

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НЕКОТОРЫХ КЛИНИЧЕСКИХ,  
БИОХИМИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ В И С  
И ПЕРВИЧНОМ БИЛИАРНОМ ЦИРРОЗЕ**

*Л.С. Фатхеева, А.С. Созинов, А.А. Гумерова, А.П. Киясов*

*Кафедра инфекционных болезней (зав. — проф. В.Х.Фазылов), кафедра нормальной анатомии  
(зав. — проф. А.П. Киясов) Казанского государственного медицинского университета,  
Республиканская клиническая больница (главрач — М.В.Кормачев) МЗ РТ, г. Казань*

Клиническая манифестация большинства хронических вирусных гепатитов (ХВГ) и первичного билиарного цирроза (ПБЦ) на ранних этапах развития заболевания является скудной и неспецифичной [3], что значительно затрудняет проведение диагностических и дифференциально-диагностических исследований. Наличие специфических вирусных маркеров, выявляемых при ПЦР-анализе и серологических исследованиях у больных ХВГ, регистрация антимитохондриальных антител (АМА), характерная для ПБЦ, в ряде случаев оказываются недостаточными для верификации диагноза, так как инфицирование гепатотропными вирусами все чаще сопровождается неинфекционную патологию печени, а аутоантитела, в том числе антимитохондриальной специфичности, обнаруживаются при вирусных гепатитах, особенно вызванных вирусом гепатита С. При этом надо иметь в виду, что упомянутые выше методы исследования являются прерогативой специализированных лабораторий, недоступных *ad mass* первичному звену здравоохранения. В связи с этим для диагностики ХВГ и ПБЦ, а также их диверсификации особое значение приобретает анализ всего комплекса симптомов и факторов заболевания с учетом их реальной информативности, которую позволяют оценить экспертные заключения и специальные методы статистики.

Настоящее исследование предпринято с целью определения диагностической информативности признаков, входящих в клинико-лабораторный комплекс, проводимый в крупном многопро-

фильном стационаре, а также данных, получаемых при морфологической диагностике биоптатов печени у больных ХВГ и ПБЦ.

Для достижения означенной цели были обследованы 23 человека, больных ХВГ, вызванным вирусом гепатита В (ХВГ В), 73 — с ХВГ, вызванным вирусом гепатита С (ХВГ С), в возрасте от 16 до 60 лет и 11 больных ПБЦ в возрасте 30—60 лет. В качестве обязательного метода подтверждения ХВГ использовался ПЦР-анализ на ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С в полуколичественном исполнении (лаборатория ПЦР-диагностики Центрального НИИ эпидемиологии МЗ РФ). ПБЦ устанавливали на основании совокупности клинико-лабораторных и гистологических данных. Арбитражным тестом служило обнаружение АМА (НИИ ревматологии МЗ РФ). Морфологические исследования производили в соответствии с методическими указаниями МЗ РФ [2].

При обследовании пациентов учитывали следующее: 1) пять факторов социального характера (возраст, пол, злоупотребление алкоголем, употребление внутривенных психотропных веществ, беспорядочные половые связи); 2) четыре эпидемиологические и иные характеристики заболевания из *anamnesis vitae et morbi* (эпидемиологические данные о возможных источниках инфицирования, сопутствующие заболевания желчевыводящих путей, желудка, кишечника, предполагаемая длительность заболевания, наличие желтухи в анамнезе), 3) четыре клинических симптома, выявляемых при расспросе, из

субъективных жалоб (слабость и другие проявления астенического синдрома, диспептические проявления, артралгии, кожный зуд), 4) пять симптомов, обнаруживаемых при физикальном осмотре (гепатомегалия, уплотнение и болезненность печени, наличие внепеченочных знаков, спленомегалия), 5) 29 лабораторно-инструментальных признаков, зарегистрированных при клиническом лабораторном, биохимическом, инструментальном, морфологическом исследованиях (табл. 1).

Для оценки диагностической значимости симптомов и факторов заболевания применялся метод последовательного статистического анализа, известный как метод Вальда, с вычислением показателя информативности  $J$  [3]. При этом мы учитывали, что любой симптом или фактор может встречаться как

при одном, так и при другом заболевании, но при одном — чаще, а при другом — реже. Исходя из этого, по совокупности признаков рассчитывалась вероятность каждого из возможных диагнозов. Математическим выражением вероятности того или иного диагноза является диагностический критерий (ДК). Если ДК положителен, то более вероятно первое заболевание, в нашем случае ХВГ, если ДК имеет отрицательное значение — то второе заболевание, а именно ПБЦ. Величина суммарного ДК, достаточная для диагностического заключения, определяется в зависимости от допустимой ошибки. Пороговой сумме 13 баллов соответствует 5% ошибок, 20 — 1%, 30 — 0,1% и т.д. 100% в вероятностном процессе недосыгаемо. Признаки, имеющие не менее 3 единиц показателя информативности  $J$ ,

