

Неинвазивная диагностика фиброза: результаты национальных программ скрининга фиброза печени у больных с заболеваниями печени на территории Российской Федерации

Д.м.н., проф. Ч.С. ПАВЛОВ¹, врач Д.В. ГЛУШЕНКОВ^{1*}, В.В. КОВТУН², д.м.н., проф., акад. РАМН В.Т. ИВАШКИН¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; ²ФГКУ «1586 Военный клинический госпиталь», Подольск

Nin-invasive diagnostics of fibrosis: The results of national programs of screening for liver fibrosis in the patients presenting with hepatic pathology at the territory of the Russian Federation

CH.S. PAVLOV¹, D.V. GLUSHENKOV¹, V.T. IVASHKIN²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ²Federal state government facility «Military Clinical Hospital No 1586», Podolsk

Рассмотрена актуальность применения инновационной методики неинвазивной оценки фиброза — эластографии печени у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени. Представлены итоги Общероссийского национального проекта «Дни заботы о печени» и результаты анализа распределения больных хроническим гепатитом В и С по стадиям фиброза печени в 6 субъектах Российской Федерации. В проведенных мультицентровых (5 медицинских центров) исследованиях эластография печени позволила сформировать основные группы больных фиброзом печени (F0, F1, F2, F3, F4) и в дальнейшем выбрать оптимальную лечебно-диагностическую тактику, а также выявить наиболее распространенные хронические заболевания печени у жителей Москвы.

Ключевые слова: фиброз печени, неинвазивная диагностика, эластография печени, фиброскан, ФиброТест, ФиброМакс, СтеатоСкрин.

This article is focused on the importance of clinical application of the innovative non-invasive method for diagnostics of hepatic fibrosis known as liver elastography in the patients presenting with diffuse hepatic pathology. The results of the All-Russian «Care for liver days» National Project are presented in conjunction with the data obtained in the analysis of the distribution of patients suffering chronic hepatitis B and C by stages of hepatic fibroses in 6 regions of the Russian Federation. The multicenter studies involving 5 medical centres with the use of liver elastography made it possible to form a few groups of patients with hepatic fibrosis (F0, F1, F2, F3, and F4) and thereafter choose the optimal diagnostic and therapeutic strategies for the management of this condition in each of these groups. Special attention is given to the prevalence of the most widespread chronic liver diseases among Moscow residents.

Key words: hepatic fibrosis, non-invasive diagnostics, liver elastography, fibroscan, fibro-test, fibro-max, steato-screen.

Введение

Хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) представляют серьезную проблему для здравоохранения всего мира. К середине 2011 г. в мире насчитывалось около 200 млн человек, инфицированных вирусом гепатита С (HCV) [1]. В среднем у 2 млрд человек во всем мире (1/3 мировой популяции) выявляются серологические маркеры HBV-инфекции, из них у 350–400 млн человек — маркеры хронической инфекции. Кроме того, отмечается неуклонное увеличение распространенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), на долю которой в США приходится 69% всех ХДЗП [2]. В России из всех больных сахарным диабетом 2-го типа (более 2 млн) у 2/3 диагностируется неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [3].

Основной путь прогрессирования ХДЗП — развитие последовательных стадий фиброза печени (ФП) с формированием цирроза (ЦП) и рака печени, что во многом предопределяет неблагоприят-

ный жизненный прогноз этой категории больных [3]. Смертность в течение 5 лет после постановки диагноза ЦП составляет 45–86% [4].

ФП — закономерное следствие и основной неблагоприятный прогностический фактор естественного течения ХДЗП любой этиологии, поэтому ранняя его диагностика и уточнение стадии крайне важны в прогнозировании заболевания, обратимости выявленных изменений и выборе оптимальной лечебной тактики [5].

Изучение ФП у больных ХДЗП основывается на следующих аргументах:

1) выраженный ФП влияет на эффективность курса терапии, и его выявление может потребовать продления сроков лечения и увеличения доз препаратов [5];

2) оценка стадии и риска прогрессирования ФП у пациентов с ХДЗП, у которых на фоне лечения развиваются нежелательные эффекты терапии, вно-

*e-mail: dr.glushenkov@gmail.com

сит весомый вклад в определение дальнейшей лечебной тактики и приверженности больного назначенной терапии [3, 5, 6];

3) наличие ФП у больных НАСГ позволяет обосновать назначение лекарственной терапии [2];

4) возможность обратного развития ФП на фоне лечения служит основным критерием эффективности лекарственной терапии и активно изучается в процессе клинических исследований новых препаратов [5];

5) пациенты с выраженным ФП входят в группу высокого риска по развитию ЦП и рака печени [7].

