

УДК: 616.36-022:576.891:616.36-004-073:53.082.4

## НЕИНВАЗИВНЫЙ СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ С ПРИ ПОМОЩИ СОВРЕМЕННОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

О.А. ГОЛУБОВСКАЯ<sup>1</sup>, Т.Д. ЗАДОРЖНАЯ<sup>2</sup><sup>1</sup>Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца, г. Киев<sup>2</sup>ГП "Институт ПАГ АМН Украины"*ключевые слова:*

вирусный гепатит С, ультразвуковая диагностика, 3D+PD-визуализация, морфология печени, система METAVIR

Согласно международным рекомендациям по ведению больных гепатитом С, пункционная биопсия печени с последующим морфологическим исследованием пунктата является "золотым стандартом" для оценки степени фиброза в печени, особенно у больных с бессимптомным течением гепатита С и нормальным уровнем aminotransferaz. Без морфологической верификации диагноза судить о форме и активности процесса практически невозможно, а тактика ведения пациентов и выбор метода лечения во многом зависят от стадии фиброза печени [2, 7].

В нашей стране для оценки активности процесса обычно используют индекс гистологической активности (ИГА), предложенный R.G. Knodell и соавт. в 1981 году. Он оценивает в баллах ряд показателей: степень выраженности перипортальных и мостовидных некрозов (0-10 баллов), интралобулярную дегенерацию и очаговые некрозы (0-4 балла), воспалительную инфильтрацию в области портальных трактов (0-4 балла) и степень выраженности фиброза (0-4 балла). Сумма баллов, полученных

при оценке каждого из этих четырех показателей, соответствует следующей градации:

- 0 — отсутствие воспаления
- 1-4 — минимальное воспаление
- 5-8 — небольшое воспаление
- 9-12 — умеренное воспаление
- 13-18 — значительное воспаление

В 1994 году V.J. Desmet с соавт., усовершенствуя предложенную систему, рекомендовали выделить из системы R.G. Knodell характеристику фиброза печени, так как он определяет не активность процесса, а его зрелость. В соответствии с этим, оценивая фиброз портальных трактов, перипортальных зон, степень образования портосептальных септ и ложных долек, они различают:

- 1 стадия — слабый фиброз — 1-4 балла;
- 2 стадия — умеренный — 5-8 баллов;
- 3 стадия — тяжелый — 9-12 баллов;
- 4 стадия — цирроз — 13-16 баллов;

Свою оригинальную систему оценки изменений в печени предложил K. Ishak с соавт. (1995 г.), система оценки стадии хронического ГС была определена также в ходе комплексного исследования METAVIR

Алгоритм оценки гистологической активности  
(по системе METAVIR)

Таблиця

Ступенчатый некроз	+ Долобулярный некроз	= Гистологический индекс активности
<input type="checkbox"/> 0 нет	<input type="checkbox"/> 0 нет или слабый	<input type="checkbox"/> 0 нет
<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1 умеренный	<input type="checkbox"/> 1 слабый
<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 2 тяжелый	<input type="checkbox"/> 2 умеренный
<input type="checkbox"/> 1 слабый	<input type="checkbox"/> 0,1	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2
<input type="checkbox"/> 2 умеренный	<input type="checkbox"/> 0,1	<input type="checkbox"/> 2
<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 выраженный
<input type="checkbox"/> 3 выраженный	<input type="checkbox"/> 0,1, 2	<input type="checkbox"/> 3
ГИСТОЛОГИЧЕСКИЙ ИНДЕКС СКЛЕРОЗА ПО СИСТЕМЕ METAVIR		
Нет фиброза	Расширение портальных трактов без септ	Расширение портальных трактов с единичными септами
<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Многочисленные септы без цирроза		Цирроз
<input type="checkbox"/> 3		<input type="checkbox"/> 4

(P. Bedossa и T. Poynard, 1996). Наиболее часто в международных исследованиях для оценки фиброза печени используется система METAVIR [8, 9]. Алгоритм оценки гистологической активности по этой системе представлен в табл. 1.

Таким образом, по системе METAVIR выделяют степени фиброза от F0 (нет фиброза) до F4 (цирроз печени).

