

Нагорнов И. В., Раевнева Т. Г., Горохов С.С.,

Возможности неинвазивной констатации стадии фиброза у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени.

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

В этой статье изложены материалы исследования методики неинвазивной диагностики фиброза печени путем доплерографического исследования и пробы с ксантинолом никотинатом.

По данным ВОЗ от хронических заболеваний печени ежегодно гибнет около 1,4 млн. человек, включая 796 тыс. случаев смерти от цирроза и 616 тыс. – от рака печени.[1]. В РБ, как и во всем мире, растет заболеваемость циррозом печени. В 2009 году она составила 1577 новых случаев. Цирроз печени является терминальной стадией хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП). Основной причиной циррозов печени считают алкогольный и вирусные гепатиты, на их долю приходится до 85,4% [2]. По последним данным статистики в РБ 0,7-0,8% «здорового населения» имеет HBsAg, 0,6%-1,5% - aHCV [3]. У трети этих пациентов в течении 30 – 50 лет высокий риск развития цирроза печени.

Основная проблема хронических гепатитов в малосимптомности течения и отсутствии каких-либо специфических признаков заболевания. Больные нередко обращают внимание на болезнь при развитии цирроза печени. Долгое время единственным методом, которым можно оценить прогрессирование заболевания – это морфологическое исследование биоптата печени, которое имеет ряд недостатков ограничивающих его широкое применение: болезненность процедуры, возможность развития летальных осложнений, затратность, и т.д. В связи с увеличением распространенности ХДЗП появились возможности и необходимость разработки новых более простых (неинвазивных) методик констатации фиброзных изменений. На данный момент имеется ряд таких методик, которые можно разделить на лабораторные (FibroTest, FIBROSpect II), и инструментальные (магниторезонансная, ультразвуковая эластометрии, экспираторных проб с ¹³C-галактозой и ¹³C-аминопирином т.д.)[4]. В РБ данные методы практически не распространены в связи высокой стоимостью исследований.

В связи, с чем имеется необходимость в разработке доступного метода неинвазивного определения стадии ХДЗП.

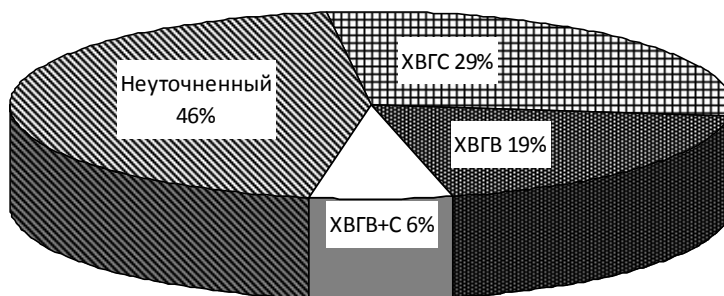
Целью нашего исследования является адаптация методики определения фиброза печени (ранее опробованную на детях) путем доплеровского исследования бассейна воротной вены и оценить ее информативность для выявления стадий ХДЗП.

Дизайн

Исследование выполнено на базе 432 Главного военного клинического медицинского центра в 2010г. Носило одномоментный, проспективный характер.

В исследование приняли участие 31 пациент с наличием клинико-биохимических, серологических признаков ХДЗП, подтвержденных морфологически. Группу сравнения составили 16 пациентов без клинико-биохимических признаков и анамнестических данных о заболевании печени. Средний возраст пациентов – 29 ± 9 лет. Пол – преимущественно мужской. По этиологической структуре пациенты распределены следующим образом:

Рис.1 Этиология ХДЗП (n=31)



Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) - 9 человек, хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) – 6 человек, хронический микст гепатит В+С (ХВГС+В) – 2 человека, хронический неуточненный гепатит – 11 человек (Рис 1).

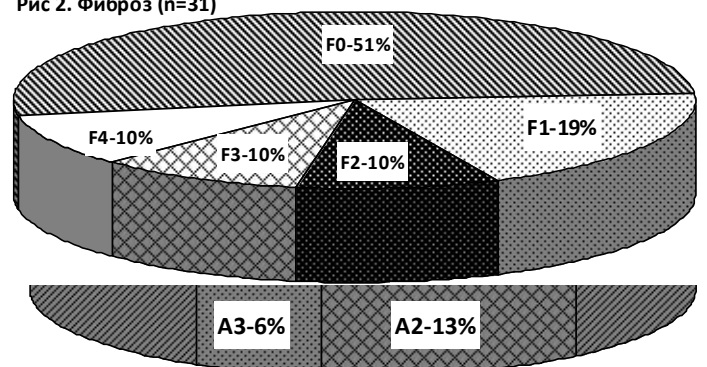
Материалы и методы исследования:

