

УДК 616.36-004-073

Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени

Ч.С. Павлов, Д.В. Глушенков, В.Т. Ивашкин

(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Modern potentials of elastometry, fibro-and acti-test in diagnostics of liver fibrosis

Ch.S. Pavlov, D.V. Glushenkov, V.T. Ivashkin

Цель исследования. Определение диагностической точности неинвазивных методов диагностики фиброза печени (эластометрии, фибро- и акти-теста) у больных хроническими вирусными гепатитами (ХВГ).

Материал и методы. Обследовано 100 больных хроническими гепатитами HCV и HBV, которым выполнены пункционная биопсия печени, эластометрия, фибро- и акти-тест.

Результаты. Максимальная диагностическая точность эластометрии отмечена у больных ХВГ со стадией фиброза F3 – 92,5% (AUROC 0,92) и F4 – 96% (AUROC 0,96), что сопоставимо с результатами полуколичественной морфологической оценки по системе METAVIR. Средний показатель эластичности печени составил $3,5 \pm 0,5$ кПа для F0 и $6,5 \pm 1,5$ для F1 стадии фиброза соответственно. Чувствительность (Чв) эластометрии для стадии F1 фиброза составила 66%, специфичность (Сп) – 83%. Факторы, влияющие на диагностическую точность эластометрии: возраст пациента ≤ 50 лет OR 0,96 (95% CI 0,95–0,97; $p < 0,0001$); ИМТ ≤ 25 кг/м² OR 0,19 (95% CI 0,12–0,29; $p < 0,0001$); отсутствие стеатоза по данным морфологического исследования ткани печени OR 1,006 (95% CI 1,002–1,009; $p < 0,0001$). Эластометрия оказалась неинформативной у 6% пациентов (ИМТ ≥ 28 кг/м²). По данным фибро-теста Чв составила 70%, Сп – 85% для F1; Чв – 80%, Сп – 100% для F2; Чв – 100%, Сп – 100% для F3; Чв – 100%, Сп – 100% для F4 стадий фиброза. По данным акти-теста Чв составила 68%, Сп – 75% для A0; Чв – 83%, Сп – 82% для A1; Чв – 87%, Сп – 88% для A2; Чв – 98%, Сп – 97% для A3 степени гистологической активности по системе METAVIR.

Заключение. Результаты эластометрии, фибро- и акти-теста высоко информативны на всех стадиях

Aim of investigation. Assessment of diagnostic accuracy of non-invasive methods of diagnostics of liver fibrosis (elastometry, fibro-and acti-test) at patients with chronic viral hepatitis (HVH).

Stuff and methods. Overall 100 patients with chronic hepatitis HCV and HBV underwent investigation including a needle liver biopsy, elastometry, fibro-and acti-test.

Results. Maximal diagnostic accuracy of elastometry was found at HVH patients at F3 stage of fibrosis – 92,5% (AUROC 0,92) and F4 – 96% (AUROC 0,96), that was comparable to results of semiquantitative morphological assessment by METAVIR system. The average index of liver elasticity was $3,5 \pm 0,5$ kPa for F0 and $6,5 \pm 1,5$ for F1 stages of fibrosis respectively. Sensitivity (Se) of elastometry for F1 stage of fibrosis was 66%, specificity (Sp) – 83%. The factors influencing diagnostic accuracy of elastometry included: age of the patient ≤ 50 years OR 0,96 (95% CI 0,95–0,97; $p < 0,0001$); BMI ≤ 25 kg /m² OR 0,19 (95% CI 0,12–0,29; $p < 0,0001$); absence of steatosis according to liver biopsy OR 1,006 (95% CI 1,002–1,009; $p < 0,0001$). Elastometry appeared non-informative in 6% of patients (BMI ≥ 28 kg/m²). According to fibro-test data Se was 70%, Sp – 85% for F1; Se – 80%, Sp – 100% for F2; Se – 100%, Sp – 100% for F3; Se – 100%, Sp – 100% for F4 stages of a fibrosis. On data of acti-test Se was 68%, Sp – 75% for A0; Se – 83%, Sp – 82% for A1; Se – 87%, Sp – 88% for A2; Se – 98%, Sp – 97% for A3 stage of histological activity on METAVIR system.

Conclusion. Results of elastometry, fibro-and acti-test are highly informative at all stages of liver fibrosis and can be applied for non-invasive diagnostics at patients with chronic viral hepatitis.

Key words: chronic viral hepatitis, elastometry, fibroscan, fibro-and acti-test, liver biopsy, semiquanti-

фиброза печени и могут быть использованы для неинвазивной диагностики у больных хроническими вирусными гепатитами.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, эластометрия, фиброскан, фибро- и акти-тест, биопсия печени, полуколичественная оценка фиброза, неинвазивная диагностика фиброза, факторы, влияющие на диагностическую точность неинвазивных методов оценки эффективности противовирусной терапии.

tative evaluation of fibrosis, non-invasive diagnostics of fibrosis, factors influencing diagnostic accuracy of non-invasive methods of assessment of efficacy of antiviral therapy.

Диагностика и лечение хронических диффузных заболеваний печени представляют одну из наиболее актуальных проблем современной гепатологии. Основным путем прогрессирования этих заболеваний — развитие последовательных стадий фиброза с формированием в конечном итоге цирроза и рака печени, что во многом предопределяет плохой жизненный прогноз и короткие сроки выживаемости этой категории больных [5, 13, 17].

Фиброгенез в печени — универсальный патофизиологический процесс в ответ на ее повреждение, характеризующийся избыточным отложением экстрацеллюлярного матрикса в результате увеличения синтеза его компонентов и уменьшения скорости их разрушения (рис. 1). Развитие фиброза сопровождается накоплением и отложением коллагена I, III, IV типов, ламинина, фибронектина, гликозамингликанов, протеогликанов, эластина и т. д. в пространстве Диссе, что приводит к образованию соединительнотканной мембраны в стенке внутридольковых венозных капилляров.

