

33. Kuntz E. Fatty liver – a morphological and clinical review // *Med. Welt.* – 1999. – Vol. 50. – P.406-413.
34. Lefkowitz J.H. Hepatobiliary pathology // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 19. – P.185-193.
35. Lieber C.S., M.D. Medical Disorders of Alcoholism // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P.1058-1065. <http://www.nejm.org/toc/nejm/333/16/>
36. Lumeng L., Crabb D.W. Alcoholic liver disease // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 16. – P.208-218.
37. Manninen V., Tenkanen L., Koskinen P., et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study // *Implications for treatment. Circulation.* – 1992. – Vol. 85. – P.37-45.
38. Moertel C.G., Fleming T.R., Macdonald J.S., et al. Hepatic toxicity associated with fluorouracil plus levamisole adjuvant therapy // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – P.2386-2390.
39. Neuschwander-Tetri B.A., Roll F.J. Chemotactic activity for human PMN generated during ethanol metabolism by rat hepatocytes: role of glutathione and glutathione peroxidase // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1990. – Vol. 167. – P.1170-1176.
40. Niemela O., Parkkila S., Yla-Herttuala S., et al. Sequential acetaldehyde production, lipid peroxidation and fibrogenesis in micropig model of alcohol-induced liver disease // *Hepatology.* – 1995. – Vol. 22. – P.1208-1214.
41. Oben J.A., et al. Hepatic fibrogenesis requires sympathetic neurotransmitters // *Gut.* – 2004. – №53. – P.438-445.
42. Oh M., Winn J., Poordad F. Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Aliment Pharmacol. Therap.* – 2008. – Vol. 28. №5. – P.503-522.
43. Ong J.P., Elariny H., Collantes R., et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients // *Obes Surg.* – 2005. – Vol. 3. – P.310-315.
44. Osna N. Alcohol and liver disease // *Semin. Liver Dis.* – 2009. – Vol. 29. – P.139.
45. Paschos P., Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome // *Hippokratia.* – 2009. – Vol. 13. №1. – P.9-19.
46. Peppercorn P.D., Reznick R.H., Wilson P., et al. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5 fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer // *Br. J. Cancer.* – 1998. – Vol. 77. – P.2008-2011.
47. Perez-Aguilar F. Etiopathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 28. №7. – P.396-406.
48. Petta S., Cammà C., Scazzone C., et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51. – P.1158-1167.
49. Reddy J.K., Rao M.S. Lipid metabolism and liver inflammation. II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2006. – Vol. 290. №5. – P.852-858.
50. Riley T., Sontag E., Chen P., Levine A. Transcriptional control of human p53-regulated genes // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2008. – Vol. 9. – P.402-412.
51. Schulz F., Trubner K., Hildebrand E. Fatal fat embolism in acute hepatic necrosis with associated fatty liver // *Am. J. Forensic. Med. Pathol.* – 1996. – Vol. 17. №3. – P.264-268.
52. Shibata M., Kihara Y., Taguchi M., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for type 2 diabetes in middle-aged Japanese men // *Diabetes Care.* – 2007. – №30. – P.2940-2944.
53. Stefan N., Kantartzis K., Haring H. Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver // *Endocrine Reviews.* – 2008. – №29. – P.939-960.
54. Trappoliere M. The treatment of NAFLD // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2005. – Vol. 9. №5. – P.299-304.
55. Wanless I.R., Lentz J.S. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors // *Hepatology.* – 1990. – Vol. 12. – P.1106-1110.
56. Watson W.J., Seeds J.W. Acute fatty liver of pregnancy // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 1990. – Vol. 45. – P.585-591.
57. Younossi Z.M., Gramlich T., Matteoni C.A., et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 3. – P.262-265.
58. Younossi Z.M. Review article: Current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 28. – P.2-12.
59. Yu C., et al. Role of fibroblast growth factor type 1 and 2 in carbon tetrachloride induced hepatic injury and fibrogenesis // *Am. J. Pathol.* – 2003. – №163. – P.1653-1662.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1, e-mail: margo-shishkina5@rambler.ru, Шишкина Маргарита Геннадьевна – аспирант; Балабина Наталья Михайловна – заведующая кафедрой, д.м.н., профессор

© ПИРОГОВА И.Ю., ПЫШКИН С.А. – 2011
УДК 616.36-007-07

ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ: ИНВАЗИВНЫЕ И НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ

Ирина Юрьевна Пирогова, Сергей Александрович Пышкин

(МУЗ Городская клиническая больница № 8, г. Челябинск, гл. врач – к.м.н. О.Э. Фатгеев, городской центр хирургии печени и поджелудочной железы, руководитель – д.м.н., проф. С.А. Пышкин)

Резюме. Фиброз печени (ФП) сопровождает течение всех хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) и является достоверным признаком прогрессирования поражения печени. Диагностика ФП биопсией печени инвазивна, иногда некорректна по техническим причинам. Неинвазивные способы диагностики ФП (сывороточные, ультразвуковые) не имеют противопоказаний, обладают достаточной чувствительностью и специфичностью на этапе скрининга. Насущной потребностью для скрининга и мониторингирования больных ХДЗП является разработка и внедрение методов неинвазивной оценки ФП – информативных и доступных.