1. Ультразвуковое доплеровское исследование производилось на аппарате Panther 2002 (B&K Medical) конвексным датчиком 3,5 МГц. Измерения проводились в двумерном серошкальном изображении, потоковые показатели в В режиме с оценкой результатов по Классификационной шкале нарушений гемодинамики бассейна воротной вены 2003г.
2. Пункционная биопсия печени производилась системой Tru-cut (Bard Magnum) иглами 16G x 20 см. Забор проводился из двух соседних участков печени, длина печеночных столбиков от 1 до 2 см. Оценка биоптатов производилась по методу Knodell с модификацией V. Desmet et al. [5].
3. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение.

При морфологическом исследовании отсутствие фиброза констатировано у 17 человек. У 5

Рис 2. Фиброз (n=31)



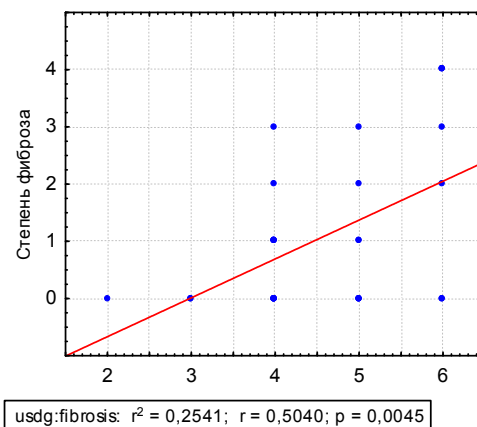
человек выявлен фиброз 1 степени. У 3 пациентов - 2 степени. 3 стадия заболевания выявлена 3 пациентов. Цирроз у 3 пациентов. (Рис 2). При исследовании степени морфологической активности большинство пациентов (25 человека) представлено 1 степенью активности. 2 степень выявлена у 4 человек. 3 – у 2 человек, 4 степени не выявлено. (Рис 3)

Для оценки степени нарушения гемодинамики апробована классификационная шкала [6].

1. Отсутствие анатомических и гемодинамических изменений
2. Один изолированный симптом (нарушение скорости потока в одной из вен или расширение одной из вен).
3. Нарушение двух и более симптомов виде нарушений скорости кровотока в венах.
4. Сочетание нарушений скорости потока и увеличения диаметра одной из вен.
5. Увеличение диаметра 2 и более вен.

При коррелятивном анализе выявлена достоверная умеренной силы зависимость между выраженностью нарушений гемодинамики и стадией фиброза (рис 4).

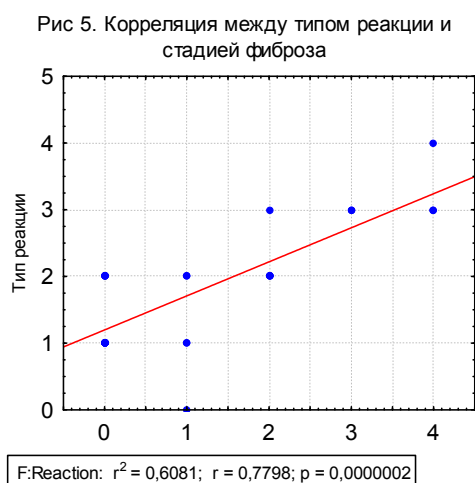
Рис 4. Корреляция между степенью фиброза и степенью нарушения гемодинамики



Для увеличения информативности метода у всех пациентов выполнена проба с ксантинолом никотинатом (КсН). Для этого пациентам натошак проводился подсчет ЧСС, измерения диаметра и максимальной скорости крови в воротной вене. После чего внутримышечно вводилась 15% КсН в дозе 5 мг/кг массы тела. Пациентов просили сообщить о возникновении чувства жара, легком покалывании в области лица, верхней части туловища, эпигастральной области. После наступления специфического действия (3 - 5 мин.), о котором пациенты сообщали, проводились повторные измерения тех же показателей.

