

С.С. Вялов*

УДК 616.36-006-07

ГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов, кафедра общей врачебной практики, Москва

СКРИНИНГОВЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Резюме

В статье приводятся современные данные о методах диагностики заболеваний печени. Даются рекомендации по тактике ведения пациентов с патологией гепатобилиарной системы от момента выявления первичных признаков заболевания. Исследуется возможность применения различных методов диагностики, в т.ч. ультразвуковых, серологических маркеров, гистологических исследований, обсуждается вопрос выбора метода диагностики.

Ключевые слова: заболевания печени, стеатоз, стеатогепатит, фиброз печени, цирроз печени, неинвазивная диагностика, биопсия, FibroTest, эластография.

Abstract

The article presents current data on the diagnosis methods of liver diseases. Recommendations on the management of patients with pathology of the hepatic system on the detection of disease are given. The possibility of using different diagnostic techniques, including ultrasound, serum markers, and histological studies are investigated. The choice of diagnosis method is discussed.

Key words: liver disease, steatosis, steatohepatitis, fibrosis, cirrhosis, non-invasive diagnosis, biopsy, FibroTest, elastography.

Основная проблема выявления заболеваний печени связана с особенностями ее иннервации, следствием чего является отсутствие жалоб пациента и симптоматики. Проявления заболеваний могут колебаться от полностью бессимптомной клинической картины и слабовыраженных признаков, таких как тошнота, потеря аппетита, дискомфорт в животе до выраженной желтухи, печеночной энцефалопатии, печеночных колик, острой печеночной недостаточности и печеночной комы.

Распознавание патологии печени представляет для врача определенные трудности. В процессе уточнения диагноза необходимо тщательно собрать анамнез и проанализировать все возможные причины развития заболевания, уточнить принимаемые пациентом дозы алкоголя, а также имеет ли место самостоятельный бесконтрольный прием каких-либо лекарственных средств.

Особенные трудности ввиду скудной клинической картины представляет определение степени поражения печени, а именно характера морфологических изменений. Несмотря на огромное разнообразие этиологических факторов и причин, приводящих к развитию заболеваний печени, важной представляется общность патогенеза болезней печени, протекающих в последовательности печеночного континуума (рис. 1). Различаются только пусковые механизмы и преобладающие исходы [3, 5, 16].

Поражение печени начинается с гепатоза без выраженных клинических воспалительных изменений, затем развивается гепатит, сопровождающийся повышением уровней трансаминаз и выраженными

воспалительными явлениями. При прогрессировании гепатоза в печени выявляются воспалительно-некротические изменения, которые морфологически схожи с проявлениями гепатита, что позволяет классифицировать его как гепатит. Исходом заболеваний становятся фиброз (ФП) и цирроз печени (ЦП) с развитием портальной гипертензии и печеночной недостаточности. Терминальной формой болезней печени может быть также гепатоцеллюлярная карцинома или печеночно-клеточный рак [4, 10, 12].

При проведении крупных эпидемиологических исследований обнаруживается высокая частота впервые выявленного ФП. В 2003 г. в рамках исследования Dionysos изучались распространенность и факторы риска неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В исследовании участвовали 659 пациентов. По данным биопсии, проводившейся у 437 пациентов, изолированный стеатоз печени (СП) определялся в 42% случаев, стеатогепатит — в 58%, в 27% из них — ФП. ЦП выявлялся у 15,4%, гепатоцеллюлярная карцинома — в 0,7% случаев [5, 6, 8].

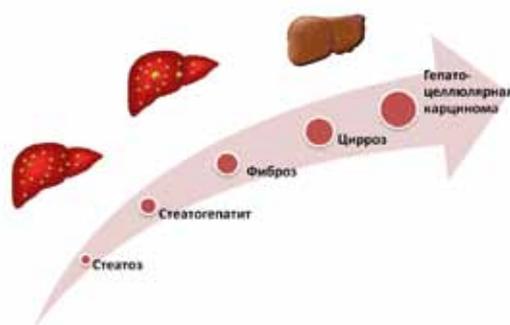


Рисунок 1. Развитие печеночного континуума на примере НАЖБП (С.С. Вялов, 2012)

* Контакты. E-mail: svialov@mail.ru. Телефон: (495) 916-86-85

В 2007 г. проводилось исследование-наблюдение DIREG, в котором было обследовано 30 787 пациентов, обратившихся к терапевтам поликлиник. Исследование позволило получить исчерпывающую информацию об эпидемиологии заболевания в России. НАЖБП была выявлена у 26,1% пациентов, среди них ЦП обнаружен у 3% больных, СП — у 79,9%, стеатогепатит — у 17,1% [2, 7].

В подобной ситуации большое прогностическое значение имеют факторы риска развития ФП. Наличие метаболических факторов риска в разы увеличивает вероятность развития СП и ФП. Например, среди лиц, имеющих избыточный вес, частота ФП составляет 1 из 25, среди пациентов, страдающих ожирением, — 1 из 20, а при сопутствующем сахарном диабете — 1 из 17 (рис. 2).

При рассмотрении механизма развития ФП и ЦП имеет значение хроническое воспаление в ткани печени, которое сопровождается активацией звездчатых клеток и усиленным синтезом коллагена, в результате чего увеличивается количество соединительной ткани (рис. 3). ФП характеризуется замещением соединительной ткани структур печени, возникающим в результате воспалительного процесса, накоплением и отложением коллагена и соединительнотканых волокон. Изменения ткани печени развиваются по-

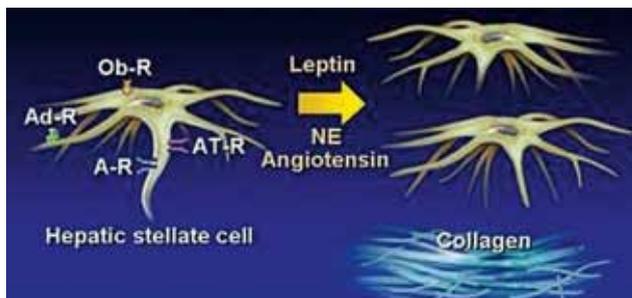


Рисунок 3. Патогенез ФП (по M. Sato, S. Suzuki, 2003, N.K. Saxena, G. Saliba, 2004)

степенно в разных ее долях. Когда общее количество изменений велико, ФП прогрессирует в ЦП.

