

РОЛЬ ПОЛИГЕПАТОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

*С.Ю. Ермолов, А.Л. Добкес, Т.В. Ермолова, В.Г. Радченко, А.В. Шабров,
А.Г. Манасян, С.Г. Манасян*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

ROLE POLIHEPATOGRAPHY IN THE ASSESSMENT OF LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASE

*S. Ermolov, A.L. Dobkes, T.V. Ermolova, V.G. Radchenko, A.V. Shabrov,
A.G. Manasyan, S.G. Manasyan*

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2012

Определение стадии фиброза является одним из фундаментальным вопросов современной гепатологии, так как является главным прогностическим признаком. Биопсия печени является «золотым стандартом» диагностики в гепатологии, однако она имеет ряд существенных недостатков и ограничений. Поэтому все больше предлагаются альтернативные способы оценки фиброза печени. В статье описан простой, доступный, не обременительный для больного способ оценки фиброза печени у больных хроническими заболеваниями печени, отличающийся достаточной точностью. В основе данного способа положен метод полигепатографии. Полигепатография (ПГГ) – метод оценки гемодинамики печени, основанный на совместном анализе нескольких реограмм (кривых кровенаполнения) портوپеченочной области и кривых центрального пульса.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, гемодинамика печени, фиброз печени, биопсия печени, полигепатография, реография, реогепатография, эластография, фиброскан.

The definition of the stage of fibrosis is one of the fundamental problems of modern hepatology, as it is the main prognostic sign. Liver biopsy is the «gold standard» of diagnosis in hepatology, but it has some significant drawbacks and limitations. Therefore, more alternative ways are offered to assess liver fibrosis. This paper describes a simple, affordable, easy way for the patient to assess liver fibrosis at patients with chronic liver disease which is sufficiently accurate. It is based on the method of polihepatography. Polihepatography (PHG) – the method of assessment of hemodynamics of the liver, based on the simultaneous analysis of several rheograms (blood supply curves) of portohepatic area and curves of the central pulse.

Key words: Chronic liver diseases, hemodynamics of the liver, liver fibrosis, liver biopsy, Polihepatography, Rheography, Reohepatography, Elastography, Fibroscan.

Введение

Определение стадии фиброза является одним из фундаментальных вопросов современной гепатологии, так как оценка фиброза рассматривается в качестве главного прогностического признака. Впервые выполненная в 1884 г. П. Эрлихом пункционная биопсия печени и до настоящего времени остается «золотым стандартом» диагностики в гепатологии. Биопсия печени позволяет определить степень активности воспаления и стадию фиброза печени (ФП) при различных заболеваниях печени. Во многих случаях именно этот метод исследования играет решающую роль в установлении диагноза и решении вопроса об оптимальной

тактике ведения больного. Кроме того, нередко морфологические критерии используются для оценки результатов лечения [1].

В то же время данный метод имеет ряд ограничений. В частности, это обусловлено его инвазивностью. При биопсии в 25% случаев пациенты испытывают боль, а у 0,5% больных возникают серьезные осложнения [2]. Значительным фактором, лимитирующим широкое применение метода, является субъективность оценки наблюдаемых изменений, выполняемой морфологом. Так, в 20% случаев при оценке морфологической картины печени имеются различия, возникающие при повторной оценке одного и того же биоптата одним и тем же мор-

фологом или оценке одного того же биоптата разными морфологами [3].

Для уменьшения субъективизма оценок в гепатологии находят все более широкое применение методы полуколичественной оценки, компьютерного полуколичественного анализа, иммуногистохимических исследований [4].

Принципиальные искажения оценок фиброза, получаемых методом биопсии, обусловлены крайне малым размером наблюдаемой области печени. Заключение морфолога исходит из предположения о диффузном характере патологического процесса в печени. Однако существуют данные, свидетельствующие о значительных морфологических различиях в оценке фиброза по результатам нескольких биоптатов печени, взятых одновременно у одного и того же больного [5]. Рекомендуемые размеры биопсийного материала должны быть не менее 2,0–0,1 см, причем количество порталных трактов должно быть не менее 4–5. Считается, что при таких условиях возможна более-менее корректная оценка имеющихся изменений со стороны ткани печени [6]. Но и в этом случае оценка фиброза печени основывается на наблюдении лишь незначительной части ее объема (не более 0,003%).

