

3. Рябова Е.Н., Рыхтик П.И., Шкалова Л.В., Васенин С.А., Загайнов В.Е. Неинвазивная оценка объема функционирующей паренхимы печени у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией как фактор прогноза исходов операции портосистемного шунтирования. Радиология – практика. 2012. № 3. С. 77-82.

Ryabova E.N., Rykhtik P.I., Shkalova L.V., Vasenin S.A., Zagaynov V.E. Noninvasive assessment volume of active parenchyma of the liver at the patients with liver cirrhosis and portal hypertension as a factor of prog-

nosis outcomes after operation portosystemic shunting. Radiologija – praktika. 2012. № 3. P. 77-82.

4. Andreev V.G., Shanin A.V., Atletova E.A., Demin I.Yu., Rudenko O.V., Krainov A.I. Acoustic radiation force on a cluster of rigid particles in soft tissues // Proc. 5th Int. Conf. «Frontiers of Nonlinear Physics». N. Novgorod, 2013. P. 51-52.

5. Demin I.Yu., Rudenko O.V., Gurbatov S.N., Pronchatov-Rubtsov N.V. The nonlinear decay of narrowband and broadband noise in soft tissues // Proc. 5th Int. Conf. «Frontiers of Nonlinear Physics». N. Novgorod, 2013 P. 53-54.

УДК: 616.3-008.1

Код специальности ВАК: 14.01.28

ВОЗМОЖНОСТИ ЭЛАСТОМЕТРИИ И БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Г.Е. Ройтберг, О.О. Шархун,

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»,
ОАО «Медицина», г. Москва

Шархун Ольга Олеговна – e-mail: olga_sharkhun@mail.ru

В статье проведен анализ комплексного использования лабораторных и неинвазивных методов диагностики фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, что позволяет с высокой степенью точности оценить не только морфологическую картину заболевания, но и степень выраженности патологических изменений. Эластометрия печени может быть использована для неинвазивной диагностики фиброза печени у больных НАЖБП, а также для проведения динамического мониторинга состояния печени у этой группы пациентов. Для динамической оценки состояния печени пациентам с НАЖБП и ИР целесообразным является использование сывороточных маркеров фиброза, среди которых для пациентов этой группы наиболее информативным является индекс вероятности обнаружения фиброза (FBI), в расчете которого используется HOMA-IR.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз, эластометрия, биопсия, индекс вероятности обнаружения фиброза.

The article analyzes the laboratory and the non-invasive diagnostic methods in the diagnosis of the fibrosis in NAFLD patients. Transient elastometry can be used as for non-invasive diagnosis of the hepatic fibrosis in NAFLD patients and as for the dynamic monitoring of the hepatic fibrosis. For the dynamic assessment of the liver state in NAFLD patients it is appropriate to use the serum markers of fibrosis, including the most informative index – the fibrosis probability index (FPI), which is used the HOMA-IR in the calculation.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, fibrosis, elastometry, biopsy, the fibrosis probability index.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины за счет ее широкого распространения, скрытой клинической симптоматики, прогрессирующего течения с возможным формированием выраженных фибротических изменений в печени с исходом в цирроз [1, 2]. Патогенез фиброза печени при НАЖБП связан с гипергликемией и инсулинорезистентностью (ИР), ведущих к повышению уровня свободных жирных кислот и стеатозу печени, а свободные радикалы и провоспалительные цитокины – к апоптозу гепатоцитов и активации воспалительных клеток с прогрессированием фиброза печени [3, 4].

«Золотым стандартом» в диагностике фиброза остается пункционная биопсия печени (ПБП) с морфологическим исследованием биоптата, позволяющим с помощью различных полуколичественных индексов (Knodell, Ishak, METAVIR, Desmet) установить степень воспали-

тельной активности и стадию фиброзирования [2]. Однако при биопсии не всегда удается получить истинное представление о морфологических изменениях в печени, что в первую очередь может быть связано с получением малоинформативного материала. ПБП является инвазивным методом, небезопасным для пациента [4, 5]. Кроме того, ПБП проводится, как правило, однократно с целью первичной диагностики заболевания, и оценка динамики фиброзирования в дальнейшем вызывает затруднения.

Все это сделало необходимым поиск надежных неинвазивных методов диагностики фиброза печени. К ним относятся биопрогностические лабораторные тесты, ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, доплерографию сосудов печени с расчетом индексов фиброза, эластометрию печени [6].