Таблица 1

**Перечень лабораторных, инструментальных и морфологических методов исследований, информативность которых изучена для дифференциальной диагностики ХВГ и ПБЦ**

| Лабораторные (общеклинические, иммунологические)                     | Лабораторные (биохимические)     | Инструментальные                   | Морфологические                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Гемограмма                                                           | Билирубин общий и прямой         | Показатели ультрасонографии печени | Индекс гистологической активности (ИГА)                                          |
| Желчные пигменты в моче                                              | Аланинаминотрансфераза (АЛТ)     | Данные фиброгастро-дуоденоскопии   | Индекс гистологической активности центробулярных повреждений (ИГА центробулярно) |
| CD-3, CD-4, CD-8, CD-16, CD-25, CD-72, HLA-DR-экспрессирующие клетки | Тимоловая проба                  |                                    | Индекс гистологической активности перипортальных повреждений (ИГА перипортально) |
| Фагоцитарная активность нейтрофилов, фагоцитарное число              | Сулемова проба                   |                                    | Индекс гистологической активности воспаления (ИГА воспаления)                    |
| Показатели НСТ-теста                                                 | Протромбиновый индекс            |                                    | Фиброз печени                                                                    |
| ЦИК                                                                  | Щелочная фосфатаза               |                                    | Экспрессия антигенов пролиферирующих клеток (PCNA)                               |
| Сывороточные иммуноглобулины                                         | Холестерин                       |                                    | Экспрессия гладкомышечного актина ( $\alpha$ -ГМА)                               |
| Иммунорегуляторный индекс Тх/Тс                                      | Протеинограмма                   |                                    | Экспрессия цитокератинов (СК)                                                    |
|                                                                      | $\gamma$ -глутамилтранспептидаза |                                    | Реакция желчных протоков                                                         |
|                                                                      |                                  |                                    | Дуктулярная реакция                                                              |

*Примечание.* Реакция желчных протоков — отношение числа желчных протоков к числу портальных трактов. Дуктулярная реакция оценивалась по экспрессии цитокератинов № 7, варианты экспрессии: 1 — в единичных клетках, 2 — скоплениями, 3 — спраутинг.

Таблица 2

Дифференциально-диагностическая таблица ХВГ В и ХВГ С и ПБЦ

| Признаки                    | Диагностические коэффициенты | Информативность | Признаки                           | Диагностические коэффициенты | Информативность |
|-----------------------------|------------------------------|-----------------|------------------------------------|------------------------------|-----------------|
| 1. Щелочная фосфатаза       |                              |                 | 8. ИГА в баллах                    |                              |                 |
| в пределах нормы            | 9,9                          | 7,5             | до 9                               | 4,2                          |                 |
| выше нормы                  | —9,9                         |                 | 10—11                              | 3,6                          |                 |
| 2. Гамма-ГТП                |                              | 6,8             | более 11                           | —5,3                         |                 |
| до 300 мкг/мл               | 10,0                         |                 | 9. ИГА перипортально               |                              | 1,4             |
| более 300 мкг/мл            | —6,5                         |                 | 0—2 балла                          | 4,7                          |                 |
| 3. Возраст, лет             |                              | 6,0             | 3—4 балла                          | 1,4                          |                 |
| до 30                       | 8,1                          |                 | 5 баллов                           | 1,0                          |                 |
| 31—40                       | 4,9                          |                 | более 5 баллов                     | —6,4                         |                 |
| 41—50                       | —5,0                         |                 | 10. ИГА-воспаление                 |                              | 1,4             |
| старше 50                   | —13,4                        |                 | 2—3 балла                          | 6,3                          |                 |
| 4. АЛТ                      |                              | 4,2             | более 3 баллов                     | —3,4                         |                 |
| в пределах нормы            | 6,9                          |                 | 11. α-ГМА экспрессия в синусоидах  |                              | 0,5             |
| 1,1—2,0 нормы               | 5,8                          |                 | есть                               | 2,7                          |                 |
| 2,1—3,0 нормы               | —2,4                         |                 | нет                                | —1,7                         |                 |
| более 3 норм                | —7,9                         |                 | 12. ИГА центрлобулярно             |                              | 0,3             |
| 5. Реакция желчных протоков |                              | 3,5             | 0—2 балла                          | 2,1                          |                 |
| до 0,5 (дуктопения)         | —5,6                         |                 | более 2 баллов                     | —1,2                         |                 |
| более 0,5                   | 5,6                          |                 | 13. Дуктулярная реакция            |                              | 0,2             |
| 6. Билирубин общий          |                              | 1,9             | вариант 2*                         | 1,0                          |                 |
| в пределах нормы            | 2,8                          |                 | вариант 3*                         | —3,1                         |                 |
| выше нормы                  | —6,4                         |                 | 14. α-ГМА экспрессия перипортально |                              | 0,1             |
| 7. Фиброз печени в баллах   |                              | 1,8             | есть                               | —0,4                         |                 |
| 0                           | 2,3                          |                 | нет                                | 1,6                          |                 |
| 1                           | 2,2                          |                 |                                    |                              |                 |
| более 1                     | —7,4                         |                 |                                    |                              |                 |

*Примечание.* Достижение порога в 13 баллов при последовательном суммировании диагностических коэффициентов, соответствующих признакам, включенным в таблицу, свидетельствует о 95% вероятности диагноза “хронические вирусные гепатиты В или С”. Достижение суммы в 13 баллов на 95% подтверждает диагноз ПЦБ.