В связи с указанными выше проблемами в мире широко разрабатываются альтернативные биопсии методы диагностики фиброза печени. Одним из таких методов является эластография [7]. Принцип проведения данного исследования состоит в том, что ультразвуко-

вой датчик генерирует колебания средней амплитуды и низкой частоты, которые передаются на подлежащие исследуемые ткани печени и создают упругие волны (волны растяжения–сжатия), подвергающие модуляции отраженный ультразвук. Скорость распространения или длина возникающих волн соотносится с эластичностью печеночной ткани. При эластографии суммарный объем, подвергающийся исследованию печеночной ткани, составляет в среднем 6 см³, что многократно превышает таковой при пункционной биопсии печени. Указанный принцип положен в основу работы аппарата «ФиброСкан» (Echosens, Франция). Аппарат позволяет за короткий промежуток времени (5–7 минут) оценить наличие и степень выраженности фиброза печени [8]. Согласно данным статистических исследований, диагностическая точность идентификации поражения печени с помощью аппарата «ФиброСкан» составляет для перипортального фиброза (F1) 78%; портопортального (F2) 84%; портоцентрального (F3) 86%; цирроза печени (F4) 89% [9]. Аналогичные данные (табл. 1) указывают на то, что эластография с большей вероятностью позволяет различать выраженный фиброз печени (F3;F4) от минимального фиброза или от его отсутствия [8]. Это связано с тем, что диапазоны значений эластичности, соответствующие оцениваемым при проведении эластографии стадиям фиброза печени, сильно перекрывают друг друга (рис. 1).

Таблица 1

**Эластографические показатели печени в сопоставлении с градацией фиброза по классификации METAVIR
(по данным А.О. Бугеров, Л.Я Воликовский, Е.В. Тесаева, 2007)**

Стадия фиброза по данным биопсии печени	Число больных	Показатели эластографии E [кПа]					Диагностическая точность
		Диапазон измеренных значений эластичности	Среднее значение М	95%-доверительный интервал среднего М	Значения за пределами интервала		
					п	%	
F0	7	3,4...8,6	5,2	3,9...6,5	2	28	72
F1	9	3,5...9,0	6,4	4,8...8,0	2	22	78
F2	38	4,1...11,5	8,5	6,3...10,7	6	16	84
F3	14	6,0...14,0	10,8	8,1...13,5	2	14	86
F4	18	14,5...75	24,6	18,5...30,7	2	11	89
F4*	14	14,5...26,4	18,5	14,1...23,1	2	14	86

Примечание: * – у 14 из 18 обследованных больных с признаками цирроза печени по данным эластографии не выявлено клинических, инструментальных и лабораторных признаков цирроза печени.

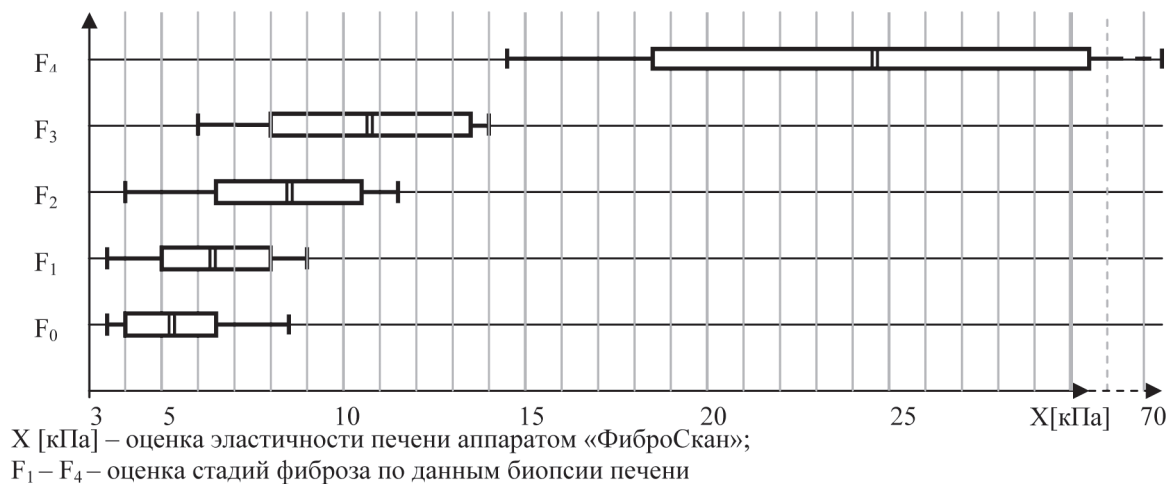


Рис. 1. Диаграмма сопоставления данных эластографии с оценками стадии фиброза по результатам биопсии печени (по данным табл. 1)

