

УДК 616.36+616-006:327

ДИДЕНКО В.И.

ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепропетровск

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Резюме. Фиброз печени — ключевое звено в развитии патологического процесса в ткани печени, и степень фиброза является достаточно чувствительным неспецифическим маркером патологических изменений в печени под воздействием различных этиологических факторов. Различают инвазивные, малоинвазивные и неинвазивные методы определения фиброза печени. К инвазивным методам относится пункционная трепанобиопсия — золотой стандарт. К малоинвазивным методам — прямые и непрямые маркеры фиброза. К неинвазивным методам — эластография и эластометрия. В современной гепатологии используются все перечисленные методы.

Ключевые слова: фиброз печени, трепанобиопсия, маркеры фиброза, эластометрия, эластография.



Рисунок 1 — Методы определения фиброза печени

Фиброз печени — ключевое звено в развитии патологического процесса в ткани печени, и степень фиброза является достаточно чувствительным неспецифическим маркером патологических изменений в печени под воздействием различных этиологических факторов [1, 2]. Поэтому в современной гепатологии особое внимание уделяется методам определения фиброза печени и его роли в развитии различных патологических состояний [3–15].

Различают инвазивные, малоинвазивные и неинвазивные методы определения фиброза печени (рис. 1).

К инвазивным методам относится пункционная трепанобиопсия [16–18]. Отличие пункционной трепанобиопсии от просто биопсии

в том, что при обычной биопсии используется «гладкая» снаружи и внутри игла, которой пунктируется полостное образование с целью забора его содержимого, и такая игла плохо подходит для забора печеночной ткани. Биопсионный материал может частично или полностью выскальзывать при вынимании иглы. В трепанобиопсии печени используется специальная игла (автоматическая биопсионная машина Bard Magnum или полуавтоматическая Colt Short и др.), состоящая из внутренней и наружной частей, где выставя-

