

УДК 616.36-004-073

Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза при диффузных заболеваниях печени

И.Ю. Пирогова, С.А. Пышкин, Е.В. Ефремова, А.Н. Горфинкель,
С.Г. Погорелова, Н.В. Абрамовская

(Городской центр хирургии печени и поджелудочной железы, городская клиническая больница № 8, Челябинск)

Diagnostic options of non-invasive assessment of fibrosis at diffuse liver diseases

I.Yu. Pirogova, S.A. Pyshkin, Ye.V. Yefremova, A.N. Gorfinkel,
S.G. Pogorelov, N.V. Abramovskaya

Цель исследования. Изучить возможности применения неинвазивных методов оценки фиброза печени при скрининговом обследовании больных диффузными заболеваниями печени.

Материал и методы. Обследовано 188 HCV RNA-позитивных больных и 61 HBV DNA-позитивный. Стадия заболевания у всех пациентов подтверждалась морфологическим исследованием с определением *индекса гистологической активности* (ИГА) и *стадии фиброза* (F). Эти данные сопоставлялись с данными неинвазивной оценки фиброза печени – результатами биохимических тестов (коэффициенты де Ритиса, APRI), ультразвуковых исследований с доплерографией, видеоденситометрией, *эластометрией* (ЭМ) с помощью аппарата FibroScan («EchoSens», Франция).

Результаты. Выявлены достоверные различия в показателях эластичности ткани печени в зависимости от стадии фиброза (F0, F1, F2, F3, F4) – $p < 0,001$ при HCV-инфекции и $p < 0,05$ при HBV-инфекции. Чувствительность и специфичность ЭМ составила от 0,8 до 0,99 (площадь под ROC-кривой). Проведен канонический дискриминантный анализ с составлением территориальной карты, позволяющий, используя данные ультразвукового исследования, отнести стадию фиброза к легкой, умеренной и тяжелой.

Выводы. Применение неинвазивных методов оценки фиброза целесообразно при первичном обследовании HCV RNA- и HBV DNA-позитивных больных. Высокая диагностическая точность позволяет сегодня считать эластометрию методом выбора диагностики фиброза печени при ее диффузных поражениях.

Ключевые слова: хронический гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, HCV- и HBV-инфекция, ультразвуковая эластометрия, биопсия печени.

Aim of investigation. To study potentials of non-invasive methods application for assessment of liver fibrosis at screening diagnosis of patients with diffuse liver diseases.

Material and methods. Overall 188 HCV RNA-positive patients and 61 HBV DNA-positive were investigated. The stage of disease in all patients was verified by morphological study with assessment of *histological activity index* (HAI) and stage of fibrosis (F). These data were compared to data of non-invasive evaluation of liver fibrosis – i.e. results of biochemical tests (de Ritis coefficients, APRI), ultrasound investigation with Doppler ultrasonography, videodensitometry, *elastometry* (EM) by FibroScan device («EchoSens», France).

Results. Significant differences in scores of liver tissue elasticity in relation to stage of fibrosis (F0, F1, F2, F3, F4) – $p < 0,001$ were revealed at HCV-infection and $p < 0,05$ at HBV-infection. EM sensitivity and specificity ranged from 0,8 to 0,99 (area under the ROC-curve). Canonical discriminant analysis with drawing of territorial map, that allow to define fibrosis stage as mild, moderate or severe, using data of ultrasound investigation, was carried out.

Conclusions. Application of non-invasive methods of evaluation of fibrosis is reasonable at primary investigation of HCV RNA- and HBV DNA-positive patients. Today high diagnostic accuracy allows to consider elastometry as a method of choice in diagnostics of liver fibrosis in diffuse liver diseases.

Key words: chronic hepatitis, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, HCV- and HBV-infection, ultrasound elastometry, liver biopsy.

Известно, что *хронические гепатиты (ХГ) В и С, цирроз печени (ЦП) в их исходе и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)* — звенья одного процесса. Переход одной стадии в другую — вопрос времени. Своевременная диагностика этих состояний — залог выработки оптимальной тактики ведения больного, профилактики осложнений.