Биомаркеры фиброза печени условно разделяются на прямые (характеризующие метаболизм клеточного

матрикса и/или отражающие изменения в стеллатных клетках) и не прямые (характеризующие функцию печени). Среди прямых биомаркеров наиболее изученными являются компоненты экстрацеллюлярного матрикса: гиалуроновая кислота и коллаген IV типа; ферменты, участвующие в ремоделировании соединительной ткани (матриксные металлопротеиназы и их тканевой ингибитор), а также трансформирующий фактор роста-1 – ключевой медиатор фиброгенеза [4, 7]. Однако в отечественной и зарубежной практике такие исследования остаются единичными, определение этих веществ является дорогостоящим и используется в клинических исследованиях. Для клинической практики предложены разные расчетные прогностические индексы для оценки тяжести фиброза печени по непрямым маркерам, среди которых известны индексы AAR (AST/ALTRatio – соотношение АсАТ к АлАТ), APRI (AST to Platelet Ratio Index – соотношение АсАТ и количества тромбоцитов по формуле), тест Forns (пересчет показателей холестерина, тромбоцитов, ГТТП и возраста пациента), тест FIB (Fibrosis Probability Index – индекс вероятности фиброза с использованием параметров АсАТ, возраста, холестерина, глюкозы, инсулина, употребления алкоголя в прошлом) [6]. Популярной в настоящее время является система ФиброМакс. Однако следует отметить, что большинство тестов разработано для расчета стадии фиброза и уровня активности для хронических гепатитов вирусной этиологии. Кроме того, использование тестов лимитируют признаки холестаза, отрицательно влияющие на диагностическую значимость тестов, а также высокая стоимость исследования [2, 3]. При этом диагностическая ценность методов неинвазивной диагностики фиброза на ранних стадиях НАЖБП изучена недостаточно. Не имеется также литературных данных об исследовании взаимосвязей между сывороточными маркерами и клинико-лабораторными, инструментальными и морфологическими признаками фибрирования печени у пациентов с НАЖБП при ИР.

Цель исследования: провести сравнительную оценку выраженности фиброза печени при НАЖБП неинвазивными методами на основе изучения изменения уровня сывороточных показателей фиброза и результатов непрямой эластометрии печени у пациентов с ИР.

Материал и методы

Исследование проведено совместно с кафедрой терапии и семейной медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова на базе ОАО «Медицина». Проспективно было обследовано 627 пациентов в возрасте 25–55 лет с признаками НАЖБП согласно заключению ультразвукового исследования. С целью рандомизации выборки всем пациентам проведено дополнительное лабораторное и инструментальное обследование для исключения других хронических заболеваний печени на любой стадии развития. В итоге была сформирована однородная группа из 24 пациентов (20 женщин и 4 мужчин, средний возраст составил $46,8 \pm 1,9$ года и ИМТ $28,5 \pm 2,2$ кг/м²) с признаками НАЖБП, которая характеризовалась стойким повышением аминотрансфераз, сохранявшимся в течение длительного времени. После получения информированного согласия всем 24 пациентам была выполнена пункционная биопсия печени с последующей морфологической оценкой ИГА, стадии фиброза и индекса стеатоза в гепатоци-

оптатах [3]. Стадия фиброза (F) определялась по шкале от 0 до 4, где F0 – отсутствие морфологических признаков фиброза в биоптатах печени, F1 – портальный фиброз без формирования септ, F2 – портальный фиброз и единичные септы, F3 – портальный фиброз и множественные септы без признаков цирроза, F4 – цирроз [6].

Биохимические критерии функционального состояния печени определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab J20» оптическим тестом. При этом лабораторная панель включала в себя общепринятые показатели, инсулинорезистентность рассчитывали при помощи модели оценки гомеостаза – HOMA-IR. В качестве сывороточного маркера фиброза мы использовали тест FPI – индекс вероятности наличия фиброза. Особенностью этого теста является использование в формуле HOMA-IR. Повышенные значения FPI коррелируют с более выраженным поражением печени, в том числе с фиброзными изменениями ткани печени при НАЖБП в условиях ИР. Как известно, указанный тест FPI имеет три градации: вероятность фиброза низкая при значениях $FPI \leq 0,2$, вероятность фиброза умеренная при $0,2 < FPI < 0,8$, вероятность фиброза высокая при $FPI \geq 0,8$.