Современная гепатологическая практика располагает как инвазивными, так и неинвазивными методами оценки ФП. Инвазивная диагностика ФП основана на проведении пункционной биопсии печени (ПБП). Данная методика, оставаясь «золотым стандартом» диагностики ФП, проводится в госпитальных условиях, имеет ряд противопоказаний и сопряжена с риском осложнений вплоть до летальных исходов [6, 8]. Кроме того, по мнению ряда авторов, результаты морфологического исследования ткани печени в некоторых случаях сомнительны и не могут служить основанием для выбора лечебной тактики [3, 4].

Неинвазивная оценка ФП проводится в двух направлениях: инструментальная (эластография печени) и серологическая (диагностические панели Фибро-АктиТест, ФиброМакс и СтеатоСкрин) диагностика.

Эластография печени — метод, позволяющий проводить неинвазивную оценку ФП путем генерирования вибрационных импульсов и компьютерного анализа и судить об изменении эластических свойств печени, а проведение ее в динамике позволяет судить о темпах прогрессирования ФП [9–11]. Эластография печени проводится на аппарате FibroScan (рис. 1, 2). Теоретической предпосылкой для создания этой методики послужил клинический опыт расшифровки уплотнения печеночной ткани при пальпации в пользу выраженного ФП или ЦП.

Метод эластографии печени основан на законе Гука, который определяет реакцию материала на сжатие. Датчик состоит из смонтированных по одной оси чувствительного элемента и генератора низкочастотных колебаний. В процессе исследования используется пульс-эхо-ультразвуковая методика, направленная на оценку распространения создаваемых механических колебаний на подлежащую ткань печени и скорость распространения упругих волн, которая напрямую зависит от плотности ткани печени: чем больше плотность ткани, тем быстрее распространяется волна. Таким образом определяется эластичность печеночной ткани, которая выражается в килопаскалях (кПа). Среднее значение показателя эластичности характеризует



Рис. 1. Аппарат FibroScan 502.



Рис. 2. Аппарат FibroScan 402.

эластичный модуль печени (E), который рассчитывается по формуле:

$$E = 3\rho V_s^2,$$

где V_s — скорость волны сдвига, ρ — массовая плотность (константа для тканей). Суммарный объем, подвергающейся исследованию печеночной ткани в среднем составляет 6 см³, что во много раз превышает таковой при ПБП.

Неинвазивная серологическая оценка ФП проводится путем анализа теста ФиброТест [9, 12, 13] (компонент диагностической панели Фибро-АктиТест и ФиброМакс; рис. 3), который включает 5 биохимических показателей: α_2 -макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, гамма-глутамил-транспептидазу и общий билирубин, связанные в дискриминантную функцию. Из представленных биохимических показателей с учетом пола, возраста, роста и массы тела пациента на основании математического анализа рассчитывается индекс, соответствующий определенной стадии ФП.