© Диденко В.И., 2013

© «Гастроэнтерология», 2013

© Заславский А.Ю., 2013



Рисунок 2 – Методика проведення трепанобиопсии под УЗИ-контролем

Институт гастроэнтерологии НАМН Украины, лаборатория патоморфологии		Гистологическое исследование печени																																																																																
ПРОТОКОЛ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕЧЕНИ		Индекс фиброза (отношение фиброзной ткани к общей площади) 0,11 (10,46 %)																																																																																
Ф.И.О.:	Дата: 05.02.2013	Строение печени: <i>сохранено, частично нарушено, нарушено</i>																																																																																
Маркировка: ВИ-5																																																																																		
Клинический диагноз: первичный билиарный цирроз																																																																																		
Диагноз по шкале METAVIR																																																																																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2">Степень активности гепатита*</th> <th colspan="2">Степень выраженности фиброза**</th> </tr> <tr> <td>Нет активности</td> <td>A0</td> <td>Нет фиброза</td> <td>F0</td> </tr> <tr> <td>Слабая активность</td> <td>A1</td> <td>Портальный фиброз без септ</td> <td>F1</td> </tr> <tr> <td>Умеренная активность</td> <td>A2</td> <td>Фиброз с единичными септами</td> <td>F2</td> </tr> <tr> <td>Выраженная активность</td> <td>A3</td> <td>Многочисленные септы без цирроза</td> <td>F3</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Цирроз</td> <td>F4</td> </tr> </table>		Степень активности гепатита*		Степень выраженности фиброза**		Нет активности	A0	Нет фиброза	F0	Слабая активность	A1	Портальный фиброз без септ	F1	Умеренная активность	A2	Фиброз с единичными септами	F2	Выраженная активность	A3	Многочисленные септы без цирроза	F3			Цирроз	F4	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Признак</th> <th>Степень выраженности</th> <th>Да</th> <th>Нет</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Воспалительный инфильтрат</td> <td>В перипортальной зоне</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Внутри долек</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Лимфоидные фолликулы в портальных трактах, внутри долек</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Изменения синусоидов</td> <td>Краевое стояние лимфоцитов в синусоидах</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Калибраризация синусоидов</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Дистрофия гепатоцитов</td> <td>Гидролическая и/или жировая</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Выраженная</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Баллонная дистрофия и/или ацидофильные тельца</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Тельца Маллори (алкогольный гиалин)</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Некрозы гепатоцитов</td> <td>Перипортальные сегментарные некрозы гепатоцитов</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Мостовидные некрозы</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Внутридольковые фокальные некрозы</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Поражение желчных протоков</td> <td>Деструкция желчных протоков</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Пролиферация желчных протоков</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Оценка апоптоза</td> <td>Количество клеток в состоянии апоптоза в 5 последовательных полях зрения</td> <td>7-8</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		Признак	Степень выраженности	Да	Нет	Воспалительный инфильтрат	В перипортальной зоне	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Внутри долек	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Лимфоидные фолликулы в портальных трактах, внутри долек	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Изменения синусоидов	Краевое стояние лимфоцитов в синусоидах	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Калибраризация синусоидов	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Дистрофия гепатоцитов	Гидролическая и/или жировая	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Выраженная	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Баллонная дистрофия и/или ацидофильные тельца	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Тельца Маллори (алкогольный гиалин)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Некрозы гепатоцитов	Перипортальные сегментарные некрозы гепатоцитов	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Мостовидные некрозы	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Внутридольковые фокальные некрозы	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Поражение желчных протоков	Деструкция желчных протоков	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Пролиферация желчных протоков	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Оценка апоптоза	Количество клеток в состоянии апоптоза в 5 последовательных полях зрения	7-8	<input checked="" type="checkbox"/>
Степень активности гепатита*		Степень выраженности фиброза**																																																																																
Нет активности	A0	Нет фиброза	F0																																																																															
Слабая активность	A1	Портальный фиброз без септ	F1																																																																															
Умеренная активность	A2	Фиброз с единичными септами	F2																																																																															
Выраженная активность	A3	Многочисленные септы без цирроза	F3																																																																															
		Цирроз	F4																																																																															
Признак	Степень выраженности	Да	Нет																																																																															
Воспалительный инфильтрат	В перипортальной зоне	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																															
	Внутри долек	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>																																																																															
	Лимфоидные фолликулы в портальных трактах, внутри долек	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>																																																																															
Изменения синусоидов	Краевое стояние лимфоцитов в синусоидах	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																															
	Калибраризация синусоидов	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																															
Дистрофия гепатоцитов	Гидролическая и/или жировая	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																															
	Выраженная	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																															
	Баллонная дистрофия и/или ацидофильные тельца	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>																																																																															
	Тельца Маллори (алкогольный гиалин)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>																																																																															
Некрозы гепатоцитов	Перипортальные сегментарные некрозы гепатоцитов	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																															
	Мостовидные некрозы	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>																																																																															
	Внутридольковые фокальные некрозы	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>																																																																															
Поражение желчных протоков	Деструкция желчных протоков	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>																																																																															
	Пролиферация желчных протоков	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																															
Оценка апоптоза	Количество клеток в состоянии апоптоза в 5 последовательных полях зрения	7-8	<input checked="" type="checkbox"/>																																																																															
*Шкала METAVIR. Стадии гистологической активности		Заключение: хронический гепатит с активностью от умеренной до выраженной (A2-3) и апоптозом, многочисленные полные септы без цирроза (F3), продолженная периферическая пролиферация желчных протоков.																																																																																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Ступенчатые некрозы</th> <th>Лобулярное воспаление</th> <th>ИГА</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">0 (нет)</td> <td>0 (нет или мягкое)</td> <td>A0</td> </tr> <tr> <td>1 (умеренное)</td> <td>A1</td> </tr> <tr> <td>2 (выраженное)</td> <td>A2</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">1 (мягкие)</td> <td>0, 1</td> <td>A1</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>A2</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">2 (умеренные)</td> <td>0, 1</td> <td>A2</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>A3</td> </tr> <tr> <td>3 (выраженные)</td> <td>0, 1, 2</td> <td>A3</td> </tr> </tbody> </table>		Ступенчатые некрозы	Лобулярное воспаление	ИГА	0 (нет)	0 (нет или мягкое)	A0	1 (умеренное)	A1	2 (выраженное)	A2	1 (мягкие)	0, 1	A1	2	A2	2 (умеренные)	0, 1	A2	2	A3	3 (выраженные)	0, 1, 2	A3	<p>Зав. лаб. патоморфологии д.м.н. Ю.А. Гайдар</p> <p>М.н.с. лаб. патоморфологии Н.Ю. Ошмянская</p>																																																									
Ступенчатые некрозы	Лобулярное воспаление	ИГА																																																																																
0 (нет)	0 (нет или мягкое)	A0																																																																																
	1 (умеренное)	A1																																																																																
	2 (выраженное)	A2																																																																																
1 (мягкие)	0, 1	A1																																																																																
	2	A2																																																																																
2 (умеренные)	0, 1	A2																																																																																
	2	A3																																																																																
3 (выраженные)	0, 1, 2	A3																																																																																
<p>**Шкала METAVIR. Стадии фиброза:</p> <p>0 — отсутствие рубца 1 — минимальное рубцевание 2 — рубцевание имеет место и выходит за области печени, содержащие кровеносные сосуды 3 — мостовидный распространяющийся фиброз, фиброзные участки соединяются между собой 4 — цирроз или глубокое рубцевание печени</p>																																																																																		

Рисунок 3 – Протокол морфологического исследования печени

ется длина биопсийного столбика — 1, 1,5 или 2 см, и при срабатывании наружная часть иглы «срезает» биопсийный столбик диаметром с обычную нитку, сохраняя целостность материала для дальнейшего исследования. Современная трепанобиопсия печени имеет высокую степень безопасности при выполнении стандарта исследования. В ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» больной переводится в хирургическое отделение, проводится УЗИ печени для определения безопасного акустического «окна». С целью профилактики кровотечений назначаются гемостатические препараты. В день биопсии премедикация — анальгетики и седативные препараты внутримышечно, обезболивание с помощью местной анестезии участка введения иглы. Под контролем УЗИ проводится трепанобиопсия иглой Colt Short (рис. 2).

В момент ввода иглы больной задерживает дыхание на полном выдохе (с целью минимизации повреждения). Вся процедура проводится под местной анестезией в течение 15 минут. За это время берется «верно» в 7-м сегменте правой доли печени три биопсийных столбика. Дальнейшее наблюдение за пациентом в динамике в течение 24 часов (УЗИ-контроль).