Исследование плотности печеночной ткани выполнялось методом ультразвуковой ЭМ на аппарате «Фиброскан» (Echosens, Франция) [4]. Для оценки выраженности фиброза использовались референсные значения эластичности печени, основанные на данных L. Castera [5] и предложенные к применению производителем: до 5,8 кПа – фиброза нет – стадия F0; от 5,9 до 7,2 кПа – стадия F1; от 7,3 до 9,5 кПа – стадия F2; от 9,6 до 12,5 кПа – стадия F3; более 12,5 кПа – стадия F4. Допустимый интерквартильный коэффициент – IQR составлял не более 1/4 показателя.

В ходе исследования был проведен сравнительный анализ результатов морфологического исследования ткани печени с показателями ультразвуковой ЭМ, биохимическими маркерами фиброза. Статистическая обработка данных проведена с помощью статистической программы SPSS 20.0.

Результаты и их обсуждение

При биохимическом исследовании крови у всех пациентов были повышены уровни АлАТ, составляя в среднем $146,3 \pm 26,3$ ммоль/л в диапазоне от 44,4 до 449,7 ммоль/л. При этом минимальное повышение АлАТ было отмечено у 16 пациентов (66,7%), умеренное – у 6 (25%) и выраженное – у 2 (8,3%) пациентов. Показатель АсТТ у 4 (16,7%) пациентов оставался в пределах нормы, повышение было минимальным у 13 (54,1%) и умеренным у 7 (29,2%) пациентов. При анализе показателей холестаза у 20 (83,3%) пациентов отмечалось повышение фермента ГТПП: минимальное – у 13 (54,1%), умеренное – у 4 (16,7%) и выраженное – у 3 (12,5%) пациентов. Уровень ЩФ у 19 пациентов (79,2%) оставался нормальным, у 5 (20,8%) наблюдалось минимальное повышение. Значения общего билирубина лишь у 3 пациентов (12,5%) незначительно превышали норму максимально до 29,1 мкмоль/л за счет обеих фракций.

При проведении морфологического анализа у 100% больных была верифицирована крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, главным образом в 3-й зоне (центролобулярно), которая характеризовалась наличием крупных липидных капель в цитоплазме гепатоцитов

со смещением ядра к периферии клетки. Формирование фокальных некрозов клеток печени отмечалось в биоптатах 11 пациентов (45,8%), в то время как мостовидные некрозы, характеризующие высокую активность воспалительно-некротической реакции в печени, встречались лишь в биоптатах 2 пациентов (8,3%). При полуколичественной оценке изменений в биоптатах печени минимальная степень активности воспалительно-некротических изменений была отмечена у 13 (54,1%) человек, умеренная активность – у 6 (25%) и выраженная степень активности в биоптатах – у 5 (20,8%) пациентов. Фиброзные изменения в гепатобиоптатах были зарегистрированы у 16 больных (66,6%). При этом у 10 (41,6%) больных имелись морфологические признаки начального портального фиброза (стадия F1 по Metavir) с сохраненными или незначительно расширенными портальными трактами и участками перигепатоцеллюлярного фиброза, у 4 (16,7%) пациентов – фиброзные изменения носили умеренно выраженный характер (стадия F2), портальные тракты были умеренно расширены, встречались единичные тяжи соединительной ткани. В биоптатах 2 (8,3%) пациентов наблюдалась картина портального фиброза с наличием множественных соединительнотканых септ, соединяющих между собой отдельные портальные тракты (стадия F3). Морфологическая картина цирроза печени в нашем исследовании не была описана.

По результатам эластометрии показатели эластичности печени варьировали от 4,3 до 11,8 кПа. Фиброзные изменения зарегистрированы у 21 больного, из них в 14 (58,4%) случаях установлены начальные фиброзные изменения печеночной паренхимы (F1), у 5 (20,8%) больных фиброзные изменения характеризовались как умеренно выраженные (F2) и у 2 (8,3%) больных установлена выраженная

стадия фиброза F3. Тяжелый фиброз печени, соответствующий стадии цирроза (F4), у пациентов не определялся.

При сравнении результатов ультразвуковой ЭМ с данными полуколичественной оценки фиброза печени по шкале Metavir максимальная диагностическая точность была получена на стадиях F2 и F3. На стадии F3 при эластометрии у всех пациентов морфологически также установлена стадия F3, чувствительность и специфичность метода составили 83% и 98% соответственно. При эластометрии на стадии F2 из 5 пациентов у 4 при биопсийном исследовании верифицирован фиброз стадии F2, чувствительность и специфичность составили 90% и 92% (таблица 1).

