

КЛИНИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ФИБРО-, СТЕАТОСКАНИРОВАНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

¹В. М. Цыркунов, ²Е. Н. Кроткова, ¹А. А. Абдинасир, ¹С. А. Черняк

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Главное управление здравоохранения Гродненского облисполкома, Гродно, Беларусь

Введение. Визуализация морфологической перестройки печени методом фибросканирования – перспективный метод диагностики хронических стадий диффузных поражений печени.

Цель исследования – представить результаты фибро-, стеатосканирования у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС).

Материалы и методы. Пилотное (кратковременное) фибро-, стеатосканирование печени проведено у 155 пациентов с ХГС на базе УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница» в период июнь-июль 2018 года. Проект осуществлен при поддержке «DELROUTEUROPEKff» (Франция), предоставившей оборудование для проведения исследования в указанные сроки. Для визуализации применялся фиброскан «ЭхосенсVCTEFibroscan 502» (Франция). Изучались параметры жесткости печени (фиброза) – E (кПа) и стеатоза (CAP, дБ/м). Для обработки результатов использовались зонды (XL, M, приложение MyFibroScan) и разные авторские методики обработки результатов фибросканирования (P. Nahon et al.; F. Degos et al.; L. Castera et al.; C.S. Pavlov et al.; N. Afdahl et al.) и стеатосканирования (M. Sasso et al.; T. Karlas et al.).

Результаты. Фиброз и стеатоз печени являются характерными атрибутами ХГС, достоверно устанавливаемыми методом фибро-, стеатосканирования. Методики обработки результатов имеют разное диагностическое значение, отличаются частотой диагностики стадий фиброза и степени стеатоза. По разным методикам оценки результатов фибросканирования, стадия F0-1 диагностируется не менее чем у 50% пациентов, F2 устанавливается от 15 до 30%, F3 – от 5 до 7%, F4 (цирроз) – от 8 до 15%. Стеатоз печени по методикам M. Sasso et al. и T. Karlas et al. не определяется (S0) у 37 и у 62% пациентов, соответственно; первая степень стеатоза (S1) диагностирована у 12-13%, вторая (S2) – у 34 и 8% (соответственно), третья степень (S3) – 16-20%. Методика оценки стеатоза по M. Sasso et al. является предпочтительней, так как фиксирует стеатоз всех степеней (от S0 до S3) и снижение частоты стеатоза по мере прогрессирования фиброза печени от F0 до F4. В оценке фиброза методика P. Nahon et al. – наиболее информативная и максимально соответствующая клинико-лабораторным и морфологическим показателям фиброза у пациентов с ХГС.

Заключение. Внедрение метода фибро-, стеатосканирования в программы диспансеризации населения и пациентов с ХГС позволит увеличить продолжительность жизни людей за счет ранней диагностики доцирротических стадий диффузных заболеваний печени любой этиологии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, фиброскан, фиброз, стеатоз, частота, методики обработки результатов.

CLINICAL INTERPRETATION OF THE RESULTS OF FIBRO-, STEATOSCANNING OF THE LIVER IN CHRONIC HEPATITIS C

¹V. M. Tsyarkunov, ²E. N. Krotkova, ¹A. A. Abdinasir, ¹S. A. Chernyak

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Main Department of Healthcare of the Grodno Regional Executive Committee, Grodno, Belarus

Background. Imaging of morphological hepatic alteration by fibroscanning is a promising method for diagnosing chronic stages of diffuse liver lesions.

Objective – to present the results of fibro-, steatoscanning in patients with chronic hepatitis C (CHC).

Materials and methods. Pilot (short-term) fibro-, steatoscanning of the liver was performed in 155 patients with CHC on the basis of “Grodno Regional Infectious Clinical Hospital” over the period of June-July 2018. The project was implemented with the support of “DELROUTEUROPEKff.” (France), that provided the equipment to perform the study within the time frame specified. The fibroscan “Ehosensens VCTEFibroscan 502” (France) was used for imaging. The parameters of liver stiffness (fibrosis) - E (kPa) and steatosis (CAP, dB / m) were studied. The probes were used for processing the data (XL, M, MyFibroScan application) as well as various proprietary methods of processing the findings of fibroscanning (P. Nahon et al.; F. Degos et al.; L. Castera et al., C.S. Pavlov et al., N. Afdahl et al.) and steatoscanning (M. Sasso et al.; T. Karlas et al.).

Results. Fibrosis and steatosis of the liver are characteristic attributes of CHC reliably established by the method of fibro-, steatoscanning. The methods of processing the data have different diagnostic value, differ in the frequency of diagnosis of fibrosis stages and steatosis degree. According to various methods of processing the data of fibroscanning, the stage F0-1 is diagnosed in not less than 50% of patients, F2 is established in 15 - 30%, F3 – in 5 - 7%, F4 (cirrhosis) – in 8 - 15%. According to the methods by M. Sasso et al. and T. Karlas et al. steatosis of the liver is not detected (S0) in 37% and 62% of patients, respectively; the first degree of steatosis (S1) was diagnosed in 12-13%, the second (S2)

in 34 and 8% (respectively), the third degree (S3) – in 16-20%. The method for assessing steatosis according to M. Sasso et al. is preferable, since it fixes steatosis of all degrees (from S0 to S3) as well as a decrease in the frequency of steatosis as liver fibrosis progresses from F0 to F4. The method by P. Nahon et al. is the most informative one in assessing fibrosis and the most relevant to clinical, laboratory and morphological indicators of fibrosis in patients with CHC.

Conclusion. The introduction of the method of fibro-, steatoscanning into the programs of prophylactic medical examination of the population and patients with CHC will increase life expectancy due to early diagnosis of pre-cirrhotic stages of diffuse liver diseases of any etiology.

Keywords: chronic hepatitis C, fibroscan, fibrosis, steatosis, frequency, methods of processing the data.

Автор, ответственный за переписку:

Цыркунов Владимир Максимович, д-р мед. наук, профессор; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: tvm111@mail.ru

Corresponding author:

Tsyркunov Vladimir, PhD, MD (Medicine), Professor; Grodno State Medical University; e-mail: tvm111@mail.ru

Для цитирования:

Цыркунов, В. М. Клиническая интерпретация результатов фибро-, стеатосканирования печени при хроническом гепатите С / В. М. Цыркунов, Е. Н. Кроткова, А. А. Абдинасир // Гепатология и гастроэнтерология. 2019. Т. 3, № 2. С. 156-165. <https://dx.doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-2-156-165>

For citation:

Tsyркunov VM, Krotkova EN, Abdinasir AA. Clinical interpretation of results of fibro-, heat-screening of liver in chronic hepatitis C. *Hepatology and Gastroenterology*. 2019;3(2):156-165. <https://dx.doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-2-156-165>

Введение

Вибрационная контролируемая переходная эластография (ВКПЭ), проводимая с помощью фиброскана, представляет относительно новый, быстрый, неинвазивный метод измерения и визуализации жесткости печени, методическое совершенствование которого продолжает до сих пор прогрессивно улучшаться [1, 2]. В последние годы появилось более современное оборудование (аппараты 5 и 6 поколения, малогабаритные, портативные), позволяющее расширить диагностический спектр визуализации патологических изменений (фиброз, стеатоз) и оценки отдельных патологических синдромов в печени, включающих портальную гипертензию и другие [3, 4]. В основе методики сканирования используются электромагнитные сигналы, которые, проходя через разные по плотности структуры паренхиматозного и стромального компартментов и отражаясь от них, фиксируются специальным датчиком фиброскана, который производит их математическую обработку, переводя количественные показатели в соответствующие клинико-морфологические параметры, характеризующие стадию фиброза, степень стеатоза или выраженность портальной гипертензии [5].