Сама трепанобиопсия печени является золотым стандартом, позволяющим получать качественный биопсийный материал печени для дальнейшего заключения патоморфологов. Международные требования к морфологической оценке фиброза печени предусматривают заключение по METAVIR **стадии фиброза и степени активности** [19, 20]. **Стадии фиброза:** F0 — отсутствие фиброза, F1 — расширение порталных трактов без формирования септ, F2 — порталный фиброз в сочетании с единичными септами, F3 — порталный фиброз в сочетании со множественными септами, без ложных долек, F4 — цирроз печени. **Степени активности:** A0 — активность отсутствует, A1 — минимальная активность, A2 — умеренная активность, A3 — высокая активность. В ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» дополнительно используется метод морфометрии, который позволяет получить **индекс фиброза**, или процентное соотношение площади фиброзной ткани к площади всего биоптата. Биопсию печени называют золотым стандартом, потому что кроме стадии, степени и индекса фиброза морфологи в своем заключении отражают и апоптоз, и поражение желчных протоков, некрозы и дистрофии гепатоцитов, изменение синусоидов и наличие воспалительного инфильтрата (рис. 3), что, несомненно, дает значительный информационный материал для клиницистов. Цифровые снимки биоптатов мы предоставляем пациенту, если у него возникает желание проконсультироваться у других специалистов, за рубежом.

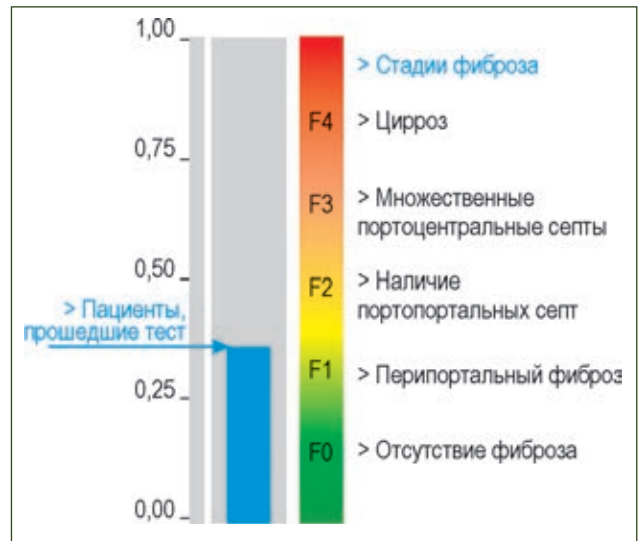


Рисунок 4 — Определение стадии фиброза по METAVIR

Однако не во всех научных и клинических учреждениях есть возможность проводить пункционную трепанобиопсию и иметь лабораторию патоморфологии и морфологов соответствующего уровня, кроме того, существует ряд противопоказаний, боязнь и отказ пациента от исследования [20]. В этих случаях можно воспользоваться малоинвазивными методами определения фиброза печени, для которых необходима венозная кровь человека. Эта группа условно делится на непрямые и прямые маркеры фиброза [21–24].

Прямые маркеры фиброза характеризуют метаболизм внеклеточного матрикса (фиброгенез и фибринолиз) и/или изменения в stellatных (звездчатых) клетках, которые доминируют в профибрзных клетках. К прямым маркерам фиброза относятся:

- **гиалуроновая кислота** — полисахарид, присутствующий в экстрацеллюлярном матриксе и повышающийся в сыворотке пациентов с фиброзом печени;

- **проколлагеновые пептиды**. N-терминальный пептид проколлагена III — продукт расщепления коллагена, предложен как сывороточный маркер фиброза печени еще в 1979 году;

- **коллагены IV и VI, матриксные металлопротеиназы** — семейство ферментов, расщепляющих белки клеточного матрикса, когда такие белки в избытке (фибринолиз);

- **ТИМР-I** — тканевый ингибитор металлопротеиназы 1, опосредованно способствующий синтезу белков матрикса;

- **УКЛ-40** — гликопротеин, участвующий в расщеплении экстрацеллюлярного матрикса;

- **ламинин и пепсин-резистентный фрагмент ламинина** — основные неколлагеновые гликопротеины, сывороточный уровень которых увеличивается при хронических заболеваниях печени независимо от этиологии и отражает наличие пе-