Особенностью пациентов с болезнями печени, в отличие от большинства других патологий, является скудная клиническая симптоматика и практически полное отсутствие жалоб со стороны пациента. В связи с этими особенностями клиническая диагностика заболеваний печени строится на основании результатов биохимических анализов крови и данных визуализирующих методов исследования, свидетельствующих о хроническом поражении печени. При этом важно установить степень ФП и выяснить причину, которая привела к образованию его участков в печени. Раннее выявление и уточнение стадии ФП позволяет своевременно назначить терапию, направленную на уменьшение темпов его прогрессирования и не допустить развитие цирроза и рака печени [1, 2, 31].

При инструментальной диагностике в связи с большей доступностью метода основное место отводится ультразвуковым методикам. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) печени чаще отмечается увеличение ее эхогенности, реже диффузная неоднородность ее ткани и увеличение размеров, гепатомегалия, наличие свободной жидкости в брюшной полости, варикозное расширение вен пищевода. Большое значение также имеет эктопическое отложение жира в поджелудочной железе, приводящее к развитию стеатоза, что сопровождается СП и ФП при НАЖБП. Однако, учитывая сложную воспроизводимость и неоднозначность интерпретации полученных с помощью УЗИ данных, а также сложность фиксации результатов для оценки динамики изменений, необходимо было использовать ряд других методик [15, 20, 21, 30].

Количественное определение степени СП и ФП проводится с использованием трех традиционных методик: биопсия, непрямая эластография, лабораторные индексы. Проведение данных исследований позволяет оценить морфологические изменения структуры печени, оценить тяжесть ФП и воспали-

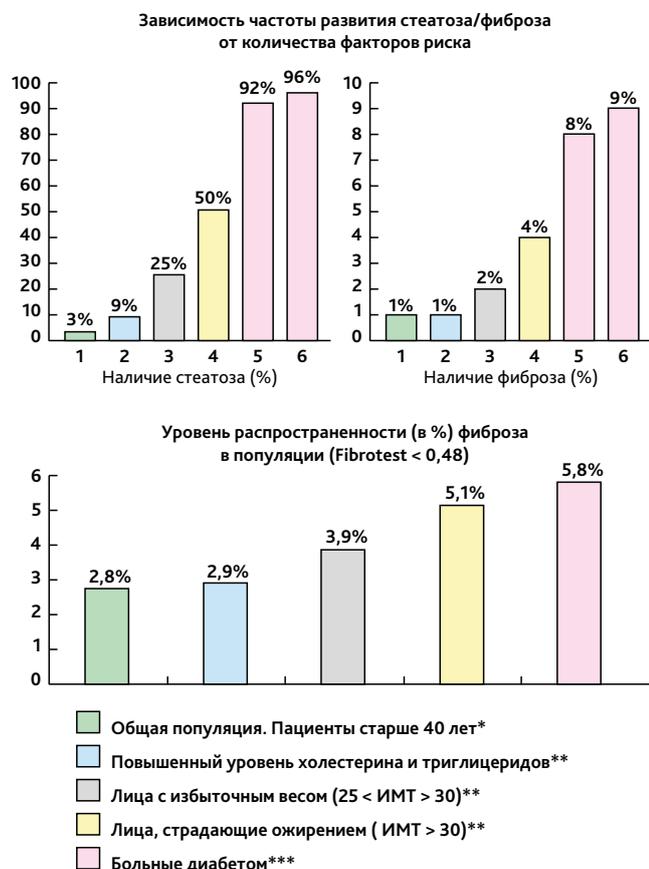


Рисунок 2. Распространенность ФП в популяции и его зависимость от факторов риска (по S. Jacqueminet, 2008, V. Ratziu, T. Poynard, 2010)

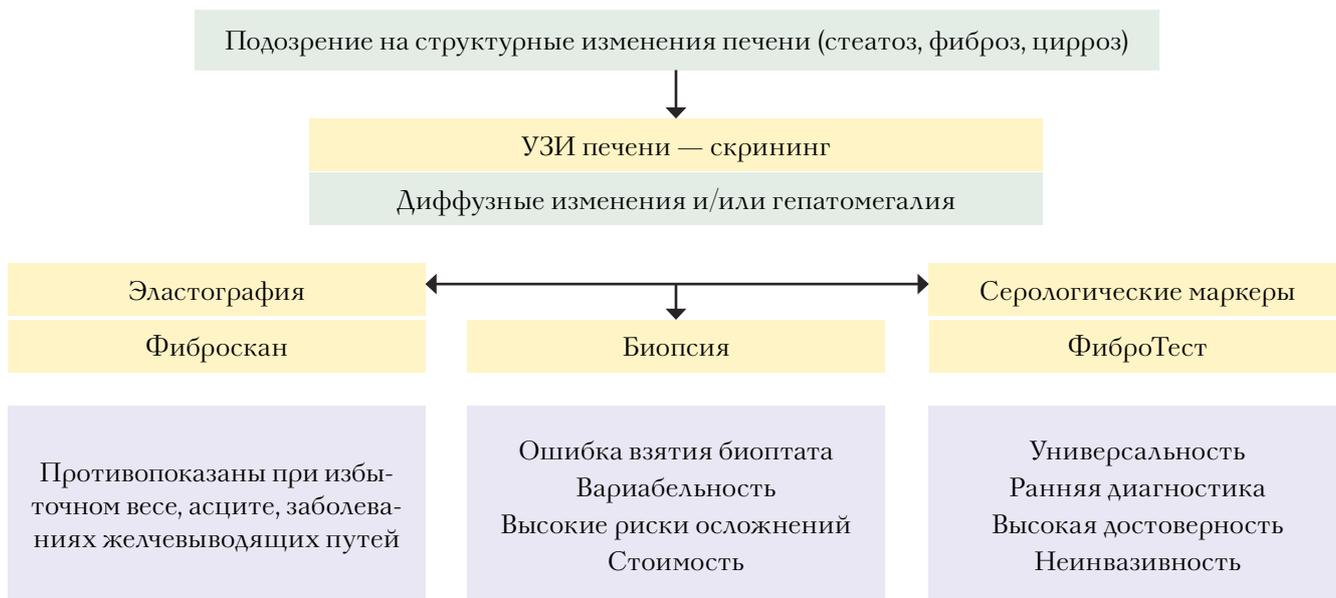


Рисунок 4. Тактика выбора метода уточнения структурных нарушений (фиброз, цирроз) (С.С. Вялов, 2011)

тельных изменений, а также возможные сопутствующие поражения, сформулировать окончательный диагноз. На основании полученных данных принимается решение об объеме проводимого лечения. Контрольное проведение исследования позволяет оценить эффективность лечения. Для уточнения структурных нарушений можно рекомендовать следующую схему (рис. 4).

БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ

«Золотым стандартом» диагностики ФП является проведение биопсии с гистологическим исследованием. Гистологическая оценка проводится по шкалам. Для количественной оценки обычно используется шкала фиброзно-цирротических изменений METAVIR, выделяющая 3 стадии заболевания (рис. 5): F0 — отсутствие фиброза (здоровая ткань печени), F1 — портальный и перипортальный фиброз, F2 — порто-портальные септы, F3 — порто-центральные септы, F4 — ЦП (ложные долилки).

Биопсия печени представляет собой инвазивный метод с определенным процентом осложнений вплоть

до летального исхода. По данным 9 многоцентровых исследований, количество летальных случаев варьирует от 0 до 3,3 на 1000 биопсий печени. По данным аналогичного исследования, проведенного в Швейцарии в 1992 г., 0,3% серьезных осложнений включали смертельные исходы [4, 9, 22, 23]. Среди осложнений у 1,9% пациентов возникают эпизоды гипотонии, требующие применения атропина. Тяжелые осложнения возникают у 0,58% пациентов: кровотечение в брюшную полость, случайная пункция желчного пузыря и легких, пункция других органов. Частота осложнений возрастает с увеличением количества пассивов биопсийной иглой: 26,6% при одном пассиве, 68% при 2 и более. Дополнительные пассивы проводятся из-за получения непригодного для исследования материала. Частота осложнений также зависит от квалификации и опыта врача, проводящего биопсию: 34,4% осложнений — у менее опытных, 27,4% — у более опытных [6, 18, 28].

Кроме этого, результаты исследования биоптата зачастую дают недостоверную информацию о состоянии печени. Это связано со сложностью забора материала и «ошибками попадания иглы». В 89 французских медицинских центрах были проанализированы 2084 биопсии печени, проведенные в 1997 г. В 1,5% случаев полученный биологический материал оказался непригодным для диагностики (рис. 6).

К объективным причинам, ограничивающим использование биопсии, относится малый объем биоптата, который при наличии неравномерно-диффузного поражения печени может отобра-



Рисунок 5. Стадии ФП (адаптировано по L. Biasi)

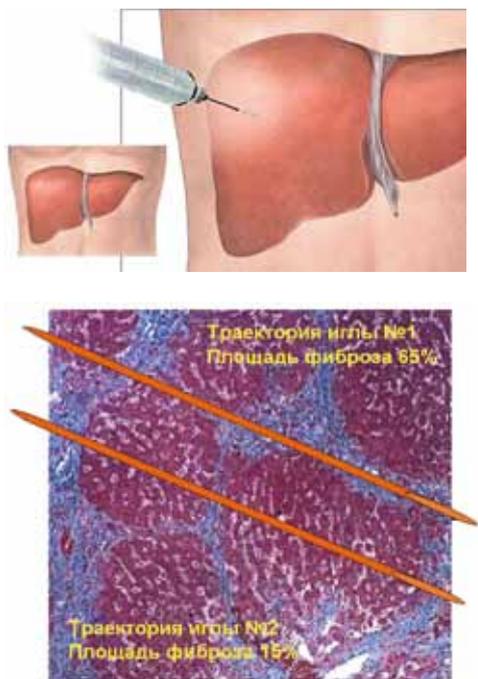


Рисунок 6. Ошибки попадания иглы (И.Ю. Пирогова)

жать разные стадии ФП и гистологической активности. Сравнение результатов парных биопсий, полученных из правой и левой доли печени пациентов, инфицированных вирусом гепатита В, показало расхождение на 1 балл индекса гистологической активности в 27% случаев. Так, 14,5% пациентов по результатам биопсии одной доли печени был поставлен ЦП, а по результатам биопсии другой доли — выраженный ФП [2, 12, 19, 23]. Получение адекватного объема биоптата (длиной минимум 25 мм с захватом не менее 11 портальных трактов) не гарантировано при чрескожном доступе. При оценке разными специалистами-морфологами различия могут наблюдаться в 20% случаев. Поэтому к субъективным причинам различий в определении стадии ФП в одном биоптате также относится квалификация морфолога. У 20% пациентов регистрировались умеренно выраженные боли после процедуры, у 3% боли были значительными, потребовалось внутривенное введение анальгетиков с последующей госпитализацией (в случаях, когда биопсия проводилась на амбулаторном этапе) [3, 10, 27].

Поводом для отказа от биопсии печени служит страх пациентов перед ее проведением. Возможность болевых ощущений в месте прокола и побочные реакции на анестезию заставляют до 1/3 больных отказываться от выполнения биопсии, что приводит к замедлению принятия решения о начале противовирусной терапии и продлению сроков госпитализации [3, 7]. При опросе после процедуры 59% пациентов заявили, что больше никогда не согласятся на биопсию печени.

Динамическое наблюдение за заболеванием печени с использованием биопсии затруднено вследствие

ошибок биоптата, расхождений между результатами биопсии и инвазивности самого метода.

Таким образом, биопсия печени, будучи «золотым стандартом» для определения степени ФП и ЦП, не лишена недостатков, главные из которых: инвазивность, ошибки биоптата, влияние «человеческого фактора» (различная интерпретация результатов одного образца биопсии), зависимость результата от качества биоптата, а также ошибка, заложенная в самой процедуре биопсии (фрагментарность вследствие различной степени изменений в различных участках ткани печени). Рекомендовать биопсию для уточнения или постановки окончательного диагноза невозможно из-за сложности выполнения процедуры, необходимости госпитализации, высокого риска осложнений, а также высокой стоимости самой процедуры. В связи с инвазивностью, большой погрешностью гистологического исследования, связанной с «ошибками попадания» иглы при пункционной биопсии печени, различием в интерпретации результатов, для ранней диагностики патологических процессов в настоящее время уделяют большее внимание более точным и достоверным методам диагностики фиброза.