«Золотым стандартом» в диагностике фиброза остается биопсия печени (рис. 1). Определение *стадии фиброза (F)* при ХГ принято проводить по шкале Metavir (рис. 2) или Ishak [2]. Однако биопсия печени как метод оценки фиброза имеет серьезные ограничения, обусловленные объективными и субъективными причинами. К объективным причинам относится нерепрезентативность биоптата (обычно это 1/500 000 часть ткани органа), который при наличии диффузного поражения может иметь разные значения стадии фиброза и *индекса гистологической активности (ИГА)*. Сравнение результатов парных биопсий (из правой и левой долей печени), проведенных у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, показало, что расхождение на 1 балл индекса воспаления имелось в 25% случаев; у 14,5% больных после биопсии из одной доли печени был поставлен диагноз ЦП, из другой доли — выраженный фиброз [10]. Получение адекватного объема биоптата (длиной минимум 25 мм с захватом не менее 11 портальных трактов) не гарантировано при чрескожном доступе [5]. К субъективным причинам различий в стадиях фиброза в одном и том же биоптате относят квалификацию морфолога: при оценке разными специалистами они могут наблюдаться в 20% случаев [3, 4].

Вместе с тем биопсия остается ключевым методом диагностики рассматриваемых заболеваний.

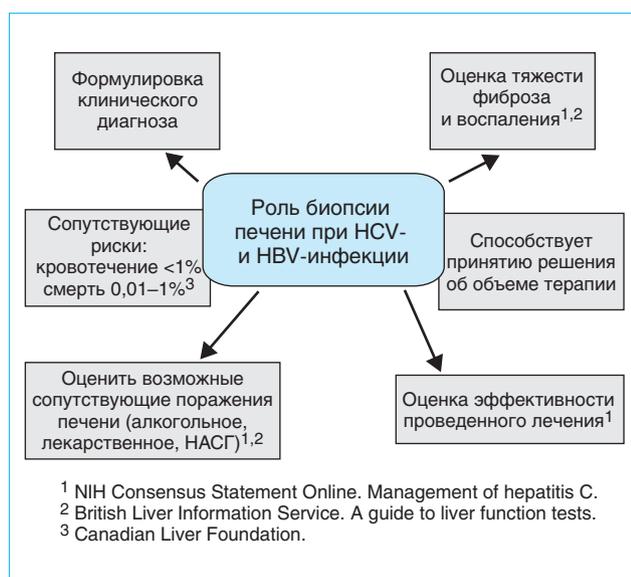


Рис. 1. Роль биопсии печени при HCV- и HBV-инфекции

Она может ответить на вопрос, какие патологические изменения имеются в печени и (даже учитывая названные выше ограничения) более или менее точно определить активность воспалительного процесса и стадию фиброза. Динамическое наблюдение за фиброзом с помощью биопсии затруднено ввиду описанных ограничений и инвазивности самого метода. Существует риск развития осложнений (хотя он и невысок): около 30% пациентов жалуются на боль в месте биопсии, у 0,3% возникают тяжелые осложнения, летальность после выполнения процедуры достигает 0,1% [1, 13, 14]. Все это сделало необходимым поиск надежных неинвазивных методов диагностики фиброза как при первичном обследовании, скрининге больных, так и при последующем мониторинге.

Для оценки содержания фиброзной ткани в печени предложены отдельные широко применяемые и доступные в клинической практике показатели (количество тромбоцитов) и их различные соотношения (АсАТ/АлАТ — коэффициент де Ритиса, АсАТ/количество тромбоцитов — APRI и др.). Их именуют суррогатными маркерами фиброза [12]. В настоящее время исследованы также возможности истинных маркеров, увеличение содержания которых позволяет косвенно судить о процессах фиброгенеза и фибринолиза. К ним относятся определение коллагеназ и их ингибиторов, продуктов синтеза коллагена, гликопротеидов и полисахаридов (гиалуроновая кислота). В качестве одиночных тестов применимость этих маркеров существенно ограничена, поскольку, отражая метаболизм экстрацеллюлярного матрикса, они могут давать ложноположительный результат в диагностике фиброза при наличии активного воспаления в ткани печени. Кроме