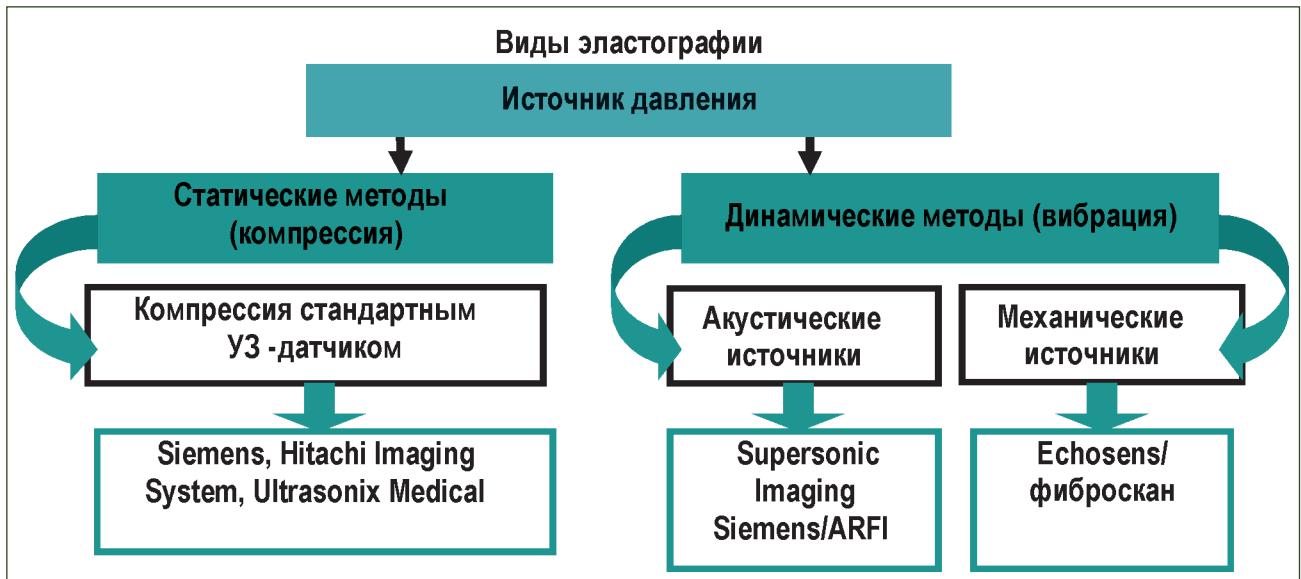


Рисунок 5 — Неинвазивные методы определения фиброза печени

рисинусоидального фиброза. Могут применяться и другие маркеры.

Непрямые маркеры фиброза. Это традиционные сывороточные маркеры — молекулы, высвобождаемые в кровь из-за воспалительного процесса, осуществляющегося в печени [19, 25]:

— **аминотрансферазы АЛТ** (наиболее чувствительный и специфичный индикатор гепатоцеллюлярного повреждения (воспаление и некроз гепатоцитов) и АСТ; соотношение уровней АСТ/АЛТ (**коэффициент Де Ритиса**) [26];

— молекулы, синтезируемые, регулируемые или секреторируемые печенью, например:

а) аполипопротеин А1. Многократно показано и подтверждено, что с повышением стадии фиброза сывороточный уровень Апо А1 снижается;

б) альфа-2-макроглобулин (А2М). Повышенный А2М — маркер тяжести воспалительного процесса в печени;

в) количество тромбоцитов. Используется как показатель тяжести фиброза;

г) холестерин и билирубин; гаптоглобин. Связывает свободный гемоглобин (высвобождающийся из эритроцитов). Положительный реактант острой фазы. Имеет отрицательную связь с фиброзом печени. Пониженный гаптоглобин — маркер тяжести воспалительного процесса в печени;

д) гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП). По крайней мере 5 процессов повышают активность ГГТП: цитолиз, холестаза, интоксикация алкоголем, опухолевый рост в печени и воздействие гепатотоксичных препаратов (лекарственный гепатит) и др. [26].

Существует много различных тестов, использующих два и более непрямого маркера фиброза печени. Вот некоторые из них:

- **APRI:** АСТ/количество тромбоцитов;
- **AST/ALT ratio (AAR):** АЛТ/АСТ;

— **Model 3:** АСТ/АЛТ, протромбиновое время;

— **FIB-4:** АЛТ/АСТ, количество тромбоцитов, возраст;

— **FibroIndex:** АСТ, гамма-глобулин, количество тромбоцитов;

— **Wai C.T. et al., 2003:** АСТ, щелочная фосфатаза, количество тромбоцитов;

— **Hui A.Y. et al., 2005:** билирубин, альбумин, количество тромбоцитов, индекс массы тела;

— **Forns' score:** ГГТП, холестерин, количество тромбоцитов, возраст [21, 27].

Унифицированный подход с использованием стандартизованных методик и приведением нескольких показателей непрямого маркера фиброза в абсолютные единицы с переводом их в стадию и степень активности по METAVIR используется в ряде коммерческих тестов, используемых в сетевых лабораториях:

— **Фибротест (FibroTest)** — 5 анализов (альфа-2-макроглобулин (А2М), (Апо 1А), билирубин, гаптоглобин (H_p), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП)). На основе полученных результатов вычисляют стадию фиброза печени по METAVIR (рис. 4);

— **Актитест (ActiTest)** — FibroTest + АЛТ (активность некроза и вызванного им воспалительного процесса в ткани печени). Вычисляют степень активности по METAVIR;

— **Стеатотест (SteatoTest)** — ActiTest + Холестерин, ТГ (вычисляют стадию стеатоза печени);

— **Эштест (AshTest)** — SteatoTest + АСТ (вычисляют алкогольный стеатогепатит у людей, склонных к употреблению спиртного);

— **Нэштест (NashTes)** — AshTest + вес, глюкоза (выявляет неалкогольный стеатогепатит у пациентов с повышенным весом и больных сахарным диабетом);

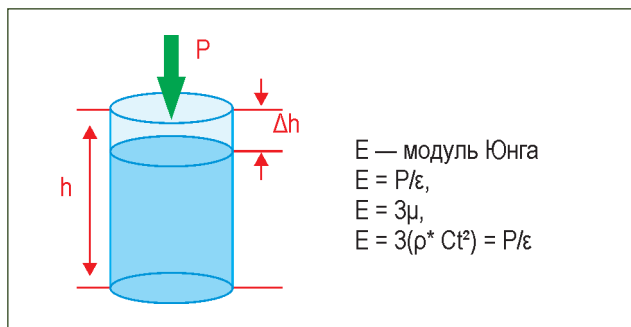


Рисунок 6 — Определение модуля Юнга

— Фибромакс (FibroMax) — NashTes + пол, рост [21, 26, 28].