Закрытие функциональных межклеточных пространств, через которые в норме осуществляются процессы обмена между гепатоцитами и кровью, поступающей по системе воротной вены, описано в литературе как «феномен капилляризации синусоидов». Нарушение процессов обмена между кро-

вью, поступающей через систему воротной вены, и гепатоцитами приводит к развитию гипоксии и вовлечению последних в процесс фиброгенеза. В результате активного сокращения пресинусоидальных звездчатых клеток и расширения пространства Диссе, заполненных коллагеновыми волокнами, возникает блок току крови, поступающей по системе воротной вены, повышается давление в воротной вене, формируется синдром портальной гипертензии и включаются портокавальные шунты. При дальнейшем прогрессировании перечисленных изменений со временем происходит перестройка архитектоники печеночной ткани и развивается цирроз печени [13, 15, 17, 18, 22].

Раннее выявление и уточнение стадии фиброза позволяет своевременно назначить терапию, направленную на уменьшение темпов его прогрессирования и не допустить развитие цирроза и рака печени [13, 15, 17].

Весомыми аргументами в пользу изучения фиброза печени у больных *хроническими вирусными гепатитами* (ХВГ) служат следующие обстоятельства.

1. Выраженный фиброз влияет на эффективность курса лечения и его обнаружение может потребовать продления сроков терапии и увеличения доз препаратов [3, 4, 8, 14, 34, 40].

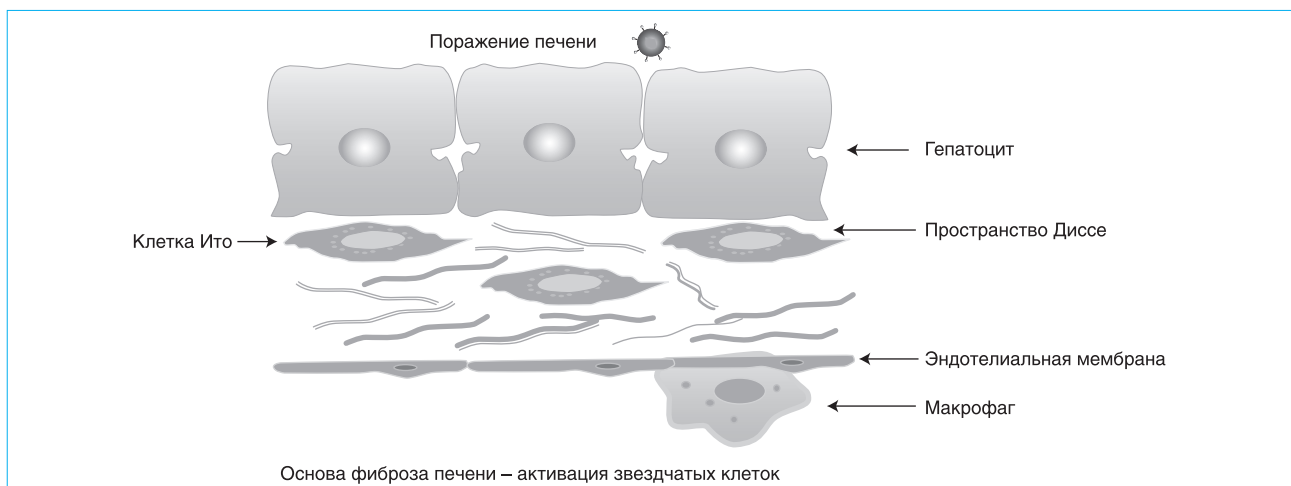


Рис. 1. Патогенез фиброза печени

2. Выявление стадии и риска прогрессирования фиброза у пациентов, у которых на фоне лечения развиваются нежелательные эффекты терапии, вносит существенный вклад в определение дальнейшей лечебной тактики и приверженности пациента к назначенному лечению [8, 14, 21, 29, 34, 40].

3. Наличие фиброза печени на фоне стеатогепатита у больных неалкогольным стеатогепатитом позволяет обосновать назначение лекарственной терапии [11, 27].

4. Возможность обратного развития фиброза на фоне лечения служит основным критерием эффективности лекарственной терапии и активно изучается в ходе клинических испытаний новых препаратов [13, 17, 34, 40].

5. Пациенты с выраженным фиброзом входят в группу высокого риска развития осложнений цирроза и рака печени [6, 15, 17, 23].

Биопсия печени

Современный этап развития клинической медицины, и гепатологии в частности, характеризуется постепенным отходом от традиционно принятого и служившего в течение веков основного пути накопления врачебных знаний — морфологического метода исследования ткани печени. Данная методика широко доступна и безопасна, проводится в динамике с целью оценки прогрессирования поражения и эффективности лечения, а морфологическая оценка, основанная на ее применении, позволяет оценить локализацию и распространенность фибротического процесса [15, 16, 23, 29].

Более широкое внедрение биопсии печени в клиническую практику специализированных отделений ограничивается наличием нескольких проблем: отсутствием нормативных документов, регламентирующих проведение манипуляции; нехваткой квалифицированных морфологов, способных объективно описать и дать количественную оценку морфологическим признакам; инвазивным характером процедуры и потенциальным риском развития осложнений, которые напрямую связаны с опытом врача, выполняющего биопсию печени [16, 18, 23].

