

ХРОНИЧЕСКАЯ HCV-ИНФЕКЦИЯ С НОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ ТРАНСАМИНАЗ: ВОЗМОЖНОСТИ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ

С. А. Пышкин, А. Н. Горфинкель, И. Ю. Пирогова
Городской центр хирургии печени и поджелудочной железы, Челябинск

В настоящее время в большинстве стран HCV-инфекция является основной причиной хронического гепатита (ХГ), цирроза печени (ЦП), в том числе декомпенсированного, и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), а также главным показанием к трансплантации печени [2,3]. Клинические признаки хронической HCV-инфекции неоднородны, течение вариабельно [5]. Учитывая отсутствие четких критериев прогноза при хронической HCV-инфекции, диагностика и мониторинг стадии ФП у пациентов могут являться единственным прогностическим фактором.

Цель исследования: разработать метод неинвазивной диагностики легкого, умеренного и тяжелого фиброза и цирроза печени и индекса гистологической активности при хронической HCV-инфекции.

Материал и методы. Обследовано 319 пациентов хронической HCV-инфекцией: мужчин – 161 (50,4%), женщин – 158 (49,6%). Средний возраст 32,0 (19–49) года, длительность заболевания 3,5 (2–7) года. Больным проведено стандартное клиническое, биохимическое обследование с определением значения серологических тестов APRI, GUCI, Forns, MDA. УЗИ печени с доплерографией вен портальной системы (УЗДГ) выполнено в стандартном режиме. Ультразвуковая эластометрия печени (ЭМ) проведена на аппарате «ФиброСкан», EchoSens, Франция. Биопсия печени под контролем УЗИ выполнена 275 пациентам (86,2%), в отсутствие признаков портальной гипертензии по данным УЗДГ, в остальных случаях выполнялась лапароскопия с биопсией печени (9,7%). 22-м пациентам (6,8%) с хронической HCV-инфекцией при наличии варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) биопсия печени не проводилась. При морфологическом исследовании определялись стадия фиброза по Metavir (F0,1,2,3,4) и индекс гистологической активности (ИГА) по Knodell. После проведения морфологического исследования группу составили 266 больных ХГС: F0–48 (15,0%), F1–132 (41,3%), F2–62 (19,4%), F3–24

(7,5%), 53 (16,6%) пациента ЦП в исходе ХГС (31 – без ВРВП, 22 – с ВРВП).

Статистическая обработка материала проведена с помощью пакета программ Statistica-6, SPSS-17. Для решения поставленной задачи – выявления лиц с умеренным и тяжелым фиброзом пациенты разделены на три большие группы: 1) легкий фиброз печени (F0–1 по Metavir), 2) умеренный и тяжелый фиброз печени (F2–3 по Metavir), 3) цирроз печени (F4 по Metavir). По уровню ИГА пациенты разделены на 4 группы: 1-я группа – нормальный уровень АЛТ, ИГА ≤ 4 баллов; 2-я группа – нормальный уровень АЛТ, ИГА ≥ 5 баллов; 3-я группа – АЛТ выше нормы, ИГА ≤ 4 баллов; 4-я группа – АЛТ выше нормы, ИГА ≥ 5 баллов. Разделение на указанные группы определяет дальнейшую лечебную тактику. Применялись следующие методы математического анализа: дискриминантный анализ (ДА) и компьютерное программирование. Результаты ДА позволили выделить наиболее значимые лабораторные, биохимические, ультразвуковые характеристики для распределения больных на вышеуказанные группы при HCV-инфекции. Компьютерное программирование выполнено на основе ДА для применения в практике. На представленный способ диагностики получен патент Российской Федерации (заявка МКИ-8А61В 8/06, 8/08, решение о выдаче патента Российской Федерации от 15.02.11).

Результаты и обсуждение. Из 319 пациентов, вошедших в группу больных хронической HCV-инфекцией, у 64-х (20%) определялся стойко нормальный уровень АЛТ за последние 6 месяцев. После проведения БП установлено, что 33% пациентов указанной группы имеют ФП ≥ 2 степени. При анализе группы обращает на себя внимание преобладание женщин 44 – из 64-х (68%). Средний возраст составил 24,5 (22–30) года, длительность заболевания у 18% больных составила до 2 лет. Клинические данные этой группы больных ограничены астеновегетативным синдромом в 32% случаев, гепатомегалией – в 35%, спленомегалией – у 26% больных (во всех случаях при ЦП). Установлено, что нормальные значения АЛТ у 44 больных (69%) сочетались с низкой гистологической активностью (ИГА ≤ 4 баллов) при легком ФП (60%) и при ЦП (во всех случаях).