Оставаясь "золотым стандартом" оценки стадии фиброза в печени, пункционная биопсия все же имеет ряд недостатков:

1. Качество заключения зависит от квалификации морфолога и качества самого биоптата. В полученном биоптате должно находиться не менее 7 портальных трактов, что далеко не всегда удается на практике. Так, сравнивая результаты парных биопсий, полученных при лапароскопии из правой и левой долей печени пациентов, инфицированных гепатитом С, оказалось, что расхождение на один балл индекса воспаления имелось у каждого четвертого больного, а у 14,5% пациентов, у которых по биопсии из одной доли печени был поставлен фиброз F4 по METAVIR, по биопсии из другой доли получили стадию F3 по METAVIR. Также при изучении парных биопсий, полученных от больных неалкогольным стеатогепатитом, расхождение в определении портального фиброза имело место в 26% парных биопсий [1].
- Применение современных компьютеризированных систем для оценки выраженности фиброза по анализу электронного изображения гистологического препарата печени не может решить проблему рас-

хождения результатов. Как показало одно исследование, при сравнении изображений срезов образца печени больных ХВГС, взятого при хирургическом вмешательстве на брюшной полости и выделенного из него случайным образом изображения, соответствующего площади биоптата (полученного при пункционной биопсии), сохранялись расхождения в интерпретации как минимум в 25% случаев.

2. Некоторые авторы считают, что процессы фиброгенеза и фибринолиза идут чрезвычайно медленно, поэтому уменьшение стадии фиброза на один балл через год применения этиотропной противовирусной терапии (ПВТ) показано лишь в отдельных исследованиях. Так, описано исследование, при котором на фоне ПВТ биопсия выполнялась до 4 раз в процессе лечения. При динамическом исследовании биопсий была получена выраженная положительная динамика воспаления на фоне лечения в каждой последующей биопсии, но достоверных изменений относительно фиброза получено не было.
  3. Кроме всего прочего, пункционная биопсия печени является инвазивным методом, который не исключает развитие побочных явлений (боль, кровотечение, перитонит) вплоть до летальных исходов (по данным разных авторов — 0,01 — 0,1%).
  5. Биоптат отражает 1/500 000 часть органа, тем самым трудно говорить о "диффузности" поражения печени [1, 2, 5, 8, 13].
- Все вышесказанное диктует необходимость поиска новых быстрых неинвазивных методов определения стадии фиброза

печени, позволяющих многократно в период проведения специфической терапии контролировать ее эффективность.

На сегодняшний день существует множество способов неинвазивной оценки стадий фиброза печени. Так, важную информацию могут предоставить некоторые показатели внеклеточного соединительнотканного матрикса ( $\alpha_2$ -макроглобулин, гаптоглобин,  $\gamma$ -глобулин, общий билирубин, аполипопротеин А<sub>1</sub> и др.), активности фиброгенеза (туморнекротизирующий фактор —  $\alpha$ , трансформирующий фактор роста —  $\alpha$ , интерлейкины-1 и 6 и др.), а также уровень гиалуроновой кислоты, коллагена III-IV, проколлагена III, металлопротеиназы внеклеточного матрикса, тканевые ингибиторы металлопротеиназы, показатели ингибиторы металлопротеиназы, показатели железиндуцированной хемолуминисценции и т.д. Однако ограниченная доступность этих методов, особенно для регионального здравоохранения, отсутствие четкой корреляции в изменениях различных показателей при разных стадиях фиброза и даже при гепатитах различной этиологии существенно ограничивают их применение [3, 4, 5, 7, 10, 13].

Из инструментальных методов определения фиброза в печени на сегодняшний день широко используется стандартное ультразвуковое исследование печени в режиме двухмерной визуализации (2D-режим, или серошкальная эхография), а также становится все более актуальным метод кратковременной эластометрии (FibroScan, Echosens, France) [3, 4, 6].