Таким образом, эластография позволяет дать удовлетворительный ответ лишь на вопрос о наличии или отсутствии цирроза печени. К недостаткам эластографии следует отнести также ограничение в её применимости у больных с выраженным ожирением, с узкими межреберными промежутками и с наличием асцитической жидкости [10].

Целью исследования была разработка простого, доступного, не обременительного для больного способа оценки фиброза у больных хроническими заболеваниями печени, отличающегося более высокой достоверностью получаемых заключений. Достоверность оценивалась по показателям чувствительности, специфичности и прогностичности (диагностической точности) выявляемых признаков фиброза.

Материал и методы

Для оценки фиброза печени нами была использована оценка состояния портопеченочной гемодинамики, оцениваемая методом полигепатографии (ПГГ). В качестве инструмента исследования портопеченочной гемодинамики был выбран аппаратно-программный диагностический комплекс для исследования ЭКГ, РЕО и ФВД – «Валента». Регистрационное удостоверение №29/02040699/0534-00 от 23.06.2000 г., внесен в Государственный реестр средств измерения медицинского назначения под номером № 19266-00, разработчик «Компания «НЕО», г. Санкт-Петербург. На базе данного аппаратно-программного диагностического комплекса был сформирован специальный комплект устройств и программ, позволяющий проводить исследование гемодинамики печени по методи-

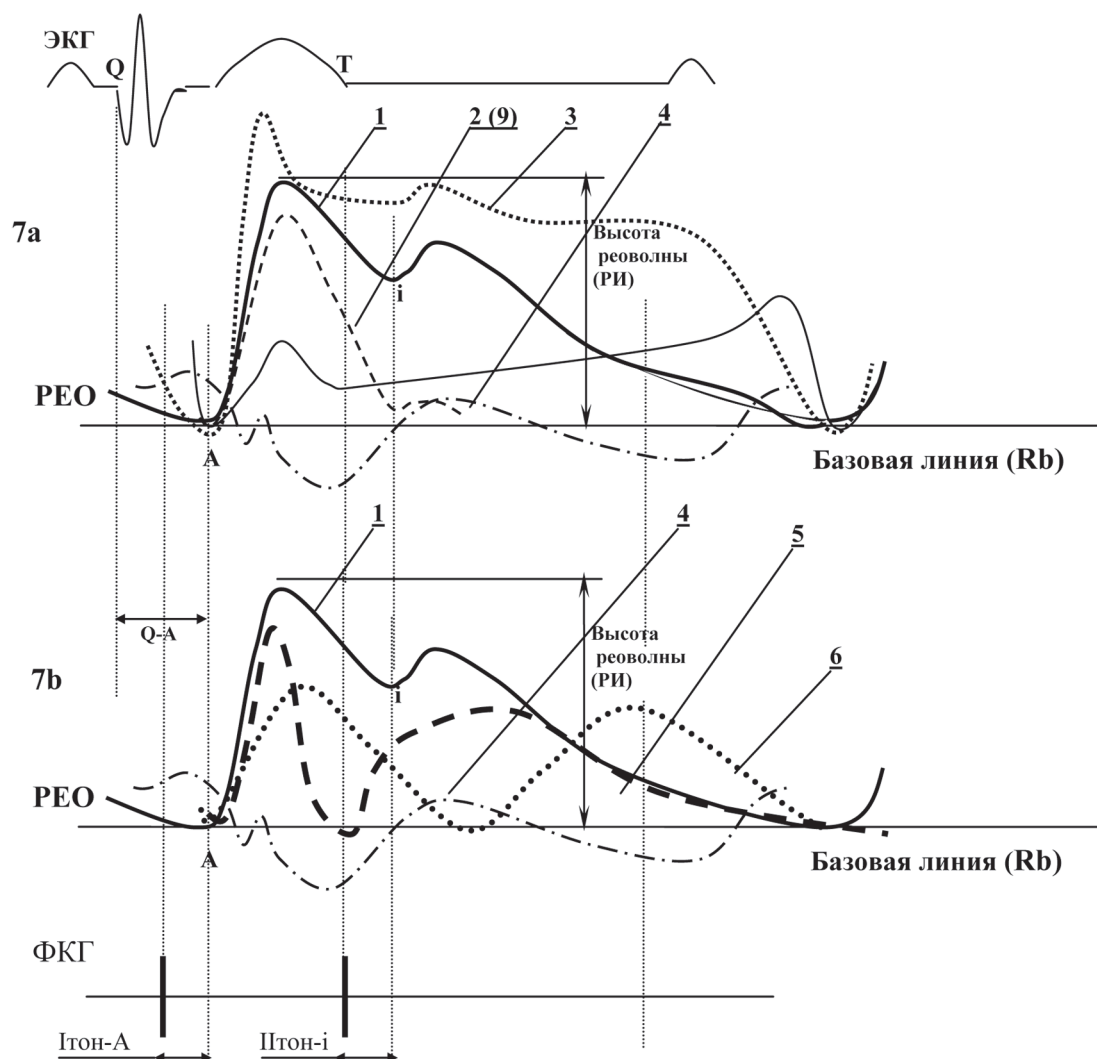
ке ПГГ (Способ проведения реогепатографии, патент № 2218070; Способ оценки гемодинамики печени, патент № 2214158; Способ и устройство для оценки гемодинамики печени патент № 2372022).

