

Т. Г. РАЕВНЕВА

ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ СТАДИИ ФИБРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Белорусский государственный медицинский университет

Длительно существующее повреждение печени приводит к развитию прогрессирующего фиброза, клинические проявления которого становятся очевидными, как правило, на последней стадии заболевания. Кроме морфологического исследования биоптата печени, имеющего ряд ограничений, существуют неинвазивные способы оценки стадии фиброза печени. Рассмотрена информативность, ограничения, стоимость визуализационных методов на основе ультразвука и магнитного резонанса для диагностики стадии фиброза печени.

Ключевые слова: печень, фиброз, стадия, неинвазивная диагностика.

Длительно существующее повреждение клеток печени может стать причиной формирования фиброза и цирроза печени (ЦП). Клинические проявления прогрессирующего фиброза отмечаются только на последней стадии заболевания (портальная гипертензия, печеночно-клеточная недостаточность и гепатоцеллюлярная карцинома). По определению Всемирной организации здравоохранения, фиброз — это чрезмерное образование коллагена. В настоящее время известны основные молекулярные механизмы продукции избытка коллагена. В связи с этим современные исследователи рассматривают фиброз как часть динамического процесса ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса при хроническом повреждении печени [1—4]. Оценка выраженности фиброза печени представляет важную задачу для определения тактики ведения конкретного пациента.

Морфологическая верификация диагноза при хронических диффузных заболеваниях печени (ХДЗП) является золотым стандартом для определения стадии фиброза. Биопсию печени можно выполнять слепым чрескожным методом под контролем ультразвука, а также при лапароскопии. Оптимальный результат получают при пункционной биопсии под контролем лапароскопии. Подобное исследование является инвазивным и имеет ряд объективных и субъективных ограничений [5, 6].

В последнее время активно разрабатываются методы неинвазивной констатации стадии фиброза. В клинической практике применяют тесты для серологической диагностики стадии заболевания на основании определения прямых (фрагменты внеклеточного матрикса) и непрямых (молекулы, высвобождаемые в кровь при воспалении) биомаркеров фиброза и их комбинаций [7, 8].

Наибольший интерес у клиницистов и быстрое внедрение в практику получили визуализационные методы.

Цель настоящей статьи — сопоставить информативность, достоинства и недостатки методов визуализации в диагностике стадий ХДЗП.

Визуализационные методы разработаны на основе двух технологий: магнитно-резонансной и ультразвуковой [9—11].

Ультразвуковое исследование

Важная роль в диагностике и мониторинге пациентов с ХДЗП принадлежит двумерному ультразвуковому исследованию. Однако, несмотря на разнообразие выявляемых отклонений от нормы при ультразвуковом исследовании, ни один из отдельно взятых признаков не является патогномичным для определения стадии, активности патологического процесса или его этиологии [12—14]. Исключением признано наличие в паренхиме печени и/или селезенки гипозоногенных очагов диаметром 6—10 мм на стадии хронического гепатита и 8—14 мм — на стадии ЦП. Этот признак высоко информативен для диагностики болезни Вильсона [15]. Феномен «гипозоногенных очагов» может быть инструментом мониторинга пациентов с болезнью Вильсона: при успешном лечении наблюдается их регресс, при прогрессировании депонирования меди — их увеличение.

Фиброгенез при ХДЗП приводит к постепенному повышению давления в портальной системе (менее 5 мм рт. ст.) до уровня портальной гипертензии (более 10 мм рт. ст.). Поэтому эффективным инструментом констатации стадии ХДЗП является доплеровское исследование сосудов портальной системы, которое позволяет обнаружить косвенные признаки повышения давления в портальной системе и неинвазивно констатировать синдром портальной гипертензии (СПГ).

Для обнаружения фиброза на большом клиническом материале при сопоставлении морфологических и доплерографических данных были получены информативные признаки заболевания. При хроническом вирусном гепатите (ХВГ) чувствительным (72%) и специфичным (61%) признаками фиброза I—III стадии является расширение воротной и/или селезеночной вены в сочетании с отклонением максимальной скорости потока крови в них. Положительная предсказывающая ценность (ППЦ) этого признака составляет 72%, отрицательная предсказывающая ценность (ОПЦ) — 68% [16].