Метод стандартного ультразвукового исследования в "серошкальном" режиме позволяет определить размеры печени, ее структуру, акустическую плотность, размеры основных сосудов гепатобиллярной зоны, однако интерпретация данных зависит от опыта врача, разрешающей способности аппарата. Существенным недостатком метода является также отсутствие возможности измерения кровотока как в основных сосудах гепатобиллярной области (воротная вена, печеночная артерия, селезеночная вена), так и в мелких сосудах печеночной паренхимы. Кроме того, проведенные некоторыми авторами исследования не выявили достоверных УЗИ-различий при оценке степени фиброза легкой и средней степени (F<sub>1</sub>-F<sub>2</sub>) [8].

Измерение эластичности печени прибором FibroScan является альтернативным неинвазивным методом определения фиброза печени с достаточно высокой достоверностью (особенно при F3 — F4). Генерируемые им колебания передаются на подлежащие ткани печени и создают упругие волны, скорость распространения которых зависит от плотности печени. Полученное значение характеризует эластичность печени, результат выражается в килоПаскалях (кПа). Основным недостатком этого метода является отсутствие возможности оценить степень васкуляризации паренхимы печени при ее диффузных поражениях и измерить показатели печеночного кровотока в мелких сосудах печени. Вместе с тем при наличии сопутствующей патологии у больных с ХВГС (метаболический синдром, жировой гепатоз) определение этих показателей может дать информацию о степени нарушения реологических свойств крови, что позволит оптимизировать терапию. Кроме того, исследование имеет ограничение по глубине проникновения колебаний (не более 50 мм под кожей), вследствие чего ограничивает исследование у лиц, имеющих индекс массы тела более 25%.

Таким образом, существующие методы прижизненного изучения структуры печени достаточно многочисленны, но все они лишены определенных недостатков. На этом фоне мы попытались изучить возможности использования альтернативного нового неинвазивного метода для диагностики фибро-

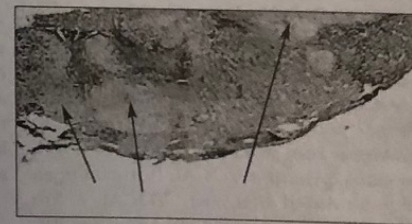


Рис. 1. Участок ткани печени у больного Г., 26 лет, ХВГС с фиброзом F4 по METAVIR. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону на коллагеновые волокна. Выраженный фиброз (цирроз) портальных и перипортальных зон (ярко-красное фуксинофильное окрашивание фиброзной ткани). Распространяющийся фиброз уменьшает количество неизменной печеночной ткани (указана стрелкой)

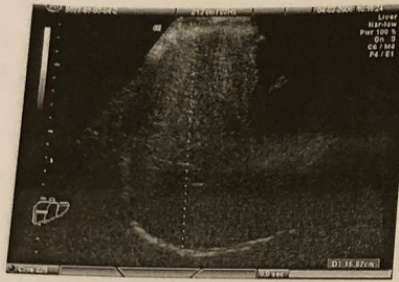


Рис. 2. Правая доля печени у того же больного. Видна неоднорідність ткани печени за счет чередования участков с различной эхогенностью и диффузное значительное повышение ее акустической плотности



Рис. 4. Полученный объем ткани печени у больного Г., 26 лет, при помощи трехмерной реконструкции с применением PD-режима с использованием функции VOCAL

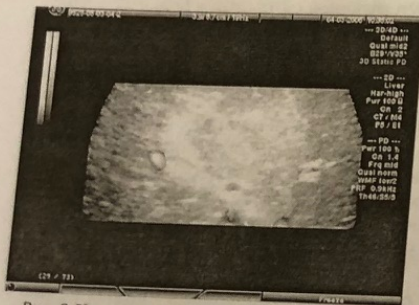


Рис. 3. Участок ткани печени у больного Г., 26 лет, с ХВГС со стадией F4 фиброза по METAVIR. Виден резко обедненный сосудистый рисунок участка печеночной паренхимы, деформация и "обрывы" сосудов печени, прерывистый сосудистый рисунок, фиброзные тяжи в паренхиме (указаны стрелками)