Клинические примеры латентных форм HCV-инфекции

1. Больная И., 51 год. Поступила в клинику с жалобами на общую слабость, боли в правом подреберье, тошноту, горечь во рту после еды. В анамнезе – дважды гемотрансфузии. При обследовании по изучаемым общеклиническим и биохимическим тестам – без патологии. Методом ИФА выявлены маркеры HCV-инфекции – анти HCV Ig M+, суммарные+ cor+++ ns+++, RNA HCV+, генотип 1b и 3a, вирусная нагрузка 6×10^5 . По данным УЗИ – диффузные изменения печени, показатели доплерографии – в пределах нормы. Результат эластометрии печени – 4,0 кПа. Д-з: Хронический гепатит С, HCV RNA позитивный, генотипы 1b и 3a, с нормальным

Пышкин Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель городского центра хирургии печени и поджелудочной железы, МУЗ ГКБ № 8 г. Челябинска, заслуженный врач Российской Федерации, тел.: (351)7728001, 8951773333; e-mail: life@chel.surnet.ru.

Горфинкель Анна Наумовна, кандидат медицинских наук, заведующая патоморфологическим отделением МУЗ ГКБ № 8 г. Челябинска, главный патоморфолог управления здравоохранения администрации г. Челябинска, тел.: (351)7728219, (351)7754653.

Пирогова Ирина Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог-гепатолог Городского центра хирургии печени и поджелудочной железы, МУЗ ГКБ № 8 г. Челябинска, соискатель кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии ГОУ ВПО 1-го МГМУ им И. М. Сеченова, тел. (351)2327083, 89193395661; e-mail: irina_pirogova@inbox.ru.

уровнем трансаминаз, вирусная нагрузка 6×10^5 копий/мл. Биопсия печени выполнена под контролем УЗИ. Гистологические данные: гистоархитектоника сохранена, портальные тракты структурны, слабо инфильтрированы лимфоцитами с примесью одиночных нейтрофилов. Пограничная пластинка цела, в дольках – одиночные моноцеллюлярные некрозы и слабая дистрофия гепатоцитов. При окрашке по Ван Гизону признаков выраженного фиброза не выявлено. ИГА по Knodell 2 балла, 0 стадия фиброза по Metavir.

2. Больная Д., 53 года, поступила с жалобами на общую слабость, утомляемость. При случайном обследовании методом ИФА выявлены маркеры HCV-инфекции – анти HCV Ig M+, суммарные+ cor+++ ns+++, RNA HCV+, генотип 1b, вирусная нагрузка 4×10^4 . При обследовании: отмечалось преобладание уровня АСТ над АЛТ (коэффициент де Ритиса 1,4), повышенный уровень ГГТП и МНО до 1,5 нормы; уровень общего белка, альбумина, холестерина – у нижней границы нормы. По данным УЗИ – гепатоспленомегалия, диффузные изменения печени, начальные признаки портальной гипертензии по результатам доплерографии. Эластометрия печени – 12,5 кПа. При гастрофиброскопии ВРВП не выявлены. Д-з: цирроз печени в исходе гепатита С, неактивный, генотип 1b, вирусная нагрузка 4×10^4 копий/мл, в стадии компенсации. В связи с подозрением на цирроз для визуальной оценки печени проведена лапароскопия с биопсией. На лапароскопии: печень увеличена, ярко-красного цвета, с волнистой гладкой поверхностью, край ее закруглен, капсула прозрачна, круглая связка не инъецирована – хронический гепатит с формированием цирроза? Результат биопсии печени: сформированный цирроз печени, моноультимобулярный, наиболее вероятно вирусной HCV-этиологии, ИГА по Knodell-3 балла, 4 стадия фиброза по Metavir. Таким образом, наличие HCV-инфекции, даже при нормальных значениях АЛТ, обуславливает хронический воспалительный процесс в печени с прогрессированием ФП и возможным формированием ЦП.