Ограничением в широком использовании тестов серии Фибротест — Фибромакс является то, что они используют не прямые маркеры фиброза, на которые влияет множество факторов — за три дня до исследования необходимо прекратить прием синтетических препаратов, алкоголя. На показатели влияет гемолиз эритроцитов (снижает уровень гаптоглобина) [27], синдром Жильбера (при котором повышен билирубин) [29], имеющаяся у пациента инфекция повышает уровни острофазных белков, а следовательно, гаптоглобин и альфа-2-макроглобулин повышаются и т.д. Вышеперечисленные факторы могут приводить к ошибочным результатам. В ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» из малоинвазивных методов определения фиброза печени кроме не прямых маркеров используются и прямые маркеры фиброза: **гиалуроновая кислота, металлопротеиназа-1, ламинин**. Установлено, что отношение уровня ламинина к уровню металлопротеиназы-1 является чувствительным биомаркером для установления стадии фиброгенеза: значения коэффициента от 1 до 2 отвечают начальным стадиям фиброза, выше 2 свидетельствуют о циррозе печени [30].

В последние годы возрос интерес к неинвазивным методам определения фиброза печени, в основе которых лежит исследование упругих свойств мягких тканей, или, другими словами, эластичности ткани, которая зависит от плотности ткани, а следовательно, от уровня фиброгенеза (рис. 5).

Модуль упругости (Модуль Юнга) можно оценить, измеряя скорость сдвиговой волны или относительную деформацию сжатия тканей при известном давлении (рис. 6).

Эти два способа определения и лежат в основе двух направлений ультразвуковой диагностической эластографии: **статической эластографии и динамической эластографии (эластометрии)**.

Статическая эластография — технология ультразвукового сканирования, позволяющая провести оценку тканевой эластичности в режиме реального времени при помощи компрессии ультра-

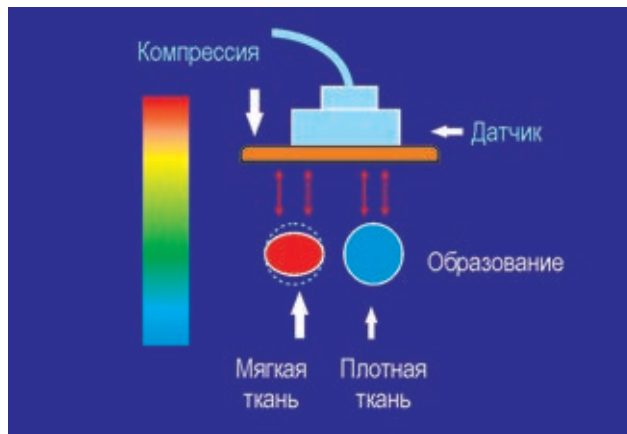


Рисунок 7 — Статическая эластография

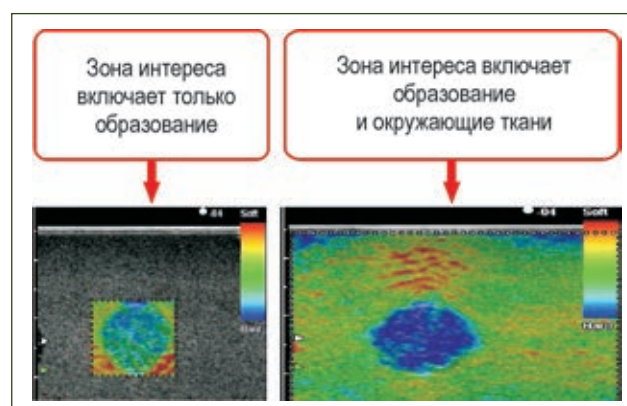


Рисунок 8 — Данные статической эластографии

тразвуковым датчиком, осуществляемую рукой врача-сонолога путем компрессии и декомпрессии подлежащих тканей ультразвуковым датчиком с адекватной амплитудой смещения датчика 1–2 мм и оптимальной скоростью движения датчиком 2 раза в секунду (рис. 7).

Так как сила и скорость движения датчика, направляемого рукой исследователя, являются многовариантными, получить числовые показатели модуля упругости — эластичности печени в килопаскалях (кПа) при статической эластографии невозможно. Следовательно, современные УЗИ-аппараты с опцией «эластография» не могут предоставить числовые показатели эластичности печени, выраженные в кПа, а могут дать цветную картинку, которая покажет различную эластичность (плотность) печени у конкретного больного. Опция «эластография» применяется для обнаружения различных локальных образований в печени и неэффективна для оценки диффузного процесса, которым является фиброз печени (рис. 8).