Ключевые слова: фиброз печени, биопсия печени, неинвазивные методы диагностики фиброза.

DIAGNOSIS OF HEPATIC FIBROSIS: INVASIVE AND NONINVASIVE METHODS

I. Yu. Pirogova, S.A. Pyshkin
(Chelyabinsk City Hospital №8)

Summary. Hepatic fibrosis (HF) is accompanied the course of all chronic diffuse diseases of liver (CDDL) and is a reliable sign of the progression of liver disease. Invasive diagnosis of HF by liver biopsy, is sometimes incorrect due to technical reasons. Non-invasive ways of diagnosis of HF (serum and ultrasound) have no contraindications, have sufficient sensitivity and specificity at the stage of screening. The urgent need for screening and monitoring the patients with CDLD is the development and introduction of the methods of noninvasive assessment of the HF - easy and informative.

Key words: liver fibrosis, liver biopsy, noninvasive diagnosis of fibrosis.

Фиброз печени (ФП) – это универсальная патофизиологическая реакция на повреждение, характеризую-

щаяся избыточным количеством экстрацеллюлярного матрикса как в результате увеличения синтеза его компонентов, так и уменьшения скорости их разрушения. ФП сопровождается течением всех хронических диффузных заболеваний печени и является достоверным признаком прогрессирования поражения печени [7,8,14,16]. Именно поэтому определение стадии фиброза является прогностически значимым и используется в клинической практике как один из важных критериев для определения тактики ведения больных, что особенно актуально при хронических вирусных гепатитах [1,2].

«Золотым стандартом» оценки выраженности ФП остается биопсия печени (БП) [35,40,41,48,50]. Гистологическое исследование позволяет уточнить причину заболевания печени, а также оценить индекс фиброза (ИФ) и индекс гистологической активности (ИГА), принять решение о тактике ведения больного, оценить естественное течение или эффективность проведенного лечения [10,17]. Наиболее распространенными и общепринятыми являются полуколичественные способы оценки выраженности ИФ по шкале METAVIR или K.G. Ishak и соавт. (1995) [27,29]. Для морфометрического анализа могут использоваться специфические окраски, направленные на выявление компонентов ВКМ.

К сожалению, БП, оставаясь «золотым стандартом» определения стадии фиброза, все-таки является инвазивным методом с определенным процентом осложнений вплоть до летальных исходов. По данным 9 исследований, количество летальных случаев варьирует от 0 до 3,3 на 1000 БП [45]. По мнению ряда авторов, результаты исследования биоптатов дают сомнительную информацию для определения показаний к противовирусной терапии. Анализированы 2084 биопсии печени, проведенных в 89 французских медицинских центрах в 1997 г. В 91% случаев проведена чрескожная ПБП, в 9% – трансвенозная. В 1,5% случаев полученный биологический материал оказался непригодным для диагностики. У 20% больных регистрировались умеренно выраженные боли после процедуры, у 3% боли были значительными, и потребовалась внутривенная аналгезия с последующей госпитализацией в случаях, когда биопсия проводилась амбулаторно. Среди осложнений преобладали вазовагусные эпизоды (39 (1,9%) больных) с 4 коллапсами, потребовавшими применения атропина. Серьезные осложнения возникли у 12 (0,58%) больных, но без летальных исходов. К серьезным осложнениям были отнесены: гемоперитонеум (1), билиарный перитонит (3), включая 1 случай при трансвенозной биопсии, пневмоторакс (1); у 3 больных были пунктированы другие органы. Пневмоторакс и прокол других органов имели место при слепой ПБП без ультразвукового контроля. Частота осложнений возрастала с количеством пассагов биопсийной иглой: 26,6% – при одном пассаге, 68% – при 2 и более. Дополнительные пассы проводились из-за того, что не был получен пригодный для исследования материал. С другой стороны, частота осложнений зависела от опыта врача, проводившего биопсию: 34,4% осложнений – у менее опытных, и 27,4% – у более опытных. При опросе после процедуры 9% больных заявили, что больше никогда не согласятся на БП. По данным аналогичного исследования, проведенного в Швейцарии в 1992 г., частота осложнений сопоставима в двух исследованиях, правда, в Швейцарии 0,3% серьезных осложнений включали летальные исходы.

БП как метод оценки фиброза печени имеет серьезные ограничения, обусловленные объективными и субъективными причинами. К объективным причинам относится нерепрезентативность биоптата (обычно это 1 на 500000 часть ткани органа), который при наличии диффузного поражения печени, может иметь разные стадии фиброза и индекса гистологической активности. Сравнение результатов парных биопсий, полученных из правой и левой доли печени больных, инфицированных вирусом HCV, показало, что расхождение на 1 балл индекса воспаления имелись в 25,0% случаев; у 14,5% боль-

ных, у которых по биопсии из одной доли печени был поставлен цирроз печени (ЦП), по биопсии из другой доли – выраженный фиброз [3]. Получение адекватного объема биоптата (длиной минимум 25 мм с захватом не менее 11 портальных трактов) не гарантировано при чрескожном доступе [38]. К субъективным причинам различий в определении стадии фиброза в одном и том же биоптате относят квалификацию морфолога. При оценке разными специалистами-морфологами различия могут наблюдаться в 20% случаев [34,48]. Динамическое наблюдение за ФП с помощью БП затруднено ввиду описанных ограничений и инвазивности самого метода. Все это сделало необходимым поиск надежных неинвазивных методов диагностики ФП как при первичном обследовании, скрининге больных, так и при последующем мониторинге.