По результатам ДА, наиболее значимыми показателями из данных обследования пациентов оказались: линейная и объемная скорость кровотока в портальной вене, объемная скорость кровотока в селезеночной вене, спленопортальный индекс, уровень АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, МНО, альбумина, холестерина, тромбоцитов, верхняя граница нормы АСТ, коэффициент де Ритиса, активированное время кальцификации, возраст, площадь селезенки. Предсказанная принадлежность для диагностики стадии ФП к 1-й группе – 93,4%, ко 2-й группе – 67,4%, к 3-й группе – 100%. Предсказанная принадлежность для диагностики ИГА по группам составила 45,5%, 48,8%, 42,1%, 84,2% (имеет значение только в 4-й группе). Компьютерное программирование на основе дискриминантного анализа позволило построить территориальную карту для визуальной оценки. На рис. 1 и 2 приведен результат диагностики ФП и ИГА пациентов И. и Д. соответственно. Как видно, результаты морфологического

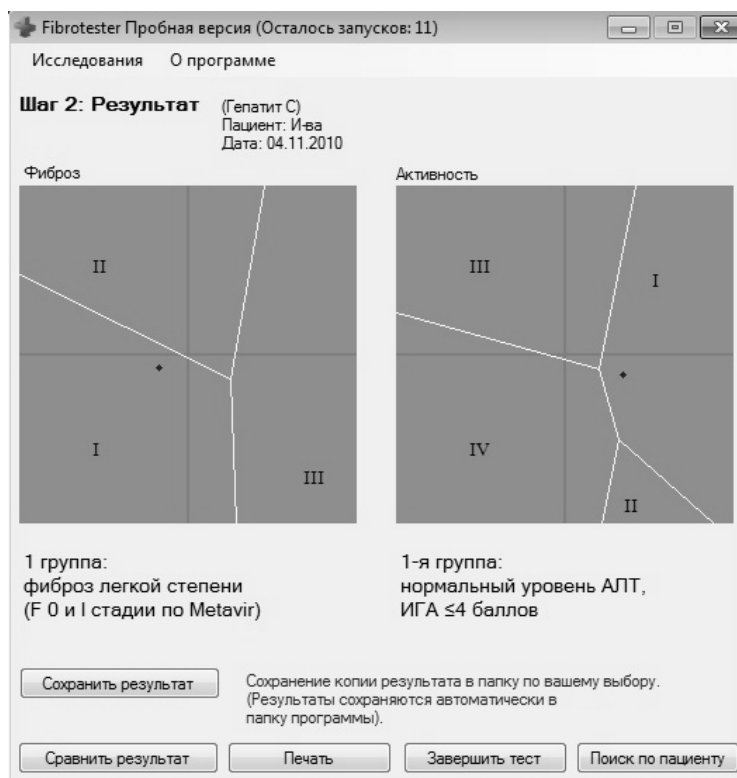


Рис. 1. Интерфейс программы (территориальная карта) диагностики стадии фиброза и индекса гистологической активности пациента И.

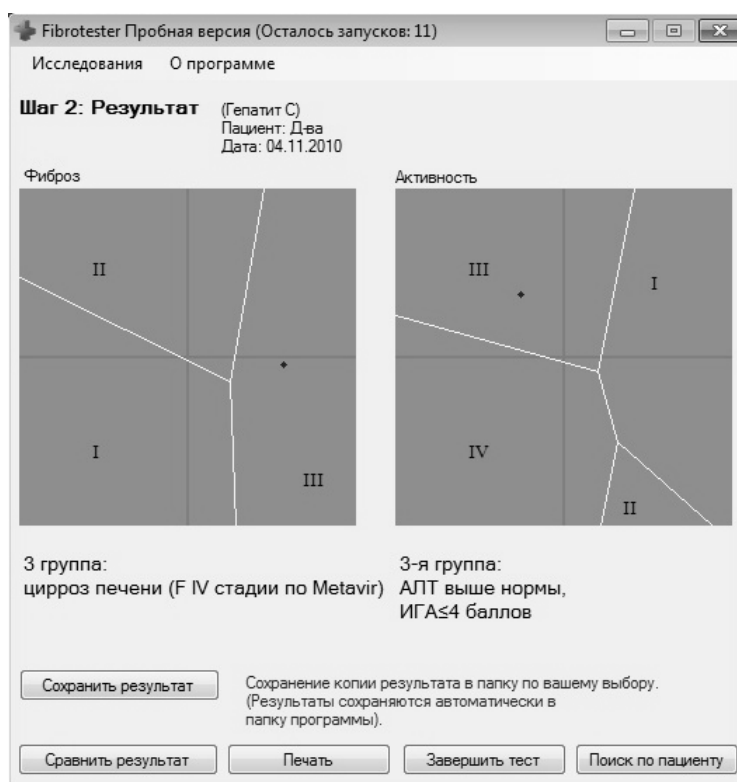


Рис. 2. Интерфейс программы (территориальная карта) диагностики стадии фиброза и индекса гистологической активности пациента Д.

