

УДК 616.36-073.48:616.89-008.441.13

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛАСТОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Т. Г. Морозова¹, А. В. Борсуков²¹ГОУ ВПО СГМА Росздрава, кафедра госпитальной терапии²ГОУ ВПО СГМА Росздрава, ПНИЛ «Ультразвуковые исследования и малоинвазивные технологии»

Резюме

Проведено патофизиологическое обоснование применения эластографии у 20 пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП). По результатам исследования рекомендуется использовать эластографию печени и селезенки для мониторинга лечения, а также как дополнительный критерий диагностики развития осложнений АБП. Эластография селезенки повышает точность диагностики алкогольной болезни печени, как на стадии тяжелого фиброза, так и при легкой степени фиброза.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, ультразвуковая эластография печени и селезенки, фиброз.

THE PATHOPHYSIOLOGICAL SUBSTANTIATION OF THE APPLICATION OF ELASTOGRAPHY IN PATIENTS WITH THE ALCOHOLIC LIVER DISEASE

T. G. Morozova, A. V. Borsukov

Summary

The carried out the pathophysiological substantiation of the application of elastography in 20 patients with the alcoholic liver disease (ALD). According to the results of a study one should use elastography of the liver and spleen for monitoring of treatment, and also as the accessory criterion of diagnostics of the development of complications of ALD. Elastography of spleen increases the accuracy of diagnostics of the alcoholic liver disease both at the stage of severe fibrosis and with the light degree of fibrosis.

Key words: alcoholic liver disease, ultrasound elastography of the liver and spleen, fibrosis.

Алкогольная ситуация в России за последние годы стала чрезвычайной. По данным Российской ассоциации общественного здоровья, уровень потребления алкоголя в России является одним из самых высоких в мире [5, 15, 13]. По экспертным оценкам, алкоголь является прямой или косвенной причиной смерти около 0,5 млн. человек ежегодно. Медико-социальные последствия острой и хронической алкоголизации в нашей стране выходят на одно из первых мест. С недавнего времени алкоголизм, хроническая алкогольная интоксикация и алкогольные висцеропатии объединены в одну группу – «алкогольная болезнь» [11].

Наиболее частой алкоголь-ассоциированной патологией внутренних органов являются заболевания печени, которые выходят на первое место по распространенности и, особенно, по показателям летальности среди всех этиологических групп болезней печени [14]. Алкогольная болезнь печени (АБП) объединяет различные нарушения структуры и функциональной способности органа, вызванные длительным и систематическим употреблением алкогольных напитков. Среди последовательных фаз алкогольного поражения печени алкогольный жировой гепатоз выявляется более чем у 90%, алкогольный гепатит – у 40–60% больных алкоголизмом. Алкогольный цирроз печени развивается у 10–15% лиц, в то же время у 5–15% из них формируется гепатоцеллюлярная карцинома.

Увеличение потребления алкоголя населением страны привело к росту больных алкогольным циррозом печени [11]. От него умерло в 3,5 раза больше больных, чем от всех вирусных гепатитов. В большинстве случаев это лица трудоспособного возраста. Более половины всех случаев циррозов печени в Европе, особенно в Германии и Франции, связаны с многолетним хроническим злоупотреблением алкоголем [16].

Две особенности АБП затрудняют работу врача. Во-первых, болезнь длительно течет малосимптомно или почти малосимптомно, кроме того, больной обычно не хочет рассказывать об истинном объеме потребляемых алкогольных напитков. Во-вторых, больные, относительно сохранившие работоспособность, а иногда и находящиеся на постельном режиме, фактически отказываются верить врачу, что у них тяжелое алкогольное заболевание печени в жизнеопасной

стадии. В этих условиях необходима дополнительная методика, позволяющая с достаточной степенью надежности и без ущерба для здоровья пациента определить стадию заболевания, быстро оценить степень выраженности фиброза, в том числе в динамике, а также прогнозировать дальнейшее течение патологии.