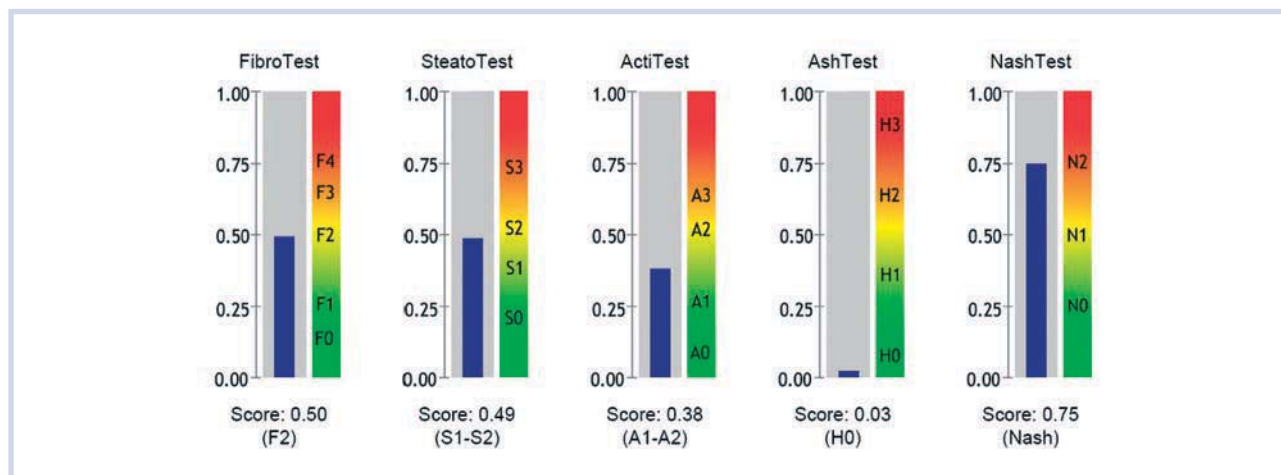


Рис. 3. Диагностическая панель ФиброМакс.

Таблица 1. Диагностическая панель СтеатоСкрин

Уровень (риск)	Изменения печени	Рекомендации для больных
I	Выраженный стеатоз и ФП не диагностированы	Рекомендуется динамическое наблюдение за состоянием печени, а также регулярное проведение теста СтеатоСкрин
II	Подозрение на выраженный стеатоз (более 5%), выраженный ФП отсутствует	Рекомендуются консультация врача-гепатолога для выбора оптимальной лечебной тактики, а также ежегодное проведение теста СтеатоСкрин
III	Подозрение на выраженный ФП, выраженный стеатоз печени отсутствует	Настоятельно рекомендуются консультация врача-гепатолога и выполнение диагностического теста ФиброТест для определения стадии фиброза
IV	Подозрение на выраженный ФП и выраженный стеатоз (более 5%)	Настоятельно рекомендуются консультация врача-гепатолога и выполнение диагностического теста ФиброМакс для точной диагностики НАЖБП

Кроме того, для выявления риска развития ФП и выраженности стеатоза печени у больных НАЖБП широко применяется диагностическая панель СтеатоСкрин (табл. 1).

Национальная программа №1: скрининг-исследование ХДЗП с применением эластографии печени

Широкое распространение в большинстве случаев малосимптомного течения ХДЗП, часто сопровождающихся формированием ФП, послужило основанием для проведения в 2010 г. скрининг-исследования ХДЗП у жителей Москвы в рамках Общероссийского национального проекта «Дни заботы о печени» (фрагменты проекта неоднократно транслировались в эфире Первого канала в программе «Здоровье с Еленой Малышевой», а также представлены на постерной сессии монотематической кон-

ференции под эгидой EASL «Печеночный фиброз: общие и органнне специфические механизмы», в Петербурге (Германия) в 2011 г. [10]).

Цель скрининг-исследования заключалась в первичной диагностике ХДЗП у жителей Москвы с применением эластографии печени.

В Общероссийский национальный проект «Дни заботы о печени» были включены 55 человек в возрасте 18–53 лет (средний возраст 35 ± 17 года). Распределение участников по полу: 19 (34,5%) мужчин, 36 (65,5%) женщин. Индекс массы тела не более 25 кг/м^2 выявлен у 34 обследованных, $25\text{--}30 \text{ кг/м}^2$ — у 17 и не менее 30 кг/м^2 — у 4 человек.

Поводом для участия в проекте послужили симптомы и анамнестические данные добровольцев, представленные в табл. 2 и на рис. 4.

Представленные в табл. 2 данные свидетельствуют о том, что у 48 (87,3%) из 55 участников проекта наблюдались жалобы разной степени выраженности, а 7 (12,7%) человек проекта жалоб не предъявляли.

У 40 (72,7%) человек ранее проводились хирургические манипуляции и гемотрансфузии, 15 (27,3%) участников проекта за последние 5 лет отмечали изменение массы тела (см. рис. 4). Все обследованные отрицали злоупотребление алкоголем.