Поводом для отказа от биопсии печени служит страх пациентов перед ее проведением. Возможность болевых ощущений в месте прокола и побочные эффекты от анестезии заставляют до $1/3$ больных отказываться от выполнения биопсии, что приводит к замедлению принятия решения о начале противовирусной терапии и продлению сроков госпитализации [34, 40]. Немаловажна и проблема морфологической интерпретации изменений в ткани печени. Далек от совершенства предложенные системы полуколичественной оценки *индекса гистологической активности* (ИГА) и стадии фиброза у больных ХВГ (табл. 1).

Цель систем полуколичественной оценки — систематизировать признаки некрвоспалительной реакции и степени фиброза печени. Основное неудобство при работе с этими системами — отсутствие четкого разграничения критериев оценки фиброза, с одной стороны, и показателей выраженности некрвоспалительной реакции (ИГА) — с другой, что нередко определяет неоднозначную оценку полученных результатов [16, 18, 26, 44].

Перечисленные обстоятельства послужили весомым основанием для внедрения в клиническую практику неинвазивных методов диагностики фиброза печени.

Неинвазивная оценка фиброза печени

Существенные преимущества современных методов неинвазивной диагностики перед биопсией печени — простота, дешевизна, информативность на любой стадии фиброза, возможность проследить за динамикой процесса, удобство применения как скрининг-метода для пациентов из групп риска, возможность использования в амбулаторных условиях и что принципиально важно для определения ранних стадий заболевания и соответственно своевременного назначения терапии и предотвращения дальнейшего прогрессирования фиброза [1, 7, 25, 31, 47].

В последние годы активно ведутся разработки неинвазивных методов диагностики фиброза в нескольких направлениях.

◆ Сывороточные маркеры фиброза:

1. Медиаторы фиброгенеза и компоненты экстрацеллюлярного матрикса, определяемые в сыворотке крови (коллаген I, III, IV типов, гиалуроновая кислота, ламинин и его фрагменты, YKL-40, металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ, цитокины и др.). Существенным недостатком этих методов на сегодняшний день служит низкая специфичность к процессам фиброгенеза в печени, так как эти показатели могут отражать аналогичный процесс любой другой локализации (фиброз легких, поджелудочной железы и т. д.) [30].

2. Непрямые (косвенные) данные. С целью изучения активности фиброгенеза в печени предложен ряд панелей биохимических показателей (АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, общий билирубин и др.) и острофазных белков (альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, ферритин и др.). Дискриминантные функции, выведенные на базе изменений уровней этих показателей, отражают активность воспалительного процесса в ткани органа и нарушение его синтетической функции и таким образом позволяют косвенно судить о стадии фиброза [2–4, 25, 27, 42].

Таблица 1

Сравнительная характеристика систем полуколичественной оценки фиброза печени

Баллы	R.G. Knodell, 1981	P.J. Scheuer, 1991	K.G. Ishak, 1994	K.P. Batts, 1995	METAVIR, 1994
0	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует
1	Фиброзное расширение портальных трактов	Расширенные фиброзные портальные тракты	Фиброзное расширение портальных трактов с или без коротких фиброзных септ	—	Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ
2	Расширение портальных трактов + портопортальные септы	Перипортальные или портопортальные септы, строение печени не нарушено	Фиброзное расширение большинства портальных трактов с или без коротких фиброзных септ	Портальный фиброз	Расширение портальных трактов с единичными портопортальными септами
3	Мостовидный фиброз — портопортальные или портоцентральные септы	Фиброз с нарушением строения печени, но без явного цирроза	Фиброзное расширение большинства портальных трактов с единичными мостовидными портопортальными септами	Перипортальный фиброз, септальный фиброз	Многочисленные портоцентральные септы без цирроза
4	Цирроз	Вероятный или несомненный цирроз	Фиброзное расширение портальных трактов с выраженными мостовидными портопортальными и портоцентральными септами	Цирроз	Цирроз
5	—	—	Многочисленные мостовидные септы с единичными узелками (неполный цирроз)	—	—
6	—	—	Цирроз, вероятный или достоверный	—	—

◆ Методы визуализации:

1. Эластометрия печени позволяет оценить наличие фиброза печени, генерируя вибрационные импульсы, и путем компьютерного анализа судить об изменении ее эластических свойств и темпов прогрессирования процесса. Теоретической предпосылкой для разработки эластометрии послужил клинический опыт расщифровки уплотнения печени при пальпации в пользу ее выраженного фиброза или цирроза [20, 24, 28, 32, 33, 35, 46].

2. Допплеровское исследование сосудов печени. Гемодинамические показатели кровотока в печени также меняются по мере возникновения блока току крови в результате разрастания фиброзной мембраны вдоль синусоидов.

3. Ультразвуковое исследование в В-режиме, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, использование этих методов с целью оценки стадии фиброза затруднено из-за

отсутствия критериев оценки на ранних стадиях его развития.

Ниже приведены собственные результаты применения аппарата «Фиброскан», фибро-, акти-теста с целью неинвазивной диагностики фиброза печени у больных *хроническим гепатитом В* (ХГВ) и *хроническим гепатитом С* (ХГС), полученные в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова.

Эластометрия печени с применением аппарата «Фиброскан»

Общая характеристика аппарата «Фиброскан»

Аппарат «Фиброскан» (Echosens, Франция) представлен ультразвуковым преобразовательным датчиком, в который установлен источник колебаний средней амплитуды и низкой частоты (рис. 2).



Рис. 2. Аппарат «Фиброскан»

Генерируемые датчиком колебания передаются на подлежащие исследуемые ткани печени и создают упругие волны, подвергающие модуляции отраженный ультразвук. Скорость распространения упругих волн определяется эластичностью печеночной ткани. Суммарный объем подвергающейся исследованию ткани составляет в среднем 6 см³, что многократно превышает таковой при пункционной биопсии [33, 46].