Цель исследования – представить результаты фибро-, стеатосканирования у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС).

Материалы и методы

Фибросканирование проведено у 155 пациентов с ХГС. Для определения стадии фиброза использовались параметры жесткости печени, выраженные в килопаскалях Е (кПа, кПа), а для оценки стеатоза – управляемый параметр затухания (УПЗ, CAP) измеряемый в дБ/м (dB/m).

Применялись зонды (XL, M), учитывающие толщину подкожно-жирового слоя. Для обработки и интерпретации результатов с учетом этиологии поражения печени применено приложение MyFibroScan [6]. Для сравнительной оценки диагностической значимости разных методик определения и дифференцировки стадии фиброза нами использованы пять наиболее часто применяемых методик расчета [7-13]. На рисунке 1 представлены примеры трех вариантов фибросканирования.

Количественная оценка жесткости печени (фиброза), выраженная в кПа, у разных авторов различается (табл. 1 и 2).

Как видно из таблицы 1, оба автора не учитывали отсутствие (F0), начальные (F1) и промежуточные (F3) стадии фиброза, возможно, из-за трудности дифференцировки стадий и/или из-за того, что 2-я стадия фиброза (F2) признается наиболее важным критерием для назначения противовирусной терапии.

Рекомендации авторов, представленные в таблице 2, практически совпадали по показателям жесткости печени.

Интерпретация результатов жесткости печени следующая: при Кпа <6,1 (F0) фиксировалось отсутствие фиброза (рис. 2, 4); при Кпа от 6,2 до 8,3 (F1) – превышение минимального порога патологических изменений в печени; при Кпа от 8,4 до 10,8 (F2) – заметные изменения в печени; при Кпа от 10,9 до 14,0 (F3) – выраженные патологические изменения в печени (рис. 3); при величине Кпа >14,1 (F4) регистрировался цирроз печени.

Количественные критерии оценки степени стеатоза, по разным авторам, представлены в таблице 3 [12, 13].

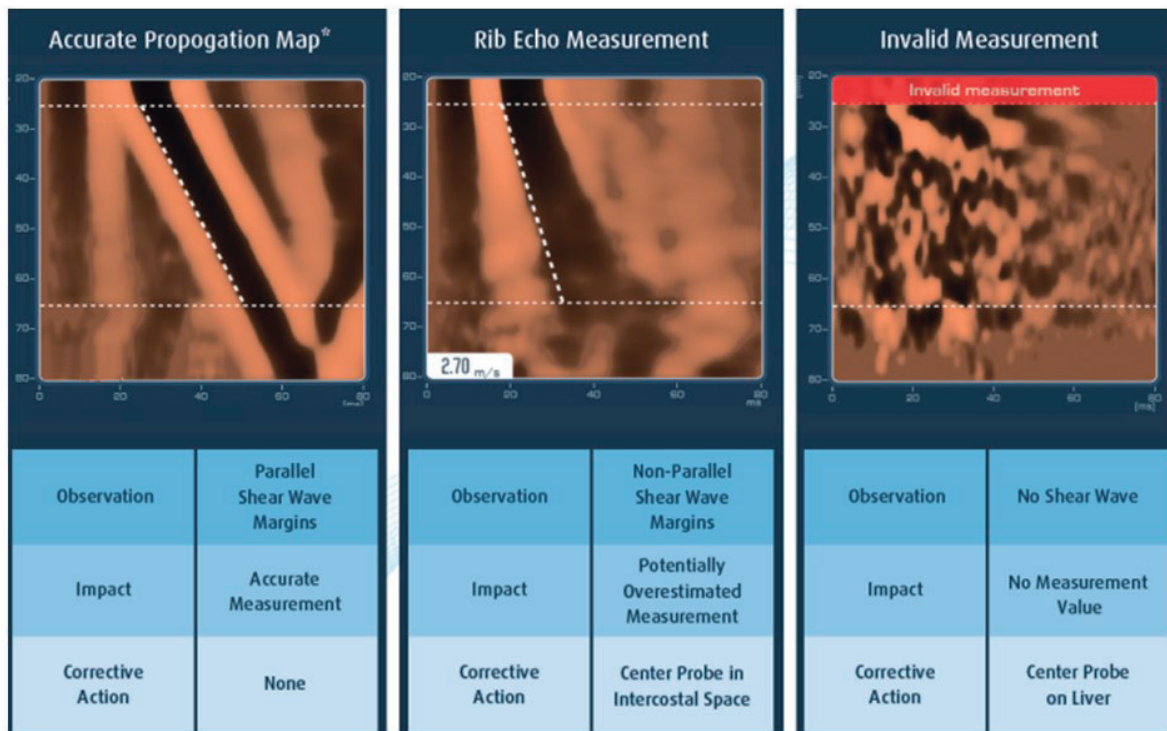


Рисунок 1. – Варианты расположения датчика: слева – правильное размещение датчика и направление сдвиговой волны, в центре – неправильное направление импульса, справа – неверное расположение датчика для исследования
Figure 1. – Options for the location of the sensor: on the left is the correct placement of the sensor and the direction of the shear wave, in the center is the wrong direction of the pulse, on the right is the wrong location of the sensor for research

Таблица 1. – Количественная оценка стадии фиброза (кПа) [7, 8]

Table 1. – Quantification of the stage of fibrosis (kPa) [7, 8]

Методики	≥F2	≥F4	n
F. Degos et al., 2010	5,2	12,9	913
P. Nahon et al., 2008	6,8	17,6	935

Таблица 2. – Количественная оценка стадии фиброза (кПа) [9-11]

Table 2. – Quantification of the stage of fibrosis (kPa) [9-11]

Методики	F0-1	F2	F3	F4	n
L. Castera et al., 2005	<7,1	≥7,1	≥9,5	≥12,5	183
C.S. Pavlov et al., 2015	<7,2	≥7,2	≥9,6	≥14,5	834
N. Afdhal et al., 2015	<7,0	≥7,0	≥9,5	≥12,0	157

Таблица 3. – Количественная оценка стеатоза в CAP (dB/m)

Table 3. – Quantification of steatosis in CAP (dB/m)

Методика	Степень стеатоза, CAP (dB/m)				Количество пациентов
	S0	S1	S2	S3	
M. Sasso et al., 2012	<222	≥222	≥233	≥290	115
T. Karlas et al., 2016	<248	≥248	≥268	≥280	2735

Заключительная формулировка результатов фибро-, стеатосканирования соответствовала градации шкалы METAVIR: F0 – отсутствие фиброза; F1 – мягкий фиброз, F2 – значительный фиброз, F3 – тяжелый фиброз; F4 – цирроз печени; S0 – отсутствие стеатоза (рисунки 2, 3), S1 – мягкий стеатоз; S2 – значительный стеатоз (рисунок 4), S3 – выраженный стеатоз [14, 15].