При проведении ПГГ эластические свойства печени оцениваются на основании деформаций, вызываемых не внешним воздействием (как при эластографии), а внутренними колебаниями давления крови, заполняющей сосуды печени. С помощью ПГГ выявляются пульсовые колебания (волны кровенаполнения тканей) в области печени. К числу характеристик, анализируемых при оценке фиброза печени (ФП), относятся: базовое сопротивление тела в области печени, амплитуда и форма (вид) волн кровенаполнения, а также характер изменения формы волн на фоне функциональных проб задержкой дыхания и нитроглицерином. В зависимости от топической локализации области преимущественных затруднений кровотока печени форма волны может быть кардинально различной – от повторяющей колебания артериального пульса (сфигмограммы) и до выраженной кривой венозного пульса (флебограммы). Основные типы наблюдаемых кривых представлены на рисунке 2.

Таким образом, при анализе ПГГ используется совместное рассмотрение не одной, как в случае эластографии, а нескольких, не зависящих друг от друга характеристик, сопоставляется эластичность печени в разных фазах сердечного цикла и при проведении различных проб. Это позволяет не только повысить чувствительность оценки ранних стадий фиброза, но и дифференцировать их по локализации

первичного поражения печени. Оно может быть отнесено либо к области порталных трактов (перипортальный и порто-портальный фиброз), либо к области центральных печеночных вен (перивенулярный фиброз и фиброз центральных печеночных вен). Проведение ПГГ возможно и у больных с выраженным ожирением,

с узкими межреберными промежутками, с большими объемными образованиями в печени и даже при наличии асцита. Нами был проведен сравнительный анализ достоверности оценок стадии фиброза печени, полученных методами эластографии и ПГГ в сравнении с «золотым стандартом» – биопсией печени.



Обозначения различных формы волны кровенаполнения печени

- 1 ——— Нормального вида (вариант нормы)
- 2 - - - - - Обостренно артериального вида (блок в 1 зоне ацинуса)
- 3 Платообразного вида (блок в 3 зоне ацинуса)
- 4 Венозного вида (блок на уровне печеночной артерии)
- 5 - - - - - Двухфазная асимметричная (сочетание блоков в 1 и 3 зоне ацинуса)
- 6 Двухфазная симметричная (блок на уровне 1-3 зоны ацинуса)
- 7 - - Вырожденная (исключение печени из гемодинамического цикла в целом)
- 8 ——— Атипичная (развитие блока на постпеченочном уровне)
- 9 - - - - - Обостренно-артериальная на фоне высокого базового сопротивления (развитие блока на предпеченочном уровне)