В связи с этими аспектами, активным сопротивлением со стороны пациентов проведению инвазивной диагностики отдельного внимания заслуживают неинвазивные методики, позволяющие с достаточной степенью достоверности верифицировать изменение структуры печени, признаки стеатоза и фиброза. Все это сделало необходимым поиск надежных неинвазивных методов диагностики фиброза и цирроза печени как при первичном обследовании, так и при последующем наблюдении. К ним относятся биопрогностические лабораторные тесты, эластометрия печени, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) печени, УЗИ сосудов печени и селезенки с расчетом индексов фиброза и портальной гипертензии [4, 8, 14, 20, 24, 29].

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ, ЭЛАСТОГРАФИЯ

Трудно переоценить важность неинвазивных методов определения степени ФП, не уступающих по информативности пункционной биопсии печени и одновременно лишенных недостатков, присущих ей. Их использование особенно важно для ранней диагностики. Огромным преимуществом методов неинвазивной диагностики перед биопсией печени являются простота, финансовая доступность, информативность вне зависимости от стадии процесса, возможность контроля динамики, удобство применения для скрининга, возможность использования в амбулаторных условиях [13, 17, 19, 25].

Методы визуализации печени играют ключевую роль в диагностике стадии ее заболевания в насто-

ящее время в силу неинвазивности и доступности. Они позволяют оценить форму, размеры, структуру органа, эхогенность, однородность ткани печени, наличие свободной жидкости в брюшной полости, варикозное расширение вен пищевода, наличие объемных образований, а также дают возможность провести исследование сосудов. Использование УЗИ в В-режиме, КТ и МРТ с целью оценки стадии фиброза затруднено из-за отсутствия критериев оценки на ранних стадиях его развития.

Кроме того, интерпретация данных УЗИ на практике вызывает сложности из-за получения труднопроизводимых данных с большими различиями в интерпретации. Характеристики УЗИ не позволяют дифференцировать морфологические стадии хронического заболевания печени, особенно ранние. При развитии фиброзной ткани изменяются физические свойства печени, увеличивается ее плотность и сопротивление кровотоку. В связи с этим в клинической практике используется прямое определение плотности или эластичности ткани печени (рис. 7).

К прямым методам оценки ФП относят ультразвуковую эластометрию с помощью FibroScan. Метод позволяет определить наличие ФП с помощью вибрационных импульсов, оценить эластические свойства печени и темп прогрессирования ФП (рис. 8). Теоретической предпосылкой для разработки эластометрии послужил клинический опыт интерпретации уплотнения печени при пальпации как выраженного ФП или ЦП. Генерируемые датчиком колебания средней амплитуды и низкой частоты передаются на исследуемые ткани печени и создают упругие волны. Скорость распространения упругих волн определяется эластичностью печеночной ткани. Доказано, что при нарастании стадии ФП увеличивается

эластичность печени в кПа. К достоинствам метода следует отнести простоту, неинвазивность, низкую стоимость.

Суммарный объем подвергающейся исследованию ткани составляет в среднем 6 см³, что многократно превышает объем при пункционной биопсии. Тем не менее, этот объем также недостаточен для полного представления о состоянии печени, а термин «ошибки образца» также применим к данному методу. Кроме «ошибок образца» на практике часто встречаются и человеческие ошибки, такие как неправильный выбор точки исследования, неправильное расположение датчика, что, безусловно, влияет на получаемые результаты. Велико количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов [4, 11, 22, 30].

Ограничением применения данного метода является асцит, избыточная жировая клетчатка, узкие межреберные промежутки у пациента. Использование эластометрии у тучных пациентов, собственно составляющих группу риска НАЖБП, затруднено, а зачастую невозможно. Это связано и с особенностями распространения звуковой волны, генерируемой датчиком в жировой ткани [9, 14]. Также противопоказанием к применению эластометрии являются заболевания желчевыводящих путей, в т.ч. желчнокаменная болезнь, из-за высокого риска развития осложнений, обострения хронического холецистита, провокации приступа желчной колики. Таким образом, у части пациентов просто невозможно провести данное исследование. Низкая чувствительность (66%) эластометрии на стадиях ФП F0-F1 диктует необходимость биопсии печени или использования других тестов с целью уточнения стадии ФП у этих пациентов, что не решает проблем с диагностикой заболевания [12, 31].

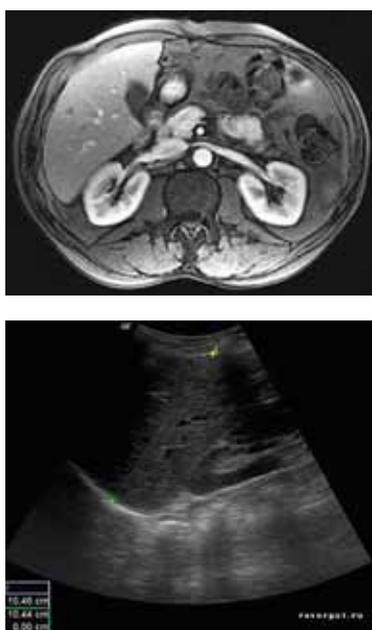


Рисунок 7. УЗИ и КТ печени

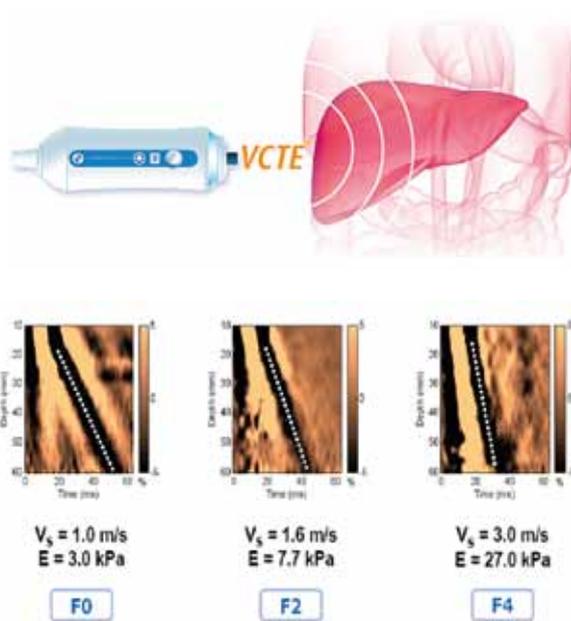


Рисунок 8. Непрямая эластометрия печени

Биохимические показатели крови, необходимые для проведения теста			
Показатели	СтеатоСкрин	ФиброТест	ФиброМакс
α-2-макроглобулин	•	•	•
Гаптоглобин	•	•	•
Аполипопротеин А1	•	•	•
ГГТ	•	•	•
Общий дилирубин	•	•	•
АЛТ	•	•	•
АСТ	•	•	•
Глюкоза крови натощак	•	•	•
Триглицериды	•	•	•
Общий холестерин	•	•	•

