

# Сравнительная характеристика данных ультразвукового и гистологического исследования при определении степени стеатоза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С

Голик О. О., кафедра инфекционных болезней с курсом эпидемиологии ГОУ ВПО

«Самарский государственный медицинский университет Росздрава», г. Самара

Константинов Д. Ю., к.м.н., кафедра инфекционных болезней с курсом эпидемиологии ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава», г. Самара.

Попова Л. Л., к.м.н., кафедра инфекционных болезней с курсом эпидемиологии ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава», г. Самара.

Суздальцев А. А., д.м.н., профессор, кафедра инфекционных болезней с курсом эпидемиологии ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава», г. Самара.

Литвинова Е. В., к.м.н., кафедра инфекционных болезней с курсом эпидемиологии ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава», г. Самара.

Семенная Е.В., к.м.н., кафедра инфекционных болезней с курсом эпидемиологии ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава», г. Самара

## Comparative study of sonographic and histological assessment of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C

O.O. Golik, D.Yu.Konstantinov, L.L.Popova, A.A.Suzdaltsev, E.V.Litvinova, E.V.Semenaya

### Резюме

Цель работы — сопоставление данных о степени стеатоза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХГВС), полученных по результатам УЗИ и биопсии печени. Обследована группа больных ХГВС (n=47) в возрасте от 19 до 56 лет (32,6±4,8 года), с длительностью заболевания от 3 до 14 лет, диагноз верифицирован на основании клинико-эпидемиологических, биохимических, серологических, молекулярно-биологических данных. Ультразвуковые параметры строения и гемодинамики печени и селезенки сопоставлены с данными гистологического определения степени стеатоза при морфологическом исследовании биоптатов печени. Показано, что ультразвуковое исследование, выполненное на современной аппаратуре, включающей доплерографию сосудов печени с использованием цветового доплеровского картирования, импульсноволнового доплера, тканевой гармоника, Dynamic MRTM в большинстве случаев (до 70%) позволяет оценить выраженность и динамику стеатоза печени, не прибегая к гистологической верификации.

**Ключевые слова:** стеатоз печени, хронический гепатит С

### Summary

**OBJECTIVE:** To determine the relationship between sonographic and histological assessment of grade of liver steatosis in patients with chronic viral hepatitis C. Forty seven patients with chronic hepatitis C who underwent liver biopsy were included in this study. Their age varied from 19 to 56 years (32,6±4,8 M± SE), duration of disease was 3–14 years. The diagnosis was verified on the basis of clinical, epidemiological, biochemical, serological and molecular-biological data. Sonographic parameters of liver and spleen structure and vasculature were compared to the data obtained by morphological survey of liver biopsy. The usage of pulsed Doppler, tissue harmonic imaging and Dynamic MRTM technology yields a sensitivity and specificity up to 70%. so the severity of fatty infiltration and its dynamics could be assessed without histological survey.

**Keywords:** liver steatosis, chronic hepatitis C

### Введение

Развитие стеатоза печени (жирового гепатоза) является следствием существенных расстройств метаболизма в гепатоците, которые отражают нарушение липидного и углеводного обмена в организме человека. Популяционная частота жирового гепатоза достаточно велика и составляет по данным различных авторов 20–30%, а у тучных людей доходит до 90%. Это - патологическое за-

Ответственный за ведение переписки -

Ольга Олеговна Голик —  
тел 8-927-696-46-91 (ком),  
(846) 279-50-54 (дом)  
e-mail golik000@yandex.ru

болевание, одной из причин развития которого является инфицирование человека вирусом гепатита С [1-4].

Выявление жировой инфильтрации печени у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХГВС) служит отрицательным предиктором эффективности противовирусной терапии [5]. Это диктует необходимость изыскания четких критериев его диагностики с возможностью динамического наблюдения при проведении терапии. Ни один из известных способов диагностики не может быть признан оптимальным.

Наиболее достоверным из них является пункционная биопсия. Несмотря на исключительную высокую ценность гистологического определения степени стеатоза печени с помощью пункционной биопсии, этот метод обладает рядом существенных недостатков, так как относится к инвазивным вмешательствам с риском развития осложнений [6]. По этим же причинам еще более проблематично использовать этот метод для динамического наблюдения на фоне лечения.

Вместе с тем, совершенствование ультразвуковой диагностики, заключающееся в развитии компьютерных технологий, улучшающих разрешающую способность сканеров, появлении новых режимов сканирования и программ для обработки эхосигнала повышает диагностические возможности ультразвукового исследования (УЗИ) [7].

*Цель* нашего исследования заключалась в сопоставлении результатов УЗИ и данных, полученных при биопсии печени, у больных ХГВС с различной степенью стеатоза печени.