Точность ЭМ была значительно ниже при начальных стадиях фиброза печени. При гистологическом исследовании фиброз не был подтвержден у 8 человек (33,3%), в то время как при ЭМ фиброз не был выявлен у 3 пациентов (12,5%). Ложноотрицательный результат при ЭМ составил почти 20%. С другой стороны, стадия F1 при эластометрии была выявлена у 14 пациентов, в то время как гистологическая картина, соответствующая стадии F1, была лишь у 10 пациентов, а у остальных 4 пациентов в гепатобиоптатах фиброз не выявлялся (морфологически стадия F0). Таким образом, у 4 пациентов (16,6%) с отсутствием морфологических проявлений фиброза печени имел место ложноположительный результат ЭМ. Показатель чувствительности метода для стадии F1 составил 90%, специфичности – 64%.

При расчете биохимических индексов фиброза и сопоставлении их с данными биопсии и эластометрии корреляция была получена только с индексом FPI, ценность других использованных индексов фиброза (AAR, APRI, Forns) была низкой. Показатели индекса FPI варьировали от 0,05 до 0,99. При этом значения $\leq 0,2$, соответствующие малой вероятности фиброза, имели место у 7 (29,2%) пациентов, значения $> 0,2$ и $< 0,8$, указывающие на вероятность умеренного фиброза, – у 10 (41,6%) пациентов, значения $\geq 0,8$ (вероятность значительного фиброза) – у 7 (29,2%) пациентов.

Для оценки диагностической точности индекса FPI полученные показатели сравнивались с данными полуколичественной оценки фиброза печени по шкале Metavir (таблица 2).

Максимальная диагностическая точность была получена при показателях FPI, соответствующих высокой вероятности наличия фиброза FPI-F2: чувствительность и специфичность индекса составили 92% и 94%. Точность индекса при низкой и умеренной вероятности фиброза была значительно ниже и составила при FPI-F0 чувствительность 62%, специфичность 87%; при FPI-F1, соответственно, 70% и 78%.

Расхождение данных эластометрии, индекса FPI с результатами биопсии печени наблюдалось у больных с наличием биохимической активности патологического процесса, а именно у всех пациентов с ложноположительным результатом ЭМ были значительно повышены уровни ГГТП, а у трех пациентов – уровень общего билирубина крови. Вероятно, указанные лабораторные маркеры холестаза могут отрицательно влиять на диагностическую точность ЭМ, кроме того, именно эти показатели входят в формулу расчета стадии фиброза печени, являясь суррогатными маркерами фиброза.

ТАБЛИЦА 1.

Оценка выраженности фиброза печени по данным ультразвуковой эластометрии и результатам гистологического исследования

Степень фиброза ЭМ	F0	F1	F2	F3
Средние значения, кПа	4,9±0,39	6,7±0,15	8,4±0,20	11,1±0,70
Чувствительность, 95%ДИ*	39% [15-69%]	90% [57-98%]	90% [46-98%]	83% [31-98%]
Специфичность, 95%ДИ	97% [77-100%]	64% [38-83%]	92% [74-98%]	98% [82-99%]
Прогностическая ценность положительного результата	13,22	2,52	12,60	38,33
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,63	0,16	0,11	0,17

Примечание: *ДИ – доверительный интервал.

ТАБЛИЦА 2.

Выраженность фиброза печени по данным биопсии и индекса FPI

Оценка фиброза по данным индекса FPI	Оценка фиброза по данным биопсии			Всего
	F0	F1	F2/F3	
FPI-F0 ($\leq 0,2$)	5 (20,8%)	2 (8,3%)	0	7 (29,2%)
FPI-F1 ($> 0,2$ и $< 0,8$)	3 (12,5%)	7 (29,2%)	0	10 (41,6%)
FPI-F2 ($\geq 0,8$)	0	1 (4,2%)	6 (25,0%)	7 (29,2%)
Всего	8 (33,3%)	10 (41,7%)	6 (25,0%)	24 (100%)

