

К вопросу о клиническом применении неинвазивной диагностики фиброза печени при хроническом гепатите В

Ч.С. Павлов¹, Е.А. Кузнецова², М.Ч. Семенистая³,
М.В. Маевская¹, В.Т. Ивашкин¹

¹ Научно-образовательный клинический центр инновационной терапии
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

² Лечебный факультет ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

³ ЦИОП «Медицина будущего» ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

The issue of clinical application of non-invasive evaluation of liver fibrosis at chronic hepatitis B

Ch.S. Pavlov¹, Ye.A. Kuznetsova², M. Ch. Semenistaya³, M.V. Mayevskaya¹, V.T. Ivashkin¹

¹ Scientific and educational clinical center of innovative therapy, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of healthcare Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

³ «Meditsina buduschego», State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of healthcare Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Познакомить клиницистов с новыми подходами применения биопсии и неинвазивных методов диагностики у больных хроническим гепатитом В (ХГВ).

Основные положения. Транзиентная эластография (ТЕ) имеет лучшие диагностические показатели, как неинвазивный метод для определения стадии фиброза печени у больных ХГВ с высокой вирусемией (ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл) и нормальным уровнем активности аланинаминотрансферазы (АлАТ). ТЕ может быть использована с целью исключения выраженного фиброза и цирроза печени у HBeAg-негативных пациентов с низкой вирусной нагрузкой (ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл) и нормальным уровнем АлАТ. Проведение биопсии показано в сложных кли-

Aim of review. To present new approaches for application of liver biopsy and noninvasive diagnostic tests for patients with chronic hepatitis B (CHB).

Summary. Transient elastography (TE) has the best diagnostic parameters both as non-invasive method for assessment of liver fibrosis stage at CHBs patients with high virus load (HBV DNA > 2000 IU/ml) and normal level of alanine transaminase (ALT) activity. TE can be used for ruling out of severe fibrosis and liver cirrhosis at HBeAg-negative patients with low viral load (HBV DNA <2000 IU/ml) and normal ALT level. Liver biopsies is indicated in difficult clinical cases, after non-informative repeated TE. Liver tissue density measurement has to be interpreted carefully in patients with elevated ALT activity and should not be used in patients with ALT

Павлов Чавдар Савов — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом инновационной терапии Научно-образовательного клинического центра инновационной терапии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: chpavlov@mail.ru

Pavlov Chavdar S. — MD, PhD, professor, head of scientific and research department, Scientific and educational clinical center of innovative therapy. Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: chpavlov@mail.ru.

Кузнецова Екатерина Алевтиновна — fraokat@gmail.com;

Семенистая Марианна Чавдаровна — marianna.pavlova@yahoo.com;

Маевская Марина Викторовна — mvmaevskaya@me.com;

Ивашкин Владимир Трофимович — vladimirivashkin@rsls.ru

нических случаях, после неинформативного повторного проведения ТЕ. Измерение плотности ткани печени должно интерпретироваться с осторожностью у пациентов с повышенным уровнем активности АлАТ и не должно использоваться у пациентов с активностью АлАТ, значительно (>10 раз) превышающей *верхнюю границу нормы* (ВГН).

Заключение. Неинвазивную диагностику целесообразно применять с целью прогнозирования развития фиброза и цирроза печени у пациентов с ХГВ. Неинвазивная оценка фиброза печени с использованием сывороточных биомаркеров или ТЕ показана для мониторинга изменений фиброза печени при проведении противовирусной терапии больным хроническим гепатитом В.

Ключевые слова: хронический гепатит В, неинвазивная диагностика, биопсия, показания к лечению, фиброз печени, цирроз.

activity considerably exceeding upper limit of normal (>10 fold).

Conclusion. It is rational to carry out noninvasive diagnostics to predict development of fibrosis and liver cirrhosis in CHB patients. Non-invasive assessment of liver fibrosis with serum biomarkers or TE is indicated for monitoring of liver fibrosis progression in patients receiving antiviral therapy for chronic hepatitis B.

Keywords: chronic hepatitis B, noninvasive diagnostics, biopsy, treatment indications, liver fibrosis, cirrhosis.

