

Патлусов Е.П.^{1,2}, Колесник В.В.¹, Чернов В.С.¹,
Медведев М.И.¹, Юлчурич Р.К.¹

Пункционная биопсия печени – прошлое или настоящее?

1 — 5 Военный Клинический Госпиталь Войск Национальной Гвардии Российской Федерации, Екатеринбург, 2 — ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет, Минздрава России, г. Екатеринбург

Patlusov E.P., Kolesnik V.V., Chernov V.C., Medvedev M.I., Yulchurin R.K.

Puncture liver biopsy-past or present?

Резюме

Цель. Определить диагностическую точность неинвазивных методов диагностики фиброза печени, а также проанализировать тесноту взаимодействия лабораторных показателей и стадии фиброза печени. Пациенты и методы. Работа выполнена в инфекционном отделении 5 ВКГ ВНГ РФ г. Екатеринбург, в исследовании участвовало 168 больных ХГС. Перед назначением противовирусного лечения всем больным ХГС диагностирована стадия фиброза печени тремя методами: пункционная биопсия печени, фиброэластометрия и Фибротест. В дальнейшем определена чувствительность и специфичность неинвазивных методов диагностики в зависимости от стадии фиброза печени. Результаты. По результатам пункционной биопсии печени больные ХГС в зависимости от стадии фиброза распределились следующим образом: с минимальным фиброзом (F0-1) – 50,6% (85 человек), умеренным (F2) – 25,6% (43 человек), с выраженным фиброзом (F3) – 11,9% (20 человек) и циррозом печени (F4) – 11,9% (20 человек). По данным кривой ROC-анализа Фибротест высоко информативен только на стадии фиброза F4 (AUROC=0,972), тогда как фиброэластометрия эффективна при выраженном фиброзе F3 (AUROC=0,847), а на стадии цирроза F4 данные биопсии и эластометрии практически сопоставимы (AUROC=0,994). У большинства больных ХГС на стадии минимального и умеренного фиброза F_≤2 целесообразно использовать минимум два неинвазивных метода диагностики фиброза печени. Пункционная биопсия печени остается по-прежнему универсальным методом оценки стадии фиброза печени у больных с хронической вирусной инфекцией. Заключение. Чувствительность и специфичность неинвазивных методов диагностики фиброза печени у больных ХГС на стадии F_≤2 неудовлетворительная. С целью определения достоверной картины патологического процесса необходима пункционная биопсия печени.

Ключевые слова: фиброэластометрия, пункционная биопсия печени, фиброз печени, хронический гепатит С, Фибротест

Summary

The objective: To determine the diagnostic accuracy of non-invasive methods of diagnosis of liver fibrosis, as well as to analyze the interaction of laboratory parameters and the stage of liver fibrosis. Patients and methods. The work was performed in the infectious Department of 5 EKG of VNG of the Russian Federation in Yekaterinburg, 168 patients with CHC participated in the study. Before the administration of antiviral treatment to all CHC patients diagnosed with stage of liver fibrosis using three methods: needle biopsy of the liver, fibroelastometry and FibroTest. In the future, the sensitivity and specificity of non-invasive diagnostic methods depending on the stage of liver fibrosis were determined. Results. According to the results of liver puncture biopsy, patients with CHC depending on the stage of fibrosis were distributed as follows: with minimal fibrosis (F0-1) – 50.6% (85 people), moderate fibrosis (F2) – 25.6% (43 people), with severe fibrosis (F3) – 11.9% (20 people) and liver cirrhosis (F4) – 11.9% (20 people). According ROC curve analysis FibroTest highly informative only at the stage F4 fibrosis (AUROC=0,972), whereas fibroelastometry effective in severe F3 fibrosis (AUROC=0,847), and cirrhosis F4 the biopsies and elastography almost comparable (AUROC=0,994). In most patients with CGS at the stage of minimal and moderate fibrosis F_≤2 it is advisable to use at least two non-invasive methods of diagnosis of liver fibrosis. Puncture liver biopsy is still a universal method of assessing the stage of liver fibrosis in patients with chronic viral infection. Conclusion. The sensitivity and specificity of noninvasive diagnostic methods for liver fibrosis in patients with CGS at stage F_≤2 is unsatisfactory. In order to determine the true picture of the pathological process, a puncture liver biopsy is necessary.