Процедура исследования

Исследование на аппарате «Фиброскан» осуществляется в положении пациентов на спине с максимальным отведением правой руки. Трансдюсер датчика устанавливается в шестом–восьмом межреберьях по срединно-подмышечной линии в проекции правой доли печени (рис. 3). Точное позиционирование датчика проводится с помощью окна ультразвуковой визуализации. Для исследования выбирается участок печени, свободный от сосудистых структур, диаметром более

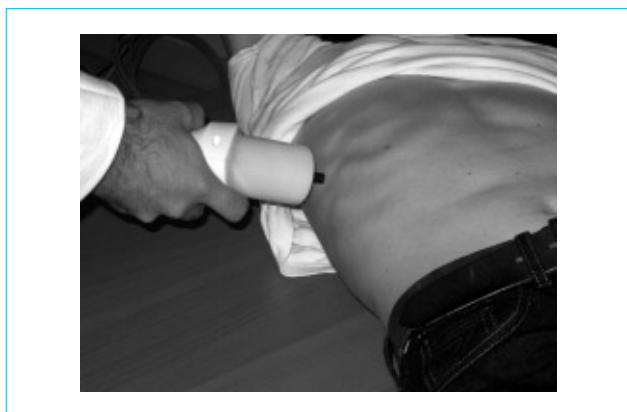


Рис. 3. Процедура исследования

5 мм, однородной структуры. Зона фокусировки датчика 25–65 мм от поверхности кожи. После правильной установки датчика выполняется 10 достоверных замеров, по результатам которых программой вычисляется результирующая величина эластичности печени. Полученная величина выражается в килопаскалях (кПа). Допустимый *интерквартильный коэффициент* (IQR) – не более ¼ показателя эластичности.

Цель исследования

Для изучения возможностей эластометрии в комплексной оценке фиброза печени у больных хроническими гепатитами вирусной этиологии в кабинете биопсии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко проведены клинические испытания аппарата «Фиброскан». Протокол исследования оформлен в соответствии с требованиями о проведении клинических испытаний на территории РФ.

Задачи исследования

1. Сравнительный анализ показателей эластометрии и стадии фиброза по данным морфологического исследования ткани печени у больных ХГС и ХГВ на разных стадиях фиброза.
2. Определение факторов, влияющих на диагностическую точность эластометрии на ранних (F0–F1) стадиях фиброза.
3. Изучение возможностей эластометрии в оценке динамики фиброза печени у больных ХГС, ответивших на комбинированную противовирусную терапию (ПЕГ-интерфероном- α и рибавирином).

Материал и методы исследования

Определялись следующие параметры.

1. Диагностическая точность эластометрии у больных ХГС и ХГВ на разных стадиях фиброза печени (рис. 4) [9, 12].

Обследовано 50 пациентов (мужчин – 34, женщин – 16), средний возраст 35,6±10,9 года. *Индекс массы тела* (ИМТ) составил в среднем 24,4±4,4 кг/м². Больные находились в отделении гепатологии с диагнозом хронического гепатита – 80% HCV RNA+ и 20% HBV DNA+.

Всем больным в день проведения эластометрии выполнена пункционная биопсия печени по методу Менгини. Результаты, полученные на аппарате «Фиброскан», сравнивались с данными полуколичественной оценки ИГА по системе Knodell и METAVIR, а также с показателями клинической и биохимической активности ХГ. Статистическая обработка данных проведена с помощью статистической программы SPSS 14.0. По результатам морфологического исследования у 12 (24%) пациентов стадия фиброза оценена как F0, у 15 (30%) – F1, у 10 (20%) – F2, у 8 (16%) – F3, у 5 (10%) – F4 по шкале METAVIR.

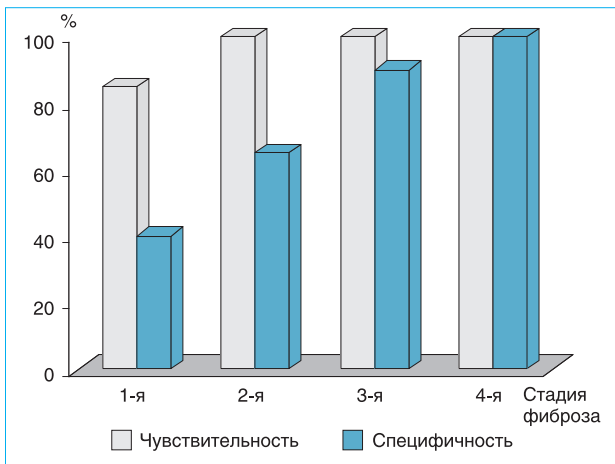


Рис. 4. Диагностическая точность эластометрии у больных ХВГ

По данным эластометрии средний показатель эластичности печени составил 3,5 кПа для F0, 6,5 кПа — для F1, 8,3 кПа — для F2, 11 кПа — для F3, 24 кПа — для F4. Показатель диагностической точности исследования для стадии F0 фиброза составил 89% (AUROC 0,89), для F1 — 88% (AUROC 0,88), для F2 — 92% (AUROC 0,92), для F3 — 92,5% (AUROC 0,92), для F4 — 96% (AUROC 0,96).

2. Диагностическая точность эластометрии у больных ХГС на ранних стадиях (F0–F1) фиброза печени [10].

Обследовано 25 пациентов (15 мужчин, 10 женщин в возрасте от 24 лет до 61 года, средний $35,0 \pm 12,0$ года). По генотипу HCV больные распределились следующим образом: 15 больных с 1-м генотипом, 10 — со 2- и 3-м. Вирусная нагрузка у 13 пациентов составила <2 млн копий/мл, у 10 — >2 млн копий/мл. Средний уровень активности АлАТ 71 ± 29 ед./л.