Для увеличения информативности ультразвукового доплеровского исследования разработана проба с ксантинолом никотинатом. Отсутствие уменьшения диаметра воротной вены после проведения данной пробы соответствует фиброзу I—III стадии при ХВГ с чувствительностью и специфичностью 68% и 93% соответственно. ППЦ этого признака составляет 85%, ОПЦ — 85% [17]. Проба имеет свои достоинства и недостатки. Достоинствами разработанной методики являются ее высокая специфичность и невысокая стоимость. Однако ее применение, как показывает практика, ограничено только хроническими вирусными гепатитами В и С (ХГВ и ХГС). Наличие сопутствующего стеатоза дает ложноположительные результаты при ХГС, что объясняется наличием элементов постсинусоидального гемодинамического блока при стеатозе. Ложноположительные результаты получены при умеренной и высокой активности ХГС и ХГВ. Показанием для выполнения доплерографической пробы с ксантинолом никотинатом является ХГС и ХГВ, противопоказанием — наличие признаков СПГ любого происхождения. Не показана проба при микст-этиологии хронического гепатита, его высокой и умеренной активности.

Начиная с этапа формирования, ЦП сопровождается СПГ, клинические проявления которого обнаруживаются значительно позже. Так, ранними критериями ЦП

различной этиологии являются признаки СПГ, выявляемые методом ультразвуковой доплерографии с чувствительностью 89% и специфичностью 97%: отсутствие реакции на фазы дыхания верхней брыжеечной вены в сочетании с увеличением селезенки и исключением подпеченочного гемодинамического блока [16]. Такое сочетание признаков обнаруживается у пациентов с ХДЗП в разных возрастных группах, начиная с III стадии фиброза. Некоторое время (1,5—2 года) этот синдром регистрируют в интермиттирующем варианте, затем он приобретает стойкий характер. Если верхнебрыжеечная вена при дыхании уменьшается в диаметре на 50% и более, СПГ с большой долей вероятности может быть исключен [13].

Достоинства технологии состоят в неинвазивности, невысокой стоимости ультразвукового исследования в двумерном и доплеровском режиме, наличии оборудования в любом учреждении здравоохранения городского уровня, высокой информативности для диагностики ЦП и тяжелого фиброза. Ограничения связаны с отсутствием мультицентровых исследований.

Ch.-H. Liu и соавт. сопоставили результаты доплеровского исследования бассейна воротной вены с морфологическими данными в стадии ХГС. Была определена ППЦ (98%) и ОПЦ (76%) пульсационного индекса селезеночной артерии в диапазоне от 0,85 до 1,10 для констатации умеренного фиброза [9]. Такая информативность позволяет у 54% пациентов с ХГС и умеренным фиброзом отказаться от биопсии. Тот же показатель в диапазоне от 1,20 до 1,40 продемонстрировал ППЦ (90%) и ОПЦ (97%) для констатации ЦП, а также у 76% пациентов с ЦП позволил отказаться от биопсии.

В настоящее время для определения стадии ХДЗП используют метод непрямой эластографии печени с помощью аппарата «FibroScan» (EchoSens, Франция), основанный на измерении скорости распространения механических колебаний, создаваемых аппаратом, на ткань печени. Отмечено, что непрямая эластография печени эффективна в предсказании цирроза и тяжелого фиброза [18]. Чувствительность и специфичность для жесткости 12,9 кПа составляет 70% и 90% соответственно в предсказании ЦП; для жесткости 5,2 кПа — 34% и 76% соответственно в предсказании тяжелого фиброза [19].

Ограничения ультразвуковой эластографии заключаются в том, что сигнал проходит через ткань толщиной от 25 до 65 мм, следовательно, данный метод непригоден для пациентов с ожирением и асцитом. Метод не позволяет различить фиброз и стеатоз печени, а также начальные стадии хронического гепатита [18]. В то же время привлекает стоимость данного исследования, его неинвазивность, быстрота выполнения процедуры, результаты. Так, продолжительность исследования составляет 3—5 мин, а стоимость обследования с помощью аппарата «FibroScan» в России — от 4 до 6 тыс. рублей.

Магнитно-резонансная эластография

В 1995 г. R. Ehman и A. Samani из Миннесоты получили золотую медаль общества магнитного резонанса (МР) в медицине за разработку темы эластографии в диагностике заболеваний печени. Технология исследования включает 3 этапа: индукция механической волны, направленной в ткани; регистрация отраженной волны; обработка полученной информации и форми-

рование карт эластичности [20]. Разработанная технология уникальна в своей точности и почти полном отсутствии ограничений. В опубликованных отчетах эластография печени выполнялась с помощью оборудования «Signa»; «General Electric Medical System». Специфичность и чувствительность жесткости ткани печени 2,93 кПа для обнаружения фиброза I стадии составила 99% и 98% соответственно; 4,89 кПа для фиброза II—III стадии — 86% и 85% соответственно; 10,79 кПа для обнаружения ЦП — 96% и 78% соответственно. Избыточная масса тела, стеатоз печени, асцит не являются ограничением для выполнения исследования [21, 22]. Стоимость данного исследования невысокая. Для сравнения, стоимость биопсии печени и последующего морфологического исследования биоптата печени в США составляет 1255 долларов США (без учета лечения осложнений биопсии при их развитии). Стоимость же МР эластографии соответствует таковой при традиционном абдоминальном МР-исследовании и составляет 628 долларов США [23, 24].