Key words: fibroelastometry, liver biopsy, liver fibrosis, chronic hepatitis C, FibroTest

Введение

Согласно современным глобальным оценкам, представленным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), смертность от гепатита сопоставима с показателями летальности от малярии и туберкулеза. В Европейском регионе, по данным ВОЗ, каждый год около 120 000 человек умирают от гепатита В и С. Более того, среди некоторых групп населения, таких как, потребители инъекционных наркотиков и мужчины, практикующие секс с мужчинами, распространенность гепатитов В и С значительно выше и варьируется от менее 0,5% в Западной, Северной и Центральной Европе до 3–8% в Восточной Европе [14].

На глобальном уровне по меньшей мере 60% случаев рака печени вызваны тем, что диагностирование и лечение вирусных гепатитов В и С происходит на поздних стадиях развития инфекции. Согласно новым рекомендациям ВОЗ в отношении гепатита С, всем людям с поставленным диагнозом хронического гепатита С (ХГС) должно быть предложено лечение с использованием препаратов прямого противовирусного действия (ПППД). Многие страны добились существенного прогресса в вопросах лечения ХГС, однако многим из них необходимо наращивать усилия для обеспечения всеобщего доступа к диагностированию и раннему выявлению заболевания. В 2016 г. принят план действий сектора здравоохранения по борьбе с вирусными гепатитами в Европейском регионе, в докладе ВОЗ заявили о своей приверженности к элиминации вирусных гепатитов в качестве угрозы для общественного здравоохранения к 2030 году [13].

По материалам Государственного статистического наблюдения, в 2015 г. заболеваемость ХГС составила 38,0 на 100 тыс., в 2016 г. – 36,2 на 100 тыс. В то же время показатели регистрируемой заболеваемости не полностью отражают нагрузку ХГС на популяцию. ВГС-инфекция может протекать бессимптомно на протяжении десятилетий и быть выявлен на стадии выраженного фиброза (F3) или цирроза печени (ЦП) [4, 5, 11].

Использование ПППД позволяет излечить примерно 90% лиц с хронической HCV-инфекцией и соответственно снизить риск смерти от гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и осложнений ЦП, а самое главное число новых случаев инфицирования [12]. Основными предикторами эффективности для назначения ПППД у больных ХГС являются фиброз и генотип вируса, поэтому ранняя диагностика и качественная своевременная терапия ХГС являются наиболее перспективными мерами в борьбе с эпидемией данной инфекции [8, 9].

Для врачей клиницистов крайне актуальной остается проблема изучения и совершенствования методов диагностики фиброза печени. Внедрение в клиническую практику методики ПБП по Менгини дало врачам высокоэффективный и безопасный инструмент диагностики морфологических изменений ткани печени. Данные отечественных и зарубежных авторов и результаты собственного многолетнего наблюдения, подтверждают, что ПБП остается безопасным, универсальным и единственным способом диагностики активности хронического по-

ражения печени у конкретного больного ХГС [1, 2, 3, 7].

Последнее десятилетие широко используются неинвазивные методы диагностики фиброза у больных с хронической патологией печени. В нашей клинике широкое применение получила фиброэластометрия (ФЭМ), а также используется Фибротест. В практической деятельности столкнулись с тем, что очень часто врачи отговаривают пациентов от ПБП, «пугая» осложнениями и, соответственно рекомендуют ограничиться неинвазивными методами диагностики фиброза печени.

Цель. Определить диагностическую точность неинвазивных методов диагностики фиброза печени, а также проанализировать тесноту взаимодействия лабораторных показателей и стадии фиброза печени.

Материалы и методы

Исследование провели на базе инфекционного отделения 5 военного клинического госпиталя войск национальной гвардии Российской Федерации. Дизайн работы состоял из проспективного, когортного исследований и включал оценку стадии фиброза с использованием ПБП, ФЭМ и при помощи лабораторных показателей (Фибротест).

Критерии включения: лица старше 18 лет с диагнозом ХГС, наличие добровольного информированного согласия на инвазивные исследования, отсутствие ПВТ в анамнезе. Критерии исключения: алкоголизм, наследственные и генетические заболевания печени, аутоиммунные поражения печени, беременность, микст гепатиты и ко-инфекция, отказ от проведения исследования.