Таблица 2. Клиническая картина участников проекта

Симптом	Число участников	
	абс.	%
Слабость, утомляемость	48	87,3
Боль в области правого подреберья	32	58,2
Кровоточивость десен	4	7,3
Кожный зуд	2	3,6
Не предъявляли жалобы	7	12,7



Рис. 4. Анамнестические данные участников проекта.

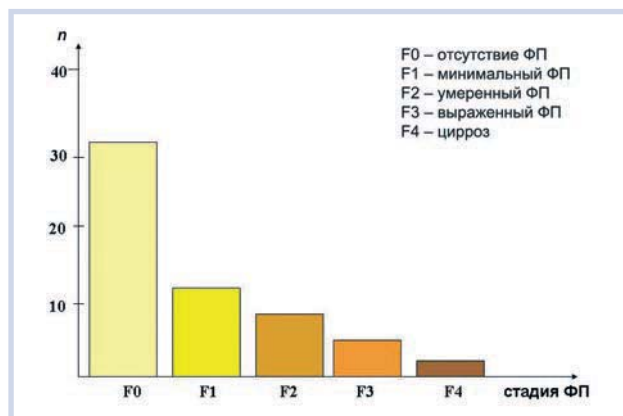


Рис. 5. Распределение участников проекта по стадиям ФП.

На первом этапе проекта всем участникам в Университетской клинической больнице №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова на аппарате FibroScan 502 выполнялась эластография печени. Цель выполнения данного исследования заключалась в оценке ФП как основного неблагоприятного прогностического фактора естественного течения ХДЗП. Результаты распределения участников проекта по стадиям ФП представлены на рис. 5.

У 31 (56,3%) участника проекта из 55 фиброзных изменений в ткани печени не выявлено, а у 24 (43,7%) обследованных выявлены разные стадии ФП: F1 — у 12 (21,9%), F2 — у 8 (14,5%), F3 — у 3 (5,5%) и F4 — у 1 (1,8%) человека.

Средний показатель эластичности печеночной ткани у обследованных составил $10,8 \pm 4,3$ кПа: для стадии F0 — 5,6 кПа, F1 — 6,7 кПа, F2 — 8,4 кПа, F3 — 11,6 кПа, F4 — 22,3 кПа. При выполнении эластографии печени у всех участников проекта отмечена однородность полученных значений, что свидетельствует о точности проведенного исследования и достоверности средней результирующей величины ($p < 0,05$).

Второй этап проекта заключался в дальнейшем обследовании участников, которые были разделены на две группы: в 1-ю вошел 31 участник без ФП, во 2-ю — 24 участника с ФП.

В 1-й группе выполняли стандартные методы обследования (клинический, биохимический анализы крови, иммуноферментный анализ на HCV- и HBV-инфекцию, а также ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости).

В результате обследования у участников 1-й группы не выявлено самостоятельных заболеваний печени, о чем свидетельствовали нормальные показатели анализов крови, отсутствие патологических изменений при УЗИ органов брюшной полости и ФП по данным эластографии печени.

Во 2-й группе с учетом наличия фиброзных изменений кроме рутинных методов обследования с помощью полимеразной цепной реакции исследо-

вали маркеры инфекции вирусом гепатита В и С, а также показатели аутоиммунных и метаболических заболеваний печени. Результаты комплексного обследования представлены в табл. 3.

У 17 (31%) участников проекта при УЗИ органов брюшной полости выявлена жировая инфильтрация печени, а у 9 (16,4%) — маркеры хронической HCV- и HBV-инфекции (см. табл. 3). Распределение участников 2-й группы в зависимости от этиологического фактора представлено на рис. 6.

Таким образом, на втором этапе проекта у обследованных 2-й группы (43,7%) были диагностированы различные самостоятельные заболевания печени (табл. 4 и 5).

Таким образом, проведенное исследование в рамках Общероссийского национального проекта «Дни заботы о печени» позволило с помощью эластографии осуществить скрининг ФП 55 участникам из групп высокого риска развития ХДЗП. У 31 участника проекта патологии со стороны печени не выявлено, однако у 24 (25%) обследуемых впервые диагностированы ХДЗП с формированием разных стадий ФП. При этом у 15 (27,3%) участников выявлена НАЖБП, у 4 (7,2%) — хронический гепатит В (ХГВ), у 4 (7,2%) — хронический гепатит С (ХГС) и у 1 (1,8%) — ЦП.