Оценить эластичность печени, в основе которой лежит плотность ткани, прямо пропорциональная стадии фиброза печени, можно при помощи **динамической эластографии** [31–33] (иногда можно встретить термин «транзиторная

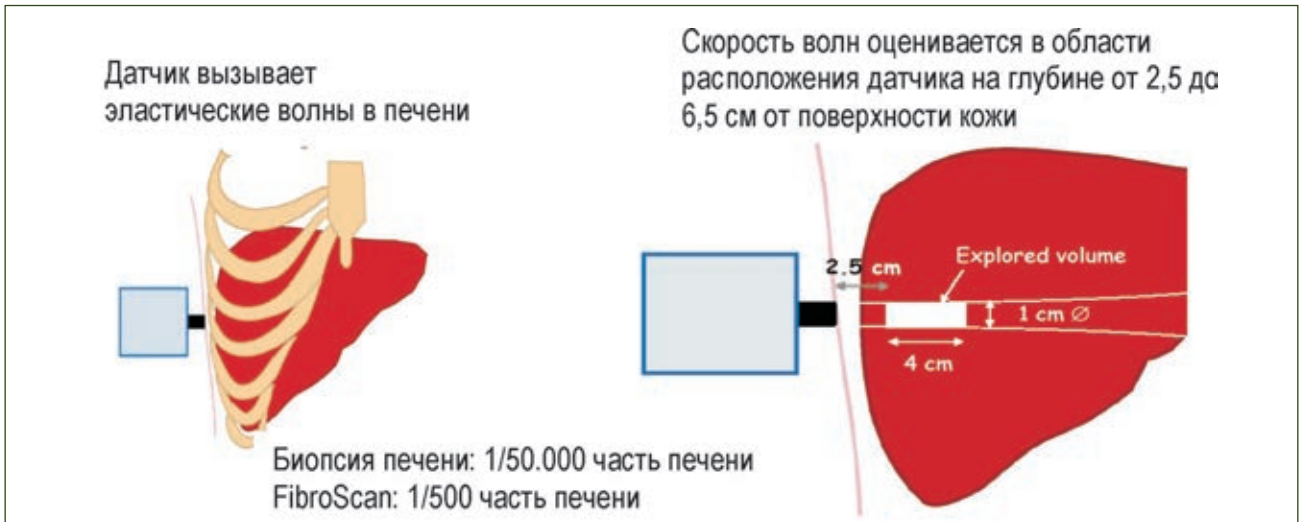


Рисунок 9 – Методика эластометрии

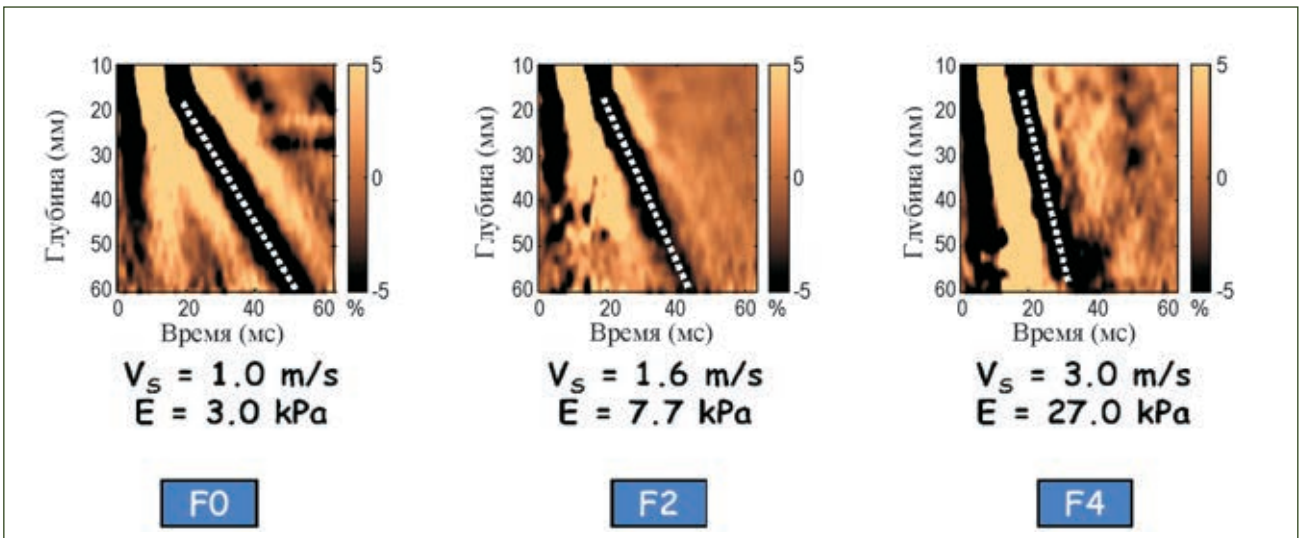


Рисунок 10 – Влияние плотности печени и скорости волны на эластичность



Рисунок 11 – Методика проведения эластометрии

эластография», но все более часто применяется термин «эластометрия») [34–37].

С нашей точки зрения, «эластометрия» является более перспективным термином, так как она позволяет получать показатели эластичности печени в кПа в числовом выражении, то есть «производить замеры», а не получать цветные картинки. Методика проведения эластометрии следующая: в диагностическом датчике в средней его части имеется источник акустических или механических колебаний (рис. 9), вызывающих в ткани печени эластические волны, скорость распространения которых зависит от плотности печени (стадии фиброза) (рис. 10) [38–40].