Рисунок 9. Компоненты тестов СтеатоСкрин, ФиброТест и ФиброМакс

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

В последнее время, несмотря на то что неинвазивная диагностика переживает настоящий бум, и есть целый ряд тест-панелей, предназначенных для идентификации степени ФП, активности воспалительного процесса, большинство исследований в этой области были выполнены у пациентов с хроническим поражением печени. Серологические маркеры ФП разделяют на прямые, отражающие динамику количества фиброзных волокон и веществ, их составляющих, и непрямые, свидетельствующие о нарушении функции печени при выраженном фиброзе и циррозе печени. К непрямым серологическим маркерам ФП относят рутинные

лабораторные тесты (АСТ, АЛТ и др.), отражающие нарушение функции печени. Они также позволяют оценить наличие ФП, особенно на стадии ЦП. Возможности прямых серологических маркеров фиброза изучены в научных исследованиях, но в клинической практике они пока не распространены.

Для улучшения диагностической точности лабораторных тестов разработано множество индексов, основанных на комбинации непрямых маркеров ФП. На сегодняшний день существует порядка 40 различных индексов определения фиброза и цирроза печени. В качестве параметров, используемых для оценки степени ФП у больных с хроническим гепатитом, можно

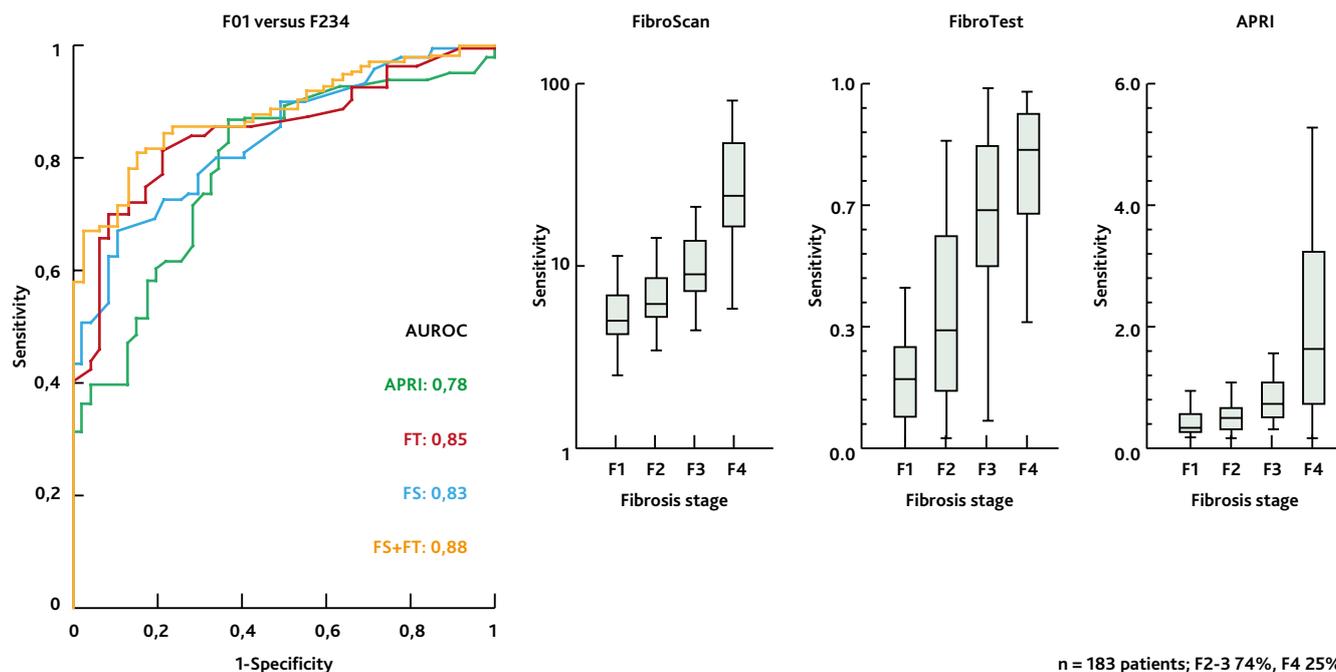


Рисунок 10. Сравнение диагностической ценности ФиброСкан, ФиброТест и APRI (Castera и соавт., 2005).

Примечание: слева — специфичность, 3 графика справа — степень фиброза

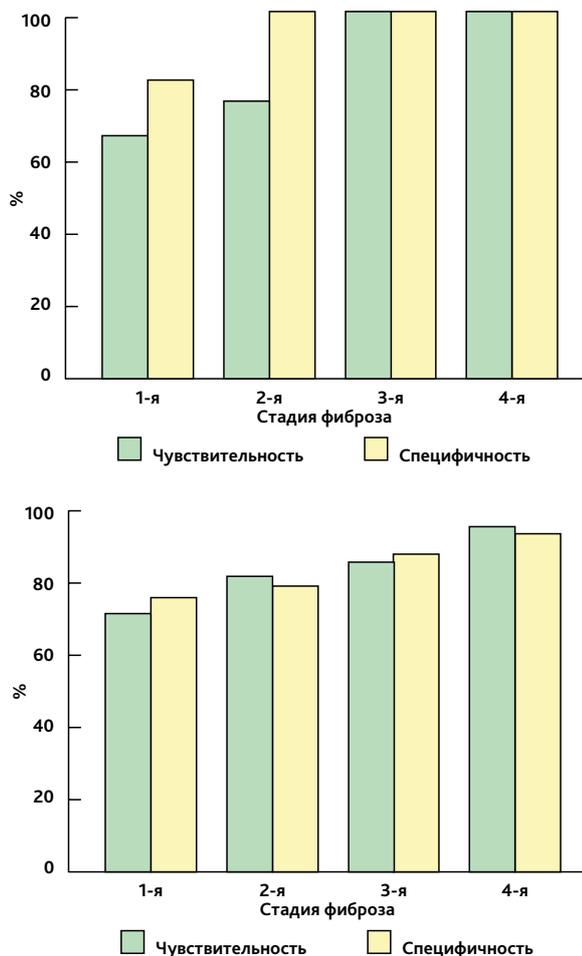


Рисунок 11. Диагностическая ценность ФиброТеста (сверху) и АктиТеста (снизу) (по Ч.С. Павлову, В.Т. Ивашкину, 2008)

перечислить соотношение трансаминаз (АСТ/АЛТ), протромбиновое время, уровень глутамат-амино-трансферазы, аполипопротеин-А1 (Апо-А1), индекс 2-макроглобулин (PGAA), FibroTest, индекс отношения возраста к количеству тромбоцитов (API), индекс фиброза Form (FFI), индекс отношения АСТ к количеству тромбоцитов (APRI), дискриминантная оценка цирроза печени CDS (тромбоциты, АСТ, АЛТ, МНО), коллаген, гиалуроновая кислота, YKL-40, матриксная металлопротеиназа (ММП), тканевой ингибитор металлопротеиназы (TIMP).

БИОПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ

Наиболее распространенными являются диагностические тесты FibroTest (BioPredictive) или FibroSURE (Labcorp). Неинвазивная диагностика ФП с применением методики ФиброТест (определяется стадия ФП и индекс гистологической активности) предназначена для оценки стадии заболевания и контроля на фоне терапии, а также воспалительного процесса в печеночной ткани. ФиброТест и ФиброМакс рассматриваются в качестве альтернативы для биопсии печени у пациен-

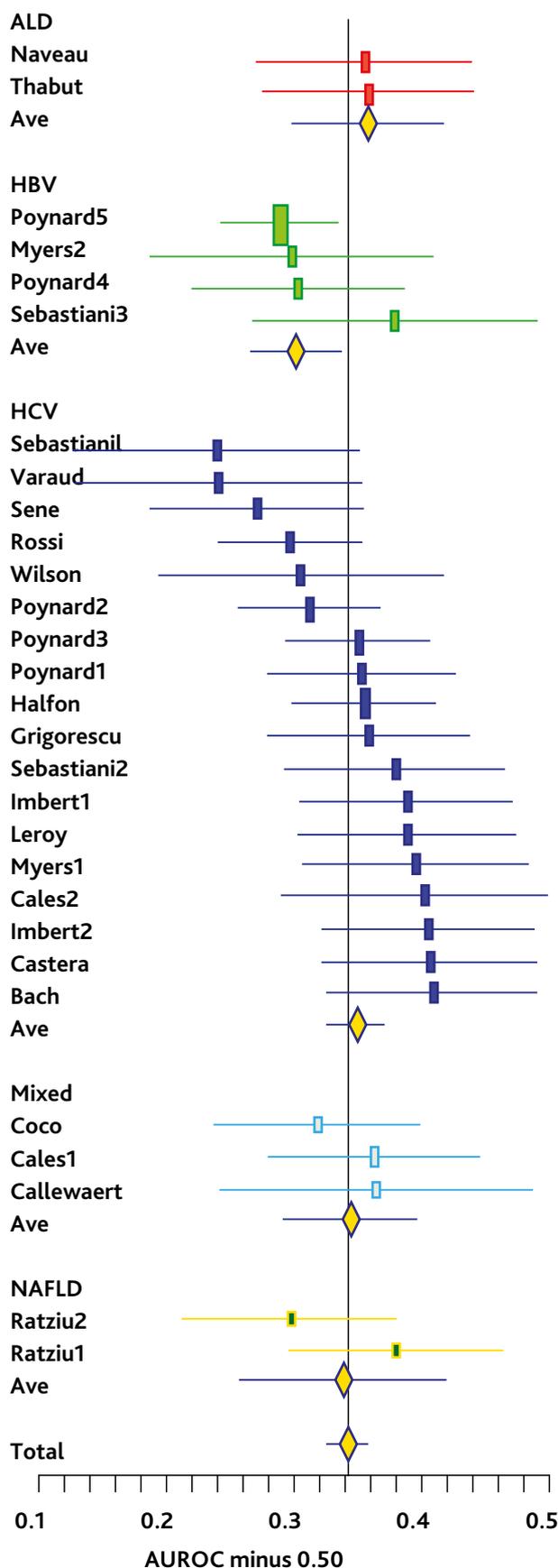
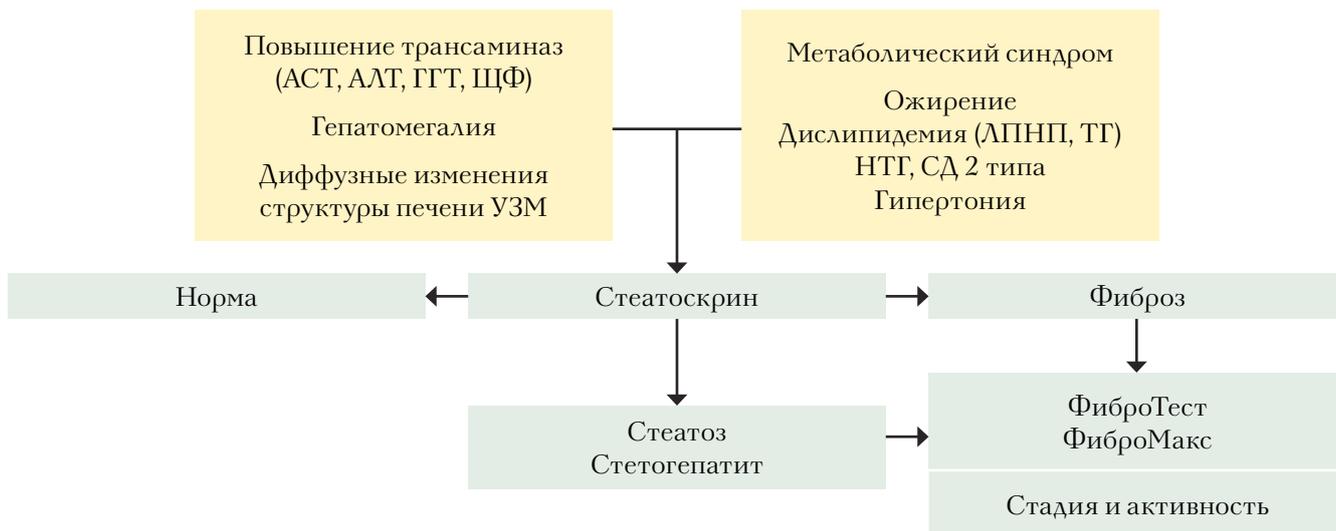


Рисунок 12. Сравнение диагностической ценности ФиброТеста при различных заболеваниях печени (Т. Poynard, 2007).

