



А. Н. Беловол, Л. Р. Бобронникова

Харьковский национальный медицинский университет

Предикторы ранней диагностики фиброза при сочетанном течении хронического гепатита С и неалкогольной жировой болезни печени

Цель — усовершенствовать раннюю диагностику фиброза у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГ-С) и неалкогольной жировой болезни печени на основании комплексной оценки метаболических и инструментальных методов обследования.

Материалы и методы. Обследованы 79 пациентов (32 мужчины и 47 женщин). Средний возраст пациентов составил $(54,5 \pm 3,2)$ года. Пациентов распределили на две группы: 1-я группа ($n=45$) с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), 2-я группа ($n=34$) с сочетанным течением ХГ-С и НАСГ. Контрольная группа ($n=20$) была сопоставима по возрасту и соотношению полов с группами исследования. Проводили общеклиническое обследование, тест FibroMax, фиброэластографию (FibroScan). Расчеты выполняли по запатентованному алгоритму (BioPredictive, Франция). Полученные количественные показатели оценивали по системе METAVIR.

Результаты. В 1-й группе показатели фиброобразования у 25,0 % пациентов соответствовали стадии F1 (портальный фиброз без образования септ с минимальной гистологической активностью (A1)), у 44,2 % — стадии F2 (портальный фиброз с наличием единичных септ с умеренной активностью (A2)), у 30,8 % — стадии F3 (фиброз с наличием множественных портоцентральных септ без цирроза с высокой гистологической активностью (A3)), во 2-й группе — соответственно у 10,4, 27,9 и 36,3 % пациентов. Стадия F4 (цирроз печени, A3) выявлена у 26,4 % пациентов 2-й группы. Установлена корреляционная связь между степенью активности воспаления и тяжестью фиброза в печени ($r=+0,54$; $p<0,05$). При проведении фиброэластографии в 1-й группе плотность паренхимы печени составила в среднем $(6,4 \pm 1,3)$ кПа (F1, A1) у 25,0 % пациентов, $(8,5 \pm 2,2)$ кПа (F2, A2) у 44,2 % и $(10,8 \pm 2,9)$ кПа (F3, A3) у 30,8 %, во 2-й группе $(7,2 \pm 1,4)$ кПа (F1, A1) у 10,4 % пациентов, $(9,3 \pm 1,2)$ кПа (F2, A2) у 27,9 %, $(12,2 \pm 3,3)$ кПа (F3, A3) у 36,3 % и $(18,5 \pm 0,8)$ кПа (F4, A3) у 26,4 %. Установлена корреляционная связь между плотностью паренхимы печени и тяжестью фиброза ($r=+0,54$; $p<0,05$).

Выводы. При помощи комбинированной диагностической тактики с применением теста FibroMax и фиброэластографии установлено, что сочетанное течение ХГ-С и НАСГ сопровождалось прогрессированием воспаления, стеатоза, фиброза и цирроза печени. Использование теста FibroMax и фиброэластографии (FibroScan) улучшает раннюю диагностику прогрессирования фиброза и цирроза печени у пациентов с ХГ-С и НАСГ, что позволяет оценить риск прогрессирования сочетанной патологии и развития осложнений, выбрать эффективную и своевременную терапевтическую тактику.

Ключевые слова: хронический гепатит С, неалкогольный стеатогепатит, FibroMax, фиброэластография, фиброз печени, цирроз печени.

Хронический гепатит С (ХГ-С) — важная проблема клинической медицины в связи с широкой распространенностью заболевания и тяжестью исходов [6, 8]. Течение ХГ-С малосимптомное, признаки поражения печени про-

являются только на поздних стадиях болезни. Клиническая манифестация происходит при сформированном циррозе печени (ЦП) или его формировании. По данным ВОЗ, ЦП развивается в течение 20 лет у 15–30 % зараженных.