Доступность в Интернет-пространстве методик оценки результатов фибро-, стеатосканирования [6] была положена в основу сравнительного анализа диагностики стадий фиброза и степени стеатоза, разработанной разными исследователями [7-13].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием прикладных программ STATISTICA for Windows (версия 10.0).

Результаты и обсуждение

Объектом исследования стали 155 пациентов с ХГС (53% мужчин, 47% женщин), среднего возраста 52 (22-78) года. Диагноз ХГС подтвержден наличием РНК HCV и anti-HCV. Первый генотип HCV подтвержден у 70,3%, третий – у 29,7%. Преобладали лица с продолжительностью ХГС до 10 лет (70,4%), хотя полной уверенности в этом не было, так как часть пациентов указывали не на предполагаемый срок инфицирования, а на дату выявления маркеров HCV или постановки на диспансерный учет. Тем не менее, присутствие среди пациентов лиц со стажем более

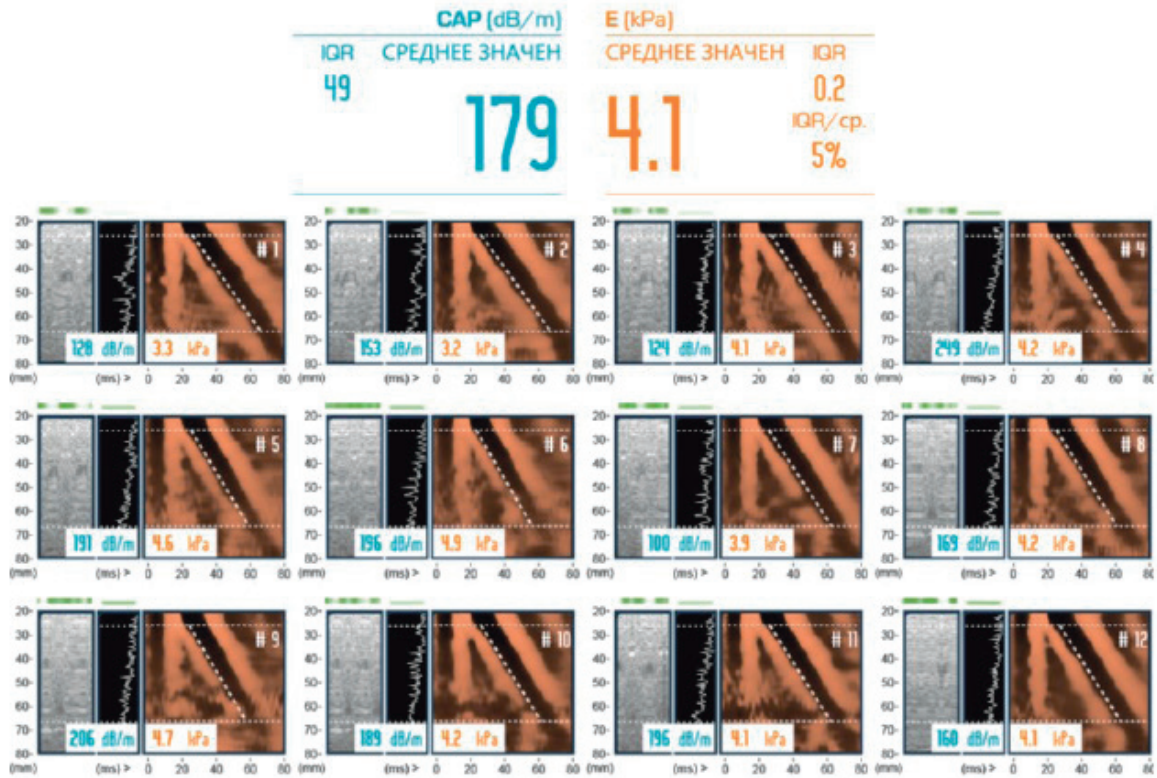


Рисунок 2. – Пациент Г, 1969 г. р., ХГС. Заключение: фиброз отсутствует (F0 стадии, E=4,1 kPa), стеатоз отсутствует (S0, CAP=179 dB/m)

Figure 2. – A patient Г, 1969 y. b., CHC. Conclusion: absents of fibrosis (F0 stage, E=4,1 kPa), absents of steatosis (S0, CAP=179 dB/m)