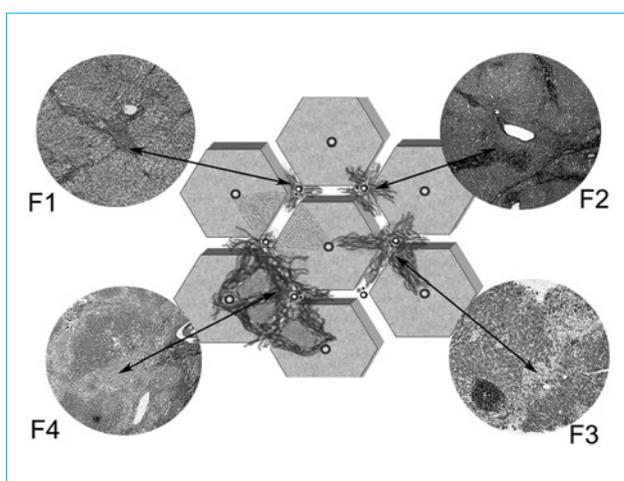


Рис. 2. Стадии фиброза печени (F 1, 2, 3, 4) по Metavir F1 — фиброз только портальных трактов, F2 — портальных трактов с единичными септами, проникающими внутрь дольки, F3 — портальных трактов с портопортальными и портоцентральными септами, F4 — формирование «ложных» долек (цирроз)

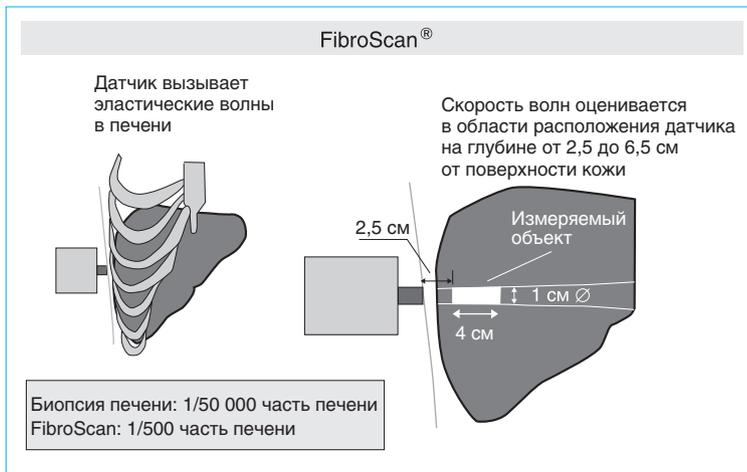


Рис. 3. Принцип проведения и оценки ультразвуковой эластометрии

того, они неспецифичны и могут отражать процессы, происходящие в других органах и системах. Комбинированные системы оценки, основанные на сочетанном применении истинных и суррогатных маркеров фиброза (Fibrospect 2, Hepascore, Fibrotest и др.), представляются более информативными в определении выраженного фиброза и цирроза за счет увеличения специфичности [1, 11]. В ряде работ показана высокая диагностическая точность этих методов, составляющая 80% для диагностики выраженного фиброза и 92% — для ЦП [13].

При накоплении фиброзной ткани изменяются физические свойства печени. В связи с этим перспективным является определение плотности (эластичности) печеночной ткани с помощью косвенных или прямых методов. К косвенным методам относят определение величин скорости кровотока в портальной системе, которые меняются в зависимости от плотности печени [8, 9, 14]. К прямым методам принадлежит магнитно-резонансная эластография (ЭГ) [15], несомненным достоинством которой является возможность оценить плотность печени в целом как органа, недостатком — дороговизна и сложность выполнения.