Сочетанная патология ХГ-С и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) неблагоприятно ска-

зывается на прогрессировании течения HCV-инфекции и усугубляет его [3, 4]. Частота выявления НАСГ и ХГ-С в популяции составляет 20–30 % [4]. НАСГ является одной из форм стеатоза печени, которая характеризуется воспалительно-некротическими процессами в ткани печени, наличием фиброобразования и носит характер диффузного процесса [4, 5]. В 40 % случаев НАСГ приводит к развитию ЦП и аденокарциномы. Исследования проводили у пациентов с выявленным ХГ-С и НАСГ без каких-либо клинических проявлений фиброза печени (ФП) и ЦП. Диагноз устанавливали с использованием общепринятых клинических, биохимических и вирусологических методов. До недавнего времени золотым стандартом в диагностике ФП была биопсия печени, однако ее использование ограничено из-за инвазивного характера процедуры, вариабельности результатов и риска развития осложнений [1, 5, 7]. На данный момент отсутствуют четкие алгоритмы ранней неинвазивной диагностики ФП, а поскольку ФП является связующим звеном между воспалением печеночной ткани и формированием ЦП, разработка таких алгоритмов представляет значительный интерес [2, 4].

Преимущества неинвазивных методов диагностики заключаются в безболезненном выявлении биохимических и морфологических изменений печеночной ткани [3, 7]. Тест FibroMax — это комплексное исследование, позволяющее определить степень фиброза печени, стеатоза и активность этих процессов. Главное преимущество теста в том, что он практически не требует инвазивных вмешательств [3, 4, 8]. Фиброэластография (FibroScan) полностью исключает инвазию, не причиняет дискомфорт пациенту, площадь исследования в 100 раз превышает таковую при биопсии, не имеет противопоказаний.

Изучение особенностей прогрессирования фиброза печени при помощи неинвазивных методов диагностики имеет важное значение и является актуальным, способствует выявлению ФП и ЦП на ранних стадиях, правильному подбору и своевременному назначению терапии.

Цель работы — усовершенствовать раннюю диагностику фиброза у пациентов с хроническим гепатитом С и неалкогольной жировой болезнью печени на основании комплексной оценки метаболических и инструментальных методов обследования.

Материалы и методы

В обследовании приняли участие 79 пациентов (32 мужчины и 47 женщин). Средний воз-

раст пациентов составил ($54,5 \pm 3,2$) года. Пациентов распределили на две группы: 1-я группа ($n = 45$) с НАСГ, 2-я группа ($n = 34$) с сочетанным течением ХГ-С и НАСГ. Контрольная группа ($n = 20$) была сопоставима по возрасту и соотношению полов с группами исследования.

Кроме стандартных методов исследования использовали тест FibroMax и фиброэластографию. FibroMax состоит из 5 расчетных алгоритмов и предусматривает математическую обработку биохимических показателей сыворотки крови: α_2 -макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), общий билирубин, аланиновая аминотрансфераза (АЛТ), аспарагиновая аминотрансфераза (АСТ), глюкоза в крови натощак (ГКН), триглицериды (ТГ) и общий холестерин (ОХС) в сыворотке крови. Расчеты проводили по запатентованному алгоритму (BioPredictive, Франция).

Выполняли фиброэластографию при помощи аппарата FibroScan 502 TOUCH CAP (Echosens, Франция) по запатентованной технологии Vibration Controlled Transient Elastography (VCTE™), что позволяет безболезненно одновременно измерять два количественных параметра: плотность паренхимы печени и контролируемый параметр затухания. Оба параметра оценивают на одном участке ткани печени объемом 3 см^3 , что в 100 раз превышает объем исследуемого участка печеночной ткани при проведении биопсии. Стадию фиброза и уровень активности воспалительного процесса в печени рассчитывали с учетом возраста и пола пациента. Полученные количественные показатели оценивали по системе METAVIR.

Статистическая обработка результатов исследований проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Анализ функционального состояния печени и липидного спектра у пациентов 1-й и 2-й групп выявил статистически значимые отличия в активности цитолиза (табл. 1).