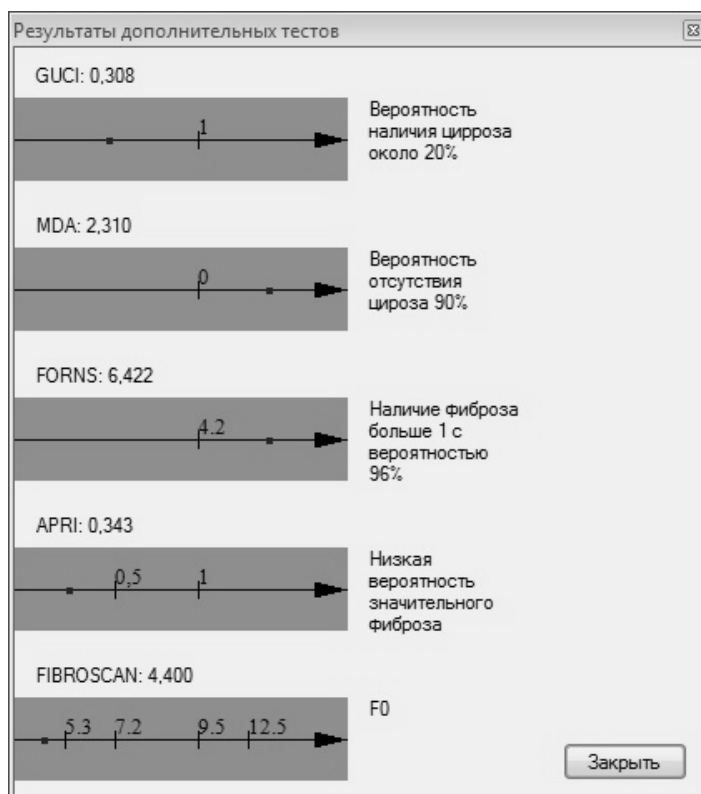


Рис. 3. Интерфейс программы с результатами дополнительных тестов диагностики фиброза печени (данные пациента И.)

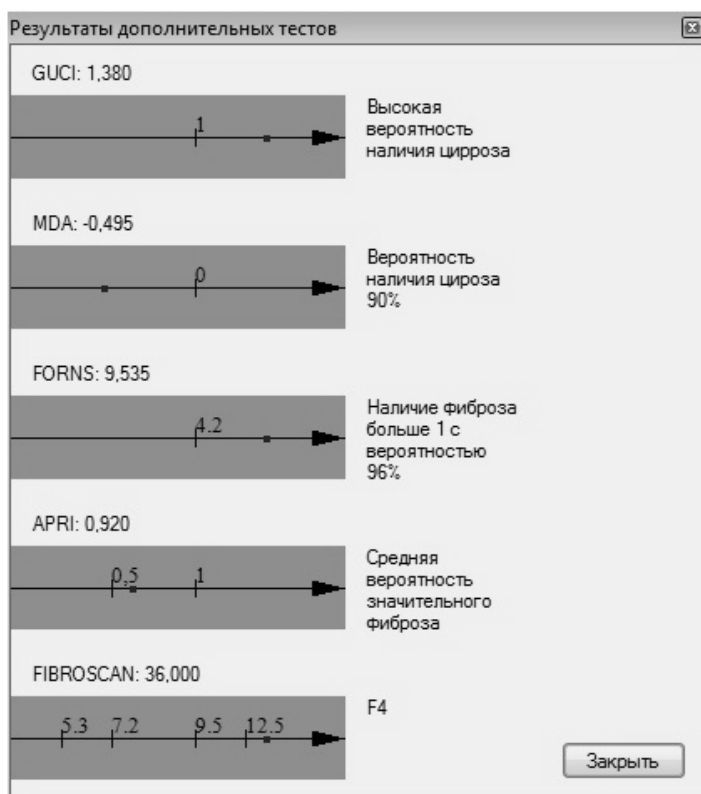


Рис. 4. Интерфейс программы с результатами дополнительных тестов диагностики фиброза печени (данные пациента Д.)