Всем больным в день проведения эластометрии выполнена пункционная биопсия печени с определением ИГА и стадии фиброза. По результатам морфологического исследования у 10 (40%) пациентов стадия фиброза оценена как F1, у 5 (20%) — F0 по шкале METAVIR, средний ИГА по системе Knodell составил $6,8 \pm 1,2$ балла.

По данным эластометрии средний показатель эластичности печени составил $3,5 \pm 0,5$ кПа для F0 и $6,5 \pm 1,5$ для F1. Показатель чувствительности метода для стадии F1 составил 66%, специфичности — 83%. Анализ результатов эластометрии и основных показателей клинической и морфологической картины печени у обследованных больных позволил определить следующие независимые факторы, влияющие на диагностическую точность эластометрии: возраст пациента (≤ 50 лет) OR 0,96 (95% CI 0,95–0,97; $p < 0,0001$); ИМТ ≤ 28 кг/м² OR 0,19 (95% CI 0,12–0,29; $p < 0,0001$); отсутствие стеатоза по данным морфо-

логического исследования ткани печени OR 1,006 (95% CI 1,002–1,009; $p < 0,0001$).

3. Эластометрия в оценке динамики фиброза печени у больных ХГС, леченных ПЕГ-интерфероном- α и рибавирином [19].

С ноября 2006 г. по ноябрь 2007 г. под нашим наблюдением находились 16 больных ХГС (9 мужчин и 7 женщин), у которых был получен вирусологический ответ на комбинированную противовирусную терапию (Пег-интерферон- α + рибавирин). Исследования на аппарате «Фиброскан» проводились до начала лечения, через 6 мес (для больных с генотипами вируса 2 и 3) и 3 мес (для больных с генотипом вируса 1) после окончания курса терапии. Средний возраст пациентов $49,0 \pm 11,0$ года. У 6 (38%) больных имелся 1-й генотип вируса.

Средний показатель эластичности ткани печени до начала лечения составил 7,2 кПа (от 2,8 до 65,7 кПа). Исходно пациенты распределились следующим образом: с минимальным фиброзом ($\leq 7,1$ кПа) — 54% (9 человек), с умеренным (7,1–9,5 кПа) — 20% (3 человека), с выраженным (9,5–12,5 кПа) — 20% (3 человека), с циррозом печени ($>12,5$ кПа) — 6% (1 человек). После окончания лечения показатели эластичности ткани печени снизились у 9 (56%) пациентов (в среднем до 5,8 кПа). Среднее значение снижения составило $1,7 \pm 6,2$ кПа. Отмечено перераспределение больных с разной степенью фиброза печени: минимальный фиброз ($\leq 7,1$ кПа) определялся у 74% (12 человек), а умеренный (7,1–9,5 кПа) у 26% (4 человека), пациентов с тяжелым (9,5–12,5 кПа) фиброзом и циррозом ($>12,5$ кПа) не выявлено.

У больных с вирусологическим ответом на комбинированную противовирусную терапию через 6 мес после окончания курса лечения, по данным эластометрии, наблюдалось улучшение эластических свойств ткани печени, что свидетельствует об уменьшении выраженности фиброза. Таким образом, эластометрия может быть использована с целью неинвазивной диагностики динамики фиброза печени на фоне проведения курса противовирусной терапии.

Обсуждение результатов исследования

Полученные нами данные о диагностической точности эластометрии на разных стадиях фиброза печени согласуются с результатами зарубежных авторов, которые указывают на максимальную диагностическую точность эластометрии на стадиях F3–F4 [20, 33, 46]. Данный факт позволяет использовать результаты эластометрии в целях принятия решения о начале и прогнозировании ответа на терапию, так как известно, что наличие выраженного фиброза ($>F3$) отрицательно влияет на исходы противовирусного лечения. Низкая чувствительность (66%) эластометрии на стадиях

фиброза F0–F1 диктует необходимость проведения биопсии печени или использования других тестов с целью уточнения стадии фиброза у этих пациентов. Высокая специфичность (83%) результатов эластографии на ранних стадиях фиброза делает возможным ее применение у больных ХГС с 1-м генотипом вируса и нормальным уровнем трансаминаз, у которых обсуждается возможность динамического наблюдения без назначения противовирусной терапии.

Оценка выраженности фиброза с применением фибро- и акти-теста

Неинвазивная диагностика фиброза печени с применением данной методики (BioPredictive, Франция) предназначена для своевременного определения стадии фиброза и контроля за его развитием на фоне терапии, а также для оценки некровоспалительного процесса в печеночной ткани. Оба теста рассматриваются в качестве альтернативы чрескожной пункционной биопсии печени у пациентов с ХВГ [36, 37, 39, 43]. Широкую известность они получили в Европе и США. В настоящее время во Франции эти тесты применяются в более чем 500 частных лабораториях и 37 общественных госпиталях. Первоначально они разрабатывались для больных ХГС и ХГВ, а затем стали применяться и при других нозологических формах хронических заболеваний печени.

Фибро-тест включает 5 биохимических показателей: *альфа 2-макроглобулин* (АМГ), *гаптоглобин* (Hr), *аполипопротеин А1* (АпоА1), *гамма-глутамилтранспептидаза* (ГГТП), *общий билирубин*. **Акти-тест** включает перечисленные выше 5 компонентов и дополнительно *аланиновую аминотрансферазу* (АлАТ).

Общая характеристика компонентов фибро- и акти-теста

Альфа-2-макроглобулин — один из наиболее многофункциональных белков крови острой фазы, ингибитор эндонептидаз, синтезируется в поджелудочной железе. АМГ — высокомолекулярный гликопротеин, состоящий из четырех идентичных субъединиц. В нативном состоянии он способен присоединять и транспортировать многие известные цитокины (интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухоли, стимулины, ингибины и факторы роста). Каждая его субъединица содержит также «ловушку» для любого из протеолитических ферментов. При этом протеиназы сохраняют свою активность, находясь в «ловушке». Период полувыведения такого комплекса из системы кровообращения не превышает 1–2 мин, и в этот период протеиназы продолжают выполнять свои функции. Это дает возможность АМГ регулировать

значительную часть функций организма, связанных с системой крово- и лимфообращения. В печени осуществляется метаболизм АМГ, который активирует звездчатые клетки и таким образом стимулирует фиброгенез [42].