Эффект КсН на сердечно-сосудистую систему основано на действии его двух компонентов: производного метилксантина - теофиллина, и присоединенной к нему никотиновой кислоты. Теофиллин - оказывает блокирующее действие на постсинаптические α_1 -аденозиновые рецепторы, расположенные на мембранах гладкомышечных клеток сосудов, сердца, бронхов. Блокирует фосфодиэстеразу, вызывает накопление цАМФ, тем самым усиливает сокращения сердца, снижает периферическое сопротивление, способствует увеличению минутного объема крови. Никотиновая кислота – оказывает вазодилатирующее

действие на уровне мелких сосудов, улучшает микроциркуляцию, оказывает слабое антикоагулянтное действие. Эти эффекты снижают печеночное сосудистое сопротивление и увеличивают объемный кровоток в воротной вене. У лиц с хроническими диффузными заболеваниями печени с течением времени происходит накопление фиброзной ткани. Коллагеновые волокна начинают откладываться в перисинусоидальном пространстве ухудшая кровоток и снижая реакцию микроциркуляторного русла на КсН. Таким образом, чем больше выраженность фиброза, тем меньше будет снижаться сосудистое сопротивление в ткани печени при введении КсН. КсН безопасный препарат, который используется уже около 30 лет в терапевтической и хирургической практике. В процессе исследования ни у одного из наших пациентов не было аллергических, либо тяжело переносимых реакций. Наблюдались следующие побочные явления на ксантинол покраснение и чувство жжения лица у 87%. Неприятные ощущения в эпигастрии у 21%. У всех пациентов явления бесследно исчезли в течении 15 минут. Что соответствует описанию препарата. [7,8]



Установлено несколько вариантов реакции портальной системы на введение КсН:

1. Увеличение скорости потока в воротной вене с уменьшением диаметра воротной вены
2. Уменьшение скорости потока с уменьшением диаметра воротной вены
3. Диаметр воротной вены не уменьшается
4. Диаметр воротной вены не уменьшается, ЧСС увеличивается на 10%.

1-й вариант реакции отнесен к нормальной реакции и наблюдался в группе сравнения у 87% пациентов. Остальные варианты отнесены к патологическим. В исследуемой группе патологические варианты реакции отмечен у 20 из 31 (65%) пациентов. Что можно использовать для констатации факта ХДЗП чувствительность = 0,65 и специфичность = 0,87.

Определена сильно выраженная высоковероятная зависимость между стадией ХДЗП, определенной морфологически, и вариантом патологической реакции (рис 5).

Отсутствие уменьшения диаметра воротной вены (реакция 3 и 4) наблюдались у 35% (6 из 17) пациентов с ХДЗП без фиброза и у 85% (12 из 14) пациентов с ХДЗП с фиброзом 1-4 стадии. Чувствительность и специфичность для констатации фиброзирования составила 0,85 и 0,67 соответственно (Рис 6).

Рис. 6 Частота встречаемости 3 и 4 признака в группах с и без фиброзных изменений.

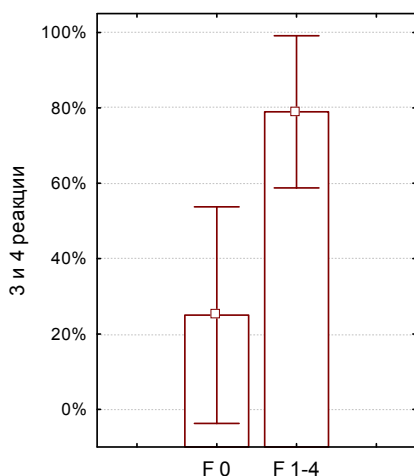


Рис. 8 Частота встречаемости 3 и 4 признака в группах с и без фиброзных изменений.

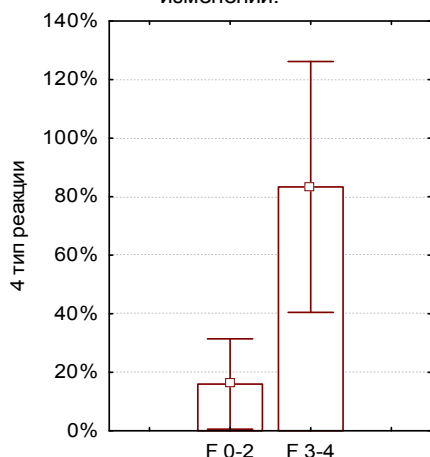
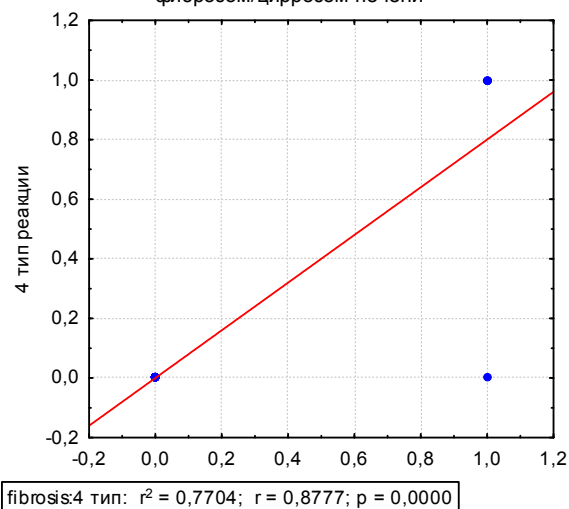