Серологические маркеры ФП разделяют на прямые (биомаркеры), отражающие метаболизм экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), и не прямые (суррогатные), свидетельствующие о нарушении функции печени при выраженном ФП или ЦП. Прямые серологические маркеры ФП классифицируются согласно их молекулярной структуре. Эти вещества непосредственно вовлечены в метаболизм ЭЦМ и включают маркеры фиброгенеза, фибролиза и ряд цитокинов. К маркерам фиброгенеза (накопления ЭЦМ) относятся карбокситерминальный пептид проколлагена I типа, аминотерминальный пептид проколлагена III типа, ТИМП, трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β), коллаген IV типа. Маркеры фибролиза (деградации ЭЦМ) представлены карбокситерминальным и аминотерминальным пептидами проколлагена IV типа и МП. Гиалуроновая кислота и YKL-40 в большей степени отражают фиброгенез, однако являются и участниками фибролиза, отражая, таким образом, ремоделирование ЭЦМ [17]. В настоящее время показана прямая корреляция между уровнем прямых сывороточных маркеров и стадией. Сывороточный уровень аминотерминального пептида проколлагена III типа коррелирует со стадией ФП при вирусном гепатите [19,21,47], однако помимо фиброза также отражает выраженность некротических изменений в ткани печени, коррелируя с ИГА [51]. Сывороточный уровень коллагена IV типа и его фрагментов значимо коррелируют со степенью ФП у больных хроническим вирусным гепатитом [17]. При хроническом гепатите C (ХГС) уровень коллагена IV типа более 110 мг/мл свидетельствует о F2 стадии ФП, а уровень более 130 мг/мл – о F3. Гиалуроновая кислота (ГК) – гликозаминогликан, повышение уровня которого наблюдается при заболеваниях печени различной этиологии при наличии ФП [30]. Уровень гиалуроновой кислоты (ГК) в сыворотке менее 60 мг/л исключает значительный ФП, в том числе ЦП [39]. Уровень ГК 85 мг/л позволяет с чувствительностью 64,5% и специфичностью 91,2% указать на выраженный ФП, а уровень 110 мг/л с чувствительностью 79,2% и специфичностью 89,4% – на ЦП. Однако сывороточный уровень ГК коррелирует не только со стадией ФП, но и со степенью воспалительных изменений в печени. Маркеры фибролиза, запускающие процесс деградации ЭЦМ, опосредуются ММП, для которых в качестве антагонистов выступают специфические ТИМП. Их подразделяют на 5 типов: интерстициальные коллагеназы (ММП-1, -8, -13), желатиназы (ММП-2, -9 и белок активации фибробластов), стромализины (ММП-3, -7, -10, -11), ММП мембранного типа (ММП-14, -15, -16, -17, -24, -25) и металлоэстеразу (ММП-12) [18,33]. При хронических диффузных заболеваниях печени в основном изучены ММП-1 и -2 и ТИМП-1.

Повышенные уровни ММП-1 и -2 в сыворотке крови определяются только на стадии ЦП. Повышение уровня ТИМП-1 обнаруживается уже на ранних стадиях ФП, при этом также выявляется прямая связь с ИГА [22], поэтому сывороточный уровень ТИМП-1 используется для оценки фиброгенеза, связанного с выраженным воспалением в печени [52]. Соотношение ТИМП-1/ММП-1

считается более чувствительным в диагностике ФП.

Доказана ассоциация некоторых цитокинов с ФП. Так, имеется прямая корреляция между сывороточным уровнем ТФР- β и ИГА [42] и степенью ФП [36]. Уровень ТФР- β <75 нг/мл свидетельствует о стабильном течении заболевания. Тромбоцитарный фактор роста является мощным стимулом для ЗК, поэтому считается одним из ценнейших маркеров ФП [46].

Прямые сывороточные маркеры ФП важны не только в выявлении и уточнении степени ФП, но и в оценке эффективности лечения. Так, динамическая оценка уровней ГК, аминотерминального пептида проколлагена III типа и ТИМП-1 показала значимую корреляцию между достижением стойкого вирусологического ответа, нормализацией биохимических показателей и ИГА и ФП при ХГС. После противовирусной терапии при ХГС отмечается снижение уровня ТФР- β , что объясняется антифиброзным эффектом интерферона- α [23]. Таким образом, определение прямых сывороточных маркеров является перспективным в диагностике ФП, однако они имеют определенные ограничения в использовании. Во-первых, отражая уровень метаболизма ЭЦМ, сывороточная концентрация прямых маркеров увеличивается пропорционально ИГА, в связи с чем возможна «ложная» диагностика ФП при наличии выраженного воспаления в печени. Во-вторых, прямые маркеры не специфичны для заболеваний печени, и их уровень в сыворотке увеличивается при воспалении другой локализации.