Гаптоглобин — гликопротеин плазмы крови, специфически связывающий гемоглобин, синтезируется в печени. Гаптоглобин относится к белкам острой фазы. Повышение его уровня в крови происходит вследствие стимуляции интерлейкинами клеток печени. Характеризуется отрицательной ассоциацией с фиброзом печени [37].

Аполипопротеин А1 — синтезируется печенью и отвечает за транспорт холестерина. Входит в состав экстрацеллюлярного матрикса и его уровень снижается с ростом стадии фиброза [38, 41].

Общий билирубин — образуется при распаде гемоглобина в клетках ретикулоэндотелиальной системы, особенно активно в селезенке, а также в купферовских клетках печени. Повышение его уровня служит проявлением печеночно-клеточной недостаточности.

Гамма-глутамилтранспептидаза — чувствительный, но неспецифичный индикатор поражения желчных канальцев. Наиболее высокие концентрации выявляются в эпителиальных клетках желчных канальцев — признак фиброза, обусловленного поражением канальцевой системы печени [27].

Аланинаминотрансфераза — наиболее чувствительный и специфичный индикатор гепатоцеллюлярного повреждения (воспаление и некроз клеток), локализуется в цитозоле гепатоцита [27].

Из представленных данных с учетом возраста и пола пациента рассчитывается показатель, позволяющий при высокой чувствительности и специфичности определить стадию фиброза и степень активности ХГ (табл. 2). Унифицированный калькулятор расчета показателя фибро- и акти-теста представлен на сайте www.biopredictive.com.

Таблица 2

Критерии оценки фибро- и акти-теста

Фибро-тест	Оценка стадии фиброза	Акти-тест	Оценка степени активности ХГ
0,75–1,00	F4	—	—
0,73–0,74	F3–F4	0,64–1,00	A3
0,59–0,72	F3	0,61–0,63	A2–A3
0,49–0,58	F2	0,53–0,60	A2
0,32–0,48	F1–F2	0,37–0,52	A1–A2
0,28–0,31	F1	0,30–0,36	A1
0,22–0,27	F0–F1	0,18–0,29	A0–A1
0,00–0,21	F0	0,00–0,17	A0

Цель и задачи исследования

В клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова проведено обследование больных ХВГ с применением фибро- и акти-теста с целью изучения возможностей данной методики в комплексной оценке фиброза печени и некрвоспалительной активности гепатита. В задачи исследования входило определение диагностической точности методики фибро- и акти-теста на разных стадиях фиброза по данным морфологического исследования [4, 11, 12].

Материал и методы исследования

Обследовано 50 пациентов (33 мужчины, 17 женщин), средний возраст 35 ± 10 лет. ИМТ $23,5 \pm 4,2$ кг/м². Больные находились в отделении гепатологии с диагнозом хронического гепатита – 84% HCV RNA+ и 16% HBV DNA+. Всем в день проведения фибро- и акти-теста выполнена пункционная биопсия печени по Менгини. Полученные результаты сравнивались с данными полуколичественной оценки ИГА по системе METAVIR. Статистическая обработка данных проведена с помощью статистической программы SPSS 14.0. По результатам морфологического исследования у 33 (66%) пациентов стадия фиброза оценена как F1, у 10 (20%) – F2, у 7 (14%) – F3 по шкале METAVIR. Средний ИГА составил $6,4 \pm 1,9$ балла.

Обсуждение результатов исследования

По данным фибро-теста чувствительность (Чв) составила 70%, специфичность (Сп) – 85% для F1, 80 и 100% для F2, 100 и 100% для F3, 100 и 100% для F4 (рис. 5).

По данным акти-теста Чв составила 68%, Сп – 75% для A0, 83 и 82% для A1, 87 и 88% для A2, 98 и 97% для A3 (рис. 6).

Полученные нами данные о диагностической точности фибро- и акти-теста высоко достовер-

ны и информативны, а предлагаемый метод позволяет проводить у больных ХГС и ХГВ неинвазивную диагностику степени активности некрвоспалительных реакций и стадии фиброза печени. Условием, лимитирующим его использование, служит наличие признаков холестаза, при котором повышаются показатели ГТПП и общего билирубина (входят в формулу расчета стадии фиброза), что отрицательно влияет на диагностическую точность метода. Таким образом, применение фибро- и акти-теста представляется новым и перспективным направлением в ранней диагностике фиброза печени у больных ХГС и ХГВ и служит альтернативой чрескожной пункционной биопсии печени.

Заключение

Результаты анализа собственного опыта биопсии печени, применения аппарата «Фиброскан» (Echosens, Франция), фибро- и акти-теста в комплексной оценке фиброза печени и активности ХГ позволяют сделать следующие выводы.

1. Эластометрия печени и фибро-тест могут быть использованы для неинвазивной диагностики фиброза печени у больных хроническими вирусными гепатитами.

2. Результаты эластометрии печени, фибро- и акти-теста высоко информативны на всех стадиях фиброза, что позволяет сопоставлять их диагностическую точность с результатами морфологического исследования ткани печени.

3. Условие, лимитирующее использование аппарата «Фиброскан», ИМТ ≥ 28 кг/м², что требует дальнейшего технического совершенствования метода.