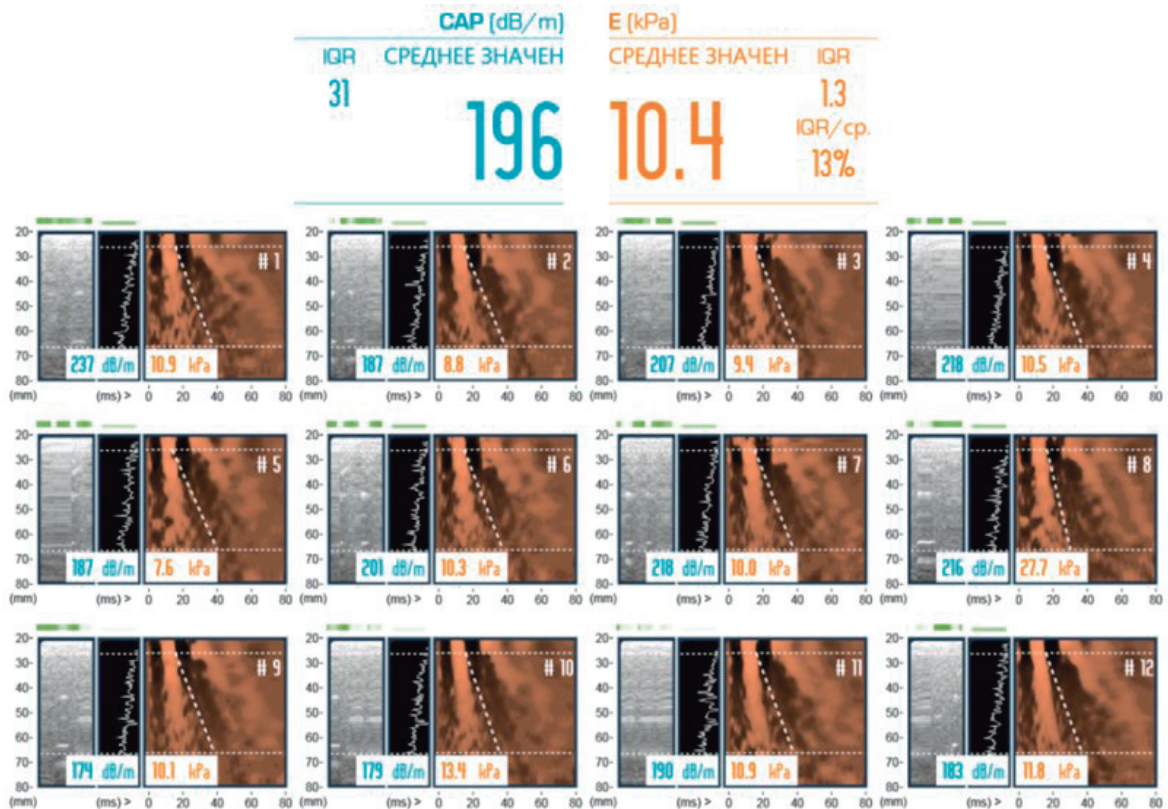


Рисунок 3. – Пациент Б, 1960 г. р., ХГС. Заключение: фиброз 3 стадии (F3, E=10,4 kPa); стеатоз отсутствует (S0, CAP=196 dB/m)

Figure 3. – A patient Б, 1960 y. b., CHC. Conclusion: fibrosis stage 3 (F3, E=10,4 kPa); absents of steatosis (S0, CAP=196 dB/m)

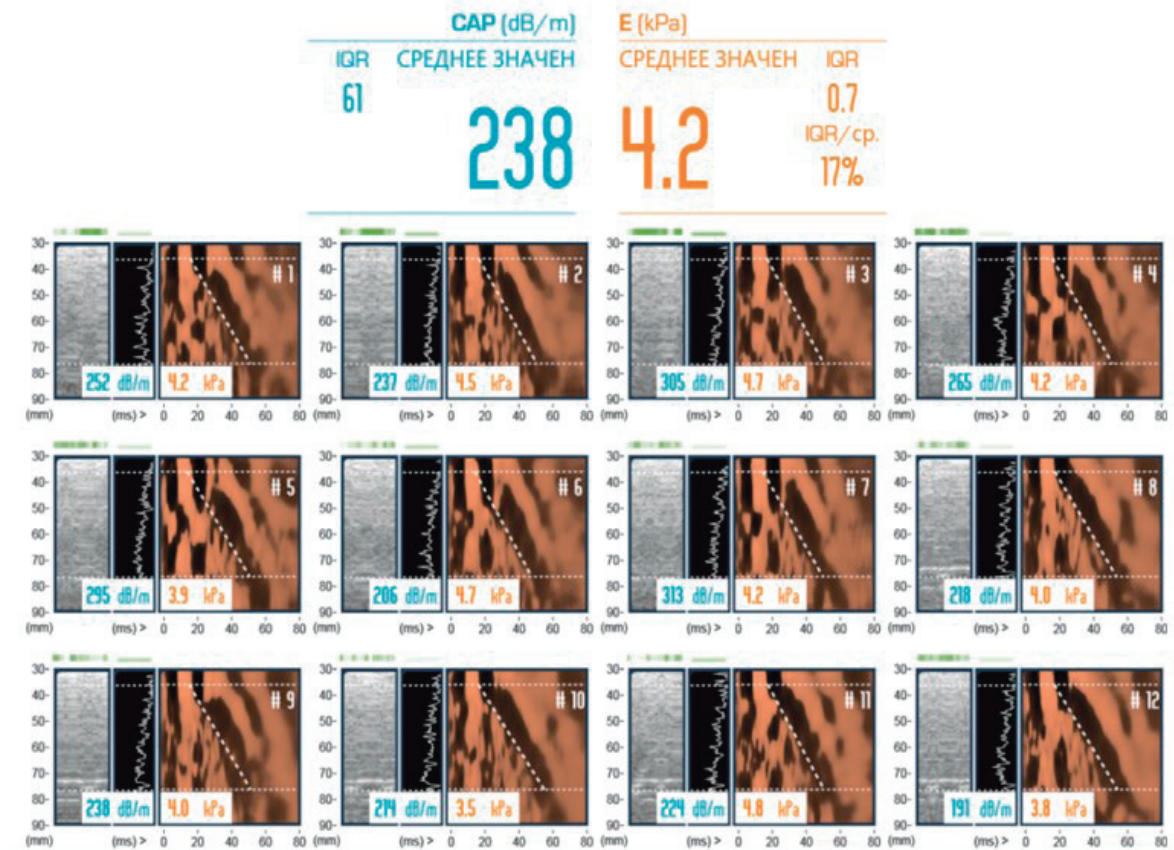


Рисунок 4. – Пациент М, 1987 г. р., ХГС. Заключение: фиброз отсутствует (F0), E=4,2 kPa; стеатоз значительный (S2, CAP=238 dB/m)

Figure 4. – A patient M, 1987 y. b., CHC. Conclusion: absents of fibrosis (F0), E=4,2 kPa; significant steatosis (S2, CAP=238 dB/m)

16 лет (11,2%) могло прогнозировать наличие в печени далеко зашедших стадий фиброза/цирроза.

Установлено, что средний показатель жесткости печени (E) у пациентов с ХГС составил 5,8 kPa, при разбеге показателей от 2,6 kPa (миним.) до 52,8 kPa (макс.). В таблице 4 представлена частота диагностики стадий фиброза (F) с учетом разных методик его оценки.

Как видно из таблицы 4, начальные стадии фиброза (F0-1) были верифицированы по 4-м методикам с приблизительно одинаковой частотой, составившей от 63,9 до 65,8%, причем в 3 случаях показатель F0-1 стадии (методики L. Castera, C. S. Pavlov и N. Afdahl) абсолютно совпал. С другой стороны, по методике F. Degos показатель частоты диагностики F0-1 стадии был значительно ниже (34,8%) за счет существенного увеличения частоты F2, составившей у данного автора более половины случаев (52,3%). Вторая стадия фиброза (F2), определяемая по трем методикам (L. Castera, C. S. Pavlov и N. Afdahl), совпала и составила 14,8%, в отличие от методики P.Nahon (27,7%) и, особенно, F. Degos (52,3%). Третья (F3, предцирротическая) стадия фиброза по наиболее близким друг к другу показателям расчета (N. Afdahl и L. Castera) диагностирована от 5,2 до 6,5% пациен-

Таблица 4. – Распределение частоты стадий фиброза печени у пациентов с ХГС с учетом методики обработки данных фиброскана, абс/%, n=155

Table 4. – Frequency distribution of liver fibrosis stages in patients with chronic hepatitis C, taking into account the technique of processing fibroscan data, abs/%, n=155

Методика обработки	Стадии фиброза (F)			
	F0-1	F2	F3	F4
P. Nahon et al.	99/63,9	43/27,7	-	13/8,4
F. Degos et al.	54/34,8	81/52,3	-	20/12,9
L. Castera et al.	102/65,8	23/14,8	10/6,5	20/12,9
C.S. Pavlov et al.	102/65,8	22/14,8	14/14,8	17/11,0
N. Afdahl et al.	102/65,8	23/14,8	8/5,2	22/14,2

тов, а по методике C. S. Pavlov – в 2 раза чаще (14,8%). Цирроз печени, соответствующий F4, по всем приведенным методикам определялся с частотой от 8,4% (P. Nahon) до 14,2% (N. Afdahl).