К непрямым серологическим маркерам фиброза печени относят рутинные лабораторные тесты, отражающие нарушение функции печени. Они также позволяют оценить наличие ФП, особенно на стадии ЦП. Сывороточный уровень АЛТ отражает воспаление печени, однако высокая воспалительная активность всегда сопровождается фиброгенезом. Поэтому высокий уровень АЛТ характеризуется высокими показателями специфичности и чувствительности в отношении гистологических признаков как активности, так и ФП. Уровень АСТ имеет более сильную корреляционную связь с ФП, чем уровень АЛТ. Соотношение АСТ/АЛТ >1 является значимым показателем выраженной стадии ФП (в том числе ЦП).

Для улучшения диагностической точности различных лабораторных тестов было разработано несколько индексов, основанных на комбинации не прямых маркеров ФП. Наиболее распространенной является диагностическая панель тестов FibroTest (BioPredictive, Франция) или Fibrosure (Labcorp, США). Неинвазивная диагностика фиброза печени с применением методики Фибро-АктиТеста (BioPredictive, Франция) предназначена для своевременной оценки стадии фиброза и контроля за его развитием на фоне терапии, а также оценки некровоспалительного процесса в печеночной ткани. Фибро-акти-тест рассматриваются в качестве альтернативы чрескожной ПБП у больных с ХВГ [26]. 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. Первоначально тесты разрабатывались для больных, инфицированных ВГС и ВГВ, а затем стали применяться и при других нозологических формах хронических заболеваний печени. ФиброТест включает 5 биохимических показателей: альфа 2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, гамма-глутамилтранспептидаза, общий билирубин. АктиТест включает перечисленные выше 5 компонентов и дополнительно АЛТ. Как известно, β 2-макро-глобулин – белок острой фазы, активизирующий звездчатые клетки, и, таким образом, ассоциированный с ФП; гаптоглобин характеризуется отрицательной ассоциацией с ФП; γ -ГТ – признак ФП, обусловленный действием эпидермального фактора роста; аполипопротеин А1 является составной частью ЭЦМ и его уровень снижается с ростом степени ФП, а повышение уровня билирубина является

проявлением печеночно-клеточной недостаточности [20]. По данным российских исследований [13], при хроническом вирусном гепатите для F1 чувствительность фибро-теста составила 70%, специфичность – 85%; для F2: чувствительность – 80%, специфичность – 100%; для F3: чувствительность – 100%, специфичность – 100%; для F4: чувствительность – 100%, специфичность – 100%. По данным акти-теста чувствительность составила 68%, специфичность – 75% для АО; чувствительность – 83%, специфичность – 82% для А1; чувствительность – 87%, специфичность – 88% для А2; чувствительность – 98%, специфичность – 97% для А3 степени гистологической активности по системе METAVIR. Благодаря применению FibroTest, число необходимых биопсий печени сокращается на 46% [28]. Несмотря на наличие ряда серологических неинвазивных маркеров ФП, в настоящее время биопсия печени остается «золотым стандартом» в диагностике и определении стадии ФП. Однако использование сывороточных маркеров ФП показано, в первую очередь, у больных, которым проведение БП сопряжено с определенными трудностями или риском (например, коагулопатия, тромбоцитопения). Важность использования сывороточных маркеров ФП очевидна у больных, у которых для верификации диагноза не требуется проведение БП (наследственный гемохроматоз, первичный склерозирующий холангит, болезнь Вильсона-Коновалова и др.). Серологические тесты ФП являются оптимальными для диагностики ФП при инфицировании 2 или 3 генотипом HCV, когда согласно международным согласительным документам для определения показаний к противовирусной терапии проведение БП является не обязательным. Большим преимуществом сывороточных маркеров ФП является возможность мониторинга длительного динамического наблюдения за степенью ФП, что определяет необходимость их внедрения в широкую клиническую практику [17]. Однако, на сегодняшний день, широкое клиническое применение наиболее информативных методов ограничено высокой стоимостью и недоступностью в первичном звене здравоохранения. Для оценки динамики ФП необходима разработка комплекса доступных неинвазивных способов.

Методы визуализации печени (УЗИ, МРТ) играют ключевую роль в диагностике стадии заболевания печени (ХГ, ЦП) в настоящее время в силу неинвазивности и доступности [37]. Они позволяют оценить форму, размеры, структуру органа, наличие или отсутствие объемных образований, провести исследование в сосудистых режимах для косвенной оценки плотности и эластичности ткани печени [47]. Применение аппаратов УЗИ с увеличением изображения с помощью цифровых технологий делает возможным визуализацию зернистости ткани печени, перипортального фиброза и других изменений, указывающих на нарушение гистеоархитектоники органа. Однако описательные характеристики УЗИ подвержены большому разбросу и не позволяют дифференцировать морфологические стадии ХГ, особенно начальные. При накоплении фиброзной ткани в печени изменяются ее физические свойства – увеличивается плотность органа и сопротивление портальному кровотоку. В связи с этим перспективным в клинической практике является определение плотности или эластичности ткани печени с помощью косвенных или прямых методов. К косвенным методам определения плотности печени относят определение скорости кровотока в портальной системе, которая меняется в зависимости от плотности [15]. Кроме того, возможна оценка плотности и дисперстности (неоднородности) ткани печени с помощью амплитудной гистогграфии печени с калибровкой, косвенно отражающей соотношение стромально-паренхиматозных элементов органа [5]. В настоящее время для диагностики нарушений портальной гемодинамики хронических диффузных заболеваний печени широко применяется метод ультразвуковой ангиографии. Если в ранних работах, посвященных ангиологической диагностике, приводилось