До недавнего времени биопсия печени являлась единственным методом, дающим представление о выраженности фиброза. Однако эта процедура является инвазивной, болезненной, существует риск осложнений, анализируемый фрагмент ткани может не отражать те изменения, которые наблюдаются в органе в целом [7, 8, 10, 11]. Кроме того, выполнение пункционной биопсии печени не всегда возможно при нарушениях гемостаза вследствие особенностей состояния больного. Поэтому динамическое наблюдение за фиброзом с помощью биопсии затруднено ввиду описанных ограничений и инвазивности самого метода [10]. Гистологическая оценка выраженности фиброза печени не всегда точна, в связи с необходимостью достаточного количества материала, предоставляемого для исследования; зависит от опыта гистолога [7, 10]. Серологические маркеры: АСТ/АЛТ, протромбиновый индекс и т. д. могут говорить о наличии выраженного фиброза печени, но их величина может меняться при заболеваниях других органов и систем, под влиянием различной терапии, в т.ч. антифибротической [11, 19, 21].

Учитывая неинвазивность, воспроизводимость, отражение изменений для органа в целом, а также достоверную корреляцию с гистологическими данными, полученными в ряде работ, представляется логичным использование ультразвуковой эластографии у пациентов с АБП. Ультразвуковая эластография является новой, неинвазивной методикой, позволяющей быстро оценить степень выраженности фиброза печени, в том числе динамику изменений в органе в ходе лечения. Со времени своего появления в 1998 г. во Франции методика завоевала популярность во многих регионах мира. В 2003 г. метод непрямого эластографии прошел сертификацию в странах Европейского сообщества. В 2006 г. метод одобрен FDA для диагностики выраженности фиброза. К настоящему времени в зарубежной научной прессе вышло значительное число публикаций, отражающих опыт использования мето-

дики ультразвуковой эластографии в клинической практике. Однако в нашей стране метод все еще не столь распространен. Разработка вопросов диагностического и прогностического значения использования ультразвуковой эластографии у пациентов, страдающих АБП, является важным направлением в гастроэнтерологии, которое может внести значительный вклад в решение проблем, связанных с ранней диагностикой и прогнозированием течения клинических форм данного заболевания [8, 10]. В период страховой медицины следует также учитывать экономичность и воспроизводимость данного метода, особенно на уровне первичного звена.

Формирование и прогрессирование фиброза является общей чертой, характеризующей течение заболеваний печени [9, 15]. В настоящее время важность адекватной и своевременной оценки выраженности этого патологического процесса не вызывает сомнений: она необходима в клинической практике для определения прогноза заболевания и возможности своевременно скорректировать тактику лечения больных [17, 20]. В основе метода непрямой ультразвуковой эластографии лежит использование корреляции механических свойств ткани печени, в частности ее эластичности, со степенью выраженности фиброза печени [8, 11, 16]. Известно, что в ходе прогрессирования фиброза печени эластичность органа уменьшается и, соответственно, увеличивается его плотность, поэтому измерение плотности печени позволяет с высокой точностью объективизировать выраженность фибротического процесса [9, 22]. Являясь субстратом для развития основных осложнений цирроза печени (портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности) и имея важное значение для формирования клинических проявлений болезни, фиброз не представляет собой самостоятельный патологический процесс, а входит в комплекс морфологических изменений при алкогольной болезни печени [19].

Цирроз печени является одной из причин портальной гипертензии. При циррозе пучки волокнистой ткани, нарушающие структуру органа, затрудняют кровоток, и возникает портальная гипертензия, приводящая к варикозным расширениям вен ЖКТ, асциту, спленомегалии. При портальной гипертензии селезенка прогрессивно увеличивается, вследствие переполнения кровью и расширения синусоидов и утолщения их стенок, за счет разрастания соединительной ткани [12]. Поэтому используемый метод ультразвуковой эластографии не только печени, но и селезенки позволит нам более точно прогнозировать развитие осложнений, наличие степени выраженности фиброза, а также провести необходимую коррекцию в лечении больных с АБП. В тех ситуациях, когда состояние больного не позволяет выполнить пункционную биопсию печени или пациент уклоняется от контакта с врачом, именно поэтому для получения более точной информации о клинической стадии АБП необходимо

дополнительное проведение ультразвуковой эластографии селезенки.

Целью настоящего исследования является патофизиологическое обоснование применения эластографии печени и селезенки у пациентов с АБП.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе МЛПУ «Клиническая больница № 1» в гастроэнтерологическом отделении, с ноября 2010 по январь 2011 г. За этот период обследовано 20 пациентов, (11 мужчин и 9 женщин в возрасте от 19 до 55 лет), страдающих АБП. Структура клинических форм АБП среди пациентов принимавших участие в исследовании, была следующей: алкогольный стеатоз – 5; алкогольный гепатит – 9; алкогольный цирроз – 6 человек.