По результатам последнего пересмотра клинических рекомендаций *Европейского общества по изучению печени* (EASL) по применению биопсии и неинвазивных методов диагностики у больных *хроническим гепатитом В* (ХГВ), *транзиентная эластография* (ТЕ) определена как метод с более высокой диа-

гностической точностью по сравнению с сывороточными биомаркерами фиброза в оценке выраженного ($F \geq 2$) фиброза печени [1, 2, 6, 15]. В сравнительных исследованиях, проведенных у бессимптомных носителей *вируса гепатита В* (ВГВ) с нормальными значениями активности аминотрансфераз, ТЕ показала лучшие диагности-

Таблица 1.
Диагностическая точность и пороговые значения для ТЕ в оценке фиброза ($F \geq 2$) и цирроза печени ($F4$) у пациентов с вирусным гепатитом В

Автор	Этиология	Год	Количество пациентов	$F \geq 2$	$F4$	Пороговые значения, кПа	AUROC	Чувствительность, %	Специфичность, %	Диагностическая точность, %
Сосо и соавт.	ВГВ	2007	228	62	50	8,3 14,0	0,93 0,96	85 78	91 98	87 88
Oliveri и соавт.	ВГВ	2008	188	26	28	7,5 11,8	0,97 0,97	94 86	88 96	90 94
Marcellin и соавт.	ВГВ	2009	173	50	8	7,2 11,0	0,81 0,93	70 93	83 87	76 94
Chan и соавт.	ВГВ	2009	161		25	12–13,4	0,93	98	75	85
Kim и соавт.	ВГВ	2009	91		43	9,7	0,80	82	59	62
Wang и соавт.	ВГВ	2009	88	42	19	8,0 10,0	0,86 0,89	80 85	77 88	n.a n.a
Degos и соавт.	ВГВ	2010	284	42	10	5,2 12,9	0,78 0,85	89 52	38 93	59 89
Sprea и соавт.	ВГВ	2010	140	76	5	7,0 13,6	0,65 0,97	59 86	70 99	n.a n.a
Cardoso и соавт.	ВГВ	2012	202	42	8	7,2 11,0	0,87 0,93	74 75	88 90	82 89
Goyal и соавт.	ВГВ	2013	357	25	6	6,0 11,0	0,84 0,93	82 81	67 95	n.a n.a
Afdhal и соавт.	ВГС/ ВГВ	2015	560	66.7	14.8	8,4 12,8	0,73 0,90	58 76	75 85	70 80