## Материалы и методы

Среди пациентов Самарского областного гепатологического центра на базе кафедры инфекционных болезней СамГМУ была обследована группа больных ХГВС (n=47) в возрасте от 19 до 48 лет (32,6±4,8 года), мужчин – 55,2 %, женщин – 44,8 %. Длительность заболевания составляла от 3 до 14 лет. Диагноз верифицирован на основании клинико-эпидемиологических, биохимических (параметры цитолиза, мезенхимального воспаления, холестаза), серологических (anti-HCV) и молекулярно-биологических (РНК HCV +) данных. Всем пациентам проводилось УЗИ органов брюшной полости и пункционная биопсия печени. В отдельных случаях для уточнения стадии стеатоза и фиброза печени выполнялась компьютерная томография печени.

Для проведения УЗИ использовался сканер премиум класса Medison X 8, с высочайшей разрешающей технологией 2В сканирования, с использованием мультисекторного датчика (конвексный 3,0–7,0 МГц). Исследование параметров печеночной гемодинамики выполнено в режиме триплексного сканирования с применением цветового доплеровского картирования, импульсно-волнового доплера. Коррекция угла инсонации была оптимальной во всех случаях. Часть исследований проводилась с применением технологии Dynamic MRTM и тканевой гармоник, позволяющей представлять базовое двумерное изображение в реальном времени с оптимальной контрастностью, четкостью изображения, максимально улучшающей визуализацию контуров объектов и границы тканей с разной акустической плотностью с частотой от 2,5 до 5,0 МГц (обычно 3,5–4,2 МГц).

Для оценки степени выраженности стеатоза по данным УЗИ мы использовали следующие критерии: разме-

ры печени, контуры печени, звукопроводимость, углы печени, эхо-структура (однородность, диффузную неоднородность, зернистость), эхогенность, сосудистый рисунок (печеночных вен), перипортальный рисунок, размеры селезенки, скорость кровотока в воротной вене.

Наиболее удобной для практического применения классификацией диффузного жирового гепатоза, основанной на данных УЗИ, по нашему мнению, является классификация Савельева В.С., Петухова В.А. [8].

- I стадия — стеатоз печени;
- II стадия — стеатоз с признаками гепатита;
- III стадия — стеатоз с признаками портального фиброза;
- IV стадия — стеатозирроз.

Больным проведена пункционная биопсия печени. При гистологическом исследовании полученных биоптатов столбик ткани печени длиной от 1,5 до 2,5 см фиксировали в 10% формалине и направляли на гистологическое исследование. Информативным считался биоптат не менее 15 мм, содержащий не менее 3–4 портальных трактов. Во всех случаях срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван-Гизон.

Контрольную группу для УЗИ составили 25 здоровых доноров (средний возраст 33,6±3,2 г.). При морфологическом исследовании в качестве контроля использовались аутопсийные препараты печени, взятые у 25 лиц, погибших от острой травмы без признаков поражения гепато-билиарной системы в возрасте от 18 до 50 лет.

Гистологическое исследование печени позволяет определить степень активности стеатогепатита и стадию фиброза печени. В настоящее время существует несколько классификаций жировой болезни печени, учитывающих морфологическую картину, полученную при пункционной биопсии печени. Для оценки степени выраженности жировой инфильтрации и активности воспаления при стеатогепатите нами использована классификация E. Brunt, 2002 (табл. 1) [9].

Статистическая обработка данных включала анализ таблиц сопряженности и расчёт операционных характеристик диагностических тестов. Обработка данных выполнялась на персональном компьютере с помощью программы Statistica 6.0.

## Результаты и обсуждение

Согласно классификации диффузной жировой болезни печени [8] среди наших пациентов была сформирована выборка по данным УЗИ, соответствующим стеатогепатиту (n=47). По степени выраженности жировой инфильтрации печени и воспалительному компоненту были определены 3 группы пациентов: 1-я (n=15) — больные со слабой степенью стеатоза; 2-я (n=19) — с умеренно выраженным стеатозом; 3-я (n=12) — с выраженным стеатозом.

Ультразвуковые параметры строения и гемодинамики печени и селезенки у больных ХГВС, а также результаты статистического анализа этих данных представлены в табл. 2. Как видно из представленных данных, размеры правой и левой долей печени были увеличены у всех пациентов 2-й и 3-й группы, тогда как практически у половины больных 1-й группы размеры печени были в преде-

Таблица 1. Классификация активности стеатогепатита (по E. Brunt, 2002)

Степень	Стеатоз	Баллонная дистрофия	Воспаление
1 мягкий	~33-66%	Минимальная, в 3 зоне аннуса	Лобулярное – рассеянная или минимальная инфильтрация полиморфными лейкоцитами и мононуклеарами. Портальное – отсутствует или минимальное.
2 умеренный	33-66%, крупно и мелко-капельный	Присутствует умеренно, в 3 зоне аннуса	Лобулярное – умеренная инфильтрация полиморфными лейкоцитами, мононуклеарами. Портальное – отсутствует, мягкое, умеренное.
3 тяжелый	>66%, (3 зона или панациарно), крупно и мелко-капельный	Доминирует в 3 зоне аннуса представлена панациарно	Лобулярное – выраженная рассеянная инфильтрация полиморфными лейкоцитами и мононуклеарами. Портальное – мягкое, умеренное.