Всем больным проводилась комплексная ультразвуковая диагностика органов брюшной полости с доплерографией и оценкой портального кровотока на аппарате «Hitachi-525», в дуплексном и триплексном режиме сканирования. Непрямая эластография печени и селезенки проводилась при помощи аппарата FibroScan (Echosens, Франция) по стандартной методике: пациенту, находившемуся в положении лежа на спине с максимально отведенной за голову правой рукой, в проекции правой доли печени по средней подмышечной линии в 9-10-м межреберных промежутках, а затем с максимально отведенной за голову левой рукой, в проекции селезенки по средней подмышечной линии в 9-10-м межреберных промежутках. Ориентируясь по синхронно воспроизводимой ультразвуковой картине, выбирали участок печени и селезенки для проведения 7-10 измерений на глубине 25-65 мм от поверхности кожи, свободной от крупных сосудистых структур. Суммарный объем исследуемой ткани составляет в среднем 6 см³, что многократно превышает таковой при пункционной биопсии печени. Среднее значение характеризовало эластический модуль печени и селезенки. Результат выражали в кПа, допустимый интерквартильный коэффициент (IQR) – не более ¼ показателя эластичности. Стадия фиброза оценивалась по классификации METAVIR со шкалой от 0 до 4, где F0 – отсутствие фиброза, F1 – портальный фиброз без септ, F2 – портальный фиброз и единичные септы, F3 – портальный фиброз и множественные септы без цирроза, F4 – цирроз.

Биопсии печени 20 больным проводились биопсийными пистолетами, иглами G 16-18, под ультразвуковым контролем.

Результаты и обсуждения

Проведено патофизиологическое обоснование диагностической значимости эластографии печени и селезенки у больных с алкогольной болезнью печени.

Результаты сравнения показателей непрямой эластографии печени с гистологическими данными, а также результаты измерений эластичности печени и селезенки у больных с АБП представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты сравнения данных непрямой эластографии печени и селезенки и гистологического исследования печени у 20 пациентов с алкогольной болезнью печени

Гистологические данные		Показатели непрямой эластографии печени и селезенки			
стадия фиброза	число больных	число больных с данной стадией фиброза по эластографии печени	число больных с данной стадией фиброза по эластографии селезенки	среднее значение кПа	интервал средних значений кПа
F0	4	4	4	5,2	3,9–6,5
F1	3	4	3	6,4	4,8–8,0
F2	1	2	1	8,5	6,3–10,7
F3	4	4	4	10,8	8,1–3,5
F4	8	6	6	24,6	18,5–30,7
F4*			2	24,6	18,5–0,7

Примечание. F4*: из 20 пациентов у 2 со стадией F1- F2 по показателям эластографии печени показатель по эластографии селезенки составил F4.

Совпадение результатов непрямой эластографии печени и морфологического исследования ее биоптатов наблюдалось у 18 обследуемых, тогда как при дополнительном проведении эластографии селезенки совпадение отмечено у 20 больных. Число расхождений между данными гистологического исследования печени и результатами эластографии печени и селезенки наблюдалось в группе с выраженностью фиброза F1- F2.

Сравнение результатов непрямой эластографии с существующим в настоящее время «золотым стандартом» оценки выраженности фиброза печени – данными морфологического исследования биоптатов – выявило достаточно высокую диагностическую точность исследуемого метода. При этом более высокие показатели диагностической точности отмечены при дополнительном использовании эластографии селезенки.

По результатам эластографии селезенки установлено, что у 2 пациентов, со стадией фиброза F1- F2 по данным эластографии печени, показатель эластографии селезенки составил F4. Возможно, это свидетельствует о развитии фиброза пульпы или о повышении давления в ней, а следовательно, и о нарушении микроциркуляции в селезенке, что говорит о раннем развитии портальной гипертензии.

Анализ полученных данных выявил значительную патофизиологическую обоснованность применения эластографии печени и селезенки у пациентов с алкогольной болезнью печени.

Выводы

1. Ультразвуковая эластография – безопасный и удобный, неинвазивный метод диагностики фиброза печени, лишенный риска осложнений, связанных с биопсией печени, повышающий надежность диагностики за счет исключения погрешностей, обусловленных ошибками при взятии биоптата.