Диагноз ХГС всем 168-ми больным установлен на основании жалоб, комплексного клинико-эпидемиологического анамнеза, объективного осмотра, результатов лабораторных исследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, определение РНК HCV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), генотипирование РНК вируса гепатита С. Стадию фиброза печени определяли: Фибротестом, ПБП и ФЭМ. Обследование больных ХГС соответствовало европейским и национальным стандартам.

Анализируя клинико-лабораторные показатели больных ХГС (n=168) установлено, что мужчин было достоверно больше – 64,3%, против 35,7% у женщин (p<0,001) соответственно. Индекс массы тела (ИМТ) у мужчин (28,6±0,4 кг/м²) превышал данный показатель у женщин (26,4±0,5 кг/м², p=0,024), тогда как женщины были достоверно старше (40,5±1,2 против 36,7±0,9, p=0,042). Гендерных различий по срокам заболевания не установлено.

Существенных различий по результатам общего анализа крови не выявлено, за исключением уровня лейкоцитов, который был достоверно выше у мужчин (p=0,05), чем у женщин, оставаясь в пределах нормы.

Средне-статистические значения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) были значимо более высокими у мужчин, чем у женщин (p=0,001). Кроме этого, активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) у мужчин (84,1±5,9 Е/л) практически в два раза превышала данные

Таблица 1. Характер взаимосвязей стадии фиброза печени по METAVIR со значимыми показателями

| Показатели | M±m(F≤2) | F≤2 (METAVIR), n=128 | M±m (F3-F4) | F3-F4 (METAVIR), n=40 |
|---------------------------------|----------------|-------------------------|----------------|--------------------------|
| Срок болезни (лет) | 4,5±0,3 | $\rho=0,436(p<0,001)^*$ | 7,3±0,8 | $\rho=0,257(p=0,104)$ |
| Возраст (лет) | 35,8±0,7 | $\rho=0,228(p=0,010)^*$ | 45,2±1,6 | $\rho=0,210(p=0,193)$ |
| ИМТ кг/м ² | 27,3±0,4 | $\rho=0,217(p=0,014)^*$ | 29,5±0,7 | $\rho=0,093(p=0,568)$ |
| Тромбоциты (10 ⁹ /л) | 208,2±5,3 | $\rho=-0,144(p=0,199)$ | 151,8±8,0 | $\rho=-0,486(p=0,014)^*$ |
| Гемоглобин (г/л) | 145,8±1,4 | $\rho=0,011(p=0,903)$ | 138,2±3,2 | $\rho=-0,236(p=0,142)$ |
| Сывороточное железо (мкмоль/л) | 21,1±0,7 | $\rho=0,082(p=0,358)$ | 27,6±1,6 | $\rho=0,156(p=0,336)$ |
| АЛТ (Е/л) | 79,4±5,2 | $\rho=0,240(p=0,006)^*$ | 131,3±11,8 | $\rho=-0,106(p=0,514)$ |
| Альбумин (г/л) | 45,1±0,3 | $\rho=-0,192(p=0,030)$ | 41,6±0,7 | $\rho=-0,445(p=0,004)^*$ |
| Билир. (мкмоль/л) | 15,9±1,6 | $\rho=0,027(p=0,758)$ | 20,4±1,6 | $\rho=0,234(p=0,146)$ |
| ГТТП (Е/л) | 53,9±3,3 | $\rho=0,066(p=0,462)$ | 128,6±11,4 | $\rho=0,056(p=0,730)$ |
| ПТИ (%) | 95,7±0,6 | $\rho=-0,076(p=0,392)$ | 87,3±1,6 | $\rho=-0,288(p=0,041)^*$ |
| Гаптоглобин (г/л) | 1,2±0,03 | $\rho=0,104(p=0,242)$ | 0,9±0,05 | $\rho=-0,701(p<0,001)^*$ |
| АпоА1(г/л) | 1,3±0,03 | $\rho=0,117(p=0,187)$ | 0,9±0,04 | $\rho=-0,473(p=0,018)^*$ |
| Альфа-2-макроглобулин (г/л) | 2,1±0,1 | $\rho=0,161(p=0,069)$ | 3,3±0,08 | $\rho=0,767(p=0,037)^*$ |
| Вирусная нагрузка МЕ/мл | 3280791±857937 | $\rho=0,201(p=0,023)^*$ | 1666362±708114 | $\rho=-0,418(p=0,007)^*$ |

Примечание: n - число больных; ρ - коэффициент корреляции Спирмена; * $p<0,05$ - уровень значимости признака.