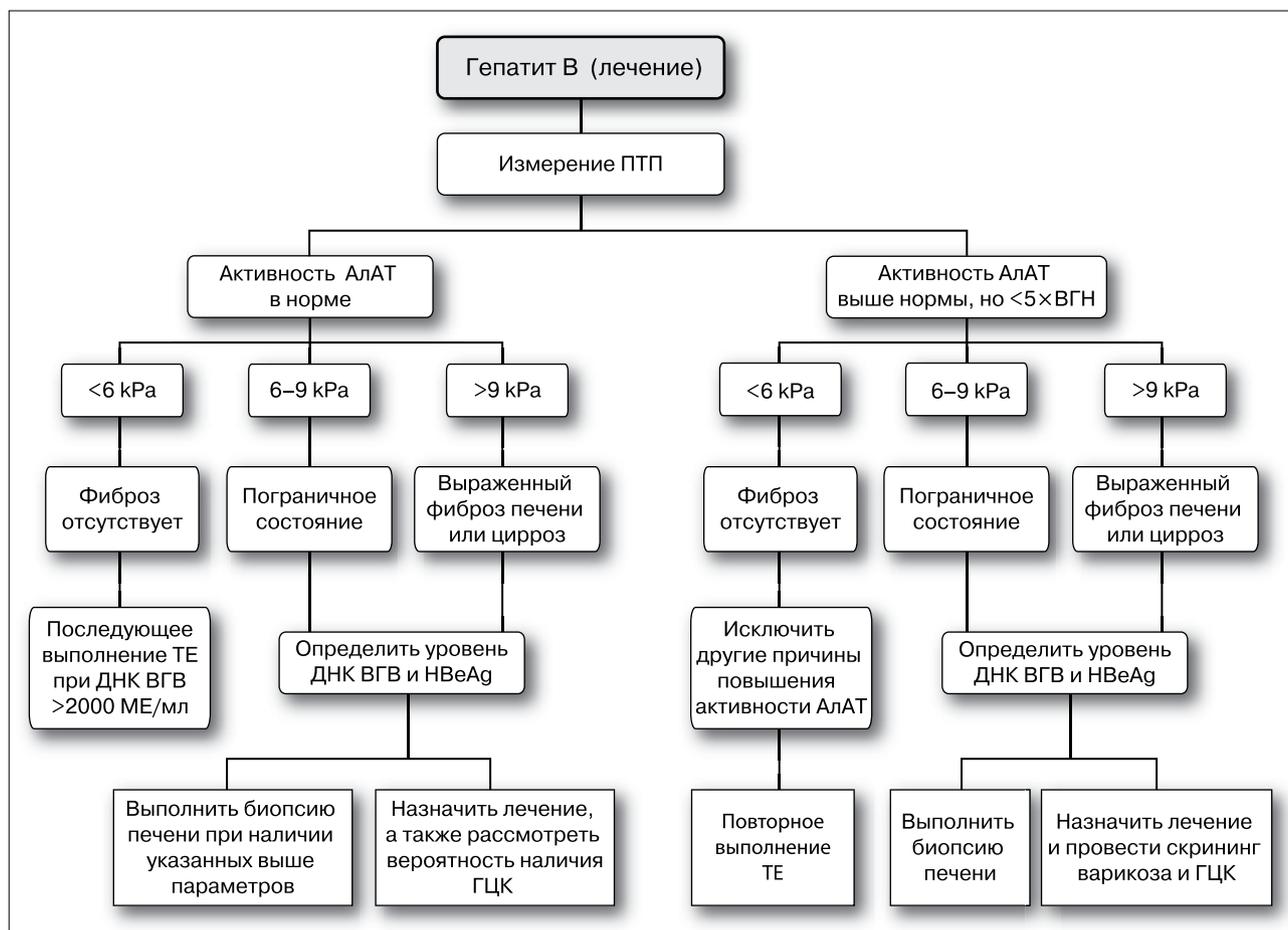


Рис. 1. Алгоритм использования ТЕ для оценки эффективности лечения пациентов с хроническим гепатитом В

ческие возможности по сравнению с фибротестом или тестом АПРИ. Показатель плотности ткани печени (ПТП) $< 5-6$ кПа указывает на отсутствие или минимальный фиброз печени, а ПТП $< 12-14$ кПа дает основание исключить цирроз печени (табл. 1).

Среди пациентов со слабо выраженным и умеренным фиброзом определение ПТП с использованием ТЕ имеет более низкую диагностическую точность. В таких случаях рекомендуется проведение биопсии печени. Алгоритм клинического применения различных методов оценки фиброза печени у больных ХГВ представлен на рис. 1.

Интерпретация результатов определения ПТП у больных ХГВ с повышенным уровнем активности АлАТ должна проводиться с осторожностью (биохимическая активность гепатита увеличивает количество ложноположительных результатов). Значения ПТП могут варьировать у пациентов с высокой биохимической активностью ХГВ даже спустя 3–6 месяцев после достижения нормализации показателей АлАТ.

Среди HBeAg-положительных пациентов с повышенной активностью АлАТ, особенно старше 35 лет, методы неинвазивной оценки фиброза позволяют выявить группу больных в фазе

иммунной толерантности гепатита, имеющих выраженный фиброз печени после достижения клиренса вируса.

HBeAg-негативных пациентов можно условно разделить на две группы: первая — с показателями, характерными для низкой репликативной активности вируса (ДНК ВГВ < 2000 МЕ/мл, с нормальным уровнем АлАТ и отсутствием признаков прогрессирования фиброза); вторая — с признаками репликации вируса (периодически повторяющиеся фазы реактивации репликации ВГВ), умеренным повышением активности АлАТ, с более высоким риском развития цирроза печени.

Методы неинвазивной оценки степени фиброза печени целесообразно использовать при обследовании HBeAg-негативных пациентов с низким (< 2000 МЕ/мл) или пограничным (от 2000 до 20000 МЕ/мл) уровнем ДНК ВГВ. При нормальных показателях активности АлАТ риск развития фиброза и цирроза у этой группы пациентов ниже 10% [6].

Рекомендации:

— ТЕ целесообразно применять с целью прогнозирования развития фиброза и цирроза печени (более высокая диагностическая точность

по сравнению с сывороточными биомаркерами) у пациентов с ХГВ;

– ТЕ имеет лучшие диагностические показатели, как неинвазивный метод для определения стадии фиброза печени у больных ХГВ с высокой вирусемией (ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл) и с нормальным уровнем активности АлАТ;

– ТЕ может быть использована с целью исключения выраженного фиброза и цирроза у HBeAg-негативных пациентов с низкой вирусной нагрузкой (ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл) и нормальным уровнем АлАТ. Биопсия показана в сложных клинических случаях, после неинформативного повторного проведения ТЕ;

– показатели ПТП должны интерпретироваться с осторожностью у пациентов с повышенным уровнем активности АлАТ и не могут быть использованы у больных с очень высокой активностью АлАТ (>10×ВГН).

Цирроз печени – основной фактор риска развития *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) и плохого жизненного прогноза пациентов с хроническим гепатитом В [3–5]. Больным циррозом печени и высокой вирусемией (ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл) рекомендовано проведение противовирусной терапии независимо от активности АлАТ [10, 12].