считаются высокоинформативными и могут рассматриваться самостоятельно.

При дифференциальной диагностике ПБЦ с другими заболеваниями печени выявилось особое значение двух признаков, а именно зуда кожных покровов и принадлежности к женскому полу. Все 11 больных ПБЦ были женщинами и жаловались на кожный зуд. Среди же 96 пациентов с ХВГ было 57 (59%) мужчин и лишь у одного из них наблюдался зуд кожи. Исходя из этого информативность признака “женский пол” — 3,3, ДК —3,9; информативность признака “зуд кожи” — 10,2, ДК —20,0. Применительно к признакам мужского пола и отсутствия зуда кожи математический расчет становится невозможным, так как результаты приближаются к бес-

конечности. Из числа 14 иных наиболее информативных признаков была составлена таблица дифференциальной диагностики ХВГ и ПБЦ с указанием значимых диапазонов, ДК и J (табл. 2).

В таблицу вошел один социально-демографический признак (возраст), четыре биохимических (щелочная фосфатаза, γ-глутамилтранспептидаза, аланин-аминотрансфераза, общий билирубин) и девять показателей, получаемых при морфологическом, иммуногистохимическом исследованиях (реакция желчных протоков, фиброз печени, индекс гистологической активности, показатели перипортальных повреждений, воспалительной реакции в печени, экспрессия α-ГМА в синусоидах, изменения внутри печеночных долек, дуктулярная ре-

акция, экспрессия  $\alpha$ -ГМА в перипортальной зоне). Остальные изученные показатели, включая все анамнестические, клинические лабораторные, иммунологические и инструментальные, были менее информативными.

Алгоритм использования таблицы — последовательное суммирование ДК, соответствующих значениям признаков, в порядке убывания их информативности, то есть в порядке их расположения в таблице. После достижения избранного диагностического уровня (13 или 20, или 30, или др.) продолжение суммирования нецелесообразно, так как менее информативные признаки увеличивают вероятность ошибки.

Полученные нами результаты позволяют подтвердить необходимость анализа всего комплекса субъективных и объективных характеристик заболевания индивидуально у конкретного больного, поскольку любой отдельно взятый признак обладает ограниченной информативностью. В то же время представляется важным учитывать степень диагностической значимости (сочетание ДК и J) каждого анамнестического, физикального или лабораторного показателя, что дает возможность определять приоритеты при решении диагностических задач. Так, информативность таких классических признаков ПБЦ, как зуд кожи и принадлежность к женскому полу, не потеряла своей ценности. В то же время массовое использование иммунологических тестов без специальной интерпретации вряд ли оправдано, так как не имеет должной диагностической эффективности. Существенным, на наш взгляд, является то, что среди наиболее значимых для дифференциальной диагностики ХВГ и ПБЦ параметров бóльшую часть составляют данные гис-

тологического и иммуногистохимического исследований (индекс гистологической активности и его компоненты, степень фиброза, выраженность и локализация экспрессии цитокератинов,  $\alpha$ -ГМА).

Разработанная нами дифференциально-диагностическая таблица может оказаться полезной в качестве вспомогательного инструмента для выбора между ХВГ В, ХВГ С и ПБЦ в сложных клинических случаях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — Л., 1978.
2. Морфологическая диагностика заболеваний печени. /Методические рекомендации МЗ РФ. — Казань, 2001.
3. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. —М., 1999.

Поступила 01.09.03.

#### DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF SOME CLINICAL, BIOCHEMICAL AND MORPHOLOGICAL INDICES IN CHRONIC VIRAL HEPATITES B AND C AND PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS

*L.S. Fatkheeva, A.S. Sozinov, A.A. Gumerova, A.P. Kiyasov*

#### S u m m a r y

Diagnostic informativity of signs included in clinicolaboratory examination complex as well as data obtained in morphological and immunohistochemical diagnosis in patients with chronic viral hepatitis B and C and primary biliary cirrhosis is studied. Using the Vald successive statistic analysis method, informativity and diagnostic importance of factors of social nature, anamnestic data, clinical subjective and physical symptoms, laboratory – instrumental signs were estimated. From 14 most informative signs the diagnostic table is made which can be used as supplementary measure in differential diagnosis of chronic viral hepatitis B and C and primary biliary cirrhosis.