описание интерпретации двухмерного изображения с оценкой качественных показателей сосудистой системы [4], то в последние годы закономерно важную роль стала играть комплексная эхография [6]. Несмотря на то, что история УЗИ-ангиологии составляет около полувека, единых методических рекомендаций о проведении УЗИ-ангиологических исследований и стандартизованных протоколов для описания результатов нет. Безусловно, метод УЗИ-диагностики имеет ряд преимуществ, таких как неинвазивность, доступность поликлиническим лечебным учреждениям, отсутствие лучевой нагрузки и мобильность. В имеющихся публикациях данные по диапазону колебаний количественных показателей гемодинамических нарушений остаются противоречивыми [9], нет четкой зависимости этих показателей от стадий хронических диффузных заболеваний печени. Большинство статей посвящено УЗИ в серовальном В-режиме и исследованиям кровотока на поздних стадиях заболевания (ЦП), когда в клинической картине наблюдаются такие его осложнения, как портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода, асцит.

В последние годы проведено много работ, посвященных исследованию артериального русла печени. Результаты данных исследований указывают на диагностическую значимость оценки артериальных характеристик кровотока при диагностике стадий фиброза печени. К основным количественным параметрам артериального кровотока относятся пиковая систолическая скорость (Vps), максимальная конечная диастолическая скорость (Ved), диастолическая скорость (Vd), усредненная по времени максимальная скорость (TAMX), усредненная по времени средняя скорость (TAV), индекс периферического сопротивления (IP), индекс пульсации (ИП) и др. Указанные индексы являются уголнезависимыми величинами, результат в меньшей степени зависит от опытности исследователя и в автоматическом режиме вычисляются аппаратом по следующим формулам: $IP = Vps - Ved / Vps$. $ИП = Vps - Ved / TAMX$. По данным исследования, проведенного на Тайване, многофакторный регрессионный анализ показал, что о развитии выраженного фиброза ($F \geq 2$) и ЦП ($F4$) можно судить по индексу пульсации селезеночной артерии (ИПСА) и средней скорости кровотока (СКВВ) в воротной вене. При оптимизации порогового уровня этих показателей, правильный диагноз удается поставить у 54% больных с выраженным фиброзом и у 74% больных ЦП. По данным Ч.С. Павлова и соавт. (2009), прогностическая ценность площади под кривой ССВВ при циррозе печени составила 77,4% (AUROC 0,774; 95% ДИ 0,601–0,946; $p=0,011$), а при выраженном фиброзе – 65,3% (AUROC 0,653; 95% ДИ 0,525–0,781; $p=0,021$). Прогностическая ценность площади под кривой ИПСА при циррозе печени составила 82,7% (AUROC 0,827; 95% ДИ 0,683–0,971; $p<0,001$), а при выраженном фиброзе – 76,1% (AUROC 0,761; 95% ДИ 0,597–0,925; $p=0,04$). К прямым методам оценки плотности печени относят магнитнорезонансную эластографию – МРЭ. По данным проведенных исследований, чувствительность и специфичность определения всех стадий фиброза составила 98 и 99% соответственно. МРЭ позволяет дифференцировать выраженный и тяжелый фиброз (F II–IV) от минимального (чувствительность 86%, специфичность 85%) Несомненным достоинством метода является возможность оценить плотность печени в целом как органа, недостатком – дорогостоящу и сложность выполнения.

К прямым методам оценки фиброза печени относят ультразвуковую эластографию печени (УЭМ) с помощью аппарата FibroScan (EchoSens, Франция), определяемой в кПа. Метод УЭМ позволяет оценить наличие фиброза печени, генерируя вибрационные импульсы, и по результатам компьютерного анализа судить об изменении эластических свойств печени и темпов прогрессирования фиброза. Теоретической предпосылкой для разработки УЭМ послужил клинический опыт расщиповки уплотнения печени при пальпации в пользу