К прямым методам оценки стадии фиброза, определяемой в кПа, относят ультразвуковую эластометрию (ЭМ) с помощью аппарата FibroScan («EchoSens», Франция) — рис. 3. Этим методом получено достаточное количество данных в проведенных контролируемых исследованиях [14]. Метод обладает меньшей чувствительностью, чем магнитно-резонансная ЭГ, определяющая эластичность печени в столбике ткани, в 500 раз превышающем объем взятого биоптата, но все же значительно меньшем, чем весь орган. К достоинствам ультразвуковой ЭМ следует отнести простоту, неинвазивность, низкую стоимость, а также клиническую значимость (прогнозирование осложнений портальной гипертензии при циррозе). Это определяет широкие показания к

ее проведению (скрининг, мониторинг на фоне лечения и без него) [6, 7, 14]. Ограничениями являются наличие асцита, избыточная жировая клетчатка, узкие межреберные промежутки у пациента. По данным В.А. Исакова, получены удовлетворительные результаты клинического использования следующих пороговых значений эластичности: 5,8 кПа — для определения границы между стадиями F0 и F1 (Metavir), 7,2 кПа — для разграничения стадий F1 и F2, 9,5 кПа — стадий F2 и F3, 12,5 кПа — для определения границы между тяжелым фиброзом и ЦП (F4). При этом диагностическая точность метода при использовании указанных выше критериев составила 88,6% — для установления отсутствия фиброза, 79,6% — для стадии F1, 86,4% — F2, 90,9% — F3 и 95,5% — при наличии цирроза [12]. Таким образом, эластометрия позволяет неинвазивно оценить стадию фиброза печени как при первичном обследовании, так и при мониторинге пациента на фоне лечения и без него (рис. 4).

Цель исследования: оценить возможности неинвазивных методов оценки фиброза как скрининговой методики для определения стадии фиброза у лиц с хронической HBV- и HCV-инфекцией.

Материал и методы исследования

Всего обследовано 188 HCV RNA-позитивных больных и 61 — HBV DNA-позитивный. Среди них было 138 мужчин и 111 женщин в возрасте от 18 до 60 лет. Стадия заболевания, в том числе наличие ГЦК, у всех подтверждалась морфологическим исследованием. В исследуемую группу вошли 147 пациентов с ХГС (по стадиям фиброза: F0 — 29, F1 — 67, F2 — 40, F3 — 11), 33 больных ЦП в исходе ХГС — 23 без *варикозно-расширенных вен пищевода* (ВРВП), 10 с ВРВП



Рис. 4. Преимущества ультразвуковой эластометрии

и 8 пациентов с ГЦК. HBV DNA-позитивные пациенты распределены следующим образом: 38 больных ХГВ (по стадиям фиброза: F0 – 11, F1 – 12, F2 – 7, F3 – 8), 13 больных ЦП в исходе ХГВ (6 без ВРВП, 7 с ВРВП) и 8 пациентов с ГЦК. Исключены больные с индексом массы тела более 30, алкогольным, лекарственным поражением печени, а также лица, имеющие легочную, сердечную, почечную недостаточность выше I стадии.

Пациентам проведены комплексные исследования – клиническое, биохимическое (с определением коэффициентов де Ритиса, APRI), вирусологическое (методом полимеразной цепной реакции), лапароскопия и биопсия печени с морфологической верификацией диагноза и определением ИГА по Knodell и степени фиброза по Metavir и Ishak (исключая группу больных ЦП с наличием ВРВП и после кровотечений из них). У пациентов с ГЦК диагноз подтвержден лапароскопией с биопсией очагового образования, данными компьютерной или магнитно-резонансной томографии брюшной полости, определением тропных онкомаркеров, посистемным обследованием, исключающим метастатическое поражение печени. Проводились также *фиброгастродуоденоскопия* (ФГДС) с определением степени варикозного расширения вен пищевода, *УЗИ печени с доплерографией* (УЗДГ) вен портальной системы, *амплитудная гистография с калибровкой* – АГК (УЗ-сканер CUB525 Hitachi), биопсия печени для морфологической верификации диагноза с определением ИГА по Knodell и степени фиброза по Ishak. При УЗДГ наличие портальной гипертензии оценивалось по размерам *портальной* и *селезеночной вен* (ПВ и СВ), линейной и объемной скорости кровотока по ним, величине *спленоренального индекса* (СПИ). При АГК устанавливали уровень яркости (МД) и дисперсности – % МОДЕ, характеризующие соотношение стромальных и паренхиматозных элементов. ЭМ с определением показателя в кПа выполнена на аппарате FibroScan («EchoSens», Франция). Статистическая обработка материала проведена с помощью пакета программ Statistica-6, SPSS-10.