Сама процедура проводится в положении пациента лежа на спине, с отведенными за голову руками. Проводится не менее 10 успешных измерений в VIII–IX межреберье справа от заднеподмышечной до переднеподмышечной линии (рис. 11).

Среднее значение измерений характеризует эластический модуль печени, результат которого выражается в кПа. Процедура длится до 15 минут, для ее проведения не требуется голодания, отказа от приема медикаментов. Срединное значение 10 успешных замеров является истинным значением. Противопоказаниями для успешного проведения эластометрии являются асцит и ожирение. При ожирении, когда имеет место толстая жировая клетчатка, применяется датчик XL. ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» располагает возможностью проведения эластометрии печени аппаратом FibroScan, что позволило «замкнуть» линейку методов определения фиброза печени. В настоящий момент в институте проводятся инвазивные методы — трепанобиопсия печени, малоинвазивные (венозная кровь) — непрямые и прямые маркеры фиброза и неинвазивные — эластометрия аппаратом FibroScan, что соответствует высоким международным стандартам.

Список литературы

1. Don C. Rokey Неинвазивная оценка фиброза печени и портальной гипертензии с помощью транзитной эластографии / Don C. Rokey // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Украинское издание. — 2009. — Т. 2, № 2. — С. 68-74.
2. Friedman S.L. Hepatic fibrosis 2006: report of the third AASLD Single Topic Conference / S.L. Friedman, D.C. Rokey, D.M. Bissell // Hepatology. — 2007. — № 45. — P. 242-249.
3. Павлов Ч.С. Как оценить и уменьшить риск фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у пациентов с хронической инфекцией вирусами гепатита В (HBV) и С (HCV) / Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 5. — С. 16-23.
4. Чувствительность и специфичность фибро-теста у больных ХГС/ХГВ на разных стадиях фиброза печени / Д.В. Глушенко, Ч.С. Павлов, В.Б. Золотаревский [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 1 (прил. 31). — С. 25.
5. Возможности эластометрии и фибро-теста в диагностике цирроза печени / Д.В. Глушенко, Ч.С. Павлов, М.В. Маевская [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 1 (прил. 31). — С. 9.
6. Динамика показателей воспаления и фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГ-С) на фоне комбинированной терапии (интерфероном- α + рибавирином) / Ч.С. Павлов, В.Б. Золотаревский, В.Т. Ивашкин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — Т. 16 (прил. 27), № 1. — С. 45.
7. Павлов Ч.С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени / Ч.С. Павлов // Рос. мед. журн. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 11-15.
8. Современные методы ранней диагностики фиброза печени / Ч.С. Павлов, В.Б. Золотаревский, В.Т. Ивашкин [и др.] // Клин. мед. — 2005. — Т. 83, № 12. — С. 58-60.
9. Increased stiffness of the rat liver precedes matrix deposition: implications for fibrosis / P.C. Georges, J.J. Hui, Z. Gombos [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. — 2007, Oct. 11. — P. 152-153.
10. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation / A. Blasco, X. Forns, J.A. Carrion [et al.] // Hepatology. — 2006. — № 43. — P. 492-499.
11. Wynn T.A. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases / T.A. Wynn // J. Clin. Invest. — 2007. — № 117. — P. 524-529.
12. Beaugrand M. How to assess liver fibrosis and for what purpose? / M. Beaugrand // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 44, № 3. — P. 444-445.
13. Ghany M. Assessment of liver fibrosis: palpate, poke or pulse? / M. Ghany, E. Doo // Hepatology. — 2005. — Vol. 42, № 4. — P. 759-761.
14. Investigation of liver fibrosis in clinical practice / F. Blanc, P. Bioulac-Sage, C. Balabaud [et al.] // Hepatology Research. — 2005. — Vol. 27. — P. 223-225.
15. Regression of fibrosis among long-term responds to antiviral treatment for chronic viral hepatitis / C. Colletta, C. Smirne, C. Fabris [et al.] // Hepatology. — 2007. — № 46. — P. 300-301A.
16. Павлов Ч.С. Биопсия печени: методология и практика сегодня / Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 4. — С. 65-78.
17. Okafor O. A comparative analysis of six current histological classification schemes and scoring systems used in chronic hepatitis reporting / Okafor O., Ojo S. // Rev. Esp. Pathol. — 2004. — № 37. — P. 269-277.
18. Goodman Z.D. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases / Z.D. Goodman // J. Hepatol. — 2007. — № 47. — P. 598-607.
19. Serum fibrosis markers predict future clinical decompensation in primary billiary cirrhosis better than liver biopsy, bilirubin or Mayo risk score / M. Mayo, J. Parks, B. Huet [et al.] // Hepatology. — 2006. — № 44. — P. 630A.
20. Ghany M. Assessment of liver fibrosis: palpate, poke or pulse? / M. Ghany, E. Doo // Hepatology. — 2005. — Vol. 42, № 4. — P. 759-761.
21. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C / L. Castera, J. Vergniol, J. Foucher [et al.] // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 128. — P. 343-350.
22. Kelleher T.B. Noninvasive assessment of liver fibrosis / T.B. Kelleher, N. Afdhal // Clinics in Liver Disease. — 2005. — Vol. 9, № 4. — P. 667-683.
23. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement: a prospective multicentre study in patients with chronic hepatitis C / M. Ziolk, A. Handra-Luca, A. Kettaneh [et al.] // Hepatology. — 2005. — Vol. 41, № 1. — P. 48-54.