Таблица 2. Сравнительная характеристика данных ультразвукового исследования печени и селезенки в зависимости от степени стеатоза печени

Ультразвуковой параметр стеатогепатита	Группы больных и число наблюдений (абс) изучаемого параметра		
	1 n=16	2 n=19	3 n=12
Увеличение печени, $\chi^2=21,7, p<0,001$	Не увеличена	6	0
	Увеличена преимущественно за счёт левой доли	9	10
	Увеличена преимущественно за счёт всех долей	1	9
Степень увеличения печени по визуализации ее края за реберной дугой, $\chi^2=27,3, p<0,001$	До + 1,5 см	10	5
	+1,5 + 3,0 см	0	13
	Более 3,0 см	0	1
Контуры печени	Ровный	16	19
	Бугристый	0	0
Звукопроводимость печени, $\chi^2=31,2, p<0,001$	Не изменена (0-1 ст)	4	0
	Умеренно снижена (2-3 ст)	8	17
	Значительно снижена (1-2 ст)	0	2
Эхогенность печени, $\chi^2=42,6, p<0,001$	Умеренно равномерно повышена (1-2 ст)	13	5
	Значительно равномерно повышена (2-3 ст)	3	14
	Значительно неравномерно повышена 3 ст	0	0
Эхоструктура печени, $\chi^2=64,2, p<0,001$	Однородная, крупнозернистая (1-2 ст)	14	0
	Диффузно неоднородная с участками неизменной паренхимы (2-3ст)	2	19
	Диффузно-неоднородная с участками повышенной, средней и пониженной эхогенности (3ст в стадии перехода в цирроз печени)	0	0
Углы печени, $\chi^2=39,4, p<0,001$	Не изменены (1-2 ст)	16	2
	Закруглены (3 ст)	0	17
Сосудистый рисунок (печёночных вен), $\chi^2=59,7, p<0,001$	Рисунок печёночных вен не изменен	16	2
	Обеднен по всем полям (2-3 ст)	0	17
	Подчеркивает (я стадии 3)	0	0
Перипортальный рисунок, $\chi^2=53,5, p<0,001$	Не изменен (1ст)	16	5
	Подчеркивает в воротах печени и не изменён на периферии (в стадии 2- 3)	0	14
	Подчеркивает в воротах печени и на периферии (в стадии 3)	0	0
Размеры селезенки	Не увеличена (1-2 ст)	16	17
	Увеличена (3 ст)	0	2
Замедление кровотоков в воротной вене $\chi^2=28,8, p<0,001$	Отсутствует при 1-2-3 ст	16	19
	Выражено в стадии перехода в цирроз	0	0

лах нормы. Степень увеличения печени по визуализации ее края за реберной дугой у больных 1-й группы, как правило, не превышала +1,5 см, а у основного числа больных 2-й и 3-й группы достигала +3,0 см. Увеличение печени более 3,0 см регистрировалось нечасто (у 1-го пациента 2-й группы и 3-х пациентов 3-й группы). Контуры печени у пациентов всех

трех групп был ровным (бугристый контур является специфическим признаком для диагностики цирроза).

Звукопроводимость печени у большинства больных 1-й и 2-й групп была снижена умеренно. Напротив, у подавляющего числа пациентов 3-й группы отмечалось значительное снижение звукопроводимости. Эхогенность пече-

ни у больных ХГВС повышалась соразмерно степени увеличения стеатоза. Так, практически у всех больных 1-й группы отмечалось умеренное равномерное повышение эхогенности, у большого числа пациентов 2-й группы – значительное равномерное повышение эхогенности, а у большей части больных 3-й группы – значительное неравномерное повышение. Эхоструктура печени в 1-й группе зарегистрирована как однородная, крупнозернистая, у всех больных 2-й группы – диффузно-неоднородная с участками неизменной паренхимы и у большинства больных 3-й группы – диффузно-неоднородная с участками повышенной, средней и пониженной эхогенности. Углы печени не были изменены ни у одного пациента 1-й группы, в то время как у всех больных 3-й и подавляющего большинства 2-й группы определялось закругление углов печени. Также отмечено закономерное изменение сосудистого и перипортального рисунка в зависимости от выраженности стеатоза. Отмечен неизменный рисунок у пациентов 1-й группы, однако он был обеднен у больных 2-й и подчеркнут у большинства пациентов 3-й группы. Перипортальный рисунок у значительной части больных 2-й группы был подчеркнут в воротах печени и не изменен на периферии, а у того же числа больных 3-й группы перипортальный рисунок был подчеркнут и в воротах печени, и на периферии.