Таблица 3. Результаты обследования участников 2-й группы

Патологические изменения	Число участников	
	абс.	%
Тромбоцитопения	1	1,8
Биохимическая активность	9	16,2
HCV RNA	4	7,3
Генотип 1b	1	1,8
Генотип 3a	3	5,4
HBV DNA	5	9,1
HBsAg	2	3,6
Гепатомегалия	7	12,6
Спленомегалия	1	1,8
Стеатоз печени	17	31

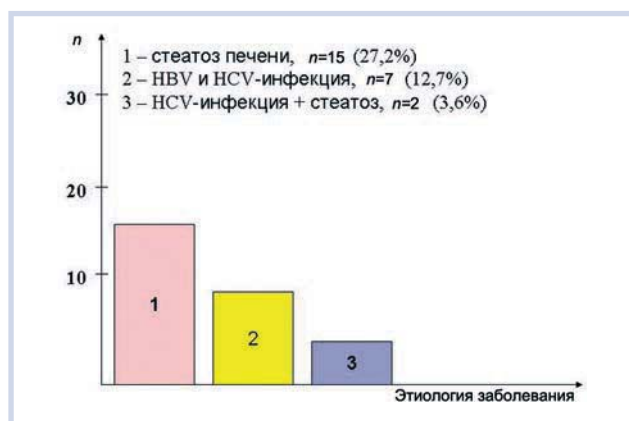


Рис. 6. Распределение участников проекта в зависимости от этиологии заболевания.

Национальная программа №2: распределение больных ХГВ и ХГС по стадиям ФП на основании данных эластографии печени (5-летнее мультицентровое исследование)

Проанализированы истории болезней пациентов с ХГВ и ХГС из шести субъектов РФ (Москва, Московская область, Самара, Самарская область, Саратов, Саратовская область), которым с декабря 2007 г. по сентябрь 2012 г. проводили эластографию печени на аппарате FibroScan с соблюдением стандартных требований. Исследования проводили в 5 медицинских центрах РФ: Университетской клинической больнице №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Ч.С. Павлов, Д.В. Глушенков, О.А. Лобко, В.Т. Ивашкин); Поликлинике НИИ ФХМ Москвы (Е.В. Лобко); 1586 ВКГ ЗВО МО РФ

Нарофоминска (В.В. Ковтун); ООО МК «Гепатолог» Самары (В.Г. Морозов, Л.М. Топорнина, Е.В. Жаркова, Е.С. Малова); МУЗ ГКБ №2 им. В.И. Разумовского Саратова (Н.И. Миронова).

Цель анализа заключалась в распределении больных ХГВ и ХГС по стадиям ФП на основании данных эластографии печени.

Критериями включения в анализ служили достоверный диагноз ХГВ или ХГС, отсутствие у больных ХГВ HCV- и HDV-инфекции, ХГС HBV- и HDV-инфекции, ХГВ- и ХГС-противовирусной терапии в анамнезе, избыточной массы тела, стеатоза печени и асцита, хронической сердечной недостаточности IIБ стадии, а также возраст более 16 лет.

Распределение больных ХГВ по стадиям ФП (результаты эластографии печени). В анализ вошли 752 пациента с ХГВ (HBVDNA+) в возрасте 16–60 лет (средний возраст 38 ± 22 года). Распределение по полу: 351 мужчина, 401 женщина. Результаты распределения больных ХГВ по стадиям ФП на основании данных эластографии печени представлены на рис. 7.

ФП (стадия F0) не выявлен у 506 (67,3%) пациентов, минимальный ФП (стадия F1) зарегистрирован у 122 (16,2%) человек, умеренный ФП (стадия F2) — у 52 (6,9%), выраженный ФП (стадия F3) — у 40 (5,3%), ЦП (стадия F4) — у 32 (4,3%) больных ХГВ.

Таким образом, основную группу больных ХГВ в РФ, по данным эластографии печени, составили пациенты с F0–F1-стадией ФП (83,5% случаев); умеренный ФП, выраженный ФП и ЦП выявлены у 16,5% обследованных.