Результаты исследования

В группе больных HCV-инфекцией получены достоверные ($p < 0,001$) различия показателей ЭМ в зависимости от уровня фиброза печени как на стадии ХГ, так и при формировании ЦП, портальной гипертензии, а в ряде случаев и ГЦК (рис. 5). Это позволяло с высокой точностью диагностировать стадию фиброза, определяющую лечебную тактику, а также прогнозировать развитие ЦП, портальной гипертензии и ее осложнений – кровотечений из ВРВП. При сравнении аналогичных данных ЭМ по стадиям фиброза между группами

пациентов с ХГС и ХГВ достоверных различий не получено. В целом у больных HBV-инфекцией различия результатов ЭМ ($p < 0,05$) появляются со второй (F2) стадии фиброза (рис. 6) при ХГ и далее до ЦП и ГЦК в исходе HBV-инфекции.

Учитывая небольшие межгрупповые различия по показателям ЭМ, а также по биохимическим тестам неинвазивной оценки фиброза, решено разделить пациентов на три группы: легкий фиброз (F0, 1), умеренный фиброз (F2, 3), цирроз (F4). Разделение на указанные группы определяет дальнейшую лечебную тактику в отношении

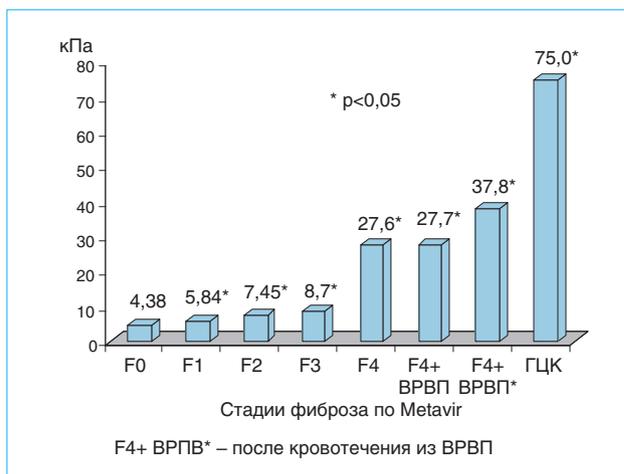


Рис. 5. Средние показатели эластометрии у больных HCV-инфекцией

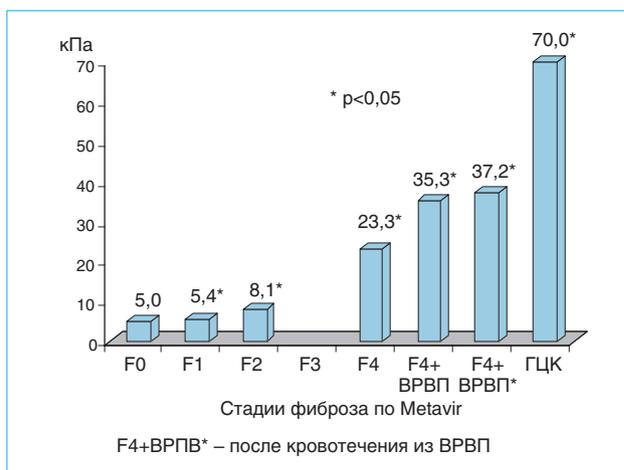


Рис. 6. Средние показатели эластометрии у больных HBV-инфекцией

обследуемых. Результаты анализа с оценкой чувствительности и специфичности методов приведены в виде ROC-кривых (рис. 7–9).