у женщин (49,5±5,5 Е/л, $p=0,001$). Зарегистрированы достоверно более высокие значения сывороточного железа ($p=0,049$) и холестерина ($p=0,001$) у лиц мужского пола.

Уровень вирусной нагрузки у мужчин и женщин был одинаков ($p=0,150$). У мужчин преобладал 1 генотип вируса в 48,1% случаев против 35,0% у женщин ($p<0,05$). Значительно чаще регистрировался 3 генотип у женщин – 48,3% против 39,8% у мужчин, ($p<0,05$). Различий по наличию 2 генотипа не выявлено.

Минимальный фиброз F0-1 преобладал у лиц женского пола – 56,7% против 47,2% у мужчин ($p<0,05$), тогда как частота развития фиброза F3-F4 регистрировалась чаще у мужчин – 26% (28 человек) против 20% (12 человек) – у женщин ($p<0,05$).

По результатам ПБП минимальный фиброз (F0-1) значимо чаще выявлен у больных ХГС с «не 1» генотипом (62,4% против 37,6% при 1 генотипе, $p=0,001$), ЦП (F4) достоверно чаще зарегистрирован при 1 генотипе в 65% случаев против 35% при «не 1» генотипе ($p=0,006$).

По стадиям фиброза больные распределились следующим образом: с минимальным фиброзом (F0-1) – 50,6% (85 человек), умеренным (F2) – 25,6% (43 человек), с выраженным фиброзом (F3) – 11,9% (20 человек) и ЦП (F4) – 11,9% (20 человек).

Статистическую обработку результатов осуществляли средствами стандартного статистического пакета SPSS-20, IBM и Microsoft Excel. Корреляционные связи количественных и ранговых признаков оценивали коэффициентами ранговой корреляции Спирмена (согласно регламенту SPSS). Для определения чувствительности и специфичности использован ROC-анализ с экспертной шкалой AUROC.

Результаты и обсуждение

Важным и обязательным методом диагностики для прогноза течения ХГС является оценка стадии фиброза

печени. В процессе работы определена значимость лабораторных и инструментальных показателей в зависимости от стадии фиброза печени.

По результатам корреляционного анализа исследуемых параметров со стадией слабовыраженного фиброза F≤2 (Таблица 1) у больных ХГС установлена умеренная взаимосвязь со сроком болезни ($\rho=0,436$, $p<0,001$) и низкая положительная связь с возрастом пациентов ($\rho=0,228$, $p=0,010$), ИМТ ($\rho=0,217$, $p=0,014$), показателями АЛТ ($\rho=0,240$, $p=0,006$) и уровнем виремии ($\rho=0,201$, $p=0,023$).

По остальным показателям корреляционных связей с фиброзом F≤2 не выявлено – это значит, что интерпретировать стадию фиброза от F0 до F2 по лабораторным показателям крайне сложно.

На стадии фиброза F3-F4 характер взаимосвязей был другим, зарегистрирована высокая отрицательная связь с гаптоглобином ($\rho=-0,701$, $p<0,001$) и высокая положительная корреляция с альфа-2-макроглобулином ($\rho=0,767$, $p=0,037$), а также умеренная отрицательная взаимосвязь с уровнем тромбоцитов ($\rho=-0,486$, $p=0,014$), альбумином плазмы ($\rho=-0,445$, $p=0,004$), АпоА1 ($\rho=-0,473$, $p=0,018$) и вирусной нагрузкой ($\rho=-0,418$, $p=0,007$). Низкая взаимосвязь выявлена с ПТИ ($\rho=-0,288$, $p=0,041$).

В дальнейшем проведен сравнительный анализ чувствительности и специфичности ФЭМ и Фибротеста по отношению к «золотому стандарту» диагностики – биопсии печени.