Таблица 4. Хронические диффузные заболевания печени, выявленные при обследовании

ХДЗП	Число участников	
	абс.	%
ХГВ без признаков биохимической активности	4	7,2
ХГВ с признаками биохимической активности	1	1,8
ХГВ (HBeAg-негативный вариант)	3	5,4
ХГВ (HBeAg-позитивный вариант)	2	3,6
ХГС (генотип 1b) с признаками биохимической активности	1	1,8
ХГС (генотип 3a) с признаками биохимической активности	2	3,6
ЦП (HCVRNA+, генотип 3a), класс А по Child-Pugh	1	1,8
НАЖБП: стеатоз	9	16,2
НАЖБП: НАСГ	6	10,8
ХГС + НАЖБП	2	3,6

Примечание. ХГВ — хронический гепатит В, ХГС — хронический гепатит С.

Таблица 5. Распределение участников 2-й группы по стадиям ФП в зависимости от этиологии заболевания

Стадия ФП	Этиология заболевания					
	HBV-инфекция		HCV-инфекция		стеатоз печени	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
F1	3	5,5	1	1,8	8	14,4
F2	1	1,8	2	3,6	5	9
F3	1	1,8	—	—	2	3,6
F4	—	—	1	1,8	—	—

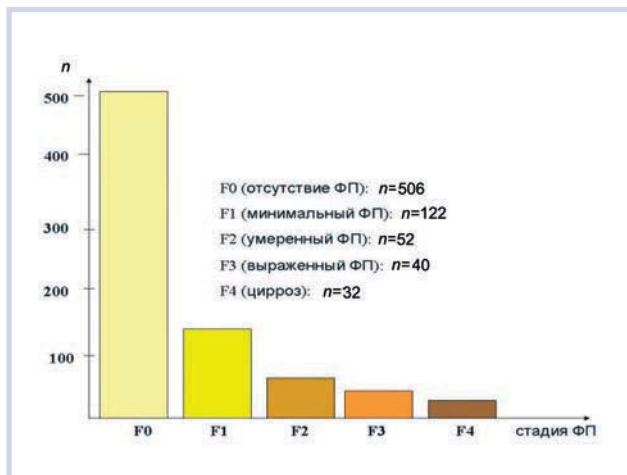


Рис. 7. Распределение больных ХГВ по стадиям ФП.

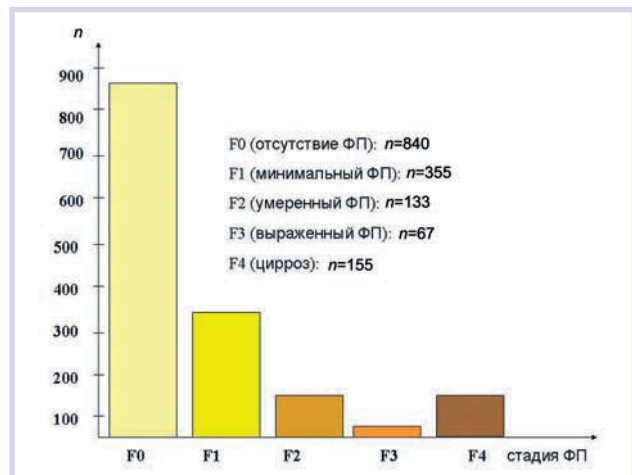


Рис. 8. Распределение больных ХГС по стадиям ФП.

Распределение больных ХГС по стадиям ФП (результаты эластографии печени) [14]. В анализ были включены 1550 пациентов с ХГС (HCV RNA+) в возрасте 16—52 лет (средний возраст 34 ± 18 лет). Распределение по полу: 912 мужчин, 638 женщин. Результаты распределения больных ХГС по стадиям ФП на основании данных эластографии печени представлены на рис. 8.

ФП (стадия F0) не выявлен у 840 (54,2%) человек, минимальный ФП (стадия F1) имели 355 (22,9%) пациентов, умеренный ФП (стадия F2) — 133 (8,6%), выраженный ФП (стадия F3) — 67 (4,3%), ЦП (стадия F4) — 155 (10%) больных ХГС (рис. 8).

Таким образом, основную группу больных ХГС в РФ, по данным эластографии печени, составили пациенты с F0—F1-стадией ФП (77,1%); умеренный ФП, выраженный ФП и ЦП выявлены у 22,9% обследованных. Кроме того, больных ЦП вирусной С-этиологии выявлено в 2 раза больше, чем больных ЦП вирусной В-этиологии (4,3 и 10% соответственно).