обследования и компьютерного программирования совпадают. Известно, что сочетание прямых и непрямых методов диагностики ФП повышает их достоверность. С этой целью далее проведена диагностика стадии ФП с помощью сывороточных тестов (APRI, Forns, MDA, GUCI) и ЭМ – рис. 3 – данные пациента И., рис. 4 – данные пациента Д. Комплексная оценка полученных результатов у пациента И. диагностирует легкий ФП, у пациента Д. – тяжелый ФП, что соответствует морфологическим данным.

По данным проведенного исследования 20% пациентов хронической HCV-инфекцией имеют нормальный уровень АЛТ. В 33% случаев у больных этой группы при морфологическом обследовании определяется ФП ≥ 2 стадии по Metavir, что согласуется с данными других авторов [1,4,6,7]. Клинические данные изучаемой группы больных и приведенные клинические примеры подтверждают отсутствие возможности дифференцировки начальных и продвинутых стадий ФП. Лишь формирование портальной гипертензии свидетельствует о наличии тяжелого ФП и ЦП. Морфологическое исследование остается «золотым стандартом» диагностики, так как позволяет выявить этиологию, стадию фиброза, уровень ИГА, наличие сопутствующих поражений печени. При недоступности БП или при мониторинговании пациентов первым шагом в диагностике стадии ФП может быть применение неинвазивных методов, сочетание прямых и непрямых методов оценки фиброза. При однонаправленных результатах можно воздержаться от проведения БП, в обратном случае она показана.

Заключение. Применение сочетания неинвазивных методов для оценки стадии ФП в виде компьютерной программы помогает врачам первичного звена здравоохранения определить тактику ведения больного.

Литература

1. Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов // СПб., 2000. – 44 с.
2. Лобзин, Ю.В. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика и лечение / Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов, В.М. Воложанин, Д.А. Гусев // С-Пб.: Фолиант, 2003.
3. Alberti, A. Natural history of hepatitis C / A. Alberti, L. Chemello, L. Benvegna // J. Hepatol. – 1999. Vol.31. – P. 17-24.
4. Bacon, B.R. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase / B.R. Bacon // Hepatology. – 2002. – Vol.36, №5 (Suppl 1). – S. 179-184.
5. Marcellin, P. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease / P. Marcellin // J. Hepatol. – 1999. – Vol.31. – P. 9-16.
6. Pradat, P. Alberti Predictive value of ALT levels of histologic findings in chronic hepatitis C : a European collaborative study / A. Alberti, T. Poynard, J.I. Esteban // Hepatology. – 2002. – Vol.36. – P. 973-977.
7. Hui, C.-P. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis between persistently normal and elevated transaminase / C.-P. Hui, T. Belayar, K. Montegrand, T.L. Wright // J. Hepatol. – 2003. – Vol.38. – P. 511-517.

ХРОНИЧЕСКАЯ HCV-ИНФЕКЦИЯ С НОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ ТРАНСАМИНАЗ: ВОЗМОЖНОСТИ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ

С. А. ПЫШКИН, А. Н. ГОРФИНКЕЛЬ,
И. Ю. ПИРОГОВА

Обследовано 319 пациентов хронической HCV-инфекцией, в 20% случаев выявлен нормальный уровень АЛТ. По данным биопсии печени, у этой группы больных стадия фиброза печени F по Metavir ≥ 2 выявлена в трети случаев. Разработан способ неинвазивной диагностики фиброза печени, представленный в виде компьютерной программы, сочетающей результаты рутинных методов исследования, ультразвуковой эластометрии печени и значений сывороточных тестов (MDA, APRI, GUCI, Forns). Диагностическая точность способа диагностики составила при легком фиброзе 93%, при умеренном и тяжелом фиброзе – 67%, циррозе печени – 100%.

Ключевые слова: хронический гепатит С, цирроз печени, биопсия печени, неинвазивные методы оценки фиброза печени

CHRONIC HCV-INFECTION WITH NORMAL TRANSAMINASE LEVELS: OPPORTUNITIES OF NONINVASIVE DIAGNOSTICS

PYSHKIN S. A., GORFINKEL A. N.,
PIROGOVA I. Yu.