Как видно из приведенных данных, ЭМ уже при легком фиброзе обладает высокой диагностической точностью, чувствительностью и специфичностью, достигая 0,99 (площадь под ROC-кривой) при циррозе печени. Суррогатные биохимические маркеры фиброза более информативны

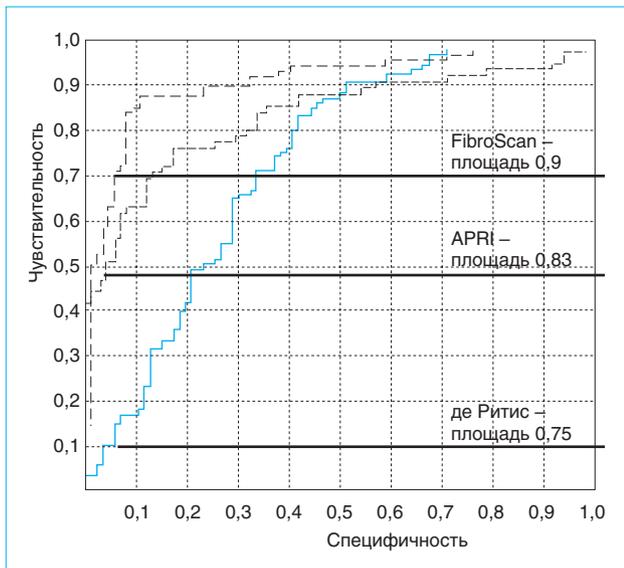


Рис. 7. Характеристические ROC-кривые в определении легкого фиброза печени при помощи биохимических тестов (коэффициенты APRI и де Ритиса) и ультразвуковой эластометрии с определением площади под ROC-кривой

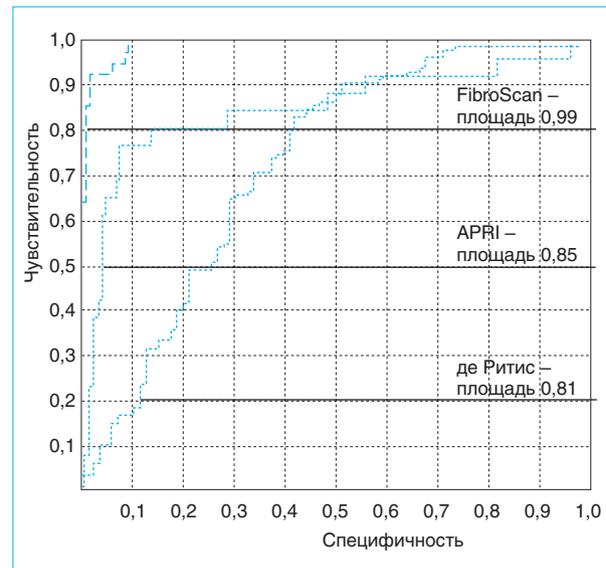


Рис. 9. Характеристические ROC-кривые в определении цирроза печени при помощи биохимических тестов (коэффициенты APRI и де Ритиса) и ультразвуковой эластометрии с определением площади под ROC-кривой

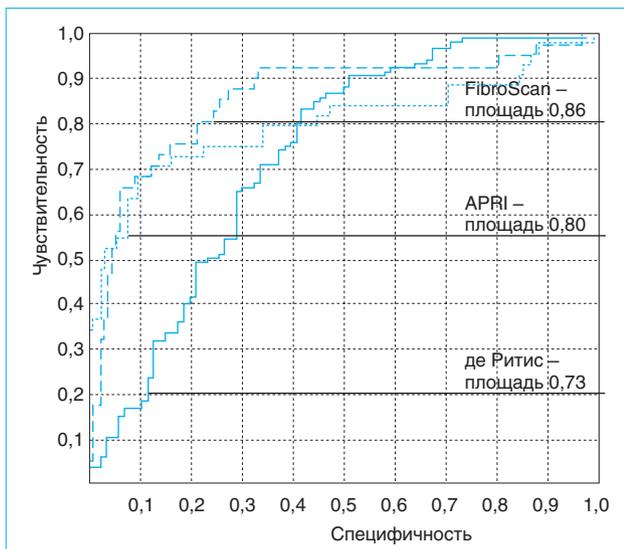


Рис. 8. Характеристические ROC-кривые в определении тяжелого фиброза печени при помощи биохимических тестов (коэффициенты APRI и де Ритиса) и ультразвуковой эластометрии с определением площади под ROC-кривой

при тяжелом фиброзе и циррозе, а также при их сочетанной оценке.