С помощью МР эластографии можно получить необходимую информацию для ведения сложных пациентов, оценить ответ опухоли на терапию, определить стадию фиброза печени, а также провести отбор пациентов для биопсии, учитывая чрезвычайно высокую ОПЦ метода для диагностики ЦП [22—24].

Имеются сообщения о разработке технологий на основе МР, позволяющих исследовать перфузию тканей, в том числе и печени, что расширит возможности этого метода [25, 26].

Таким образом, на современном этапе развития визуализационных технологий представлены методы скринингового уровня на платформе ультразвука (доплеровский анализ и эластография), имеющие ограничения, но невысокую стоимость, хорошую воспроизводимость, и уточняющий метод на основе МР для диагностики стадии ХДЗП.

В Республике Беларусь имеется возможность диагностики фиброза и ЦП с помощью ультразвуковой доплерографической методики — путем оценки пульсационного индекса селезеночной артерии и проведения пробы с ксантинолом никотинатом. Вероятно, в скором времени врачи и их пациенты с ХДЗП смогут пользоваться результатами эластографии печени (ультразвуковая и МР). Применение современных технологий медицинской визуализации существенно уменьшит потребность в инвазивном морфологическом исследовании биоптата печени и позволит своевременно корректировать тактику ведения пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Friedman S. L. // *N. Engl. J. Med.*— 1993.— Vol. 328.— P. 1828—1836.
2. Friedman S. L. // *Alimen. Pharmacol. Therap.*— 2008.— Vol. 28, № 10.— P. 1175—1187.
3. Murphy F. R., Issa R., Zhou X., et al. // *J. Biol. Chem.*— 2002.— Vol. 277.— P. 1069—1076.
4. Moreira R. K. // *Arch. Pathol. Lab. Med.*— 2007.— Vol. 131.— P. 1728—1734.
5. Regev A., Berho M., Jeffers L. J., et al. // *Am. J. Gastroenterol.*— 2002.— Vol. 97, № 10.— P. 2614—2618.
6. Rouselle M. S., Michalak S., Dupre F., et al. // *Hepatology.*— 2005.— Vol. 41, № 2.— P. 257—264.
7. Lackner C., Struber G., Liegl B., et al. // *Ibid.*— P. 1376—1382.
8. Cales P., Oberti P., Michalak S., et al. // *Hepatology.*— 2005.— Vol. 42.— P. 1373—1381.

9. Liu Ch.-H., Hsu S.-J., Lin J.-W., et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*—2007.— Vol. 5, № 10.— P. 1199—1206.
10. Talwalkar J. A., Kurtz D. M., Schoenleber S. J., et al. // *Клинич. гастроэнтерология и гепатология. Русское издание.*— 2008.— Т. 1, № 2.— С. 76—83.
11. Yin M., Jayant A., Talwalkar J. A., et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2007.— Vol. 5, № 10.— P. 1207—1213.
12. Биссет Р., Хан А. Дифференциальный диагноз при абдоминальном ультразвуковом исследовании / Под ред. С. И. Пиманова.— Минск, 1997.
13. Seitz K., Wermke W., Haag K. *Sonography in Portal Hypertension and TIPS.*— Dresden, 1998.
14. Бацков С. С. Ультразвуковой метод исследования в гастроэнтерологии.— СПб., 1995.
15. Дворяковский Г. М., Багаева М. Э, Дворяковский И. В. и др. // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.*— 2003.— № 1.— С. 90—97.
16. Раевнева Т. Г. Допплерографические, клинико-биохимические и морфологические особенности хронических вирусных гепатитов и циррозов печени у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Минск, 2003.
17. Раевнева Т. Г., Астапов А. А., Ларионова Л. Г., Самаль Т. Н. «Способ диагностики фиброза печени при хронических вирусных гепатитах». Патент № 8382 от 05.12.2006.
18. Degos F., Perez P., Roche V., et al. // *J. Hepatology.*— 2010.— Vol. 53.— P. 1013—1021.
19. Stebbing J., Farouk L., Panos G., et al. // *J. Clin. Gastroenterol.*— 2010.— Vol. 44, № 3.— P. 214—219.
20. Ehman E. C., Rossman P. J., Kruse S. A., et al. // *Phys. Med. Biol.*— 2008.— Vol. 53, № 4.— P. 925—935.
21. Yin M., Jayant A., Talwalkar J. A., et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2007.— Vol. 5, № 10.— P. 1207—1213.
22. Talwalkar J. A., Yin M., Fidler J. L., et al. // *Hepatology.*— 2008.— Vol. 47, № 1.— P. 332—342.
23. Mariappan Y. K., Glaser K. J., Ehman R. L. // *Clin. J. Anat.*— 2010.— Vol. 23, № 5.— P. 497—511.
24. Myers R. P., Fong A., Shaheen A. M. // *Liver Int.*— 2008.— Vol. 28, № 5.— P. 705—712.
25. Carlson J. J., Kowdley K. Y., Sullivan S. D., et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2009.— Vol. 24, № 5.— P. 786—791.
26. Patel J., Sigmund E. E., Rusinek H., et al. // *J. Magnet. Res. Imag.*— 2010.— Vol. 31, № 3.— P. 589—600.

