; минимальная степень ферментативной активности (по АЛТ, АСТ) обнаружена у шести пациентов (60 %), умеренная – у двух пациентов (20 %), высокая – у двух пациентов (20 %).

Стадия фиброза F₄ по METAVIR выявлена у тех пациентов (трое больных), у которых проведено полное клинико-лабораторное и вирусологическое обследование (два мужчины и одна женщина). Длительность заболевания ХГС составила $6,3 \pm 0,9$ года. Вирусная нагрузка – $10^{6,2 \pm 0,4}$, минимальная степень ферментативной активности (по АЛТ, АСТ) обнаружена у двух пациентов, высокая – у одного пациента (см. табл. 4).

Заключение

Таким образом, вышеизложенное свидетельствует о том, что среди госпитализированных больных с заболеваниями гепатобилиарной системы доминируют пациенты в возрасте 21–40 лет (79 %) с хроническими воспалительными заболеваниями печени (88,4 %), мужчины (62 %). В этиологической структуре заболеваний преобладает ХГС (64 %); в 8,6 % случаев этиология хронического гепатита не верифицируется. У 59 % больных с хроническим поражением гепатобилиарной системы определяется фиброз печени, в том числе у 27 % – в стадии F₃ – F₄. Среди больных со стадией фиброза F₃ и F₄ преобладают пациенты с ХГС (53,7 %). Выраженность степени фиброза печени у больных ХГС увеличивается с продолжительностью болезни (от $3,82 \pm 0,72$ лет при F₀ до $6,3 \pm 0,9$ лет при F₄). При увеличении степени фиброза печени у больных ХГС определяется высокая вирусная нагрузка (от $10^{4,55 \pm 0,35}$ при F₀ до $10^{6,2 \pm 0,4}$ при F₄; $p < 0,001$) и возрастает ферментативная активность (высокая – у 6 % пациентов с F₁, у 14,5 % – с F₂, 20 % – с F₃ и 33 % – с F₄; при $p > 0,05$).

Выводы

1. Этиология заболевания (хронический гепатит С), фиброз печени (59 % пациентов), трудоспособный возраст (21–40 лет), гендерные факторы (мужской пол) определяют структуру госпитализированной заболеваемости и клиническую характеристику больных гепатологических отделений инфекционного стационара.

2. Прогрессирование фиброза печени при хроническом гепатите С достоверно связано с продолжительностью болезни и уровнем вирусной нагрузки РНК-НСV.

Список литературы

1. **Учайкин, В. Ф.** Неинвазивный мониторинг фиброзирования печени и обоснование антифибротической терапии при хронических вирусных гепатитах у детей : методические рекомендации / В. Ф. Учайкин, Т. В. Чередниченко, В. В. Малиновская [и др.] ; ГОУ ВПО РГМУ Росздрава. – М., 2008. – 24 с.
2. **Исаков, В. А.** Как определять выраженность фиброза печени и зачем? / В. А. Исаков // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. – 2008. – Т. 1. – № 2. – С. 12–14.
3. О вирусных гепатитах А, В, С, D, E, G для врачей и пациентов. Вопросы клиники, диагностики, лечения. Диета при вирусных гепатитах. Медицинские статьи по вирусным гепатитам. – URL: <http://www.chat.ru/-bychenk/>
4. **Flisiak, R.** Effect of lamivudine treatment on plasma levels of transforming growth factor beta 1, tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and metalloproteinases-1 in patients with chronic hepatitis B. / R. Flisiak, H. Al-Kadasi, J. Jaroszewicz [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2004. – V. 10. – P. 2661–2665.
5. **Fraguelli, M.** Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease / M. Fraguelli, C. Rigamonti, G. Casazza [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – Gut 2007. – V. 56(7). – P. 968–973.

Краснова Людмила Ивановна

кандидат медицинских наук, ассистент
кафедры инфекционных болезней,
Пензенский институт
усовершенствования врачей

E-mail: lik72@list.ru

Krasnova Ludmila Ivanovna

Candidate of medical sciences, assistant,
sub-department of infectious diseases,
Penza Institute of advanced
medical studies

УДК 616.36-076-002-006.327

Краснова, Л. И.

Диагностика фиброза печени методом неинвазивной эластометрии у пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы / Л. И. Краснова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 3 (15). – С. 68–73.