Примечание: желтый — общие, красный — алкогольная болезнь, зеленый — гепатит В, синий — гепатит С, голубой — сочетанная патология, коричневый — НАЖБП



Хронические заболевания печени, сопровождающиеся развитием фиброза
Хронические вирусные гепатиты (В, С, В+D)
Аутоиммунный гепатит
Алкогольная болезнь печени (жировая дистрофия, алкогольный гепатит)
Первичный билиарный цирроз
Первичный склерозирующий холангит
Наследственный гемохроматоз
Болезнь Вильсона–Коновалова
Дефицит α-1 антитрипсина
Врожденный ФП
Лекарственные поражения печени
Хроническая сердечно-сосудистая недостаточность

Полуколичественная система учета ФП (В.В. Серов, 1996)		
Баллы	Степень фиброза	Характер фиброза
0	Фиброз отсутствует	Нормальные портальные тракты
1	Слабый	Фиброз и расширение портальных трактов, перипортальный фиброз
2	Умеренный	Перипортальный фиброз, портальные септы
3	Тяжелый	Портальные септы, фиброз с нарушением долькового строения печени
4	Цирроз	Сформированный цирроз

Рисунок 13. Заболевания и синдромы, требующие диагностики состояния печени, и тактика обследования пациентов (С.С. Вялов, 2012)

тов с хроническим поражением печени, в т.ч. с вирусным гепатитом. ФиброМакс — сочетание пяти неинвазивных тестов, определяющих степень ФП (ФиброТест), степень гистологической активности (АктиТест), наличие СП (СтеатоТест), неалкогольную (НешТест) и алкогольную (АшТест) форму стеатогепатита (рис. 9).

Оба теста получили широкую известность во Франции, Европе и США. В настоящее время во Франции эти тесты применяются в более чем 500 частных лабораториях и 37 общественных госпиталях.

С сентября 2002 г. по август 2007 г. было проведено более 190 000 тестов. Первоначально исследования ФиброТест разрабатывались для пациентов с вирусными гепатитами, впоследствии, показав свою эффективность, стали применяться и при других формах хронических заболеваний печени [1, 17, 25]. К достоинствам метода следует отнести простоту, неинвазивность, низкую стоимость, а также клиническую значимость, возможность прогнозирования осложнений. Это определяет широкие показания к проведению метода: первичное обследование, динамика на фоне лечения, контрольные исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При сравнении неинвазивных методов были получены следующие данные. Французские исследователи провели детальное обследование 183 пациентов с использованием различных методов, а именно ФиброСкан, ФиброТест и не нашедший широкого клинического применения индекс APRI. Максимальные значения специфичности показали результаты ФиброТеста — 0,85. Менее специфичными оказались результаты эластографии ФиброСкан — 0,83. Индекс APRI показал самую низкую специфичность (0,75) и худшие результаты в определении степени ФП (рис. 10). Наиболее специфичным и достоверным по результатам исследования является ФиброТест. Для максимально точного определения состояния печени авторы исследования предлагают использовать одновременно два метода: ФиброТест и эластографию. Однако для российских реалий данный подход вряд ли будет приемлем ввиду резкого удорожания обследования.

В соответствии с результатами, полученными в исследовании, представляется целесообразным применение максимально специфичного и чувствительного метода определения степени фиброза и цирроза печени ФиброТест [21, 24, 26].

Проведено множество исследований, подтверждающих высокую достоверность, чувствительность и специфичность ФиброТеста. Интересными представляются данные сравнительного исследования пункционной биопсии и ФиброТеста у 50 пациентов с диагнозом хронического гепатита В и С. Всем пациентам проводились ФиброТест и пункционная биопсия печени. По результатам морфологического исследования у 33 (66%) пациентов стадия ФП оценена как F1, у 10 (20%) — F2, у 7 (14%) — F3 по шкале METAVIR. Средний индекс гистологической активности составил $6,4 \pm 1,9$ балла [11, 13]. По данным ФиброТеста чувствительность составила 70%, специфичность — 85% для F1, 80 и 100% для F2, 100 и 100% для F3, 100 и 100% для F4. По данным АктивТест чувствительность составила 68%, специфичность — 75% для A0, соответственно 83 и 82% для A1, 87 и 88% для A2, 98 и 97% для A3 (рис. 11).

Уровень достоверности определения фиброза и цирроза печени составляет для ФиброТеста 0,77–0,85. По данным российских исследований, при хроническом вирусном гепатите для начальных стадий ФП диагностическая точность метода более 70%, при выраженном ФП и ЦП — 100% [12, 15, 16]. Важными представляются данные крупного метаанализа международных исследований, проведенного в университете Парижа в крупных французских госпиталях. В данном исследовании оценивалось использование ФиброТеста для диагностики состояния печени у пациентов с различной патологией, в т.ч. с вирусными гепатитами, алкогольной болезнью печени, неалкогольным поражением печени и сочетанной патологи-

ей. Были объединены данные 30 исследований, включающих 6378 пациентов, и данные индивидуальных наблюдений 3282 пациентов (рис. 12).

По результатам исследования нет статистически значимых различий между этиологией заболевания печени и результатами применения теста. Его можно применять вне зависимости от причины поражения печени с одинаково высокой достоверностью [26, 27, 29].

По результатам исследования метод диагностики степени ФП ФиброТест является эффективной альтернативой пункционной биопсии печени при различных заболеваниях. Полученные данные о диагностической точности ФиброТеста и АктивТеста высоко достоверны и информативны. Данные методы диагностики позволяют проводить у больных хроническими заболеваниями печени неинвазивную диагностику степени активности и стадии ФП. Благодаря применению ФиброТеста число необходимых биопсий печени сокращается на 46%, что особенно актуально у больных, которым противопоказано проведение биопсии печени, у пациентов с высоким риском осложнений или при отказе пациента, а также для оценки стадии ФП в динамике [7, 14, 28]. Таким образом, применение ФиброТеста представляется новым перспективным направлением в ранней диагностике ФП и служит альтернативой биопсии печени.