2. Непрямая ультразвуковая эластография не имеет противопоказаний и может проводиться без предварительного обследования и подготовки пациента, процедура диагностики может повторяться пациенту неоднократно.

3. Применение ультразвуковой эластографии печени и селезенки позволяет провести мониторинг лечения, а также служит дополнительным критерием диагностики развития осложнений АБП.

4. Использование ультразвуковой эластографии печени и селезенки в клинической диагностике является обоснованным методом исследования, в особенности для исключения фиброзного процесса.

5. Ультразвуковая эластография селезенки повышает точность диагностики осложнений алкогольной болезни печени, как на стадии тяжелого фиброза, так и при легкой степени фиброза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородова Е.В., Белобородова Э.И., Акбашева О.Е. и др. Механизм прогрессирования фиброза в печени при хроническом течении заболеваний вирусной и токсической этиологии. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. – № 2. – С. 19-24.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – 2-е изд. – М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2005. – 536 с.: ил.
3. Буевров А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Алкогольная болезнь печени // Болезни органов пищеварения. (РМЖ библиотека). – 2001. – № 2. Том 3. – С. 61-65.
4. Буевров А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Дифференцированный подход к лечению алкогольного поражения печени. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – № 5. – С. 4-9.
5. Верткин А.Л., Тихоновская Е.Ю., Скворцова А.А. и соавт. Особенности клинического течения и фармакотерапии алкогольной болезни печени, сердца и головного мозга у больных с соматической патологией. // Лечащий врач. – 2009. – № 7. – С. 64-69.
6. Винницкая Е.В. Алкогольная болезнь печени. // Фарматека. – 2007. – № 13. – С. 53-58.
7. Ивашкин В.Т., Воликовский Л.Я., Тесаева Е.В., Буевров А.О., Холина Н.А., Ушаков Н.Д., Гарлов Р.А. Первый российский опыт неинвазивной диагностики фиброза печени с помощью аппарата «ФиброСкан» // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – № 6. – С. 65-69.
8. Камалов Ю.Р., Сандриков В.С. Руководство по абдоминальной ультразвуковой диагностике при заболеваниях печени. – М.: Миклош, 2008. – 174 с.
9. Лазебник Л.Б., Винницкая Е.В., Шапошникова Н.А., Хомерики С.Г., Никаноров А.В., Терехин А.А., Воробьева Н.Н., Голованова Е.В. Диагностическая значимость ультразвуковой эластометрии в оценке фиброза при хронических диффузных заболеваниях печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 5. – С. 10-13.
10. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В., Стукова Н.Ю. Влияние препаратов урсодезоксихолевой кислоты на биохимические показатели крови и результаты эластографии печени у пациентов с алкогольным циррозом печени. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2010. – № 4. – С. 43-48.
11. Немцов А.В., Раздовский Ю.Е. Алкогольная ситуация в России // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – № 2. – С. 52-60.
12. Павлов Ч.С., Шульпекова Ю.О., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. Современное представление о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – Том 15. № 2. – С. 13-20.
13. Патология. Руководство. Под ред. М.А. Пальцева. – М., 2002. – 960с.
14. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Белякин С.А., Бобров А.Н., Павлов А.И. Алкогольная болезнь печени. – М.: 2008. – 318 с.
15. Afdhal N.H., Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. // Am. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99. – P. 1160-1174.
16. Annet L., Materne R., Danse E. et al. Hepatic flow parameters measured with MR imaging and Doppler US: correlations with degree of cirrhosis and portal hypertension // Radiology. – 2003. – Vol. 229, № 2. – P. 409-414.
17. Chalasani N., Said A., Ness R. et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis in the United States: results of a national survey. // Am. J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 94. – P. 2224-2229.
18. Day C. Alcoholic liver disease. // Ceska Slov. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 60, № 1. – P. 67-70.

19. Jayant A. Talwalkar, David M. Kurtz, Scott J. Schoenleber, Colin P. West, Victor M. Montori. Непрямая эластография печени с помощью ультразвука в диагностике фиброза: систематический обзор и метанализ. // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. – 2008. Том 1? № 2. – С. 76-83.
20. Jensen D.M. Endoscopic screening for varices in cirrhosis: findings, implications and outcomes. // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 122. – P. 1620-1630.
21. Sylvie Naveau, Bruno Raynard, Vlad Ratzu et al. Биомаркеры в диагностике фиброза печени у больных с хроническим алкогольным поражением печени // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. – 2008. Том 1. № 2. – С. 84-91.
22. Zol M., Handra-Luca A., Kettaneh A. et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C // Hepatology. – 2005. – Vol. 41. – P. 48-54.

