

Раевнева Т.Г., Нагорнов И.В.

1-я кафедра внутренних болезней, кафедра военно-полевой терапии БГМУ.

ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗА/ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ С ПОМОЩЬЮ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРОБЫ С КСАНТИНОЛОМ НИКОТИНАТОМ

Цель исследования: оценить информативность ультразвукового исследования дополненного пробой с ксантинолом никотинатом (КсН) для оценки стадии хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 48 пациентов с ХДЗП (с отсутствием фиброза – 15 пациентов; с фиброзом 1 стадии – 8 человек; 2 стадии – 5; фиброзом 3 стадии – 5 пациентов и 15 человек с циррозом печени). Диагноз хронического диффузного заболевания печени был выставлен на основании клинико-биохимических данных и верифицирован морфологически у пациентов с доцирротической стадией (n=33, Knodell et al.). Группу сравнения составили 22 добровольца без клинико-биохимических и анамнестических данных, указывающих на заболевание печени.

Результаты

Известно, что основным патогенетическим механизмом при ХДЗП является фиброгенез. Коллагеновые волокна, накапливаясь в перисинусоидальном пространстве, ухудшают условия гемодинамики. КсН в здоровой печени снижает печеночное сосудистое сопротивление и увеличивает объемный кровоток в воротной вене. Таким образом, чем больше стадия фиброза, тем меньше будет снижаться сосудистое сопротивление в ткани печени при введении КсН.

Предложенный метод состоит в введении 15% КсН внутримышечно из расчета 5 мг/кг веса (не более 4 мл 15% раствора) с измерением диаметра воротной вены и частоты сердечных сокращений до введения препарата и через 5 минут после инъекции.

В проведенном нами исследовании наблюдались 3 типа реакции на введение ксантинола никотината:

1-ый тип – уменьшение диаметра воротной вены.

2-ой тип – диаметр воротной вены не уменьшается.

3-ий тип – диаметр воротной вены не уменьшается, частота сердечных сокращений увеличивается на 15% и более.

1-й тип реакции наблюдался у пациентов группы сравнения достоверно чаще, чем в исследуемых группах (96% – 21 из 22 (95% ДИ 77-99%) против 20% – 10 из 48 (95% ДИ 10-35%) соответственно, точный критерий Фишера $p < 0,01$). Реакции 2 и 3 типа наблюдались достоверно чаще у пациентов с ХДЗП, чем в группе сравнения (у 79% 38 из 48 (95% ДИ 65-89%) против 5% 1 из 22 (95% ДИ 0-23) соответственно, точный критерий Фишера $p < 0,01$).

В группе пациентов с ХДЗП и отсутствием фиброза у 47% пациентов мы наблюдали 1-ый тип реакции (7 из 15; 95%ДИ 21-74%) и у 53% 2-ой тип реакции (8 из 15; 95%ДИ 26-79%, точный критерий Фишера $p < 0,01$).

В группе пациентов с фиброзом 1-2 стадии достоверно чаще наблюдали 2-ой тип реакции, чем 1-ый (77% – 10 из 13; (95%ДИ 46-95%) против 15% – 2 из 13; (95% ДИ 92-45%), точный критерий Фишера $p < 0,01$). 2-ой тип реакции среди прочих пациентов (группа сравнения, отсутствие фиброза и фиброз 3-4 стадии) констатирован у 16% – 9 из 57. Признак (отсутствие уменьшения диаметра воротной вены на введение КсН) информативен для констатации «мягкого фиброза» (1-2 стадия по Knodell et al.) с чувствительностью 77% и специфичностью 84%.

3-ий тип реакции мы наблюдали достоверно чаще у пациентов с фиброзом 3 стадии и циррозом, чем у прочих пациентов (90% –18 из 20 (95% ДИ 68-98%) против 2% –1 из 50 соответственно, точный критерий Фишера $p < 0,01$). Признак (отсутствие уменьшения диаметра воротной вены на введение КсН в сочетании с увеличением частоты сердечных сокращений на 15 и более %) информативен для констатации фиброза 3 стадии и цирроза печени с чувствительностью 90% и специфичностью 98%.