Рис. 2. Виды формы волн кровенаполнения печени

При рассмотрении данных ПГГ мы сопоставили оценки стадии фиброза по METAVIR у 65 больных (М:Ж – 34:31) с результатами морфологических исследований биопсии печени. Оба исследования проводились примерно в одни и те же сроки. Средний возраст исследуемых составил 37 ± 16 лет. Среди этиологических факторов у 17 больных (26,1%) выявлен хронический гепатит В (ХГВ), у 17 человек (26,1%) – хронический гепатит С (ХГС), микст-инфекция – у 6 человек (9,3%), алкогольное поражение печени – у 25 человек (38,5%). При формулировке диагноза за основу была принята классификация МКБ №10 и материалы международного конгресса гастроэнтерологов (Лос-Анджелес, 1994).

Полученные результаты мы также сравнили с данными литературы по сопоставлению оценок фиброза печени у одних и тех же больных по данным эластографии (ЭГ) и биопсии печени (БП).

Нами были приняты следующие правила оценки ФП по данным ПГГ:

– при амплитуде пульсовых реографических волн выше 0,1 Ом, базовом сопротивлении не выше 100 Ом, форме волны «нормального» вида или преобразуемой в форму «нормального» вида при выполнении хотя бы одной из функциональных проб определяют отсутствие фиброза;

– при амплитуде волн выше 0,1 Ом, базовом сопротивлении не выше 120 Ом, форме волны нормального вида «с плато» в начале систолического подъема, которое сохраняется при функциональной пробе нитроглицерином, оценивают фиброз печени как перипортальный;

– при базовом сопротивлении не выше 140 Ом, форме волны «артериовенного» вида, не имеющей тенденции к изменению в направлении формы нормального вида при функциональной пробе нитроглицерином, – оценивают фиброз печени как портопортальный;

– при базовом сопротивлении не ниже 120 Ом, форме волны «артериовенного» вида с уплощенной диастолой, с тенденцией к изменению в направлении формы нормального вида хотя бы при одной из функциональных проб, – оценивают фиброз печени как портоцентральный;

– при амплитуде не выше 0,1 Ом базовом сопротивлении выше 150 Ом, форме волны «артериовенного» вида с уплощенной диастолой, не имеющей тенденции к изменению в направлении формы нормального вида ни при одной из функциональных проб, – оценивают как цирроз печени;

– при базовом сопротивлении выше 100 Ом, форме волны «платообразного» вида, не имеющей тенденции к изменению в направлении формы нормального вида ни при одной из функциональных проб, – оценивают фиброз печени как перивенулярный фиброз;

– при форме волны «с локальным подъемом в конце диастолической части», не имеющей тенденции к изменению в направлении формы нормального вида ни при одной из функциональных проб – оценивают фиброз печени как фиброз центральных печеночных вен.

Результаты сопоставления оценок о стадии фиброза печени по данным полигепатографии (Пгг) и по данным биопсии (Бп) приведены на рисунке 3 и в таблице 2.