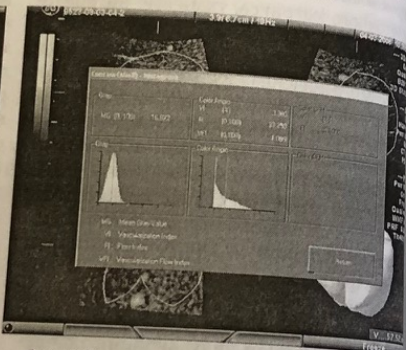


Рис. 5. Компьютерная обработка полученного 3D + PD = изображения больного Г., 26 лет, со стадией фиброза F4 по системе METAVIR

за печени у больных ВГС, в основе которого лежит трехмерная визуализация ткани печени с использованием энергетического доплеровского режима (3D + PD-режим) с помощью функции VOCAL (Virtual Organ Computer Aided anaLysis). VOCAL – это программа определения объема структур сложной формы в трехмерном режиме. Она основана на алгоритме автоматического определения контуров структур при трехмерной реконструкции, что позволяет с максимальной точностью вычислить их объем любой формы. Компьютерная обработка полученного объемного изображения позволяет не только определить плотность пе-

ченочной паренхимы в различных ее участках, но и выявить процентное содержание сосудистых элементов в исследуемой зоне, а также измерить основные показатели кровотока в ней. Подробно описана методика проведения ультразвукового исследования в этом режиме [1].

#### Материалы и методы

Нами обследовано 49 больных с ХВГС на стадии цирроза печени в возрасте от 24 до 62 лет. Также обследовано 42 практически здоровых лиц, преимущественно студентов, средний возраст которых составил  $23 \pm 1,8$  лет.

Всем больным проводилось полное клинико-лабораторное обследование с определением уровня сывороточных аминотрансфераз, билирубина, общего белка, белковых

Сравнительная характеристика комплексного ультразвукового исследования с применением 3D + PD-режимов и морфологического исследования печени у больных с ХВГС с фиброзом печени F4 по системе METAVIR

Исследуемые показатели	Значение	Норма
Индекс васкуляризации (VI, %)	$0,4 \pm 0,03^{***}$	$11,1 \pm 2,24^{***}$
Индекс текучести (кровотока) (FI, кол-во клаеток, транспортируемых во время исследования)	$15,1 \pm 1,5^{**}$	$44,3 \pm 2,2^{**}$
Васкуляризационно-поточный индекс (VFI)	$0,29 \pm ,007^{***}$	$3,7 \pm 0,89^{***}$

Примечание. - - - -  $p < 0,001$ , \*\* -  $p < 0,0001$

фракций, иммунограммы, также молекулярно-биологическое исследование с определением генотипа вируса гепатита С и количественное определение вирусной нагрузки (МЕ/мл).

Также проводилось комплексное ультразвуковое исследование печени с применением режимов 2D-визуализации. 12 (24,5%) больным диагноз цирроза печени установлен морфологически, для чего больным проводилась чрескожная трепанобиопсия печени в клиниках хирургии под УЗ-контролем с помощью аппарата SDU-600A "Shimadzu", оснащенных линейно-трапециевидным датчиком 3,5 МГц и боковой пункционной насадкой. Получение столбика ткани для гистологического исследования осуществлялось с помощью игл "Ttu-Cut" 16G. Биопсия выполнялась в межреберье по аксилярной линии под местной анестезией. Окраска биоптатов проводилась гематоксилин-эозином и микрофуксином по методу Ван Гизона с последующим морфологическим исследованием биоптата, позволяющим определить стадии фиброза по системам METAVIR.

У остальных 37 (75,5%) больных диагноз установлен на основании клинико-лабораторных данных (в том числе указание на один или несколько эпизодов декомпенсации – асцит), данных ультразвуковой диагностики в режиме 2D-визуализации.

Всем больным проводилось ультразвуковое исследование печени в режимах 3D-визуализации с PD-режимом с использованием функции VOCAL. После цифровой обработки полученного трехмерного изображения определялись следующие показатели:

1. Индекс васкуляризации (VI – Vascularization Index), который отражает процентное содержание сосудистых элементов в интересующем объеме печеночной ткани.
2. Индекс текучести (кровотока) (FI – Flow Index), который отражает количество кле-

ток, транспортируемых в момент исследования, то есть интенсивность кровотока.