У пациентов 1-й группы отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение уровня АЛТ в 2,2 раза у 56,4 % пациентов и АСТ в 1,9 раза у 43,6 % больных, у пациентов 2-й группы — в 4,2 раза у 68,1 % лиц и в 3,6 раза у 31,9 % больных соответственно. Установлено повышение содержания ГГТП в 1,5 раза у 27,3 % пациентов 1-й группы. Гипербилирубинемия выявлена у 13,8 % пациентов ($p < 0,05$). Нарушения липидного спектра крови характеризовались увеличением в сыворотке крови уровня ОХС в 1,5 раза

Таблиця 1. Характеристика функціонального стану печінки та ліпідного спектра

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	1-я группа (n = 45)	2-я группа (n = 34)
АЛТ, ммоль/(г·л)	0,30 ± 0,13	0,74 ± 0,18*	1,03 ± 0,21
АСТ, ммоль/(г·л)	0,25 ± 0,14	0,63 ± 0,28*	0,87 ± 0,35**
ГГТП, ЕД/л	13,1 ± 6,4	63,1 ± 23,4	37,5 ± 18,6
ОХС, ммоль/л	4,9 ± 2,3	8,1 ± 2,7	6,2 ± 2,9
ТГ, ммоль/л	1,6 ± 0,9	3,2 ± 0,1	4,3 ± 1,3

Примечание. Различия относительно контрольной группы статистически значимы: * p < 0,01; ** p < 0,05.
Различия относительно 1-й группы статистически значимы: * p < 0,01.

у 44,8 % пациентов 1-й группы (p < 0,05), тогда как у пациентов 2-й группы преобладала гипертриглицеридемия — содержание ТГ превышало в 1,3 раза показатель контрольной группы у 62,1 % пациентов (p < 0,05).

Закономерное влияние на прогрессирование жировой инфильтрации печени оказывали нарушения липидного спектра сыворотки крови, которые статистически значимо чаще встречались у пациентов с сочетанной патологией (p < 0,05). Уровень триглицеридов в сыворотке крови у пациентов 2-й группы в 2,1 раза превышал показатель контрольной группы и в 1,3 раза — 1-й группы (p < 0,05), что связано с особенностями жировой печени усиленно синтезировать ТГ [3, 5, 7].

Изучение показателей теста FibroMax выявило статистически значимые отличия в активности некровоспалительного процесса и фиброзообразования (табл. 2).

В 1-й группе показатели фиброзообразования у 25,0 % пациентов соответствовали стадии F1 (портальный фиброз без образования септ с ми-

нимальной гистологической активностью (A1)), у 44,2 % — стадии F2 (портальный фиброз с наличием единичных септ с умеренной активностью (A2)), у 30,8 % — стадии F3 (фиброз с наличием множественных портоцентральных септ без цирроза с высокой гистологической активностью (A3)), во 2-й группе — соответственно у 10,4, 27,9 и 36,3 % пациентов. Стадия F4 (ЦП, A3) выявлена у 26,4 % пациентов 2-й группы. Установлена корреляционная связь между степенью активности воспаления и тяжестью фиброза в печени (r = +0,54; p < 0,05).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что повышение показателей активности некровоспалительного процесса и фиброзообразования у пациентов 1-й и 2-й группы, а также наличие ЦП на декомпенсированной стадии у пациентов с сочетанной патологией и нормальные значения исследуемых показателей у пациентов контрольной группы являются предикторами прогнозирования развития и прогрессирования ФП [1, 3, 6].