Результаты ROC-анализа у больных ХГС подтвердили низкую информативность Фибротеста на начальных стадиях фиброза печени F0-1 (AUROC=0,236) и стадии F2 (AUROC=0,478) у больных ХГС (Таблица 2), а это значит, что предполагать стадию патологического процесса исключительно по лабораторным показателям затрудни-

Таблица 2. Чувствительность Фибротеста у больных ХГС в зависимости от стадии фиброза печени.

| Фиброз (n=168) | Площадь ROC – кривой (%) | AUROC | Доверительный интервал (ДИ) | p |
|----------------|--------------------------|-------|-----------------------------|--------|
| F0-1(n=85) | 23,6 | 0,236 | 0,162-0,310 | <0,001 |
| F2(n=43) | 47,8 | 0,478 | 0,386-0,570 | 0,063 |
| F3(n=20) | 78,9 | 0,789 | 0,703-0,874 | <0,001 |
| F4(n=20) | 97,2 | 0,972 | 0,950-0,995 | <0,001 |

Примечание: n- количество больных; p<0,05 – уровень значимости признака.

Таблица 3. Чувствительность фиброэластометрии у больных ХГС в зависимости от стадии фиброза печени.

| Фиброз (n=168) | Площадь ROC – кривой (%) | AUROC | Доверительный интервал (ДИ) | p |
|----------------|--------------------------|-------|-----------------------------|--------|
| F0-1(n=85) | 16,6 | 0,166 | 0,102-0,231 | <0,001 |
| F2(n=43) | 67,6 | 0,676 | 0,530-0,763 | 0,035 |
| F3(n=20) | 84,7 | 0,847 | 0,789-0,906 | <0,001 |
| F4(n=20) | 99,4 | 0,994 | 0,984-1,0 | <0,001 |

Примечание: n- количество больных; p<0,05 – уровень значимости признака.

тельно и может привести к ошибке в тактике назначения ПВТ. Только на стадии F3 (AUROC=0,789) лабораторные тесты демонстрируют умеренную чувствительность, а на стадии ЦП (AUROC=0,972) результаты Фибротеста высоко информативны.

Результаты ФЭМ на стадии фиброза F0-1 (Таблица 3) – метод характеризуется низкой информативностью (AUROC 0,166), на стадии фиброза F2 чувствительность метода ближе к удовлетворительной и ФЭМ может применяться для мониторинга (AUROC=0,676). Чувствительность метода на стадии F3 позволяет использовать ФЭМ для первичного обследования и мониторинга оценки фиброза печени в динамике (AUROC=0,847). Высокая информативность ФЭМ зарегистрирована на стадии ЦП, площадь ROC-кривой – 99,4%.

Таким образом, диагностическая возможность и эффективность ФЭМ на стадии фиброза F3-F4 практически «безгранична» и имеет широкую перспективу для оценки прогноза заболевания.

Изолированное применение неинвазивных методов на ранних стадиях заболевания мало информативно, поэтому целесообразно использовать сочетание различных методик, а на стадии ЦП пункционную биопсию можно

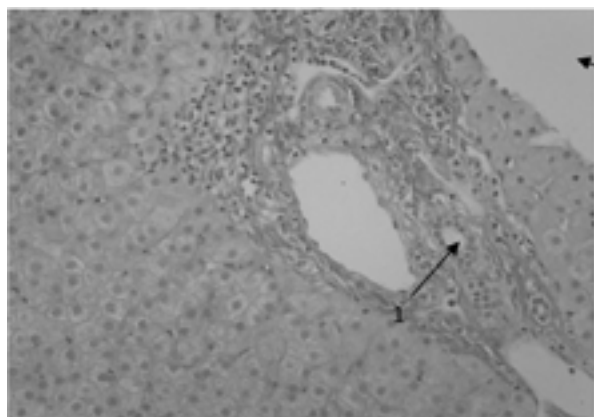


Рисунок 1 – Гепатобиоптат №26/14 пациента Е.С.И. Портальный (1) и перипортальный (2) склероз. Окраска по Ван ГизонуX100. F1 по METAVIR

заменить на ФЭМ, особенно с целью динамического наблюдения за больными ХГС. Результаты наглядно продемонстрированы в клинических примерах.

Клинический пример 1

Больной Е.С.И., 38 лет поступил в инфекционное отделение 5 ВКГ ВНГ РФ в 2014 году, после планового углубленного медицинского обследования, где было выявлено превышение значений АЛТ в 3 раза от нормы.

Пациент на момент осмотра жалоб не предъявлял.

В анамнезе гепатитами не болел, гемотрансфузии, употребление наркотических препаратов отрицает, татуировок нет, жена здорова.