Сопоставительный анализ совпадения частоты верификации разных стадий фиброза (по разным методикам) показал, что наиболее близкие показатели получены при обработке результатов фибросканирования по методикам L. Castera, C. S. Pavlov и N. Afdahl. Как указано выше, среди

наблюдаемых пациентов 11,2% лиц имели стаж ХГС более 16 лет, что в значительной степени соответствует частоте верификации стадии F4 (цирроза печени) по большинству методик обработки данных фибросканирования. С другой стороны, наличие стадии F4 (цирроза печени) у 8,4%, согласно методике P. Nahon, не противоречит нашим клиническим наблюдениям, которые свидетельствуют о низкой частоте цирроза печени HCV-этиологии у наблюдаемых пациентов диспансерной группы. Безусловно, недостатком методик обработки результатов фибросканирования по F. Degos и P. Nahon является отсутствие верификации F3 стадии фиброза, «рассеянной», вероятнее всего, среди пациентов с F2 стадией, особенно по F. Degos. Небольшое число пациентов, включенных в сопоставительный анализ показателей фиброскана с другими результатами клинико-лабораторных и инструментальных исследований, связано с их отсутствием у пациентов в момент проведения фибросканирования в краткие сроки.

Как известно, среди ранее существующих критериев назначения стартовой противовирусной терапии (ПВТ) при ХГС имели место показатели активности АлАТ, уровень вирусной нагрузки (ВН) и наличие стадии фиброза F2 и более. В связи с этим нами проведено исследование, позволившее установить зависимость между стадией фиброза, ВН и активностью АлАТ. За повышенный уровень АлАТ принималось значение показателя активности индикаторного фермента более 50 ЕД/л, что было установлено у 22 (14,2%) пациентов (табл. 5).

Таблица 5. – Распределение пациентов с ХГС по уровню ВН, имеющих стадию фиброза F2 и более и повышенную активность АлАТ, абс/%, n=22

Table 5. – The distribution of patients with chronic hepatitis C by the level of VL, having stage of fibrosis F2 or more and increased activity of AIAT, abs/%, n=22

ВН≤1 млн/мл	ВН≥1 млн/мл	ВН≥10 млн/мл
9/40,9	12/54,5	1/4,6

Как видно из таблицы 5, при стадии фиброза F2 и более, несмотря на повышенную активность АлАТ, распределение пациентов по уровню ВН (в группах менее и более 1 млн МЕ) было приблизительно одинаковым, что свидетельствовало о доминирующей роли показателя стадии фиброза при назначении стартовой противовирусной терапии перед другими данными, включающими уровень ВН и повышенную активность АлАТ.

Известно, что прогрессирование фиброза зависит от активности и длительности воспалительного процесса в печени, лабораторным выражением которого является цитолитический

синдром. В связи с этим проведен сопоставительный анализ частоты диагностики разных стадий фиброза и цитолитического синдрома, верифицированного по повышенной активности основных индикаторных ферментов – АлАТ (табл. 6) и АсАТ (табл. 7).

Таблица 6. – Распределение пациентов с разными стадиями фиброза и активностью АлАТ более 50 ЕД/мл при ХГС, абс/%

Table 6. – Distribution of patients with different stages of fibrosis and AIAT activity of more than 50 units / ml in chronic hepatitis C, abs/%

Методика	F0-1	F2	F3	F4
P. Nahon et al.	13/59,1	5/22,7	-	4/18,2
F. Degos et al.	6/27,3	10/45,4	-	6/27,3
L. Castera et al.	13/59,1	2/9,1	1/4,5	6/27,3
C. S. Pavlov et al.	13/59,1	2/9,1	2/9,1	5/22,7
N. Afdahl et al.	13/59,1	2/9,1	3/13,6	4/18,2

Таблица 7. – Распределение пациентов с разными стадиями фиброза и активностью АсАТ более 50 ЕД/мл при ХГС, абс/%

Table 7. – Distribution of patients with different stages of fibrosis and AsAT activity of more than 50 U / ml in chronic hepatitis C, abs/%

Методика	F0-1	F2	F3	F4
P. Nahon et al.	19/54,3	11/31,4	-	5/14,3
F. Degos et al.	9/25,7	16/45,7	-	10/28,6
L. Castera et al.	19/54,3	3/8,6	3/8,6	10/28,6
C. S. Pavlov et al.	19/54,3	3/8,6	5/14,3	8/22,8
N. Afdahl et al.	19/54,3	3/8,6	3/8,6	10/28,6

Как видно из таблицы 6, более чем у половины пациентов (59,1%) с отсутствием фиброза (F0-1), верифицированного по 4 из 5 методик, имел место цитолитический синдром, частота которого существенно отличалась от показателя фиброза, определяемого по методике F. Degos (27,3%). По этой же методике цитолитический синдром был максимально зафиксирован (45,4%) на стадии фиброза (F2), что также отличало этот показатель от других данных. С патогенетической и патоморфологической точек зрения при ХГС по мере прогрессирования фиброза у большинства пациентов происходит снижение частоты гиперферментемии, особенно на стадии фиброза/цирроза печени. В связи с этим более объективным результатом наличия взаимосвязи стадии фиброза и цитолитического синдрома при ХГС соответствует методика P. Nahon, согласно которой выраженность синдрома цитолиза (по активности АлАТ) постепенно снижается по мере прогрессирования фиброза к F4 стадии (циррозу печени).

Как видно из таблицы 7, ранее установленные закономерности в отношении показателя АсАТ (табл. 6), нашли отражение со стороны показате-

ля АсАТ, из чего следует, что у пациентов с ХГС и наличием цитолитического синдрома частота выявления повышенной активности АлАТ и АсАТ, отражающей наличие некро-воспалительной реакции в печени, постепенно снижается по мере нарастания фиброза в печени. Как указано ранее, методика обработки результатов фибросканирования по P.Nahon в большей степени отражала выявленную закономерность.

До внедрения фибросканирования в клиническую практику среди инструментальных методов диагностики фиброза по косвенным признакам ультразвуковое исследование (УЗИ) печени играло определенную роль. В связи с этим важным аспектом стал сопоставительный анализ результатов фибросканирования с таким показателем УЗИ печени, как частота выявления «диффузных изменений в печени», что представлено в таблице 8.