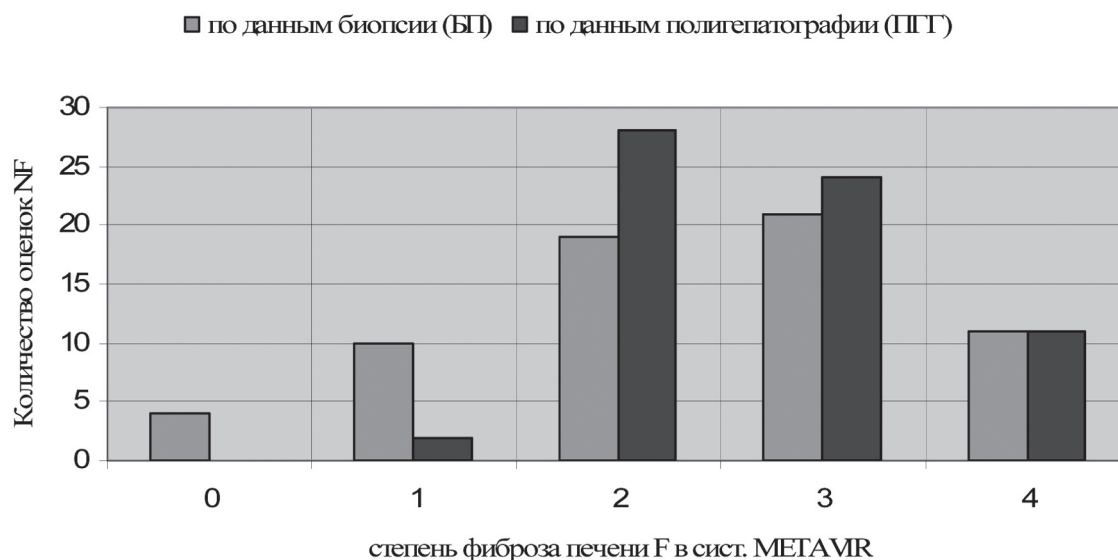


Рис. 3. Гистограмма оценок степени фиброза F

Таблица 2

Сопряженность оценок стадии ФП по данным ПГГ и БП

Фбп \ Фпгг	F0	F1	F2	F3	F4	ΣNбп
F0	0	1	3	0	0	4
F1	0	1	7	1	1	10
F2	0	0	13	6	0	19
F3	0	0	5	15	1	21
F4	0	0	0	2	9	11
ΣNпгг	0	2	28	24	11	ΣN = 65

Показатели соответствия оценок F_3 , F_4 и F_2 стадии фиброза печени по данным ПГГ и БП приведены в таблицах 3, 4 и 5. Приведенные в таблице показатели чувствительности (S_n), специфичности (S_p) прогностичности (P) и отношения правдоподобия (LR) оценок фиброза (F) по данным ПГГ ($F_{пгг}$) вычислены

при допущении, что аналогичные оценки по данным БП ($F_{бп}$) соответствуют действительности. Обозначения Pps и $LRps$ соответствуют положительным оценкам $F_{пгг}$ (данная стадия фиброза установлена), а обозначения Png и $LRng$ – отрицательным (данная стадия исключена, установлена иная стадия фиброза).

Таблица 3

Показатели соответствия оценок F_4

				$\chi^2 =$	39,7	без погр. Йейтса	
Фбп \ Фпгг	$F_{0,3}$	F_4	ΣNбп	$\chi^2 =$	34,3	с погр. Ейтса, $p < 0,00000001 = 10^{-8}$	
$F_{0,3}$	52	2	54	Sp =	0,96	44,86	9,14
F_4	2	9	11	Sn =	0,82	9,13	1,86
ΣNпгг	54	11	65	LRps =	22,1:1	↑ значения N в табл. сопряженности, ↑ ожидаемые в случае случайных совпадений оценок ФП по данным ПГГ и БП	
Pps =	0,96	Png =	0,84	LRng =	5,3:1		

Таблица 4

Показатели соответствия оценок F_3

				$\chi^2 =$	15,9	без погр. Йейтса	
Фбп \ Фпгг	$F_{0,2}$ и F_4	F_3	ΣNбп	$\chi^2 =$	13,7	с погр. Йейтса, $p < 0,0005 = 5 \times 10^{-4}$	
$F_{0,2}$ и F_4	35	9	44	Sp =	0,80	27,75	16,25
F_3	6	15	21	Sn =	0,71	13,24	7,75
ΣNпгг	41	24	65	LRps =	3,5:1	↑ значения N в табл. сопряженности, ↑ ожидаемые в случае случайных совпадений оценок ФП по данным ПГГ и БП	
Pps =	0,78	Png =	0,74	LRng =	2,8:1		

Таблица 5

Показатели соответствия оценок F_2

				$\chi^2 =$	7,0	без погр. Ейтса	
Фбп \ Фпгг	$F_{0,1,3,4}$	F_2	ΣNбп	$\chi^2 =$	5,6	с погр. Ейтса, $p < 0,025 = 2,5\%$	
$F_{0,1,3,4}$	31	15	46	Sp =	0,67	26,18	19,82
F_2	6	13	19	Sn =	0,68	10,81	8,18
ΣNпгг	37	28	65	LRps =	2,1:1	↑ значения N в табл. сопряженности, ↑ ожидаемые в случае случайных совпадений оценок ФП по данным ПГГ и БП	
Pps =	0,68	Png =	0,68	LRng =	2,1:1		

На основании представленных данных следует отметить, что оценка стадии фиброза по данным полигепатографии (Ппгг) хорошо согласуются с аналогичными оценками по данным биопсии печени (Фбп) при значениях Фбп на уровне F_4 , удовлетворительно – на уровне F_3 , посредственно – на уровне F_2 и мало согласуются при значениях Фбп на уровне F_0 и F_1 . При этом следует отметить, что на уровне Фбп = F_0 и F_1 оценки Ппгг часто указывают на более позднюю стадию фиброза, в то время как при Фбп на уровне F_4 оценки Ппгг иногда указывают на более раннюю стадию F_3 (см. рис. 3 и табл. 2).