Заключение

Результаты исследования показали, что комплексное использование лабораторных и неинвазивных методов диагностики позволяет с высокой степенью точности оценить не только морфологическую картину заболевания, но и степень выраженности патологических изменений. Эластометрия печени может быть использована для неинвазивной диагностики фиброза печени у больных НАЖБП, а также для проведения динамического мониторинга состояния печени у этой группы пациентов. Метод высокочувствителен и специфичен, имеет особенно высокую диагностическую значимость в выявлении НАЖБП и позволяет избежать проведения пункционной биопсии печени. Результаты эластометрии печени сопоставимы с гистологической картиной на всех стадиях фиброза печени, однако максимальная диагностическая точность наблюдается на поздних стадиях фиброза печени. Для динамической оценки состояния печени, в том числе прогрессирования фибротических изменений, пациентам с НАЖБП и ИР целесообразным является использование сывороточных маркеров фиброза, среди которых наиболее информативным является индекс вероятности обнаружения фиброза (FBI), в расчете которого используется НОМА-IR.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ройтберг Г.Е., Шархун О.О. Диагностические возможности мониторинга фиброза печени при неалкогольной жировой болезни печени. 2014. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014. № 2 (102). С. 64-65.
 Rojtberg G.E., Sharkhun O.O. Diagnosticheskie vozmozhnosti monitoringa fibroza pecheni pri nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni. 2014. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2014. № 2 (102). S. 64-65.

2. Звенигородская Л.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений, патогенетические акценты, подходы к терапии. Трудный пациент. 2015. № 10-11. С. 37-43.

Zvenigorodskaya L.A. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: evolyutsiya predstavlenij, patogeneticheskie aktsenty, podkhody k terapii. Trudnyj patsient. 2015. № 10-11. S. 37-43.

3. Чеснокова Л.В., Петров И.М., Трошина И.А., Медведева И.В. Инсулинорезистентность, атерогенные нарушения и фиброз печени у больных с метаболическим синдромом. Ожирение. 2014. № 2. С. 17-23.

Chesnokova L.V., Petrov I.M., Troshina I.A., Medvedeva I.V. Insulinorezistentnost', aterogennye narusheniya i fibroz pecheni u bol'nykh s metabolicheskim sindromom. Ozhirenie. 2014. № 2. S. 17-23.

4. Ройтберг Г.Е., Шархун О.О., Платонова О.Е., Ушакова Т.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как фактор риска атеросклероза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 7. С. 20-14.

Rojtberg G.E., Sharkhun O.O., Platonova O.E., Ushakova T.I. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni kak faktor riska ateroskleroz. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2010. № 7. S. 20-14.

5. Castera L., Vergnol J., Foucher J. Prospective Comparison of Transient Elastography, Fibrotest, APR1 and Liver Biopsy for the Assessment of Fibrosis in Chronic Hepatitis C. Gastroenterology. 2005. № 28. P. 343-350.

6. Angulo P., Machado M.V., Diehl AM. Fibrosis in nonalcoholic Fatty liver disease: mechanisms and clinical implications. Semin Liver Dis. 2015. Vol. 35 (2). P. 132-45.

7. Miele L., Forgiione A., Gassbarrini G., Grieco A. Noninvasive assessment of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Translational Research. 2007. Vol. 149 (3). P. 114-125.



ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ И РОЗУВАСТАТИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ДИСЛИПИДЕМИИ

М.М. Осадчук, доцент кафедры клинической медицины НОУ ВПО «Московский медицинский институт РеаВИЗ»,
Д.В. Балашов, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

Цель исследования: оценить безопасность и эффективность терапии урсодезоксихолевой кислотой (препарат «Урсодез», производитель ЗАО «Северная звезда», Россия), в сочетании с розувастатином (препарат «Розувастатин – СЗ», производитель ЗАО «Северная звезда», Россия), при лечении неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) на фоне избыточной массы тела и дислипидемии.

Материал и методы

Обследованы 32 пациента в возрасте 45–59 лет (в среднем 51,6±2,3 года) (соотношение мужчины/женщины = 14/18) с НАСГ на фоне избыточной массы тела (индекс массы тела – 25–29,9 кг/м²) и дислипидемии. Отбор пациентов на этапе первичного клинического скрининга осуществлялся в ЛПУ (ГП № 52 ДЗМ). Больные были обследованы по единой схеме с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Критериями включения явились:

- дислипидемия, наличие избыточной массы тела (индекс массы тела – 25–29,9 кг/м²),

- неалкогольный стеатогепатит минимальной степени активности,

- возраст 45–59 лет.

Критериями исключения явились:

- декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, почек,
- заболевания печени в стадии цирроза,
- неалкогольные стеатогепатиты умеренной и высокой степени активности,
- заболевания скелетной мускулатуры (миопатии),
- тяжелые неврологические и психические заболевания,
- наркомания и токсикомания, ургентная патология,
- злокачественные новообразования,
- прием БАД и лекарственных трав,
- аллергические реакции на прием статинов,
- вирусные гепатиты (HBV, HCV, HDV),
- системные заболевания, ВИЧ-инфекция,
- наличие активной туберкулезной инфекции,