Таблиця 2. Показатели теста FibroMax

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	1-я группа (n = 45)	2-я группа (n = 34)	p
Активность некровоспалительного процесса	0,16 ± 0,01	25,0 % — 0,29 ± 0,03	10,4 % — 0,37 ± 0,04	p _{K-1} < 0,05
		44,2 % — 0,53 ± 0,04	27,9 % — 0,59 ± 0,05	p _{K-2} < 0,05
		30,8 % — 0,78 ± 0,01	36,3 % — 0,88 ± 0,06	p ₁₋₂ < 0,05
			26,4 % — 0,92 ± 0,06	
Фиброзообразование	0,19 ± 0,05	25,0 % — 0,28 ± 0,05	10,4 % — 0,31 ± 0,6	p _{K-1} < 0,05
		44,2 % — 0,51 ± 0,08	27,9 % — 0,49 ± 0,08	p _{K-2} < 0,05
		30,8 % — 0,71 ± 0,03	36,3 % — 0,73 ± 0,06	p ₁₋₂ < 0,05
			26,4 % — 0,77 ± 0,8	
METAVIR	100 % — F0, A0	25,0 % — F1, A1	10,4 % — F1, A1	p _{K-1} < 0,05
		44,2 % — F2, A2	27,9 % — F2, A2	p _{K-2} < 0,05
		30,8 % — F3, A3	36,3 % — F3, A3	p ₁₋₂ < 0,05
			26,4 % — F4, A3	

Таблиця 3. Показатели фиброэластографии (FibroScan)

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	1-я группа (n = 45)	2-я группа (n = 34)	p
Плотность паренхимы печени, кПа	4,9 ± 0,5	25,0 % — 6,4 ± 1,3	10,4 % — 7,2 ± 1,4	$p_{K-1} < 0,05$
		44,2 % — 8,5 ± 2,2	27,9 % — 9,3 ± 1,2	$p_{K-2} < 0,05$
		30,8 % — 0,8 ± 2,9	36,3 % — 12,2 ± 3,3	$p_{1-2} < 0,05$
			26,4 % — 18,5 ± 0,8	
METAVIR	F0, A0	25,0 % — F1, A1	10,4 % — F1, A1	$p_{K-1} < 0,05$
		44,2 % — F2, A2	27,9 % — F2, A2	$p_{K-2} < 0,05$
		30,8 % — F3, A3	36,3 % — F3, A3	$p_{1-2} < 0,05$
			26,4 % — F4, A3	

Анализ показателей фиброэластографии у пациентов обеих групп выявил статистически значимые отличия в плотности паренхимы печени и активности фиброобразования (табл. 3).

Результаты фиброэластографии свидетельствуют о наличии диффузных изменений в паренхиме печени у пациентов обеих групп по сравнению с контрольной группой. Установлена корреляционная связь между плотностью паренхимы печени и тяжестью фиброза ($r = +0,54$; $p < 0,05$). У пациентов 2-й группы активность фиброобразования и плотность паренхимы печени имели наибольшие значения, что свидетельствует о более тяжелом течении сочетанной патологии и выраженном нарушении морфологии и функции печени, что согласуется с данными [5, 8].

Таким образом, применение теста FibroMax и фиброэластографии (FibroScan) способствует раннему выявлению ФП с существенной статистической значимостью ($t \geq 2$; $p \geq 95\%$), что превышает эффективность пункционной биопсии печени.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, анализ данных литературы, обработка данных — А. Б., Л. Б.; сбор материала, написание и редактирование текста — Л. Б.

Обнаружение у пациента начальных стадий фиброобразования, начиная со стадии F1, свидетельствует о необходимости назначения следующих рекомендаций: диетотерапия (стол № 5 по Певзнеру), оптимизация физической активности (не менее 30–40 мин в сутки), гепатопротекторные лекарственные средства и проведение контрольных обследований через 3 мес.

Выводы

При помощи комбинированной диагностической тактики с применением теста FibroMax и фиброэластографии установлено, что сочетанное течение ХГ-С и НАСГ сопровождалось прогрессированием воспаления, стеатоза, фиброза и цирроза печени.

Использование теста FibroMax и фиброэластографии (FibroScan) улучшает раннюю диагностику прогрессирования ФП и ЦП у пациентов с ХГ-С и НАСГ, что позволяет оценить риск прогрессирования сочетанной патологии и развития осложнений, выбрать эффективную и своевременную терапевтическую тактику.