Рис 7. Корреляция между 4 типом реакции и тяжелым фиброзом/циррозом печени

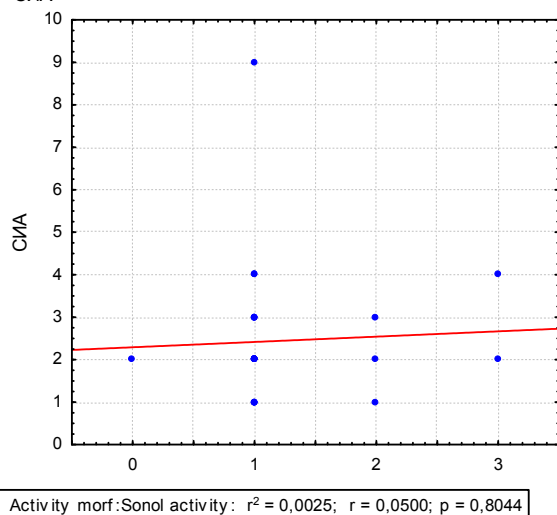


Также была установлена сильно выраженная зависимость между 4 типом реакции воротной вены на введение КсН и тяжелым фиброзом/циррозом. (Рис 7).

Увеличение ЧСС в сочетании с отсутствием уменьшения диаметра воротной вены наблюдалась у 83% (5 из 6 пациентов) с фиброзом 3 степени и циррозом, а так же у 16% (4 из 25 пациентов) без тяжелого фиброза/цирроза. (Рис 8). Показатели информативности 4 типа реакции портальной системы (отсутствие уменьшения диаметра воротной вены в сочетании с увеличением ЧСС) на введение

КсН для определения тяжелого фиброза/цирроза печени составили: чувствительность = 0,83 и специфичность = 0,84.

Рис 9. Корреляция между гистологической активностью и СИА



Нами также проведен анализ взаимосвязи гистологической активности и сонологическим индексом активности (СИА). СИА - доплерографический методом определения активности острого гепатита предложенный С.С. Бацковым в 1999г., который рассчитывается по формуле: СИА = диаметр воротной вены (в мм) * селезеночный индекс (в см²) * максимальная

линейная скорость в воротной вене (в см/сек) / суммарный диаметр печеночных вен первого порядка (в мм) *100). Показатель СИА для здоровой печени составил - 0,55 - 1,1. Для гепатита с первой степенью активности - 1,2 - 2, второй - 2,1 - 3,9, третьей и четвертой - 4,0 - 16,0. [9]. При коррелятивном анализе нами не было установлено достоверной статистической зависимости между СИА и степенью морфологической активности. (Рис 9).

Таким образом, изучив реакцию портальной системы на КсН в норме и при ХДЗП с различной выраженностью фиброза, можно использовать наиболее информативные показатели в клинической практике для определения стадии фиброзных изменений по следующему алгоритму:

1. В двумерном изображении оцениваются размеры долей печени, наличие или отсутствие лимфатических узлов в воротах печени, размеры селезенки, селезеночный индекс. При селезеночном индексе более 25 см² констатируется спленомегалия.

2. Далее измеряется диаметр воротной, верхней брыжеечной и селезеночной вен. Оценивается реакция вен на фазы дыхания верхней брыжеечной вены: в фазе неглубокого вдоха верхняя брыжеечная вена при нормальном давлении в портальной системе будет коллабировать на 50% и более. При отсутствии уменьшения диаметра верхней брыжеечной вены при дыхании в сочетании с увеличением селезенки у пациента с хроническим диффузным заболеванием печени констатируется повышение давления в портальной системе: ранний признак синдрома портальной гипертензии за счет фиброза 3 стадии по Knodell/цирроза. Чувствительность признака 0,89, специфичность 0,97. Рекомендуется повторное исследование через 3 месяца при условии полного отказа от алкоголя для определения: стойкий синдром портальной гипертензии (цирроз) или интермиттирующий (фиброз 3 или острый гепатит любой этиологии, в частности алкогольный).

Пациент с признаками стойкой портальной гипертензии исследуется на наличие портосистемных анастомозов. Хорошо визуализируются анастомозы в вену желчного пузыря, в пупочную вену в круглой связке печени, панкреатодуоденальные и спленоренальные анастомозы. Портосистемные анастомозы являются поздними признаками синдрома портальной гипертензии.