При оценке ультразвуковых характеристик, включающих результаты видеоденситометрии, линейные и объемные данные портального кровотока, проведен корреляционный анализ. Отмечена прямая зависимость между МД при видеоденситометрии и ИГА, диаметром ПВ и объемной скоростью кровотока в СВ ($p < 0,05$). Показатели % МОДЕ ткани печени положительно коррелировали с диаметром и объемным кровотоком в СВ,

а также величиной СПИ ($p < 0,05$). Коэффициенты корреляции получены при соотношении данных объемной скорости кровотока в СВ, СПИ и ЭМ ($> 0,3$) и тех же данных ультразвукового исследования и стадии фиброза по Metavir ($> 0,6$). Это позволяет отнести достаточно рутинные показатели УЗИ к высокоинформативным в определении стадии фиброза. Не получено различий в приводимых данных в зависимости от стадии и этиологии процесса. Наиболее значимые коэффициенты корреляции ($> 0,6$) установлены между данными ЭМ и стадией фиброза по Metavir на всех стадиях процесса.

По результатам ультразвукового исследования проведен канонический дискриминантный анализ с составлением территориальной карты, позволяющий, используя данные УЗИ, отнести заболевание пациента к легкой, умеренной и тяжелой стадии фиброза или циррозу печени (рис. 10).

Обсуждение результатов исследования

Скрининговое обследование больных с впервые выявленной HCV- и HBV-инфекцией предполагает несколько этапов. Результаты исследований, проводимых на первом этапе (стандартные общеклиническое, биохимическое, ультразвуковое исследование, ФГДС) могут дать достаточную информацию для первичного отбора пациентов на углубленные методы обследования (лапароскопия, биопсия печени). Интерпретация данных, полученных с помощью суррогатных маркеров фиброза при построении ROC-кривых, показала

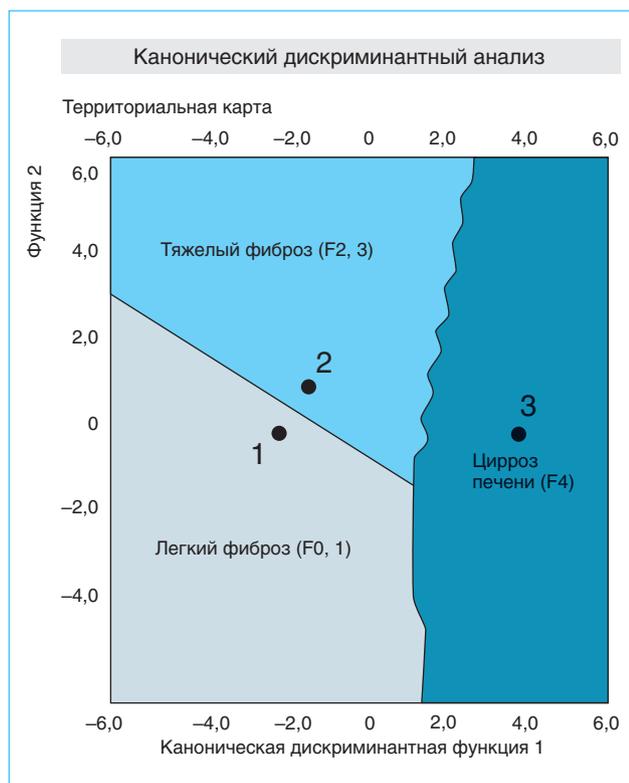


Рис. 10. Территориальная карта канонической дискриминантной функции, позволяющая отнести пациента в группу с легким, тяжелым фиброзом или циррозом печени по данным ультразвукового исследования с доплерометрией и видеоденситометрией

достаточную их информативность в оценке легкого (площадь под кривой не менее 0,73) и умеренного фиброза и цирроза печени (площадь под кривой более 0,8 — высокий уровень чувствительности и специфичности). Применение стандартного ультразвукового исследования с доплерографией также помогает с высокой достоверностью отнести пациента в одну из указанных групп, особенно при сочетании предложенных параметров и их интегральной оценке. Несомненно, сочетание этих методик и однонаправленность их результатов делает исследование более диагностически точным.