4. Отсутствие возможности оценки активности ХГ ограничивает применение эластометрии в качестве самостоятельного метода с целью мониторинга темпов прогрессирования фиброза печени.

5. Небольшая длительность и неинвазивность обследования дают возможность использовать

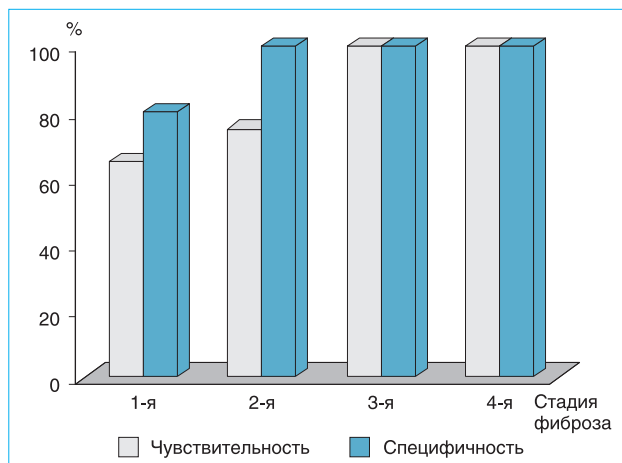


Рис. 5. Диагностическая точность фибро-теста

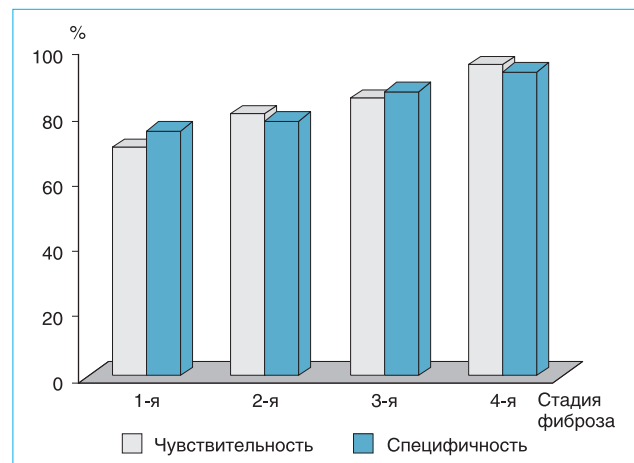


Рис. 6. Диагностическая точность акти-теста

эластометрию, фибро- и акти-тест в широкой клинической практике как скрининг-тесты фиброза печени у больных ХВГ.

6. Эластометрия может применяться для неинвазивной диагностики динамики фиброза печени на фоне проведения курса противовирусной терапии.

7. Существенным ограничением использования фибро- и акти-теста служит наличие синдрома

холестаза, проявляющегося повышением уровня билирубина и ГГТП у больных хроническими диффузными заболеваниями печени.

8. Дальнейшее расширение показаний к применению неинвазивных тестов возможно только после сравнительных исследований с сопоставлением полученных результатов с данными биопсии у больных хроническими заболеваниями печени другой этиологии.

Список литературы

1. Глушков Д.В., Коновалова О.Н., Павлов Ч.С. и др. Неинвазивная диагностика фиброза печени на ранних стадиях его развития // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008 (в печати).
2. Глушков Д.В., Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. Клиническое значение акти-теста в оценке активности хронического гепатита HCV/HBV // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 1 (прил. 31). — С. 24.
3. Глушков Д.В., Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. Чувствительность и специфичность фибро-теста у больных ХГС/ХГВ на разных стадиях фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 1 (прил. 31). — С. 25.
4. Глушков Д.В., Павлов Ч.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Возможности эластометрии и фибро-теста в диагностике цирроза печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008 — Т. 18, № 1 (прил. 31). — С. 9.
5. Ивашкин В.Т. Оценка функционального состояния печени // Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. — С. 66–84.
6. Павлов Ч.С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени // Рос. мед. журн. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 11–15.
7. Павлов Ч.С. Эластометрия или биопсия печени: как сделать правильный выбор? // Рос. мед. вестн. — 2008. — Т. 12, № 1. — С. 31–37.
8. Павлов Ч.С., Галимова С.Ф., Ивашкин В.Т. и др. Динамика гистологической активности хронического гепатита В (ХВГ-В) у больных, леченных ламивудином // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 1 (прил. 27). — С. 39.
9. Павлов Ч.С., Глушков Д.В., Золотаревский В.Б. и др. Диагностическая точность эластометрии у больных ХГС/ХГВ на разных стадиях фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 5 (прил. 30). — С. 90.
10. Павлов Ч.С., Глушков Д.В., Золотаревский В.Б. и др. Эластометрия у больных ХГС на ранних стадиях фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 5 (прил. 30). — С. 90.
11. Павлов Ч.С., Глушков Д.В., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. Оценка фиброза печени у больных НАСГ с использованием метода эластометрии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 1 (прил. 31). — С. 65.
12. Павлов Ч.С., Глушков Д.В., Коновалова О.Н. и др. Результаты первого Российского сравнительного исследования чувствительности и специфичности эластометрии и фибро-теста у больных хроническими вирусными гепатитами // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 1 (прил. 31). — С. 36.
13. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Томкевич М.С. и др. Возможность обратимости цирроза печени (клинические и патогенетические предпосылки) // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 1. — С. 20–29.
14. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. и др. Динамика показателей воспаления и фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГ-С) на фоне комбинированной терапии (интерфероном-α + рибавирином) // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 1 (прил. 27). — С. 45.
15. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. и др. Современные методы ранней диагностики фиброза печени // Клин. мед. — 2005. — Т. 83, № 12. — С. 58–60.
16. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: методология и практика сегодня // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 4. — С. 65–78.
17. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Как оценить и уменьшить риск фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хронической инфекцией вирусами гепатитов В и С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 5. — С. 16–23.
18. Павлов Ч.С., Котович М.М. Место биопсии и морфологического исследования ткани печени у детей и взрослых в практике клинициста // Клин. мед. — 2007. — Т. 85, № 9. — С. 72–77.
19. Павлов Ч.С., Ондос Ш.А., Глушков Д.В., Ивашкин В.Т. Эластометрия в оценке динамики фиброза печени у больных хроническим гепатитом С (ХГС), леченных Пег-интерфероном-α и рибавирином // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 1 (прил. 31). — С. 37.
20. Barreiro P., Martin-Carbonero L., Nunez M. et al. Predictors of liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection: assessment using transient elastometry and the role of HCV genotype 3 // Clin. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 42, N 7. — P. 1032–1039.
21. Beaugrand M. How to assess liver fibrosis and for what purpose? // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 44, N 3. — P. 444–445.
22. Beaugrand M. Liver stiffness measurement: new tool to assess liver fibrosis // EASL Single Topic Conference on The role of liver biopsy in diagnosis and management of chronic liver disease. June 14–15, 2004, Torino, Italy.
23. Blanc F., Bioulac-Sage P., Balabaud C., Desmouliere A. Investigation of liver fibrosis in clinical practice // Hepatol. Res. — 2005. — Vol. 27.
24. Castera L., Foucher J., Bertet J. et al. FibroScan and FibroTest to assess fibrosis in HCV with normal aminotransferases // Hepatology. — 2006. — Vol. 43, N 2. — P. 373–374.
25. Castera L., Vergniol J., Foucher J. et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 128. — P. 343–350.
26. Colloredo G., Guido M., Sonzogni A., Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder

- the disease // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 39. – P. 239–244.
27. *Ferard G., Piton A., Messous D.* et al. Intermethod calibration of alanine aminotransferase (ALT) and gammaglutamyltransferase (GGT) results: application to FibroTest and ActiTest scores // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2006. – Vol. 44. – P. 400–406.
28. *Foucher J., Castera L., Bernard P.H.* et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 18, N 4. – P. 411–412.
29. *Ghany M., Doo E.* Assessment of liver fibrosis: palpate, poke or pulse? // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42, N 4. – P. 759–761.
30. *Guechot J., Laudat A., Loria A.* et al. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen aminoterminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis // *Clin. Chem.* – 1996. – Vol. 42. – P. 558–563.
31. *Kelleher T.B., Afdhal N.* Noninvasive assessment of liver fibrosis // *Clin. Liver Dis.* – 2005. – Vol. 9, N 4. – P. 667–683.
32. *Laharie D., Zerbib F., Adhoute X.* et al. Diagnosis of liver fibrosis by transient elastography (FibroScan) and non-invasive methods in Crohn's disease patients treated with methotrexate // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 23. – P. 1621–1628.
33. *Luo J.W., Shao J.H., Bai J.* et al. Using non-invasive transient elastography for the assessment of hepatic fibrosis // *Zhonghua Gan Bing Za Zhi.* – 2006. – Vol. 14, N 5. – P. 395–397.
34. *Maida I., Nunez M., Jose Rios M.* et al. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* – 2006. – Vol. 42, N 2. – P. 177–182.
35. *Mendoza J., Gomez-Dominguez E., Moreno-Otero R.* Transient elastography (Fibroscan), a new non-invasive method to evaluate hepatic fibrosis // *Med. Clin. (Barc).* – 2006. – Vol. 126, N 6. – P. 220–222.
36. *Myers R.P., de Torres M., Imbert-Bismut F.* et al. Biochemical markers of fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a comparison with prothrombin time, platelet count and the age-platelet index // *Dig. Dis. Sci.* – 2003. – Vol. 48. – P. 146–153.
37. *Myers R.P., Ratziu V., Charlotte F.* et al. Biochemical markers of liver fibrosis: a comparison with historical features in patients with chronic hepatitis C // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97. – P. 2419–2425.
38. *Paradis V., Mathurin P., Ratziu V.* et al. Binding of apolipoprotein A-I and acetaldehyde-modified apolipoprotein A-I to liver extracellular matrix // *Hepatology.* – 1996. – Vol. 23. – P. 1232–1238.
39. *Poynard T.* A prospective assessment of the inter-laboratory variability of biochemical markers of fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest) in patients with chronic liver disease // *Comp. Hep.* – 2002. – Vol. 2. – P. 3–7.
40. *Poynard T.* Cost effectiveness of pegylated interferon alpha 2b and ribavirin combination in chronic hepatitis C // *Gut.* – 2003. – Vol. 52. – P. 1532.
41. *Poynard T., Bedossa P., Mathurin P.* et al. Apolipoprotein A1 and hepatic fibrosis // *J. Hepatol.* – 1995. – Vol. 22. – P. 107–110.
42. *Poynard T., Imbert-Bismut F., Ratziu V.* et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus: longitudinal validation in a randomized trial // *J. Viral Hep.* – 2002. – Vol. 9. – P. 128–133.
43. *Poynard T., Imbert-Bismut F., Ratziu V.* et al. FibroTest even better than liver biopsy? // *Clin. Chem.* – 2003. – Electronic letter response: (21 March 2003).
44. *Poynard T., Ratziu V., Bedossa P.* Appropriateness of liver biopsy // *Can. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 14. – P. 543–548.
45. *Ratziu V., Charlotte F., Heurtier A.* et al. for the LIDO Study Group. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 128. – P. 1898–1906.
46. *Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M.* et al. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis // *Ultrasound Med. Biol.* – 2003. – Vol. 29, N 12. – P. 1705–1713.
47. *Ziol M., Handra-Luca A., Kettaneh A.* et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement: a prospective multicentre study in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 41, N 1. – P. 48–54.