Результаты этой национальной программы были представлены в 2012 г. на постерной сессии специальной конференции EASL и AASLD в Праге

и в рамках XVIII Гастроэнтерологической недели в Москве.

Заключение

Применение неинвазивной методики — эластографии печени — в Общероссийском национальном проекте «Дни Заботы о печени» позволило провести неинвазивный скрининг ФП у лиц из групп высокого риска и в дальнейшем своевременно диагностировать самостоятельные ХДЗП. По итогам этого проекта установлено, что НАЖБП — наиболее часто встречаемое заболевание печени у жителей Москвы.

Кроме того, анализ распределения больных ХГВ и ХГС по стадиям ФП на основании выполнения эластографии печени показал, что основную группу обследованных составили пациенты с F0—F1-стадией ФП, пациентов с ЦП вирусной С-этиологии было в 2 раза больше, чем больных ЦП вирусной В-этиологии.

Таким образом, учитывая прогрессирование ФП, влияние его на выживаемость больных ХДЗП и результаты лечения, стадию заболевания печени (стадию ФП) целесообразно оценивать в динамике с применением эластографии печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Marco M. Natural History, Clinical Manifestations, and Prognostic Indicators of Disease Progression and Survival of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. <http://www.thebody.com>
2. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2011; 24: 3—20.
3. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. М: М-Вести 2005: 66—536.
4. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *J Hepatol* 2010; 24: 289—293.
5. Bataller R., Brenner D.A. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209—218.
6. Francoise D. Practices of Liver Biopsy in France: Results of Prospective Nationwide Survey. *J Hepatol* 2011; 32 (6): 1403—1408.
7. Pavlov Ch., Kononova O., Glushenkov D., Ivashkin V. Diagnostics of cirrhosis of liver with use of non-invasive methods. Liver fibrogenesis common and organ specific mechanisms, EASL: monothematic conference, Petersburg, Germany, 2011: 143.
8. Poynard T., Ratziu V., Bedossa P. Appropriateness of liver biopsy. *J Gastroenterol* 2009; 14 (543): 8.
9. Pavlov Ch., Kononova O., Glushenkov D., Zolotarevskii V., Ivashkin V. Evaluation and comparative analysis of liver fibrosis non-invasive diagnostic methods in patients with chronic hepatitis C and B: Doppler ultrasonography, elastography and fibrotest. *Ultrasound in medi-*

- cine and biology, 12th Congress of the World Federation for ultrasound in medicine and biology, Sydney, Australia, 2009; 35 (8 S): 178, 1290.
10. *Pavlov Ch., Glushenkov D., Konovalova O., Ivashkin V.* Screening-research CDLD with liver elastography. Liver fibrogenesis common and organ specific mechanisms. EASL: monothematic conference. Petersberg, Germany 2011: 145.
 11. *Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M., Yon S., Fournier C., Mal F., Christidis C., Ziol M., Poulet B., Kazemi F., Beaugrand M., Palau R.* Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2009; 29 (12): 1705–1713.
 12. *Glushenkov D.V., Konovalova O.N., Pavlov Ch.S., Zolotarevskii V.B., Ivashkin V.T.* Sensitivity and Specificity of Fibro Test in Patients with Chronic Hepatitis C/B at Different Stages of Hepatic Fibrosis. *Hepatology International* (official journal of the Asian Pacific Association for the study of the liver). 2008; 2 (Suppl 2): 48.
 13. *Poynard T.* A prospective assessment of the inter-laboratory variability of biochemical markers of fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest) in patients with chronic liver disease. *Comp Hep* 2008; 2: 3–7.
 14. *Pavlov Ch., Glushenkov D., Lobko O., Morozov V., Mironova N., Lobko E., Kovtun V., Ivashkin V.* The distribution of patients with chronic hepatitis C (HCV) in the Russian Federation by the stage of liver fibrosis (Data elastometry — a four-year multicenter study). EASL-AASLD Special Conference on «Therapy of Hepatitis C: Clinical application and drug development». The Czech Republic, Prague, September 14-16/2012, Poster board number: 62, p. 125.