СКРИНИНГ СТЕАТОЗА И ФИБРОЗА

При оценке наличия СП используется методика СтеатоСкрин, позволяющая подтвердить или опровергнуть СП и ФП, установленный по результатам УЗИ, а также выявить признаки СП и ФП у лиц группы высокого риска (рис. 13). Для данного метода исследована корреляция с гистологическими признаками СП, что позволяет использовать его с высокой степенью достоверности и неинвазивно определять его наличие у пациентов. С учетом полученных данных о высокой распространенности стеатоза целесообразно применение данного метода у пациентов с избыточным весом для выявления патологии печени, в особенности в связи с тем, что изменения печени у большой группы пациентов носят скрытый характер и зачастую не проявляются клинически.

После этапа скрининга и выявления СП или ФП полученные результаты удобно использовать для расчета индекса ФиброТеста, получения более детальных результатов. В дальнейшем контроль эффективности терапии у пациентов с НАЖБП должен проводиться через 6 месяцев терапии.

ВЫВОДЫ

В настоящее время распространенность патологии печени можно оценить как высокую, в связи с этим

необходимо проведение скрининговых обследований лиц, относящихся к группе риска. Применение инвазивных методов диагностики представляет определенные сложности, связанные с риском осложнений, ошибками биоптата и малым его объемом, высокой долей субъективности в интерпретации результатов, низкой комплаентностью пациентов, невозможностью использования в динамике и высокой стоимостью исследований.

Для скрининга, первичного обследования и дальнейшего контроля состояния в динамике целесообразно применение неинвазивных методов диагностики. Среди неинвазивных методов определенно высокой достоверностью, чувствительностью и специфичностью обладает ФиброТест. Ультразвуковые методы, несмотря на неинвазивность, имеют ряд недостатков: низкую достоверность, высокую субъективность, ошибки датчика, большое количество противопоказаний и ограничений к применению.

А

Список литературы

1. Вялов С.С. Алгоритмы диагностики. Практическое руководство. 3-е изд., доп. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 128 с.
2. Вялов С.С. Изменение спектра иммунных маркеров и липидного спектра при хронической патологии печени // Кардиосоматика. 2011. Т. 2, № 3. С. 67–73.
3. Вялов С.С. Использование скрининговых методов для выявления стеатогепатоза // Тезисы XVII конгр. «Гепатология сегодня». М., 2012. С. 40.
4. Вялов С.С. Клинико-патофизиологические аспекты гепатопротективной терапии у лиц молодого возраста // Доктор.ру. 2011. № 5 (64). С. 42–48.
5. Вялов С.С. и др. Курс гастроэнтерологии. М.: РУДН, 2012. 168 с.
6. Вялов С.С. Лекарственные поражения печени и особенности гепатотоксичности в клинике кожных болезней // Consilium Medicum. Дерматология. 2012. № 1. С. 16–22.
7. Вялов С.С. Стеатогепатиты и НАЖБП: тактика лечения на поликлиническом этапе // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2012. № 1. С. 100–105.
8. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. и др. Биопсия и морфологическое исследование в диагностике хронических заболеваний печени неуточненной этиологии // РЖГГК. 2007. Т. 17, № 1. С. 90.
9. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Томкевич М.С. и др. Возможность обратимости цирроза печени (клинические и патогенетические предпосылки) // РЖГГК. 2006. Т. 16, № 1. С. 20–29.
10. 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.
11. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. и др. Структура хронических заболеваний печени по данным биопсии и морфологического исследования ее ткани // РЖГГК. 2007. Т. 17, № 1. С. 90.
12. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: методология и практика сегодня // РЖГГК. 2006. Т. 16, № 4. С. 65–78.
13. 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 // РЖГГК. 2007. Т. 17, № 5. С. 16–23.
14. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В. Оценка эффективности лечения неалкогольного стеатогепатита с использованием методов неинвазивной диагностики // РМЖ. 2009. № 5.
15. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени // РЖГГК. 2008. Т. 18, № 4. С. 43–52.
16. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ондос Ш.А., Ивашкин В.Т. «Фибро-Макс» — комплекс неинвазивных тестов для диагностики хронических диффузных заболеваний печени // Гепатологический форум. 2008. № 3. С. 22–27.
17. Павлов Ч.С., Коновалова Н.С., Ивашкин В.Т. Ультразвуковое ангиографическое исследование и эластометрия — перспективные направления неинвазивной диагностики фиброза печени // Consilium Medicum. 2008. № 2.
18. Шульпекова Ю.О. Алгоритм обследования и лечения пациентов с гепатитами и гепатозами // РМЖ. 2008. № 7.
19. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population // BMC Gastroenterology. 2006. № 6. P. 33.
20. Halfon P., Bourlière M., Pénaranda G. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus // Comparative Hepatology. 2005. № 4. P. 6.
21. Halfon P., Imbert-Bismut F., Messous D. A prospective assessment of the inter-laboratory variability of biochemical markers of fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest) in patients with chronic liver disease // Comparative Hepatology 2002. № 1. P. 3.
22. Jacqueminet S. Screening for Liver Fibrosis by using non-invasive biomarkers in patients with diabetes // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2008. № 6. P. 828–831.
23. Montazeri G., Estakhri A., Mohamadnejad M. Serum hyaluronate as a non-invasive marker of hepatic fibrosis and inflammation in HBeAg-negative chronic hepatitis B // BMC Gastroenterology. 2005. № 5. P. 32.
24. Munteanu M., Messous D., Thabut D. Intra-individual fasting versus postprandial variation of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest) // Comparative Hepatology. 2004. № 3. P. 3.
25. Poynard T., Imbert-Bismut F., Munteanu M. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C // Comparative Hepatology. 2004. № 3. P. 8.
26. Poynard T., Lebray P., Ingliz P. Prevalence of liver fibrosis and risk factors in a general population using non-invasive biomarkers (FibroTest) // BMC Gastroenterology. 2010.
27. Poynard T., Morra R., Halfon P. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease // BMC Gastroenterology. 2007. № 7. P. 40.
28. Poynard T., Ratziu V., Naveau S. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis // Comparative Hepatology. 2005. № 4. P. 10.
29. Ratziu V. Screening for liver disease with non-invasive biomarkers in patients with hyperlipidemia // Aliment Pharmacol. Ther. 2007. № 25. P. 207–218.
30. Ratziu V., Massard J., Charlotte F. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease // BMC Gastroenterology. 2006. № 6. P. 6.
31. White I.R., Patel K., Symonds W.T. Serum proteomic analysis focused on fibrosis in patients with hepatitis C virus infection // Journal of Translational Medicine. 2007. № 5. P. 33.