выраженного фиброза или цирроза печени. Аппарат «Фиброскан» («Echosens», Франция) представлен ультразвуковым преобразовательным датчиком, в который установлен источник колебаний средней амплитуды и низкой частоты. 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 печеночной ткани в среднем составляет 6 см³, что многократно превышает таковой при пункционной биопсии печени. По этому методу исследования получено достаточное количество данных, полученных в контролируемых исследованиях [34]. По данным метаанализа 9-ти исследований, в которых сравнивалась диагностическая точность УЭМ и БП, у больных ЦП, суммарная диагностическая чувствительность УЭМ составила 87%, специфичность – 91%, отношение правдоподобия положительного результата – 11,7, отрицательного результата – 0,14. При умеренном и тяжелом фиброзе (F II–IV) суммарная диагностическая чувствительность УЭП составила 70%, специфичность – 84%, отношение правдоподобия положительного результата – 4,2, отрицательного результата – 0,31. Основной причиной разброса данных по вышеуказанным критериям является разный уровень пороговых значений, используемых авторами для определения стадий ФП. Метод обладает меньшей чувствительностью, чем МРТ, определяя эластичность ткани печени в столбике ткани, в 500 раз превышающем объем биоптата печени, но все же значительно меньше, чем весь орган. К достоинствам метода следует отнести простоту, неинвазивность, низкую стоимость, а также клиническую значимость (прогнозирование осложнений портальной гипертензии при циррозе печени, формирования гепатоцеллюлярной карциномы). Это определяет широкие показания к проведению метода: скрининг, мониторинг на фоне лечения и без него [24,25]. Ограничениями к проведению метода является наличие асцита, избыточная жировая клетчатка, узкие межреберные промежутки у больного. Результаты российских исследований [13] также подтвердили высокую диагностическую точность (более 80% по всем группам) и воспроизводимость результата другим оператором. Для клинического использования рекомендованы следующие пороговые значения эластичности: 5,8 кПа – для определения границы между стадиями $F0$ и $F1$ (METAVIR); 7,2 кПа – для разграничения стадий $F1$ и $F2$; 9,5 кПа – стадий $F2$ и $F3$; 12,5 кПа – для определения границы между тяжелым фиброзом и циррозом печени – $F4$. При этом диагностическая точность метода при использовании указанных выше критериев составила 88,6% для установления отсутствия фиброза, 79,6% – для стадии $F1$; 86,4% – $F2$; 90,9% – $F3$ и 95,5% при наличии цирроза печени [7]. По данным Ч.С. Павлова и соавт. (2008), максимальная диагностическая точность эластографии отмечена у больных ХВГ со стадией фиброза $F3$ – 92,5% (AUROC 0,92) и $F4$ – 96% (AUROC 0,96), что сопоставимо с результатами полуквантитативной 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 эластографии для стадии $F1$ фиброза составила 66%, специфичность – 83%. Факторы, влияющие на диагностическую точность эластографии: возраст больного <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; $p<0,0001$). Эластография оказалась неинформативной у 6% больных (ИМТ >28 кг/м²) [10]. Таким образом, эластография позволяет неинвазивно оценить стадию фиброза печени как при первичном обследовании, так и при мониторинге больного на фоне лечения и без него.

Широкое распространение и неопределенный прогноз ХВГ В и С трактует необходимость выработки оптимальной диагностической и лечебной тактики для каждого больного. Для улучшения долгосрочного прогноза необходима диагностика и мониторингирования стадии ФП в условиях естественного течения или на фоне проводимой терапии. Инвазивная диагностика стадии ФП и ИГА не всегда применима. Насущной потребностью для скрининга и мониторингирования больных в

амбулаторных условиях стала разработка и внедрение методов неинвазивной оценки ФП – информативных и доступных.