При поступлении состояние удовлетворительное. Кожный покров и видимые слизистые физиологичной окраски, печеночных «знаков» на коже нет. Рост – 176 см, вес – 61 кг, ИМТ=19,7 кг/м². Живот правильной формы, мягкий, чувствительный при пальпации в правом подреберье. Печень на 0,5 см выступает из под края реберной дуги. Перкуторно 10×9×8 см. Селезенка не пальпируется. Стул, диурез в пределах нормы.

Результаты обследования. общий анализ крови: гемоглобин – 157 г/л, тромбоциты – 228×10⁹/л, эритроциты – 4,5×10¹²/л, лейкоциты – 4,1×10⁹/л. Биохимический анализ крови: билирубин – 13,5 мкмоль/л, АЛТ – 123,0 Е/л, АСТ – 52,5 Е/л, ГГТП – 106,6 Е/л, ПТИ – 118%, фибриноген – 2,5 г/л, общий белок – 75 г/л, альбумин – 55 г/л, мочевины – 5,1 ммоль/л, креатинин – 71,3 мкмоль/л, глюкоза – 5,5 ммоль/л, холестерин – 6,9 ммоль/л, сывороточное железо – 20,3 мкмоль/л. Кровь на гормоны щитовидной железы: ТТГ – 0,98 мкМЕ/мл. ПЦР на РНК HCV количественный: 4,4×10⁵ МЕ/мл, генотип – 3а. Иммуноферментный анализ (ИФА) на ВИЧ, RW – реакция отрицательная. Интерлейкин 28В: rs12979860 – T/T, rs8099917 – T/G.

ФиброАктитест: альфа-2-макроглобулин – 1,98 г/л, гаптоглобин – 0,51 г/л, АпоА1 – 1,43 г/л, билирубин – 18,6 мкмоль/л, ГГТП – 103,1 Е/л, АЛТ – 98,5 Е/л, соответствует F2(0,48), A2-A3(0,60). Фи-

броэластометрия печени: 3,7 кПа, соответствует F0 по METAVIR. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС): хронический антральный гастрит. УЗИ органов брюшной полости брюшной полости: деформация желчного пузыря.

Биопсия печени представлена на рисунке 1: дольковое строение сохранено. Портальные тракты несколько расширены за счет склероза, лимфоцитарной инфильтрации в пределах стромы. В паренхиме – гидропическая дистрофия гепатоцитов, в синусоидах единичные лимфоциты. Перипортальные септы без инфильтрации.

Заключение: Хронический гепатит, слабовыраженная активность. ИГА – 8 баллов. Фиброз слабый. F1 по METAVIR.

По результатам обследования установлен окончательный диагноз: Хронический гепатит С (РНК HCV+, генотип 3а, 4,4×10⁵МЕ/мл) слабовыраженной активности ИГА – 8 баллов и фиброз слабый F1 по METAVIR.

Данный клинический пример свидетельствует о некорректности результатов ФЭМ и Фибротеста на ранних стадиях заболевания, а также подтверждает низкую чувствительность и специфичность неинвазивных методов на стадии умеренного фиброза печени включительно у больных ХГС.

Клинический пример 2

Больной К.Д.Л, 37 лет, поступил в клинику в 2016 году, для обследования, так как в крови обнаружено наличие антител к вирусу гепатита С.

На момент осмотра отмечал утомляемость к физической нагрузке, слабость и кровоточивость десен.

Ранее вирусным гепатитом не болел. На диспансерном учете по поводу хронических заболеваний не состоял. Гемотрансфузии, употребление наркотических препаратов, незащищенные половые связи отрицал, татуировок на теле нет. Заболевание связывает с лечением зубов в полевых условиях. Жена здорова.

При объективном осмотре: сознание ясное. Телосложение правильное, питание повышенное (ИМТ – 28,4кг/м²). На коже туловища обнаружены единичные печеночные «звездочки», желтухи и геморрагий нет. Склеры субиктеричны. Со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы патологии не выявлено. Язык обложен белым налетом. Живот правильной формы, не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень на 2 см выступает из-под края реберной дуги. Перкуторно 14/10/7 см. Пальпируется нижний полюс селезенки. Стул и диурез в норме.