Информативность всех типов реакции представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Операционные характеристики пробы с КсН.

Характеристика	1-2 тип для ХДЗП % (95% ДИ)	2 тип для фиб- роза 1-2 % (95% ДИ)	3 тип для фиб- роза 3-4 % (95% ДИ)
Диагностическая чувствительность	79 (65-89)	77 (46-95)	90 (68-98)
Диагностическая специфичность	95 (78-100)	84 (72-92)	98 (89-99)
Диагностическая эффективность	84 (74-92)	82 (71-90)	96 (88-99)

Возможность использования теста для постановки диагноза определяется показателем отношение правдоподобия положительного результата (ОППР) и отношением правдоподобия отрицательного результата (ОПОР). В диапазоне значений ОППР >2 и $5 \leq$; ОПОР $>0,2$ и $\leq 0,5$ тест считается полезным; в диапазоне ОППР >5 и ОПОР $< 0,2$ – наиболее полезным. ОППР = чувствительность/100-специфичность. ОПОР=100-чувствительность/ специфичность. В нашем исследовании для диагностики фиброза 1-2 стадии ОППР = 4,8; ОПОР =0,27. Для диагностики фиброза 3-4 стадии ОППР =45; ОПОР=0,1.

Таким образом, признак отсутствие уменьшения диаметра воротной вены после введения ксантинола никотината полезен в диагностике фиброза 1-2 степени; а признак отсутствие уменьшения диаметра воротной вены в сочетании с увеличением частоты сердечных сокращений наиболее полезен в диагностике фиброза 3-4 стадии.

Предложенный метод обладает рядом существенных преимуществ по сравнению с другими. В первую очередь это неинвазивность. Выгодно отличает меньшая стоимость исследования по сравнению с морфологическим исследованием и другими визуализационными методами. Так, приблизительная стоимость пункционной биопсии печени, не включая оплату труда медперсонала, выполнения предоперационной подготовки и стоимости койко-дня, около 100 \$ США. Морфологическое исследование биоптата около 60 тысяч BYR. Сроки исполнения пункционной биопсии минимум 6 дней. Риск жизнеугрожающих осложнений до 0,5%. Стоимость оценки жесткости ткани печени с помощью транзитной ультразвуковой эластографии составляет от 1500 тысяч RUR. Приблизительная стоимость предложенного метода около 30 тысяч BYR (в зависимости от класса ультразвукового аппарата). Срок получения результата –30 мин. Риск жизнеугрожающих осложнений отсутствует. К достоинствам предложенного метода можно отнести его доступность: не требуется дополнительных затрат на оборудование, медикаменты, подготовку персонала.

Заключение

Установлены неинвазивные признаки, позволяющие констатировать фиброз/цирроз печени при хронических диффузных заболеваниях печени. Для фиброза 1-2 стадии информативно отсутствие уменьшения диаметра воротной вены после введения ксантинола никотината. Чувствительность признака 77%, специфичность 84%. Для фиброза 3 стадии/цирроза информативно отсутствие уменьшения диаметра воротной вены в сочетании с увеличением частоты сердечных сокращений на 15 и более %. Чувствительность признака 90%, специ-

фичность 98%.

Метод рекомендован МЗ РБ к использованию в терапевтических отделениях стационаров, а также в поликлиниках любого уровня.

Литература:

1. Способ диагностики фиброза печени при хронических гепатитах. А 61В 8/06 ВУ 8382 С1 2006. Раевна Т.Г., Астапов А.А., Ларионова Л.Г., Самаль Т.Н. Патентообладатель – БГМУ.
2. Инструкция по применению «Алгоритм диагностики фиброза/цирроза печени с помощью ультразвукового доплеровского исследования и пробы с ксантинолом никотинатом» №014-0311 . (Утверждена МЗ РБ 19.05.2010г).