We examined 319 patients with chronic HCV infection, 20% of cases revealed normal ALT levels. According to liver biopsy in this patient group a stage F of hepatic fibrosis by Metavir ≥ 2 was found in one-third of cases. A method for noninvasive diagnosis of liver fibrosis is developed, in the form of computer program that combines the results of routine methods of investigation, ultrasound liver elastometry and values of serum tests (MDA, APRI, GUCI, Forns). The diagnostic accuracy of diagnostic methods for mild fibrosis was 93%, at moderate and severe fibrosis 67%, liver cirrhosis 100%.

Key words: chronic hepatitis C, cirrhosis, liver biopsy, noninvasive methods of assessment of liver fibrosis

© Е. В. Балязина, 2011
УДК: 616.833.15-009.7-08

ТЕРАПИЯ КЛАССИЧЕСКОЙ НЕВРАЛГИИ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА

Е.В. Балязина

Ростовский государственный медицинский университет

Многообразие способов лечения невралгии тройничного нерва (НТН), освещенных в литературе, отражает неудовлетворенность клиницистов результатами лечения этого тяжелейшего заболевания [5, 8, 14, 16]. Поиск новых методов лечения идет в двух направлениях: путем совершенствования медикаментозной терапии за счет внедрения новых препаратов и их сочетаний [4, 11, 12, 13, 14] и посредством разработки новых хирургических приемов [1, 2, 3], воздействующих на систему тройничного нерва (ТН). Каждый из терапевтических методов лечения в основном направлен лишь на одно из звеньев патогенетической цепи развития тригеминальной невралгии: либо на повышение порога возбудимости сенситизированных нейронов ствола и коры головного мозга [8, 10, 12, 14, 16], либо на выключение триггерной зоны [6, 13, 15, 17]. Основное звено, где формируется патологический очаг демиелинизации (место нейроваскулярного конфликта), остается вне сферы воздействия существующих терапевтических методов. Необходимость совершенствования терапевтических методов обусловлена еще и тем, что кроме первичных больных НТН в лечении нуждаются пациенты, у которых при микроваскулярной декомпрессии (МВД) не обнаружен конфликт; у которых рецидив боли возник после успешно выполненной МВД; в тех случаях, когда компрессия корешка сосудом обнаружена, но по техническим причинам невозможно прове-

сти безопасную репозицию сосуда; когда имеются медицинские противопоказания к общему наркозу и др.

Материал и методы. Группа больных, получавших консервативную терапию, включала 78 человек, из них 64 больных не переносили хирургических вмешательств, а 14 больным в различные сроки до поступления на консервативное лечение была выполнена микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва, и в различные сроки после операции у них возник рецидив. Эти больные воздержались от повторной операции и избрали консервативную терапию. Мужчин было 28%, женщин – 72%, с правосторонней (65%) и левосторонней (35%) локализацией болей. Продолжительность обострения до поступления в клинику для консервативного лечения была различной: от 1 до 3 месяцев – у 56 больных, от 4 до 6 месяцев – у 13, от 7 месяцев до 1 года – у 8 и у 1 больной продолжительность обострения составила 2 года. Интенсивность боли по шкале ВАШ (VAS) в основном была сильная (в пределах 7–9 баллов) у 55 человек, очень сильная (10 баллов) – у 19 и умеренная (от 4 до 6 баллов) – у 4 больных. Продолжительность болевых пароксизмов также варьировала в широких пределах: от 1 до 10 секунд (53 человека), до 1 минуты (18 человек), до 3 минут (4 больных) и серии приступов свыше 3 минут (3 больных). Частота приступов в день также была различной: до 30 приступов наблюдалось у 54 больных, от 31 до 50 – у 14, от 51 до 100 – у 9 и свыше – 100 у одного больного. Следовательно, основными факторами, нарушающими повседневную активность больного, являются интенсивность и количество болевых пароксизмов.

До 2009 года 64 больным применен разработанный нами (патент РФ № 2227028 «Способ лечения невралгии тройничного нерва») способ лечения, воздействие

Балязина Елена Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии № 2 ФПК и ППС РостГМУ, тел.: (863)2711201, 89185160900; e-mail: ebaliazina@yandex.ru.