24. *FibroScan and FibroTest to assess liver fibrosis in HCV with normal aminotransferases* / L. Castera, J. Foucher, J. Bertet [et al.] // *Hepatology*. — 2006. — № 43. — P. 373-374.
25. *Rockey D.C., Bissell D.M. Noninvasive measures of liver fibrosis* / D.C. Rockey, D.M. Bissell // *Hepatology*. — 2006. — № 43. — P. 113-120.
26. *Intermethod calibration of alanine aminotransferase (ALT) and gammaglutamyltransferase (GGT) results: application to FibroTest and ActiTest scores* / G. Ferard, A. Piton, D. Messous [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2006. — Vol. 44. — P. 400-406.
27. *Castera L., Vergniol J., Foucher J. et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C* // *Gastroenterology*. — 2005. — 128. — 343-350.
28. *Павлов Ч.С. Современные возможности эластометрии, Фибро- и АктиТеста в диагностике фиброза печени* / Ч.С. Павлов, Д.В. Глушенко, В.Т. Ивашкин // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2008. — Т. XVIII, № 4. — С. 43-52.
29. *FibroScan and FibroTest to assess liver fibrosis in HCV with normal aminotransferases* / L. Castera, J. Foucher, J. Bertet [et al.] // *Hepatology*. — 2006. — № 43. — P. 373-374.
30. *Динамика показателей фиброза у больных циррозом печени при лечении с применением препарата урсосана* / В.Б. Ягмур, С.С. Ягмур, В.Е. Кудрявцева [и др.] // *Ліки України*. — 2012. — № 7 [163]. — С. 52-54.
31. *Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC* / C. Corpechot, A. El Naggar, A. Poujol-Robert [et al.] // *Hepatology*. — 2006. — № 43. — P. 1118-1124.
32. *Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)* / M. Yoneda, K. Fujita, M. Inamori [et al.] // *Gut*. — 2007. — № 56. — P. 1330-1331.
33. *Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study* / J. Foucher, E. Chanteloup, J. Vergniol [et al.] // *Gut*. — 2006. — № 55. — P. 403-408.
34. *Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases* / C. Colletta, C. Smirne, C. Fabris [et al.] // *Hepatology*. — 2005. — № 42. — P. 838-845.
35. *Liver stiffness measurement versus clinicians' prediction or both for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C* / P. Nahon, G. Thabut, M. Ziol [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — № 101. — P. 2744-2751.
36. *Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations* / J. Foucher, L. Castera, P.H. Bernard [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — № 18. — P. 411-412.
37. *Usefulness of elastometry in evaluating the extents of liver fibrosis in hemophiliacs coin-fected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus* / N. Masaki, M. Imamura, Y. Kikuchi [et al.] // *Hepatol. Res.* — 2006. — № 35. — P. 135-139.
38. *Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases* / N. Ganne-Carrie, M. Ziol, V. de Ledinghen [et al.] // *Hepatology*. — 2006. — № 44. — P. 1511-1517.
39. *Real-time elasto-graphy for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis* / M. Friedrich-Rust, M.F. Ong, E. Herrmann [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2007. — № 188. — P. 758-764.
40. *Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients* / A. Kettaneh, P. Marcellin, C. Douvin [et al.] // *J. Hepatol.* — 2007. — № 46. — P. 628-634.

Получено 30.04.13 □

Діденко В.І.

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпропетровськ

Didenko V.I.

State Institution «Institute of Gastroenterology of National Academy
of Medical Sciences of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

СУЧАСНІ МЕТОДИ ВИЗНАЧЕННЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ

Резюме. Фіброз печінки є ключовою ланкою у розвитку патологічного процесу в тканині печінки, і ступінь фіброзу є досить чутливим неспецифічним маркером патологічних змін у печінці під впливом різних етіологічних факторів. Розрізняють інвазивні, малоінвазивні та неінвазивні методи визначення фіброзу печінки. До інвазивних методів належить пункційна трепанобіопсія — золотий стандарт. До малоінвазивних методів — прямі й непрямі маркери фіброзу. До неінвазивних методів — еластографія і еластометрія. У сучасній гепатології використовуються всі названі методи.

Ключові слова: фіброз печінки, трепанобіопсія, маркери фіброзу, еластометрія, еластографія.

MODERN METHODS FOR DETECTING LIVER FIBROSIS

Summary. A liver fibrosis is the basic element in the development of pathological processes in the liver tissue, and fibrosis degree is a specific sensitive enough marker in case of pathological changes in the liver under the influence of different etiologic factors. There are invasive, minimally invasive and non-invasive methods for detecting liver fibrosis. Invasive methods includes needle biopsy as a gold standard. Direct and indirect fibrosis markers belong to minimally invasive techniques. Non-invasive methods include elastography and elastometry. Modern hepatology used all of these methods.

Key words: liver fibrosis, trepanbiopsy, fibrosis markers, elastometry, elastography.