Таблица 8. – Распределение пациентов с ХГС с «диффузными изменениями в печени» (по данным УЗИ) и разными стадиями фиброза, абс/%, n=16

Table 8. – Distribution of patients with chronic hepatitis C with "diffuse changes in the liver" (according to ultrasound) and various stages of fibrosis, abs/%, n=16

Методика	F0-1	F2	F3	F4
P. Nahon et al.	8/50,0	5/31,2	-	3/18,8
F. Degos et al.	6/37,5	6/37,5	-	4/25,0
L. Castera et al.	9/56,3	2/12,5	1/6,2	4/25,0
C. S. Pavlov et al.	9/56,3	1/6,2	2/12,5	4/25,0
N. Afdahl et al.	9/56,3	2/12,5	1/6,2	4/25,0

Как видно из таблицы 8, максимальная частота (свыше 50% по четырем методикам) выявления «диффузных изменений» в печени при УЗИ отмечена на начальных стадиях (F0-1), что, безусловно, не позволяет связать данный признак УЗИ с фиброзом и объяснить его происхождение наличием воспаления в печени, что совпадает с результатами, представленными в таблицах 3 и 4. Принимая во внимание патогенез ХГС, данный показатель УЗИ нельзя признать информативным в диагностике фиброза по причине низкой частоты выявления «диффузных изменений» у пациентов с 3-й (F3) и 4-й (F4) стадиями фиброза печени.

Несмотря на недостаточное количество пациентов с наличием учтенного симптома «гепатомегалии», установленного при УЗИ (таблица 9), можно полагать, что данный метод визуализации не позволяет установить четкую взаимосвязь гепатомегалии с разными стадиями фиброза/цирроза печени, тем более что происхождение гепатомегалии имеет полиэтиологическую роль.

Таблица 9. – Распределение пациентов с ХГС с разными стадиями фиброза при наличии признаков гепатомегалии, по данным УЗИ, абс/%, n=8

Table 9. – Distribution of patients with chronic hepatitis C with different stages of fibrosis in the presence of signs of hepatomegaly according to ultrasound, abs/%, n=8

Методика	F0-1	F2	F3	F4
P. Nahon et al.	3/37,5	3/37,5	-	2/25,0
F. Degos et al.	3/37,5	1/12,5	-	4/50,0
L. Castera et al.	3/37,5	-	1/12,5	4/50,0
C. S. Pavlov et al.	3/37,5	-	2/25,0	3/37,5
N. Afdahl et al.	3/37,5	-	1/12,5	4/50,0

Как известно, жировая дистрофия печени при ХГС многими специалистами, в первую очередь морфологами, признается одним из наиболее типичных признаков болезни, что было доказано исследованиями, проведенными ранее в нашей клинике [16].

Благодаря техническому усовершенствованию фиброскана, в последние годы значительно расширились его диагностические возможности в верификации процессов, происходящих в паренхиме и строме печени, что позволило дополнительно определять степень стеатоза при хронических диффузных поражениях органа и было апробировано нами у пациентов с ХГС (табл. 10).

Таблица 10. – Распределение частоты степени стеатоза печени у пациентов с ХГС с учетом методики обработки данных фиброскана, абс/° (n=155)

Table 10. – Frequency distribution of the degree of hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis C, taking into account the processing technique of fibroscan data, abs/° (n=155)

Методика	S0	S1	S2	S3
M. Sasso et al.	58/37,4	19/12,2	53/34,1	25/16,1
T. Karlas et al.	96/61,9	21/13,5	6/3,8	32/20,6

В результате применения обеих методик обработки результатов стеатосканирования у одних и тех же пациентов нами получены отличающиеся друг от друга показатели. Согласно методике V. Sasso, показатели частоты отсутствия стеатоза (S0) и установления 2-й степени стеатоза (S2) были преобладающими и составили 37,4 и 34,1%, а стеатоза S1 и S3 также не различались по частоте, но выявлялись в 2 раза реже. Результаты верификации стеатоза по методике M. Sasso, на наш взгляд, являются более точными, в отличие от методики T. Karlas, согласно которой у 61,9% пациентов стеатоз вообще не определялся, вторая степень стеатоза (S2) была выявлена лишь у 3,8%, а максимальная (S3) – у каждого 5-го пациента (20%), что не совпадает

с результатами морфологических исследований печени в прижизненных биоптатах пациентов с ХГС [15]. Столь значительная частота максимально выраженной степени стеатоза (20%), вероятно, связана с наличием комбинации фиброзных и жировых изменений в печени, которые прибор улавливает в виде изолированной жировой дистрофии.

В связи с этим представлялось важным установить частоту выявления стеатоза по методикам оценки результатов V. Sasso и T. Karlas у пациентов с разными стадиями фиброза, верифицированного по методикам N. Afdahl, L. Castera, C. S. Pavlov, F. Degos и P. Nahon (табл. 11, 12).

Таблица 11. – Частота диагностики стеатоза по методике V. Sasso у пациентов с разными стадиями фиброза печени, абс/%, (n=155)

Table 11. – The frequency of diagnosis of steatosis according to the method of V. Sasso in patients with different stages of liver fibrosis. abs/%, (n=155)

Фиброз	Степень стеатоза по V. Sasso et. al. (абс/%)			
по N. Afdahl	S0, n=58/37,4	S1, n=19/12,6	S2, n=53/34,2	S3, n=25/16,1
F0-1, n=102	40/39,2	13/12,7	35/34,3	14/13,7
F2, n=23	8/34,9	3/13,0	7/30,4	5/21,7
F3, n=8	4/50,0	1/12,5	2/25,0	1/12,5
F4, n=22	6/27,3	2/9,1	9/40,9	5/22,7
по L. Castera	S0	S1	S2	S3
F0-1, n=102	40/25,8	13/8,3	35/22,5	14/9,0
F2, n=23	8/34,8	3/13,0	7/30,4	5/21,7
F3, n=10	5/50,0	1/10,0	2/20,0	2/20,0
F4, n=20	5/25,0	2/10,0	9/45,0	4/20,0
по C. S. Pavlov	S0	S1	S2	S3
F0-1, n=102	40/25,8	13/8,3	35/22,5	14/9,0
F2, n=22	8/36,4	3/13,6	6/27,2	5/22,7
F3, n=14	5/35,7	1/7,1	4/25,6	4/25,6
F4, n=17	5/29,4	2/11,7	8/47,2	2/11,7
по F. Degos	S0	S1	S2	S3
F0-1, n=54	26/48,1	8/14,8	15/27,8	5/9,3
F2, n=81	27/33,3	9/11,1	29/35,8	16/19,8
F4, n=20	5/25,0	2/10,0	9/45,0	4/20,0
по P. Nahon	S0	S1	S2	S3
F0-1, n=99	40/40,4	12/12,1	33/33,3	14/14,1
F2, n=43	14/32,6	6/13,9	13/30,2	10/23,3
F4, n=13	4/30,8	1/7,7	7/53,8	1/7,7