Список литературы

- Bedogni G., Nobili V., Tiribelli C. Epidemiology of fatty liver: an update // World J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20. — P. 9050–9054.
- Bhala N., Angulo P., van der Poorten D. et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: An international collaborative study // Hepatol. — 2011. — Vol. 54. — P. 1208–1216.
- Chen P.J. Role of reproductive factors in hepatocellular carcinoma: impact on hepatitis C-related risk // Hepatol. — 2013. — Vol. 38 (6). — P. 1393–1400.
- Downman J.K., Tomlinson J.W., Newsome P.N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease // QJM. — 2010. — Vol. 103. — P. 71–83.
- Fagan K.J., Pretorius C.J., Horsfall L.U. et al. ELF score ≥ 9.8 indicates advanced hepatic fibrosis and is influenced by age, steatosis and histological activity // Liver Int. — 2015. — Vol. 35. — P. 1673–1681.
- Lewis J.R., Mohanty S.R. Non-alcoholic fatty liver disease: a review and update // Digestive Diseases and Sciences. — 2010. — Vol. 55. — P. 560–578.
- McPherson S., Anstee Q.M., Henderson E. et al. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — Vol. 25. — P. 652–658.
- Ratz V., Bellentani S., Cortez-Pinto H. et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2011 special conference // J. Hepatol. — 2010. — Vol. 53. — P. 372–384.

О. М. Біловол, Л. Р. Боброннікова

Харківський національний медичний університет

Предиктори ранньої діагностики фіброзу при поєднаному перебігу хронічного гепатиту С та неалкогольної жирової хвороби печінки

Мета — удосконалити ранню діагностику фіброзу у пацієнтів з хронічним гепатитом С (ХГ-С) і неалкогольною жировою хворобою печінки на підставі комплексної оцінки метаболічних та інструментальних методів дослідження.

Матеріали та методи. Обстежено 79 пацієнтів (32 чоловіків і 47 жінок). Середній вік пацієнтів становив $(54,5 \pm 3,2)$ року. Пацієнтів розподілили на дві групи: 1-ша група ($n = 45$) з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), 2-га група ($n = 34$) з поєднаним перебігом ХГ-С і НАСГ. Контрольна група ($n = 20$) була порівнянною за віком і співвідношенням статей з групами дослідження. Проводили загальноклінічне обстеження, тест FibroMax, фіброеластографію (FibroScan). Розрахунки виконано за запатентованим алгоритмом (BioPredictive, Франція). Отримані кількісні показники оцінювали за системою METAVIR.

Результати. У 1-й групі показники фіброзоутворення у 25,0 % пацієнтів відповідали стадії F1 (портальний фіброз без утворення септ з мінімальною гістологічною активністю (A1)), у 44,2 % — стадії F2 (портальний фіброз з наявністю одиничних септ з помірною активністю (A2)), у 30,8 % — стадії F3 (фіброз з наявністю множинних портоцентральных септ без цирозу з високою гістологічною активністю (A3)), у 2-й групі — відповідно у 10,4, 27,9 та 36,3 % пацієнтів. Стадію F4 (A3) виявлено у 26,4 % пацієнтів 2-ї групи. Встановлено кореляційний зв'язок між ступенем активності запалення і тяжкістю фіброзу в печінці ($r = +0,54$; $p < 0,05$). При проведенні фіброеластографії в 1-й групі щільність паренхіми печінки дорівнювала в середньому $(6,4 \pm 1,3)$ кПа (F1, A1) у 25,0 % пацієнтів, $(8,5 \pm 2,2)$ кПа (F2, A2) у 44,2 %, $(10,8 \pm 2,9)$ кПа (F3, A3) у 30,8 %, у 2-й групі — $(7,2 \pm 1,4)$ кПа (F1, A1) у 10,4 % пацієнтів, $(9,3 \pm 1,2)$ кПа (F2, A2) у 27,9 %, $(12,2 \pm 3,3)$ кПа (F3, A3) у 36,3 %, $(18,5 \pm 0,8)$ кПа (F4, A3) у 26,4 %. Установлено кореляційний зв'язок між щільністю паренхіми печінки і тяжкістю фіброзу ($r = +0,54$; $p < 0,05$).