Результаты обследования. общий анализ крови: гемоглобин – 127 г/л, тромбоциты – 114,2×10⁹/л, эритроциты – 4,23×10¹²/л, лейкоциты – 3,7×10⁹/л. Биохимический анализ крови: билирубин – 12,5 мкмоль/л, АЛТ – 232,0 Е/л, АСТ – 86,0 Е/л, ГГТП – 181,0 Е/л, ПТИ – 89%, фибриноген – 3,2 г/л, общий белок – 70 г/л, альбумин – 41 г/л, мочевины – 6,5 ммоль/л, креатинин – 79,3 мкмоль/л, глюкоза -5,3 ммоль/л, холестерин – 4,83 ммоль/л, сывороточное железо – 23,3 мкмоль/л. Кровь на гормоны щитовидной железы: ТТГ – 2,06 мкМЕ/мл. ПЦР на РНК HCV количественный: 380 000 МЕ/мл, генотип – 3а. ИФА на

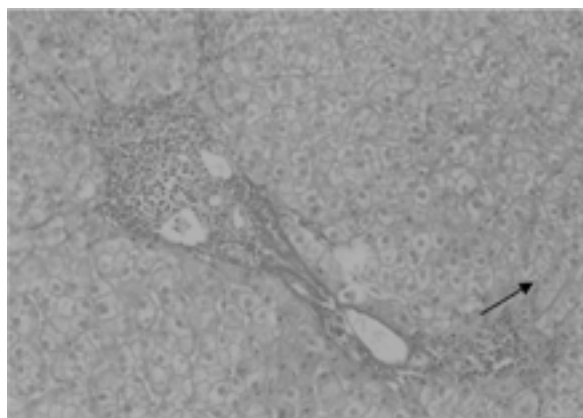


Рисунок 2 – Гепатобиоптат №25/16 пациента К.М.Ю. Дольковое строение печени нарушено. Порто-центральная септа (стрелка). Фиброз выраженный, F3 по METAVIR. Окраска по Ван Гизон. X100

ВИЧ, RW – реакция отрицательная. Интерлейкин 28В: rs12979860 – С/С, rs8099917 – Т/Г.

ФиброАктитест: альфа-2-макроглобулин – 3,72 г/л, гаптоглобин – 2,26 г/л, АпоА1 – 1,42 г/л, билирубин – 19,8 мкмоль/л, АЛТ – 310 Е/л, ГГТП – 206 Е/л. Результат: соответствует F3 (результат 0,71) и Актитест А3 (результат 0,94). Кровь на альфа-фетопротеин – 4,1 Е/мл.

УЗИ брюшной полости: признаки умеренно выраженных диффузных изменений в паренхиме печени. Спленомегалия. ЭГДС: хронический антральный гастрит. ФЭМ печени: 10,8 кПа. Результат: соответствует F3 по METAVIR.

Биопсия печени, результат на рисунке 2: дольковое строение печени нарушено за счет сближения портальных трактов и центральных вен с формированием порто-портальных и центрально-портальных септ с фрагментацией биоптата. Портальные тракты несколько расширены за счет склероза, лимфоцитарной инфильтрации с перипортальными некрозами гепатоцитов. В паренхиме – диффузная гидропическая дистрофия, мелкоочаговые некрозы гепатоцитов, жировая дистрофия 1 степени, в синусоидах – «цепочки» лимфоцитов.

Заключение: хронический вирусный гепатит, высокая активность. ИГА – 12 баллов. Фиброз выраженный, F3 по METAVIR.

По результатам обследования выставлен окончательный диагноз: Хронический гепатит С (РНК HCV+, генотип 3а, 380 000 МЕ/мл) высокой активности ИГА – 12 баллов и выраженный фиброз. Спленомегалия.

Фоновое заболевание: эрозивный гастродуоденит, обострение. Неалкогольная жировая болезнь печени. Стеатоз I степени.

Данный клинический пример отчетливо демонстрирует высокую чувствительность и точность неинвазивных методов диагностики на стадии выраженного фиброза печени (F3) у больных ХГС.

Безусловно, в повседневной врачебной практике неинвазивные методы более удобны для практикующих врачей: практически нет противопоказаний, значительно сокращено время получения результата оценки стадии

фиброза печени, соответственно высокий комплаенс с пациентом. Однако при всех плюсах ФЭМ и биохимических тестов, ПБП остается единственным универсальным и достоверным методом диагностики фиброза печени, кроме этого биопсия позволяет определить степень некро-воспалительных изменений (индекс гистологической активности – ИГА), фоновые заболевания (например – степень стеатоза). Все это является незаменимым при назначении противовирусной терапии.