Как видно из таблицы 11, у 102 пациентов с отсутствием фиброза и/или при наличии его «мягкой стадии» (F0-1), диагностированных по всем пяти методикам, отсутствие стеатоза (S0) по методике V. Sasso установлено с неодинаковой частотой: от 25,8% по методикам L. Castera

и C. S. Pavlov до 48,1% по методике F. Degos. С другой стороны, при циррозе печени (F4), установленном по всем пяти методикам его оценки, отсутствие стеатоза (S0) зафиксировано приблизительно с одинаковой частотой (от 25,0% по F. Degos до 30,8% по P. Nahon). Максимально выраженная стадия стеатоза (S3) имела место при всех стадиях фиброза, включая его отсутствие и/или начальную стадию (F0-1): от 7,7% по P. Nahon до 22,7% по N. Afdahl. Столь значительный разброс показателей частоты стеатоза, отличающихся в группах с разными стадиями фиброза печени, с одной стороны, ставит под сомнение некоторые методики подсчета (по V. Sasso S3=7,7% и по T. Karlas S3=15,4% при F4, по P. Nahon), с другой стороны – не исключает наличия сочетанных причин (инфекционных и неинфекционных) в происхождении как стеатоза, так и фиброза печени при ХГС. Принимая во внимание отсутствие верификации стадии тяжелого фиброза (F3) по методикам F. Degos и P. Nahon, а также детализацию распределения показателей степени стеатоза с учетом стадии фиброза (табл. 11), можно полагать, что группа значительного фиброза (F2), верифицированного по методикам F. Degos и P. Nahon, включает пациентов и с тяжелым фиброзом (F3).

При сопоставлении частоты диагностики стеатоза по методикам V. Sasso et. al. (таблица 11) и T. Karlas et al. (табл. 12), можно выделить следующие общие закономерности: среди 155 пациентов отсутствие стеатоза (S0), определяемого по методике V. Sasso et. al., в среднем, без учета стадии фиброза, зафиксировано у 37,4%, в отличие от более значительного числа пациентов (61,9%), у которых использовалась методика T. Karlas et al. (таблица 12). Если первая стадия стеатоза (S1) по обеим методикам установлена приблизительно с одинаковой частотой (12,6 и 13,5%, соответственно), то вторая стадия (S2) отличалась на порядок, составила 34,2% (по V. Sasso et. al.) и 3,9% (по T. Karlas et al.).

С другой стороны, сравнивая показатели максимально выраженного стеатоза (S3), определяемые по методике T. Karlas среди пациентов с 4-й стадией (F4) фиброза, следует отметить их значительно меньший разброс среди всех пяти методик верификации фиброза: S3=31,8% по N. Afdahl, S3=30,0% по L. Castera, S3=23,5% по C.S. Pavlov, S3=30,0% по F. Degos и S3=15,4% по P. Nahon.

На наш взгляд, с клинической и патоморфологической точек зрения методика оценки стеатоза по V. Sasso et. al. является более убедительной, так как по четырем из пяти методикам (исключение – методика P. Nahon) оценки фиброза частота верификации стеатоза постепенно снижается по мере нарастания (выраженности) фиброза).

Таблица 12. – Частота диагностики стеатоза по методике Т. Karlas у пациентов с разными стадиями фиброза печени, абс/%, (n=155)

Table 12. – The frequency of diagnosis of steatosis according to the method of T. Karlas in patients with different stages of liver fibrosis, abs/%, (n=155)

Фиброз	Степень стеатоза по Т. Karlas et al. (абс/%)			
по N. Afdahl	S0, n=96/61,9	S1, n=21/13,5	S2, n=6/3,9	S3, n=32/20,6
F0-1, n=102	67/65,7	11/10,8	5/4,9	19/18,6
F2, n=23	16/69,6	2/8,7	-	5/21,7
F3, n=8	5/62,5	2/25,0	-	1/12,5
F4, n=22	8/36,4	6/27,3	1/4,5	7/31,8
по L. Castera	S0	S1	S2	S3
F0-1, n=102	67/65,7	11/10,8	5/4,9	19/18,6
F2, n=23	16/69,6	2/8,7	-	5/21,7
F3, n=10	6/60,0	2/20,0	-	2/20,0
F4, n=20	7/35,0	6/30,0	1/5,0	6/30,0
по C.S. Pavlov	S0	S1	S2	S3
F0-1, n=102	67/65,7	11/10,8	5/4,9	19/18,6
F2, n=22	15/68,2	2/9,1	-	5/22,7
F3, n=14	7/50,0	3/21,4	-	4/28,6
F4, n=17	7/41,2	5/29,4	1/5,9	4/23,5
по F. Degos	S0	S1	S2	S3
F0, n=54	41/75,9	3/5,5	2/3,7	8/14,8
F2, n=81	48/59,3	12/14,8	3/3,7	18/22,2
F4, n=20	7/35,0	6/30,0	1/5,0	6/30,0
по P. Nahon	S0	S1	S2	S3
F0, n=99	66/66,7	9/9,1	5/5,1	19/19,1
F2, n=43	24/55,8	7/16,3	1/2,3	11/25,6
F4, n=13	6/46,2	4/30,7	1/7,7	2/15,4

Как видно из таблицы 12, отсутствие стеатоза (S0) отмечено у большинства пациентов со стадиями фиброза от F0 до F3 (до 75,9% по F. Degos при F0), что маловероятно, учитывая «жировой» патоморфогенез начальных стадий ХГС. Даже при циррозе печени (F4) отсутствие стеатоза по методике Т. Karlas зафиксировано с частотой 35,0-46,2%, что значительно превышает показатель стеатоза по методике V. Sasso. Это привело к тому, что показатели частоты диагностики стеатоза S1, S2, S3 по методике Т. Karlas при других стадиях фиброза оказались незначительными, мало отличающимися друг от друга, а максимальная выраженность стеатоза (S3) при циррозе печени (F4) оказалась значительно больше, чем при F2 и F3, что вызывает сомнение.

Выводы

1. Фиброз и стеатоз печени – характерные атрибуты ХГС, достоверно устанавливаемые методом фибро-, эластосканирования. По разным методикам подсчета результатов фибросканирования, фиброз 0-1 стадии (F0-1) диагностируется не менее чем у 50% пациентов, вторая стадия фиброза (F2) устанавливается от 15 до 30%, третья (F3) – от 5 до 7%, четвертая (F4, цирроз) – от 8 до 15%.

2. Стеатоз печени, по разным методикам подсчета результатов стеатосканирования, не определяется (S0) у 37% пациентов с ХГС по методике V. Sasso и у 62% – по методике Т. Karlas (сомнительный показатель), первая степень стеатоза (S1) диагностируется у 12-13%, вторая (S2) – у 34 и 8% (соответственно), третья степень (S3) – 16-20%.

3. Частота стеатоза печени, максимально зарегистрированного у пациентов с начальными стадиями фиброза (F0-1), по мере нарастания хронизации (фиброза) уменьшается.

4. Признаки стеатоза 2 и 3-й степени (S2, S3) сохраняются на всех стадиях фиброза, вплоть до F3 (5,8%) и цирроза (F4 – 2-3%).