УДК 616.36-004.34-008.7+615.015

АЛКОГОЛЬНЫЙ ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ: ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

Т. Г. Морозова, И. А. Литвинова, Т. П. Денисова

ГОУ ВПО СГМА Минздрава России, кафедра госпитальной терапии

Резюме

В статье представлены данные о положительном эффекте включения дискретного плазмафереза в комплексную терапию алкогольного цирроза печени. Показано, что дискретный плазмаферез способствует улучшению состояния больных и функциональных проб печени. Дискретный плазмаферез может быть рекомендован к более широкому использованию в клинической практике для увеличения эффективности стандартной терапии.

Ключевые слова: алкогольный цирроз печени, дискретный плазмаферез.

ALCOHOLIC LIVER CIRROSIS: THE RISE OF THE EFFECTIVE THERAPY

T. G. Morozova, T. A. Litvinova, Denisova T.P.

Summary

This article covers the information of positive effect of discrete plasmapheresis in complex therapy of alcoholic cirrhosis. It is shown that discrete plasmapheresis improves patients' state and functional liver samples. Discrete plasmapheresis may be widely adopted in application to clinical practice for increasing efficiency of standard basic therapy.

Keywords: alcoholic liver cirrhosis, discrete plasmapheresis.

Одно из ведущих мест среди причин госпитализации и утраты трудоспособности у больных с заболеваниями органов пищеварения в возрасте от 20 до 60 лет отводится циррозу печени, который является наиболее частой причиной летальных исходов при неопухолевых заболеваниях данной локализации [3, 4]. Летальность больных циррозом печени составляет 15–25% [5]. Уровень смертности у мужчин выше, чем у женщин в 1,5–2 раза.

Хроническая интоксикация алкоголем, по мнению многих авторов, признается наиболее частой причиной развития цирроза печени (по разным данным, от 40–50 до 70–80%) [3, 4]. В последние годы в России отмечается увеличение доли алкогольного цирроза печени в сравнении с циррозом вирусной этиологии, что связано со многими особенностями жизни населения (злоупотребление алкоголем, употребление суррогатных пищевых продуктов алкоголя, «омоложение» алкоголизма) [4]. Рост заболеваемости циррозом печени связан и с тем, что больные алкогольной болезнью печени чаще всего попадают в поле зрения врача уже на стадии цирроза. Это объясняется как многолетним бессимптомным течением алкогольных поражений печени, которые прогрессируют до цирроза не более чем в 20% случаев, так и отсутствием их специфических маркеров. Велик социально-экономический ущерб, наносимый циррозом печени, т.к. это заболевание приводит к стойкой утрате трудоспособности, ранней инвалидности и смертности. Социальная значимость алкогольного цирроза печени обусловила его интенсивное изучение и поиск эффективной комбинированной терапии этого заболевания.

Литературные данные свидетельствуют об эффективности эфферентных методов лечения при заболеваниях печени [1, 2], в частности, плазмафереза, который является самой распространенной операцией экстракорпоральной гемокоррекции, используемой в клинике внутренних болезней [3, 6]. Один из вариантов плазмафереза – дискретный (центрифужный) плазмаферез. Он нашел широкое применение в трансфузиологии при получении компонентов крови. Этот вариант плазмафереза доступен для использования в неспециализированных отделениях терапевтического профиля и кабинетах экстракорпоральной гемокоррекции, осуществляющих в год менее 500 перфузиологических операций. Согласно первому критическому обзору показаний к гематиферезу, представленному Комитетом по клиническим применениям Американского общества афереза в 1986 году, циррозы печени отнесены к патологии, требующей дальнейших исследований и отработки показаний к плазмаферезу [3].

Цель исследования: повышение эффективности лечения больных циррозом печени на основе комплексной оценки клинических и функциональных особенностей его течения.

Материалы и методы

Обследовано 100 мужчин, страдающих циррозом печени алкогольной этиологии. Возраст пациентов от 18 до 60 лет. Все больные перед проведением исследований и лечения проходили отбор, повышающий точность и достоверность работы.

Всем исследуемым проведено комплексное обследование: биохимические анализы крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛДГ, ЩФ, белок, креатинин, мочевины, билирубин, протромбиновый