Средние значения величины селезенки достигли максимальных величин у пациентов 3-й группы. Спленомегалия у пациентов 2-й группы выявлена только в 2-х случаях, а у пациентов 1-й группы не обнаружена вообще. Замедление кровотока в воротной вене не выявлено ни в одной группе исследуемых лиц.

На следующем этапе нами проанализированы результаты морфологического исследования биоптата печени этих пациентов. У всех больных основным морфологическим признаком жирового гепатоза являлась жировая дистрофия (преимущественно мелкокапельная). Инфильтраты полиморфоядерными лейкоцитами и лимфоцитарная внутри дольки были выявлены у 87,1 % пациентов. Лимфоплазмощитарная инфильтрация перипортальной соединительной ткани – в 68,3 % случаев, начальные фиброзные изменения (перипеллюлярные) – в 23,1 %, баллонная дегенерация – в 14,7 %. В биоптатах наблюдалась полиморф-

ноклеточная инфильтрация как внутриллобулярная, так и в портальных тактах. В отдельных случаях (5,1%) выявлялись гемодинамические нарушения: расширение синусоидов, их полнокровие, очаговые кровоизлияния.

Результаты гистологического исследования по степени выраженности жировой инфильтрацией печени (по объему или площади поражения ацинуса и степени ожирения гепатоцита), а также внутриллобулярные и портальные изменения согласно классификации E. Brunt (2002) позволили выделить 3 группы пациентов: 12 чел. - стеатоз <33-66 % клеток; 22 чел. - стеатоз >33-66 %; 13 чел. - стеатоз >66 %.

Нами проведен сравнительный анализ соответствия степени стеатоза печени у больных ХГВС с жировой инфильтрацией печени на стадии стеатогепатита по данным УЗИ и результатам морфологического исследования биоптата печени. Установлено умеренное соответствие результатов двух методик: коэффициент ранговой корреляции Кендалла равен 0,69, каппа Кохена равна 0,55, что не противоречит данным зарубежных исследователей [10]. Случаев грубых диагностических расхождений, а именно, выявление методом УЗИ слабовыраженного стеатоза при выраженном процессе по данным гистологического исследования или наоборот, нами не отмечено. Выявление методом УЗИ умеренно выраженного стеатоза по сравнению со слабо выраженным обладало чувствительностью 73,3%, специфичностью 70,6%, прогностической ценностью отрицательного результата 68,8%, прогностической ценностью положительного результата 75,0%. Операционные характеристики УЗИ-диагностики выраженного стеатоза по сравнению с умеренным оказались несколько более высокими: чувствительность — 85,7%, специфичность — 76,9%, прогностическая ценность отрицательного результата — 80,0%, прогностическая ценность положительного результата 83,3%.

Таким образом, ультразвуковое исследование, выполненное на современных ультразвуковых приборах с применением цветового доплеровского картирования, импульсноволнового доплера, тканевой гармоник, Dynamic MRTM в большинстве случаев позволяет уточнить степень выраженности стеатоза печени у больных ХГВС, не прибегая к гистологической верификации. ■

## Литература:

1. Майер К.П. Гепатит и последствии гепатита. М.: ГЭ-ОТАР Медицина; 2004.
2. Leandro G, Mangia A, Hui J. et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2006; 130: 1636–1642.
3. Cua J.H., Hui J.M., Kench J.G., George J. Genotype-specific interactions of insulin resistance, steatosis, and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008; 48: 723-731
3. Игнатова Т.М., Серов В.В. Патогенез хронического гепатита С. *Архив патологии* 2001; 3: 54–59.
4. Практическа гепатологи / Под ред. Н.А. Мухина. М.: ООО «Проект «МЫ»; 2004.
5. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. СПб., М.: Издательство «Диалект», «Издательство БИНОМ»; 2005.
6. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопси печени: методология и практика сегодня. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2006; 1: 2–9.
7. Шипов О.Ю., Сюткин В.Е., Милехин А.П. и др. Ультразвуковое исследование при определении стадии хронических диффузных заболеваний печени. *Врач* 2006; 7: 49–52.
8. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром в хирургии. *Бюл. экспер. биол.* 1999; 127(6): 604–11.
9. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Многофакторный генез жировой болезни печени. *Гепатологический форум* 2006; 3: 4–10.
10. Graif M., Yanuka M., Baraz M. et al. Quantitative estimation of attenuation in ultrasound video images: correlation with histology in diffuse liver disease. *Invest Radiol* 2000; 35: 319–324