5. Среди методик оценки стеатоза методика оценки результатов стеатосканирования по Sasso предпочтительней, так как фиксирует наличие стеатоза всех степеней (выраженности от S0 до S3) и снижение частоты его выявления во всех клинических группах пациентов по мере прогрессирования фиброза печени от F0 до F4.

6. Сопоставительный анализ совпадения частоты верификации разных стадий фиброза по разным методикам показал, что наиболее близкие показатели получены при обработке результатов фибросканирования по методикам L. Castera, C. S. Pavlov и N. Afdahl, в отличие от методики P. Nahon, заметно отличающейся от других.

7. Стадия фиброза F3 (цирроз печени) по результатам фибросканирования неоднородна и с клинико-морфологической точки зрения включает пациентов со стеатозом, стеатогепатитом, стеатокirrosом и циррозом печени, инструментальная дифференциальная диагностика которых нуждается в совершенствовании.

8. Внедрение метода фибро-, стеатосканирования в программы диспансеризации населения и пациентов с ХГС позволит увеличить продолжительность жизни людей за счет ранней диагностики доцирротических стадий диффузных заболеваний печени любой этиологии.

References:

- Borsukov AV, Andreev VG, Gelt TD, Gurbatov SN, Demin IJu, Ivanova EV, Kovalev AV, Kozlova EJu, Mamoshin AV, Morozov MV, Romanov SV, Rudenko OV, Rychtik PI, Safonov DV, Safonova MA, Timashkov IA; Borsukov AV, ed. Jelastografija s dvigovoj volny: analiz klinicheskikh primerov. Smolensk: Smolenskaja gorodskaja tipografija; 2017. 376 p. (Russian).
- Pambrun E, Bouteloup V, de Lédinghen V, Asselineau J, Fraquelli M, Brunetto M, Forns X, Saito H, Nahon P, Pirisi M, Thiébaud R, Perez P. Individual patient data meta-analysis of transient elastography diagnostic accuracy in liver fibrosis assessment of chronic hepatitis C patients (TE IPD Study). *Journal of Hepatology*. 2009;50(Suppl 1):150. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(09\)60399-8](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(09)60399-8).
- Wong GL, Espinosa WZ, Wong VW. Personalized management of cirrhosis by non-invasive tests of liver fibrosis. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2015;21(3):200-211. doi: 10.3350/cmh.2015.21.3.200.
- Roccarina D, Rosselli M, Genesca J, Tsochatzis EA. Elastography methods for the non-invasive assessment of portal hypertension. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2018;12(2):155-164. doi: 10.1080/17474124.2017.1374852.
- Borsukov AV, ed. Ultrazvukovaja jelastografija: kak delat pravilno [Ultrasound elastography: how to do right]. Smolensk: Smolenskaja gorodskaja tipografija; 2018. 120 p. (Russian).
- Echosens: the liver company [Internet]. Paris (France): Echosens: the liver company. [Table], Quantifying fibrosis with FibroScan. Available from: fr.zone-secure.net/56337/890880.
- Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna I, Ziol M, de Lédinghen V, Douvin C, Marcellin P, Ganne-Carrié N, Trinchet JC, Beaugrand M. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology*. 2008;49(6):1062-1068. doi: 10.1016/j.jhep.2008.08.011.
- Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, Bedossa P; FIBROSTIC study group. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: A multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *Journal of Hepatology*. 2010;53(6):1013-1021. doi: 10.1016/j.jhep.2010.05.035.
- Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, Couzigou P, De Lédinghen V. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128(2):343-350. doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.018.
- Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E, Burroughs AK, Ivashkin VT, Glud C. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;1:CD010542. doi: 10.1002/14651858.CD010542.pub2.
- Afdhal NH, Bacon BR, Patel K, Lawitz EJ, Gordon SC, Nelson DR, Challies TL, Nasser I, Garg J, Wei LJ, McHutchison JG. Accuracy of fibroscan, compared with histology, in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis B or C: a United States multicenter study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(4):772-779. doi: 10.1016/j.cgh.2014.12.014.
- Sasso M, Tengher-Barna I, Ziol M, Miette V, Fournier C, Sandrin L, Poupon R, Cardoso AC, Marcellin P, Douvin C, de Lédinghen V, Trinchet JC, Beaugrand M. Novel controlled attenuation parameter for noninvasive assessment of steatosis using fibroscan, validation in chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*. 2012;19(4):244-253. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01534.x.
- Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédinghen V, Kumar M, Lupsor-Platon M, Han KH, Cardoso AC, Ferraioli G, Chan WK, Wong VW, Myers RP, Chayama K, Friedrich-Rust M, Beaugrand M, Shen F, Hiriart JB, Sarin SK, Badea R, Jung KS, Marcellin P, Filice C, Mahadeva S [et al.]. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (Cap) technology for assessing steatosis. *Journal of Hepatology*. 2017;66(5):1022-1030. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.022.
- Tsyrukunov VM, Matievskaya NV, Lukashik SP; Tsyrukunov VM, ed. HCV-infekcija [HCV-infection]. Minsk: Asar; 2012. 480 p. (Russian).
- Tsyrukunov VM, Prokopchik NI, Andreev VP, Kravchuk RI, Chernyak SA. Klinicheskaja morfologija pecheni: fibroz [Clinical morphology of the liver: fibrosis]. *Gepatologija i gastrojenterologija* [Hepatology and Gastroenterology]. 2018;2(1):39-51. (Russian).
- Tsyrukunov VM, Andreev VP, Prokopchik NI, Kravchuk RI. Klinicheskaja morfologija pecheni: distrofii [Clinical morphology of liver: dystrophies]. *Gepatologija i gastrojenterologija* [Hepatology and Gastroenterology]. 2017;1(2):140-152. (Russian).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Цыркунов Владимир Максимович, д-р мед. наук, профессор; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: tvm111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Кроткова Елена Николаевна, канд. мед. наук, доцент; Главное управление здравоохранения Гродненского облисполкома; e-mail: krotkova.elena73@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9596-3859

Абдинасир Али Абди; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: nasking09@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9854-7589

Черняк Сергей Александрович; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: chernyak.s@bk.ru, ORCID: 0000-0001-6558-5044

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

Tsyrukunov Vladimir (corresponding author), PhD, MD (Medicine), Professor; Grodno State Medical University; e-mail: tvm111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Krotkova Elena, PhD (Medicine), Associate Professor; Main Department of Healthcare of the Grodno Regional Executive Committee; e-mail: krotkova.elena73@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9596-3859

Abdinasir Ali Abdi; Grodno State Medical University; e-mail: nasking09@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9854-7589

Chernyak Sergej; Grodno State Medical University; e-mail: chernyak.s@bk.ru, ORCID: 0000-0001-6558-5044

Поступила: 20.09.2019

Принята к печати: 27.09.2019

Received: 20.09.2019

Accepted: 27.09.2019