Указанные завышения и занижения оценок Ппгг по сравнению с оценками Фбп, на наш взгляд, можно объяснить исходя из того, что поражение печени происходит неравномерно, и области возникновения фиброза могут располагаться мозаично. На ранних стадиях заболевания большая часть печени остается мало затронутой фиброзом, в то время как на стадии развития цирроза участки печени, не затронутые фиброзом, сравнительно редки. Поскольку оценки Фбп основаны на рассмотрении очень небольшой части печени (порядка 0,003% от её объема), велика вероятность того, что на ранних стадиях заболевания (F_1 , F_2) биоптат будет получен из области, еще не охваченной фиброзом. На стадиях (F_3 , F_4), напротив, области затронутой фиброзом в большей степени, чем другие части паренхимы печени. Оценки же степени фиброза, по данным Ппгг (Ппгг), имеют интегральный характер, отражают некоторую «среднюю» степень фиброза печени.

Выводы:

1. Полигепатография (Ппгг) – простой доступный и не обременительный для больного метод оценки состояния портوپеченочной гемодинамики.

2. Полигепатография, в отличие от биопсии печени, позволяет получить косвенную интегральную оценку фиброза печени, которая отражает некоторую «среднюю» степень фиброза в правой и левой доле печени.

3. Полигепатография в отличие от эластографии не имеет ограничений в проведении исследований, что обеспечивает расширение возможностей оценки и мониторинга фиброза печени у человека.

А.Л. Добкес

Тел.: 8 (812) 431-88-82

e-mail: SZGC@Jandex.ru

Литература

1. Павлов, Ч.С. Биопсия печени: Методология и практика сегодня / Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин // Росс. журн. гастроэнтерол. гепатологии и колопроктологии. – 2006. – № 4. – С. 65–78.
2. Сюткин, В.Е. Возможности пункционной биопсии при хронических диффузных заболеваниях печени / В.Е. Сюткин [и др.] // Рос. мед. журн. – 2002. – № 1. – С. 28–33.
3. Некрасова, Т.В. Морфологическое исследование в оценке степени фиброза печени при хронических вирусных заболеваниях печени / Т.В. Некрасова // Гепатологический форум. – 2007. – № 2. – С. 11–13.
4. Pinzani, M. Fibrosis in chronic liver disease: diagnostic and management / M. Pinzani, K. Rom-bouts, S. Colagrande // J. Hepatol. – 2005. – № 42. – P. S12–S36.
5. Bedossa, P. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C / P. Bedossa, T. Poynard // The METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology. – 1996. – № 24. – P. 289–293.
6. Knodell, R.G. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / Knodell R.G. [et al.] // Hepatology. – 1981. – № 1. – P. 431–435.
7. Тесаева, Е.В. Эластография печени в оценке степени фиброза при хроническом гепатите С / Е.В. Тесаева, Л.Я. Воликовский, А.О. Буеверов // Гепатологический форум. – 2007. – № 2. – С. 9–10.
8. Буеверов, А.О. Эластография – новый метод неинвазивной диагностики фиброза печени / А.О. Буеверов, Л.Я. Воликовский, Е.В. Тесаева // Гепатологический форум. – 2007. – № 2. – С. 14–18.
9. Coco, B. Monitoring liver elasticity: a new toll to measure lever fibrosis during therapy / B. Coco [et al.] // Hepatology. – 2005. – № 42(Suppl. 1). – P. 606.
10. Fraquelli, M. Reproducibility of transient elastography (TE) in assessing hepatic fibrosis. / M. Fraquelli [et al.] // Hepatology. – 2006. – № 44 (Suppl. I). – P. A. 687.