Поступила 14.02.11.

VISUALIZATION METHODS IN DIAGNOSIS OF FIBROSIS STAGE OF CHRONIC DIFFUSE DISEASES OF LIVER

T. G. Rayevneva

Long-time impairment of liver leads to development of progressive fibrosis its clinical manifestations usually becoming evident at the disease final stage. For assessing the fibrosis stage non-invasive methods are used in addition to the liver sampling morphological study. The information value, limitations, cost of visualization methods based on sonographic and magnet resonance and applied for diagnosis of the liver fibrosis stage are discussed.

Key words: liver, fibrosis, stage, non-invasive diagnosis.

Адрес для корреспонденции:

Раевнева Татьяна Гертрудовна.
Белорусский государственный медицинский университет.
220096, г. Минск, ул. Уборевича, 73; сл. тел. (8-017) 340-42-43.

Медицинская литература России

- Авдеева Т. Г., Рябухин Ю. В., Парменова Л. П. **Детская гастроэнтерология: Руководство.**— М., 2011.
- Байсова В. И., Бижанова Д. А., Бреусенко В. Г. и др. **Гинекология: Учебник.**— М., 2011.
- Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Каплунова В. Ю. и др. **Гипертрофическая кардиомиопатия: Руководство.**— М., 2011.
- Введение в молекулярную диагностику. В 2 т.: Т. 2** / Под ред. М. А. Пальцева, Д. В. Залетаева.— М., 2011.
- Военно-врачебная экспертиза** / Отв. ред. Е. Родионова.— М., 2010.
- Вольф К. Ю. **Лучевая диагностика: Артерии и вены.**— М., 2011.
- Гринберг М. С. **Нейрохирургия.**— М., 2010.
- Гуща А. О., Арестов С. О. **Эндоскопическая спинальная хирургия: Руководство.**— М., 2010.
- Ерин В. К., Иванов В. В. **Гормоны и их эффекты: Справочник.**— СПб., 2011.
- Запруднов А. М., Григорьев К. И. **Общий уход за детьми: Учеб. пособие.**— М., 2011.
- Затейщиков Д. А., Зотова И. В., Данковцева Е. Н. и др. **Тромбозы и анти тромботическая терапия при аритмиях.**— М., 2011.
- Зенков Л. Р. **Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии): Руководство для врачей.**— М., 2010.
- Зоря В. И., Лазишвили Г. Д., Шпаковский Д. Е. **Деформирующий артроз коленного сустава.**— М., 2010.
- Интенсивная терапия: В 2 т.** / Под ред. Б. Р. Гельфанда, А. И. Салтанова.— М., 2011.
- Камышников В. С. **Онкомаркеры: Методы определения, референтные значения, интерпретация тестов.**— М., 2011.
- Кеннет Л. Дж. **Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту: Атлас-справочник.**— М., 2011.
- Киссин М. Я. **Клиническая эпилептология: Руководство.**— М., 2011.
- Крылов В. В. **Нейрореанимация: Практ. руководство.**— М., 2010.
- Кузник Б. И. **Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии: Монография.**— Чита, 2010.
- Левин О. С. **Алгоритмы диагностики и лечения деменции.**— М., 2011.
- Левчук И. П., Третьяков Н. В. **Медицина катастроф. Курс лекций: Учеб. пособие для мед. вузов.**— М., 2011.