3. Далее изучается направление и скорость потока в воротной (ортоградное, ретроградное) и селезеночной вене. Нормальная скорость потока в воротной и селезеночной вене составляет 0,12-0,20 м/сек. Наличие отклонений скоростных показателей от нормы свидетельствует о наличии ХДЗП без фиброза с чувствительностью 0,62 и специфичностью 0,72. При сочетании нарушений скоростных параметров с расширением селезеночной и/или

воротной вен вероятно наличие фиброза 1-3 стадии при хроническом диффузном заболевании печени: чувствительность 0,72, специфичность 0,61.

4. Для увеличения информативность ультразвукового доплеровского исследования применяется проба с ксантинолом никотинатом.

Методика проведения пробы: Исходно измеряется диаметр воротной вены, скорость потока в воротной вене, частота сердечных сокращений. Затем вводится внутримышечно ксантинол никотинат 5 мг/кг веса. Через 3-7 минут (после появления прпроводятся повторные измерения: диаметр воротной вены, максимальная скорость потока в воротной вене, частота сердечных сокращений. При отсутствии уменьшения диаметра воротной вены по результатам повторных измерений констатируется наличие фиброза 1-3 стадии. Чувствительность пробы с ксантинолом никотинатом для констатации фиброза 1-3 степени оставляет 0,85 и 0,65 соответственно. При увеличении частоты сердечных сокращений на 15% и более в сочетании с отсутствием уменьшения диаметра воротной вены констатируется тяжелый фиброз (3 стадии/цирроз). Чувствительность и специфичность пробы с ксантинолом никотинатом для констатации фиброза 3 стадии/цирроза составляет 0,80 и 0,84 соответственно. Относительным противопоказанием для проведения пробы является синдром портальной гипертензии. (нужен алгоритм или нет?)

В данном методе используется, имеющееся практически в любом лечебном учреждении ультразвуковое оборудование и инъекционная форма ксантинола никотината. По стоимости метод сопоставим с рутинным ультразвуковым исследованием, гораздо дешевле других, широко известных неинвазивных методик, и гораздо безопаснее пункционной биопсии печени. Что позволяет его внедрить и использовать без особых затрат. Предложенный алгоритм диагностики фиброза печени и цирроза благодаря простоте и скорости выполнения может применяться не только в стационарах, но и в амбулаторной практике терапевта, гастроэнтеролога, инфекциониста. При использовании неинвазивная диагностика фиброза печени или цирроза можно будет выделить пациентов с неблагоприятным течением заболевания и повысить приверженность пациентов к этиотропной терапии и модификации факторов, ухудшающих прогноз заболевания. Что в свою очередь позволит уменьшить социально – экономические потери на ведение больных с циррозами печени.

Выводы:

- УЗДГ проба с КсН может использоваться как метод определения фиброзных изменений в печени в селективном скрининге у лиц с ХДЗП, как инструмент мониторинга в межбиопсийный интервал.

- Для определения фиброза печени (1 - 4 ст.) информативен признак: отсутствие уменьшения диаметра воротной вены. Чувствительность и специфичность признака составляет 0,85 и 0,67.
- Для определения тяжелого фиброза (3-4) характерен признак: отсутствие реакции диаметра воротной вены на КсН с увеличением ЧСС > 10%. Его чувствительность и специфичность составляют 0,83 и 0,84.

-
1. Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, et al. The effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003
 2. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996 - 2005 гг.): распространенность и исходы. А.И. Хазанов, С.В. Плюснин, А.П. Васильев, А.И. Павлов, С.Г. Пехташев, С.В. Скворцов. А.Н. Бобров, А.Д. Онуфриевич. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* -2007, -№2. Стр 19-28.
 3. Себут Н.С. [и др.] Эпидемиологическая характеристика парентеральных вирусных гепатитов в Республике Беларусь за 1996-2005 годы // *Медико-социальные аспекты ВИЧ-инфекции, парентеральных вирусных гепатитов и инфекций, передаваемых половым путем: -материалы науч.-практ. кон., -Минск. -2006. стр.44-51.*
 4. Нагорнов И.В. Диагностика развития фиброза печени и его при хронических гепатитах. *Военная медицина* 2009, №3, стр 103-110.
 5. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-1520.
 6. Раевна Т.Г.
 7. Справочник Видаль 2011.
 8. Митьков В.В. Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их сосудов. — М.: Издательский дом Видар-М, 2000. — 152 с., ил.
 9. Бацков С.С. Болезни печени в практике врача-терапевта амбулаторно-поликлинического звена. - СПб.: ООО: СЛП, 1999.- 121с.