Опыт применения сывороточных тестов оценки фиброза и ультразвуковых методик свидетельствует о необходимости их комбинации для большей диагностической точности, чувствительности и специфичности методов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: М-Вести, 2002. – С.59.
2. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Опухоли печени, предраковые заболевания и состояния. Гепатоцеллюлярная карцинома // Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Литтерра, 2003. – С.459-464.
3. Исаков В.А. Как определять выраженность фиброза печени и зачем? // Клинич. гастроэнтерология и гепатология. – 2008. – Т. 1. №2. – С.72-75.
4. Камалов Ю.Р. Значение ультразвукового исследования при хронических диффузных заболеваниях печени: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1988. – 247 с.
5. Кинзерская М.Л. Клинико-функциональные взаимосвязи ремоделирования миокарда со структурно-функциональными характеристиками печени и печеночного кровотока при хронической сердечной недостаточности: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Екатеринбург, 2008. – 46 с.
6. Кунцевич Г.И. Ультразвуковая диагностика в абдоминальной сосудистой хирургии. – Минск: Кавалер Паблшерс, 1999. – 178 с.
7. Логинов А.С., Аруин Л.И. Клиническая морфология печени. – М.: Медицина, 1985. – 240 с.
8. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. – М.: ГЭОТАР, ГОД. – 423 с.
9. Митков В.В. Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их сосудов. – М.: Видар, 2000. – 152 с.
10. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О., Золотаревский В.Б. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2005. – Т. XV, №2. – С.13-20.
11. Павлов Ч.С., Глушенков 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. – С.90. – Прил. 30.
12. Павлов Ч.С., Глушенков 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. – С.65. – Прил. 31.
13. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Коновалова О.Н. и др. Результаты первого Российского сравнительного исследования чувствительности и специфичности эластометрии и фибро-теста у больных хроническими вирусными гепатитам // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008. – Т. 18. №1. – С.36. – Прил. 31.
14. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – СПб.: Теза, 1998. – 331 с.
15. Сюткин В.Е., Милехин А.П., Грибунов В.П. Возможности пункционной биопсии при хронических диффузных заболеваниях печени // Рос. мед. журн. – 2002. – №1. – С.28-31.
16. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М.: Гэотар, 1999. – 892 с.
17. Afdhal N.H., Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review // Am. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99. – P.1160-1174.
18. Aparicio T., Lehy T. Metalloproteinases matricielles en pathologie digestive // Gastroenterol. Clin. Biol. – 1999. – Vol. 23. – P.330-341.
19. Babbs C., Hunt L.P., Haboubi N.Y., et al. Type III procollagen peptide: a marker of disease activity and prognosis in primary biliary cirrhosis // Lancet. – 1988. – Vol. I. – P.1021-1024.
20. Bacq Y., Schillio Y., Brechot J.F., et al. Decrease of haptoglobin levels in patients with chronic viral hepatitis C // Gastroenterol. Clin. Biol. – 1993. – Vol. 17. – P.364-369.
21. Bensen K.D., Horslev-Petersen K., Junker P., et al. Serum aminoterminal procollagen type III in acute viral hepatitis. A long term followup study // Liver. – 1987. – Vol. 7. – P.96-105.
22. Boeker R.H., Haberkorn C.I., Michels D., et al. Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C // Clin. Chim. Acta. – 2002. – Vol. 316. – P.71-81.
23. Castilla A., Porieto J., Fausto N. Transforming growth factor beta 1 and alpha in chronic liver disease. Effects of interferon alpha therapy // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 324. – P.933-940.
24. Castells L. Long interval between HCV infection and development of hepatocellular carcinoma // Liver. – 1995. – Vol. 15. №3. – P.159-163.
25. Castera L., Foucher J., Bertet J., et al. FibroScan and FibroTest to assess fibrosis in HCV with normal aminotransferases // Hepatology. – 2006. – Vol. 43. №2. – P.373-374.
26. Das S.K., Vasudevan D.M. Genesis of hepatic fibrosis and its biochemical markers // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2008. – Vol. 68. №4. – P.260-269.
27. Desmet V.J. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40. – P.860-867.
28. International interferon-α hepatocellular carcinoma study group Effect of interferon-α on the progressing of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P.1535-1539.
29. Islam S., Antonosson L., Westing J., et al. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers // PMD: 16109665[PubMed-indexis for MEDLINE]
30. Fabris C., Falletti E., Federico E., et al. A comparison of four markers of fibrosis in diagnosis of cirrhosis // Ann. Clin. Biochem. – 1997. – Vol. 34. – P.151-155.
31. Farci P. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 325. №2. – P.98-104.
32. Forns X., Ampurdanes S., Llovet G.M., et al. Identification of Chronic Hepatitis C Patients Without Hepatic Fibrosis by a Simple Predictive Model // Hepatology. – 2002. – Vol. 36. №4. – P.986-992.
33. Friedman S.L., Maher J.J., Montgomery B. Mechanisms and Therapy of Hepatic Fibrosis: Report of the AASLD Single Topic Basic Research Conference // Hepatology. – 2000. – Vol. 32. №6. – P.1403-1408.
34. Jeantet D., Chemin I., Mandrand B., et al. Cloning and expression of surface antigens from occult chronic hepatitis B virus infections and their recognition by commercial detection assays // J. Med. Virol. – 2004. – Vol. 73. – P.508-515.
35. James L., Boyer M., Eugene B., et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C // Hepatology. – 2002. – №5. – P.1235-1242.
36. Karner T., Kropf J., Gressner A.M. Serum laminin and hyaluronan in liver cirrhosis: markers of progression with high prognostic value // J.Hepatol. – 1996. – Vol. 25. – P.684-688.
37. Kawatani T., Suou T., Tajima F., et al. Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies // Eur J Haematol. – 2001. – Vol. 67. – P.45-50.
38. Loc A.S., McMahon B. Chronic hepatitis B: update of recommendations // Hepatology. – 2004. – Vol. 39. – P.857-861.
39. McMahon B.J. Hepatocellular carcinoma and viral hepatitis // Viral Hepatitis / ed. by R.A. Wilson. – New York: Marcel Dekker, 1997. – P.315-330.
40. Menghini G., Carnevali O., Orlandi F., et al. Valore diagnostico e dottrinario della punture biopsia epatica; considerazioni sulla nostra esperienza nel corso degli ultimi quattro anni // Progresso Med. – 1953. – Vol. 9. – P.1493.
41. Murawaki Y., Ikuta Y., Nishimura Y., et al. Serum markers for connective tissue turnover in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C: a comparative analysis // J. Hepatol. –

1995. – Vol. 23. – P.145-152.

42. Neumann A.U. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy // Science. – 1998. – Vol. 282. №5386. – P.103-107.

43. Par A., Par G. Liver fibrosis: patho-physiology, diagnosis and treatment // Orv. Hetil. – 2005. – Vol. 146. №1. – P.3-13.

44. Pawlotsky J.M., Coquerel L., Durantel D. HCV research 20 years after discovery: a summary of the 16 international symposium on the 16 international symposium on hepatitis C virus and related viruses // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138. №1. – P.6-12.

45. 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 Hepatitis. – 2002. – Vol. 9. – P.128-133.