Висновки. За допомогою комбінованої діагностичної тактики із застосуванням тесту FibroMax і фіброеластографії встановлено, що поєднаний перебіг ХГ-С і НАСГ супроводжувався прогресуванням запалення, стеатозу, фіброзу і цирозу печінки. Використання тесту FibroMax та фіброеластографії (FibroScan) поліпшує ранню діагностику прогресування фіброзу і цирозу печінки у пацієнтів з ХГ-С і НАСГ, що дає змогу оцінити ризик прогресування поєднаної патології та розвитку ускладнень, обрати ефективну і своєчасну терапевтичну тактику.

Ключові слова: хронічний гепатит С, неалкогольний стеатогепатит, FibroMax, фіброеластографія, фіброз печінки, цироз печінки.

О. М. Bilovol, L. R. Bobronnikova

Kharkiv National Medical University

The predictors of early fibrosis diagnosis at the combined course of chronic viral hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease

Objective — to improve early fibrosis diagnosis in patients with combined course of chronic viral hepatitis C (CVH-C) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) on the basis of complex assessment of the metabolic and instrumental investigation methods.

Materials and methods. Investigation involved 79 patients (32 men and 47 women), the mean age (54.5 ± 3.2) years. The patients were divided into two groups: the 1st group ($n = 45$) with non-alcoholic steatohepatitis (NASH), the 2nd group ($n = 34$) with the concomitant CVH-C and NASH. The control group ($n = 20$) consisted of age- and sex-matching subjects. The following investigation were performed: general clinical examinations, FibroMax test, fibroelastography (FibroScan). The calculation were performed using the patented algorithm (BioPredictive, France). The obtained quantitative indicators were evaluated by the METAVIR system.

Results. In the 1st group, indicators of fibrosis formation corresponded to the F1 stage in 25 % (portal fibrosis without creation of the septa with minimal histological activity (A1)), to the F2 stage in 44.2 % (portal fibrosis with the presence of single septa with moderate activity (A2)), and F3 stage in 30.8 % of patients (fibrosis with the presence of multiple portocentral septa without cirrhosis with high histological activity (A3)). In the 2nd group these numbers were 10.4, 27, and 36.3 % of patients. The F4 (A3) stage was revealed in 26.4 % patients of the 2nd group. The correlation has been established between the degree of activity of inflammation and fibrosis severity

in the liver ($r = +0.54$; $p < 0.05$). The fibroelastography in the first group demonstrated the following: the mean density of liver parenchyma was (6.4 ± 1.3) kPa (F1, A1) in 25.0 % patients, (8.5 ± 2.2) kPa (F2, A2) in 44.2 %; (10.8 ± 2.9) kPa (F3, A3) in 30.8 %; in the 2nd group the values of (7.2 ± 1.4) kPa (F1, A1) in 10.4 % patients; (9.3 ± 1.2) kPa (F2, A2) in 27.9 %; (12.2 ± 3.3) kPa (F3, A3) in 36.3 %, (18.5 ± 0.8) kPa (F4, A3) in 26.4 %. Correlation has been established between the density of liver parenchyma and fibrosis severity ($r = +0.54$; $p < 0.05$).

Conclusions. With the help of the combined diagnosis strategy of the using of FibroMax test and fibroelastography it has been established that the combined course of CVH-C and NASH was accompanied with the progression of the liver inflammation, steatosis, fibrosis and cirrhosis. The use of FibroMax test and FibroScan improved the early diagnosis of the progression of liver fibrosis and cirrhosis in patients with CVH-C and NASH, thus allow the evaluating of the risk of the combined pathology progression and development of complications, as well as to choose the effective and timely therapeutic tactics.

Key words: chronic hepatitis C, non-alcoholic non-alcoholic steatohepatitis, FibroMax, fibroelastography, liver fibrosis, Liver cirrhosis.

Контактна інформація

Біловол Олександр Миколайович, академік НАМН України, д. мед. н., проф., проф. кафедри клінічної фармакології
61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2а
Тел. (57) 370-20-24. E-mail: knmu.clinpharm@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 19 червня 2017 р.