

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ
ВНУТРЕННИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**Материалы
Республиканской научно-практической конференции,
посвященной 50-летию
1-й кафедры внутренних болезней**

**Гродно
ГрГМУ
2012**

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРОБЫ С КСАНТИНОЛОМ НИКОТИНАТОМ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА/ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ

Нагорнов И.В., Раевна Т.Г., Губкин С.В.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

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 чел.; 2 стадии – 5; фиброзом 3 стадии – 5 пациентов и 15 чел. – 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 во 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 мин. после инъекции.

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

1-й тип – уменьшение диаметра воротной вены.

2-й тип – диаметр воротной вены не уменьшается.

3-й 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 $p < 0,01$). Реакций 2 и 3 типов 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-й тип реакции (7 из 15; 95% ДИ 21-74%) и у 53% 2-й 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-й тип реакции, чем 1-й (77% – 10 из 13; (95% ДИ 46-95%) против 15% – 2 из 13; (95% ДИ 92-45%), точный критерий Фишера $p < 0,01$). 2-й 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-й 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 типы для ХДЗП % (95% ДИ)	2 тип для фиброза 1-2 % (95% ДИ)	3 тип для фиброза 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. $ОППР = \text{чувствительность} / 100 - \text{специфичность}$. $ОПОР = 100 - \text{чувствительность} / \text{специфичность}$. 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 стадий.

Предложенный метод обладает рядом существенных преимуществ по сравнению с другими. В первую очередь это неинвазивность. Выгодно отличается меньшая стоимость исследования по сравнению с морфологическим исследованием и другими визуализационными методами. Так, приблизительная стоимость пункционной биопсии печени, не включая оплату труда медперсонала, выполнение предоперационной подготовки и стоимости койко-дня, около 100 \$ США. Морфологическое исследование биоптата около 60 тысяч ВУР. Сроки исполнения пункционной биопсии минимум 6 дней. Риск жизнеугрожающих

осложнений до 0,5%. Стоимость оценки жесткости ткани печени с помощью транзиторной 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 стадий информативно отсутствие уменьшения диаметра воротной вены после введения ксантинола никотината. Чувствительность признака 77%, специфичность – 84%. Для фиброза/цирроза в 3 стадии информативно отсутствие уменьшения диаметра воротной вены в сочетании с увеличением частоты сердечных сокращений на 15 и более %. Чувствительность признака 90%, специфичность 98%.