46. Rosenberg W.M.C., Voelker M., Thiel, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 127. – P.1704-1713.

47. Seeff L.B., Hollinger F.B., Alter H.J. Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B and type C

hepatitis: A National Heart, Lung, and Blood Institute Collaborative Study // Hepatology. – 2001. – Vol. 33. – P.455-463.

48. Shiffman M.L. Natural history and risk factor for progression of hepatitis C virus disease and development of hepatocellular cancer before liver transplantation // Liver Transpl. – 2003. – Vol. 9. – P.S14-S20.

49. Spaulding A., Green C., Davidson K., et al. Hepatitis C in state correctional facilities // Prev. Med. – 1999. – Vol. 28. – P.92-100.

50. Thimme R., et al. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection // J. Exp. Med. – 2001. – Vol. 194. №10. – P.1395-1406.

51. Westin J., Nordlinder H., Lagging M., et al. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients // J. Hepatol. – 2002. – Vol. 37. – P.837-842.

52. Vogt M., Lang T., Frosner J., et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children, why underwent cardiac surgery before the implementation of blood - donor screening // New Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P.866-870.

Информация об авторах: 454071, г.Челябинск, ул.Горького, 28, МУЗ ГКБ № 8, городской центр хирургии печени и поджелудочной железы, тел. (8351) 7723833, e-mail: irina_pirogova@inbox.ru, Пышкин Сергей Александрович – д.м.н., профессор, руководитель центра, заслуженный врач Российской Федерации; Пирогова Ирина Юрьевна – к.м.н., гастроэнтеролог-гепатолог

© ХАНТАКОВА Е.А., ХАМНУЕВА Л.Ю., ОРЛОВА Г.М. – 2011

УДК 616.379-008.64-008.9.62

СОСТОЯНИЕ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

Екатерина Александровна Хантакова, Лариса Юрьевна Хамнуева, Галина Михайловна Орлова (Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра эндокринологии и клинической фармакологии, зав. – д.м.н. Л.Ю. Хамнуева, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Орлова)

Резюме. В статье проведен анализ литературы, посвященной проблеме нарушения фосфорно-кальциевого обмена у больных сахарным диабетом 1 типа. Обсуждается связь нарушения минерального обмена с развитием и прогрессированием диабетической нефропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 тип, диабетическая нефропатия, фосфорно-кальциевый обмен.

STATE OF PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM IN PATIENTS WITH DIABETES OF THE 1ST TYPE: CLINICAL AND PATHOGENETIC RELATIONSHIPS WITH RENAL IMPAIRMENT

E.A. Khantakova, L.Yu. Khamnueva, G.M. Orlova (Irkutsk State Medical University)

Summary. The paper analyzes the literature on the problem of violation of phosphorus-calcium metabolism in patients with type 1 diabetes. The relationship of disorders of mineral metabolism with the development and progression of diabetic nephropathy is discussed.

Key words: diabetes mellitus type 1, diabetic nephropathy, phosphorus-calcium metabolism.

Диабетическая нефропатия (ДН) – тяжелое микрососудистое осложнение сахарного диабета (СД), приводящее в конечном итоге к развитию терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН). Рост заболеваемости СД, наряду с заболеваниями почек другой этиологии, определяют прогрессирующее увеличение больных с хронической болезнью почек (ХБП). Отмечена прямая корреляция частоты выявления ДН с длительностью диабета: при длительности до 10 лет доля больных с ДН составляет 5-6%, до 20 лет – 25-30%, до 30 лет – 35-40% [10]. В настоящее время в России применяется клиническая классификация стадий ДН: 1 стадия – стадия микроальбуминурии, 2 стадия – протеинурии, 3 – стадия хронической почечной недостаточности (ХПН) [30]. По данным одномоментного исследования, проведенного ФГУ Эндокринологическим научным центром в 2007 году, у больных СД 1 типа при длительности заболевания более 20 лет частота развития ДН на стадии микроальбуминурии составила 14,2%, протеинурии – 16,3%, стадии ХПН – 41,9% [17]. Определена зависимость развития ХПН от клинико-

иммунологического субтипа СД 1 типа: при субтипе 1 (быстро прогрессирующем) наблюдается раннее развитие ХПН, по сравнению с субтипом 2 (медленно прогрессирующим) [12].

При прогрессировании ДН происходит нарушение всех этапов регуляции фосфорно-кальциевого обмена, приводящее не только к деструктивным изменениям костной системы, но и к поражению других органов и систем, в том числе сердечно-сосудистой системы. Пусковым моментом развития нарушений фосфорно-кальциевого обмена при СД является дисбаланс электролитов – кальция (Са) и фосфора (Р) вследствие прогрессирующего снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Определено прямое влияние ДН на состояние фосфорно-кальциевого обмена у больных СД 1 типа: на стадии микроальбуминурии (МАУ) уровни общего Са, ионизированного Са (Ca^{2+}), неорганического Р, паратиреоидного гормона (ПТГ) и кальцитонина (КТ) не отличаются от таковых показателей в контрольной группе; на стадии протеинурии наблюдается тенденция к снижению уровня Са и повышению неорганическо-