Таким образом, проведение неинвазивной диагностики фиброза печени показано всем пациентам с клиническими признаками, указывающими на возможное развитие цирроза печени. При незначительном повышении активности АлАТ (<2×ВГН), результаты оценки степени выраженности фиброза неинвазивными методами служат основанием при принятии решения о назначении противовирусной терапии.

Пациентам, которые имеют выраженный фиброз печени и уровень ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл, должна быть назначена противовирусная терапия, независимо от уровня АлАТ [7].

Пациентам, имеющим стабильно повышенные показатели активности АлАТ (> ВГН в 2 раза) и ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл, показано назначение противовирусной терапии даже при отсутствии возможности проведения неинвазивной диагностики фиброза печени.

Литература:

1. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Шульпекова Ю.О. и др. Современные методы ранней диагностики фиброза печени. *Клин мед* 2005; 83(12):58-60.
2. Павлов Ч.С., Глушников Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2008; 18(4):43-52.
3. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Как оценить и уменьшить риск фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у пациентов с хронической инфекцией вирусами гепатита В (HBV) и С (HCV). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2007; 17(5):16-23.

Рекомендации:

– неинвазивная оценка фиброза печени с использованием сывороточных биомаркеров либо ТЕ показана пациентам с высокой вирусемией (ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл) и риском развития цирроза печени;

– среди пациентов с показателями ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл назначение противовирусной терапии в первую очередь показано больным, имеющим значительный фиброз (Ф2) или цирроз (Ф4, по данным неинвазивной диагностики ТЕ или показатели сывороточных биомаркеров), независимо от показателей активности АлАТ.

Длительная противовирусная терапия сопровождается уменьшением фиброза и регрессией цирроза печени у больных ХГВ. Неинвазивные методы показаны для оценки динамики фиброза [9].

Накоплено большое количество клинических данных о значительном снижении ПТП и показателей биомаркеров по сравнению с исходными данными у инфицированных вирусом гепатита В пациентов, получавших аналоги нуклеотидов [10, 11].

В то же время необходимо учитывать, что у пациентов с хронической инфекцией ВГС и ВГВ улучшение значений ПТП при назначении им противовирусной терапии может быть связано с нормализацией показателей АлАТ, а не с уменьшением фиброза печени. В этом случае для мониторинга изменений фиброза рекомендуется использовать измерение ПТП через несколько месяцев от начала лечения и нормализации АлАТ [12, 23].

Рекомендации:

– неинвазивная оценка фиброза печени с использованием сывороточных биомаркеров или ТЕ показана для мониторинга изменений фиброза печени в ходе проведения противовирусной терапии;

– нормализация активности АлАТ на фоне назначения противовирусной терапии на должна учитываться при интерпретации результатов неинвазивных методов при оценке степени фиброза печени.

4. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. и др. Возможность обратимости цирроза печени (клинические и патогенетические предпосылки). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2006; 16(1):20-9.
5. Павлов Ч.С., Бакулин И.Г. Вирус гепатита В - основной этиологический фактор хронического вирусного гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. *Рус мед журн* 2008; 4:157-60.
6. Wong G.L., Chan H.L., Choi P.C., Chan A.W., Yu Z., Lai J.W., et al. Non-invasive algorithm of enhanced liver fibrosis and liver stiffness measurement with transient elastography for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39:197-208.

7. Papatheodoridis G.V., Manolakopoulos S., Liaw Y.F., Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 57:196-202.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57:167-85.
9. Liaw Y.F., Kao J.H., Piratvisuth T., Chan H.L., Chien R.N., Liu C.J., et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; 6:531-61.
10. Marcellin P., Gane E., Buti M., Afdhal N., Sievert W., Jacobson I.M., et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013; 381:468-475.
11. Kuo Y.H., Lu S.N., Chen C.H., Chang K.C., Hung C.H., Tai W.C., et al. The changes of liver stiffness and its associated factors for chronic hepatitis B patients with entecavir therapy. *PLoS One* 2014; 9:e93160.
12. Poynard T., Vergniol J., Ngo Y., Foucher J., Thibault V., Munteanu M., et al. Staging chronic hepatitis B into seven categories, defining inactive carriers and assessing treatment impact using a fibrosis biomarker (FibroTest(R)) and elastography (FibroScan(R)). *J Hepatol* 2014; 61:994-1003.
13. de Ledinghen V., Vergniol J., Barthe C., Foucher J., Chermak F., Le Bail B., et al. Non-invasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year survival of patients chronically infected with hepatitis B virus. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:979-88.
14. Kim M.N., Kim S.U., Kim B.K., Park J.Y., Kim D.Y., Ahn S.H., et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with transient elastography-defined subclinical cirrhosis. *Hepatology* 2015. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27735>.
15. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology* 2015; 63:237-64.