Заключение

Чувствительность и специфичность неинвазивных методов диагностики у больных ХГС на стадии фиброза F \leq 2 низкая. С целью определения достоверной «морфологической картины» патологического процесса необходима ПБП. На стадии фиброза F3-F4 эластометрия печени и Фибротест высоко информативны и актуальны в первую очередь для мониторинга морфологического эффекта от противовирусного лечения. ■

Финансирование — Информация отсутствует.

Конфликт интересов — Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Патлусов Е.П., Колесник В.В., Чернов В.С., Медведев М.И., Юлчури Р.К. 5 Военный Клинический Госпиталь Войск Национальной Гвардии Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация, ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет, Минздрава России, г. Екатеринбург. Автор, ответственный за переписку — Патлусов Евгений Павлович, полковник медицинской службы, начальник инфекционного отделения ФКУЗ «5 ВКГ ВНГ России», кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 620036, г. Екатеринбург, ул. Соболева, д. 10, Телефон: 8(343)231-93-91, 8(912)651-78-08, E-mail: patl73@mail.ru

Литература:

1. Губургриц Н. Б. Фиброз печени: от фатализма к оптимизму. / Н.Б. Губургриц, Г.М. Лукашевич, П.Г. Фоменко, Н.В. Беляева. – М.: Прима Принт, 2015. – 18 с.
2. Ивашкин В.Т. Фиброз печени / В.Т. Ивашкин, Ч.С. Павлов – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2011. – 168 с.
3. Патлусов Е.П. Клиническая и прогностическая оценка инвазивной и неинвазивных методик диагностики фиброза печени у больных хроническим гепатитом С: автореф. дисс... канд..мед.наук. – Москва, 2018. – С.25.
4. Соболева Н.В. Распространенность вируса гепатита С среди условно здорового населения Российской Федерации /Н.В. Соболева, А.А. Карлсен, Т.В. Кожанова [и др.]// Журнал инфектологии. – 2017. – Т9, №2.– С.56-64. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-56-64. 5. Чуланов В.П., Исаков В.А., Жданов К.В., Бакулин И.Г., Бурневич Э.З., Латарса-Смуга Д. Промежуточные результаты международного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования «MOSAIC» по оценке эпидемиологии, субъективных и экономических исходов лечения хронического гепатита С. Инфекционные болезни. 2018; 16(1): 5-14. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-1-5-14.
5. Backus, L.I. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C /L.I. Backus, R. Bartenschlager, M. Frese, J. Halloran, L.A. Mole // Clin Gastroenterol Hepatol. 2011. – V. 9, № 6. – P. 509 - 516.
6. Beaugrand M. How to assess liver fibrosis and for what purpose?//J. of Hepatology. – 2006. – Vol.44, №3. – P444-445.
7. Cipriano, L.E., Zaric, G.S., Holodny, M., Bendavid, E., Owens, D.K., & Brandeau, M.L. Cost Effectiveness of Screening Strategies for Early Identification of HIV and HCV Infection in Injection Drug Users. PLOS ONE, 2012.
8. Durham DP, Skrip LA, Bruce RD, Vilarinho S, Elbasha EH, Galvani AP, Townsend JP. The Impact of Enhanced Screening and Treatment on Hepatitis C in the United States. Clin Infect Dis. 2016 Feb 1;62(3):298-304.
9. Van der Meer, A.J. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis / A.J. Van der Meer, B.J. Veldt, J.J. Feld, H. Wedemeyer, J.F. Dufour // JAMA. – 2012. – V. 308, № 24. – P. 2584 – 2593.
10. Global Burden of Disease Hepatitis C Working Group. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. J Clin Pharmacol 2004; 44:20-29.
11. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO Member States. Geneva: World Health Organization; 2013. (http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85397/1/9789241564632_eng.pdf, accessed 21 January 2014).
12. WHO. Global hepatitis report; 2017. 83 p.
13. WHO Representative Office Vietnam. Hepatitis C Fact sheet [Электронный ресурс]. – 2018. – Режим доступа: http://www.wpro.who.int/vietnam/topics/hepatitis/factsheet_hepc/en/