Список литературы

- Исаков В.А. Как определять выраженность фиброза печени и зачем? // Клин. гастроэнтерол. гепатол. Русское издание. — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 72–75.
- Павлов Ч.С., Шутьякова Ю.О., Золотаревский Б.В., Ивашкин В.Т. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 2. — С. 13–20.
- Bedossa P., Dardgère D., Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C // Hepatology. — 2003. — Vol. 38. — P. 1449–1457.
- Bravo A.A., Sneath S.G., Shopra S. Liver biopsy // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 495–500.
- Cholongitas E., Senzolo M., Standish R. et al. A system-

Наибольшей чувствительностью, специфичностью, диагностической точностью из представленных неинвазивных методов оценки фиброза обладает ЭМ на аппарате FibroScan («EchoSens», Франция) с определением показателя в кПа. При построении ROC-кривых установлена высокая информативность метода — площадь под кривой более 0,85 во всех группах больных. Это позволяет отнести выявленную у пациента патологию к конкретной стадии фиброза, цирроза печени, прогнозировать наличие портальной гипертензии с возможными осложнениями в ближайшее время, особенно при неоднократном динамическом проведении ЭМ. Получены интересные результаты при обследовании больных с ГЦК (предельно высокая плотность паренхимы). Несомненным достоинством метода ЭМ является простота в выполнении, неинвазивность, быстрота в получении результата, возможность повторных исследований.

Выводы

Биопсия печени остается основным методом для установления этиологии, стадии, активности процесса, прогноза при диффузных заболеваниях печени. На первом этапе обследования при обнаружении HCV- и HBV-инфекции целесообразны определение и интегральная оценка биохимических маркеров, применение УЗИ с доплерографией и денситометрией в целях выявления групп больных с тяжелым фиброзом и циррозом печени для проведения противовирусной терапии, коррекции портальной гипертензии и профилактики ее осложнений. Высокоинформативным и безопасным методом в отношении определения стадии фиброза является эластометрия на аппарате FibroScan («EchoSens», Франция). Высокая диагностическая точность, неинвазивность, возможность динамического обследования на фоне естественного течения заболевания или после проведенной терапии позволяют считать ультразвуковую эластометрию в настоящее время методом выбора диагностики фиброза печени при ее диффузных поражениях.

- atic review of the quality of liver biopsy specimens // Am. J. Pathol. — 2006. — Vol. 125. — P. 710–721.
- Fontana R.J., Loc A.S. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C // Hepatology. — 2002. — Vol. 36. — P. 57–64.
- Foucher J., Chanteloup E., Vergniol J. et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study // Gut. — 2006. — Vol. 55, N 3. — P. 403–408.
- Lim A.K., Patel N., Escersley L.J. et al. Can Doppler sonography grade the severity of hepatitis C — related liver disease? // AJR. Am. J. Roentgenol. — 2005. — Vol. 184. — P. 1848–1853.
- Liu C.-H., Hsu S.-J., Lin J.-W. et al. Неинвазивная диагностика фиброза печени при хроническом гепатите С с помощью доплерографии по индексу пульсации

- селезеночной артерии // Клин. гастроэнтерол. гепатол. Русское издание. — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 101–109.
10. *Regev A., Berho M., Jeffers L.G.* et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97, N 10. — P. 2614–2618.
 11. *Rosenberg V.M., Voelker M., Thiel R.* et al. European Liver Fibrosis Group. Serum makes detect the presence of liver fibrosis; a cohort study // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 127. — P. 1704–1713.
 12. *Sneth S.G., Flamm S.L., Gordon F.D.* et al. ACT/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection // *Am. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 93. — P. 44–48.
 13. *Stauber R.E., Lackner C.* Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13, N 32. — P. 4287–4294.
 14. *Talwalkar J.A., Kurtz D.M., Shoenleber S.J.* et al. Непрямая эластография с помощью ультразвука в диагностике фиброза: систематический обзор и мета-анализ // Клин. гастроэнтерол. гепатол. Русское издание. — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 76–83.
 15. *Yin M., Talwalkar J.A., Glaser K.J.* et al. Оценка выраженности фиброза печени с помощью магнитно-резонансной томографии // Клин. гастроэнтерол. гепатол. Русское издание. — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 92–100.