3. Васкуляризационно-поточный индекс (FVI – Flow Vascularization Index), который дает информацию о сосудистом компоненте и общем кровотоке, т.е. показывает соотношение первых двух показателей.

#### Результаты и обсуждение

При морфологическом исследовании ткани печени отмечается наличие септ, которые, соединяясь, образуют ложные дольки, сближая порталные тракты и уменьшая количество сосудистых и желчных протоков в них (рис.1), уменьшается количество неизменной печеночной ткани.

При стандартном ультразвуковом исследовании в режиме двухмерной визуализации отмечалось увеличение размеров печени у всех больных, селезенка была увеличена у 10 (83,4%) больных. Контур печени у 3 больных были бугристыми, паренхима у всех больных имела неоднородность за счет чередований участков с различной эхогенностью. В целом акустическая плотность ткани печени по данным гистогаммы была значительно повышена.

При исследовании ткани печени в 3D + PD-режимах определяется заметно обедненный сосудистый рисунок и очаговое уплотнение ткани печени.

После выделения в ручном режиме при помощи функции VOCAL получен участок печени объемом  $84,14 \text{ см}^3$  (рис.4).

При цифровой обработке 3D + PD - изображения получены следующие данные.

Индекс васкуляризации (VI, %) составил 3,3 %, индекс кровотока – 33,2, васкуляризационно-поточный индекс – 1,09.

Все исследуемые показатели значительно отличаются от нормальных величин, что говорит о существенном нарушении показателей кровотока, резком обеднении сосудистого рисунка за счет уменьшения

количества функционирующих мелких сосудов, снижении количества транспортируемых клеток по сосудам.

Таким образом, метод 3D + PD = визуализации позволяет достоверно выявлять

изменения в паренхиме печени у больных ХГС с F4 (METAVIR). Оценка этого метода для остальных стадий фиброза, а также для разграничения различных степеней фиброза за печени требует дальнейшего изучения

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Возианова Ж.И., Голубовская О.А. Возможности современного комплексного ультразвукового исследования печени у больных хроническим вирусным гепатитом С // Журнал Академии наук Украины. — 2007. — Т.14, №4. С. — 72 — 86.
2. Громашевская Л.Л., Пипский Л.Л. Нарушения метаболических процессов в внеклеточном матриксе, их регуляции при развитии фиброза печени // Лабораторная диагностика. — 2004. — N4. — С.3-8
3. Ждапов К.В., Гусев Д.А., Голубин Б.В. Возможности неинвазивной оценки фиброза печени при хроническом гепатите С / Материалы конференции "Вирусные гепатиты: проблемы диагностики и лечения". — С.-Пб, 2007. — С. 112.
4. Зпойко О.О., Ющук Н.Д. Оценка выраженности фиброза в печени у больных с ХГС — ключевой вопрос в прогнозировании течения болезни / Материалы научно-практической конференции "Инфекционные болезни и антимикробные средства", Москва, 6 — 7 октября 2003 года — С. 5 — 6.
5. Исаков В.А. Как определять выраженность фиброза печени и зачем? // Клиническая Гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. Март — апрель, 2008 — Т.1. — №2. — С.72 — 75.
6. Сафиуллина Н.Х., Зпойко О.О., Климова Е.А., Каширин Е.А, Келли Е.И., Ющук Н.Д. Определение гиалуроновой кислоты и коллагена IV типа в сыворотке крови больных гепатитом С — неинвазивный метод диагностики фиброза печени / Материалы научно-практической конференции "Инфекционные болезни и антимикробные средства", Москва, 6 — 7 октября 2003 года — С. 9 — 10.
7. Friedman S.L. 2003. Liver fibrosis — from bench to bedside. J. Hepatol. 38(Suppl. 1):S38-S50.
8. Popper H., and Uenfriend S. 1970. Hepatic fibrosis. Correlation of biochemical and morphologic investigations. Am. J. Med. 49:707-721.
9. Poynard T., Bedossa P., and Opolon P. 1997. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Lancet. 349:825-832.
10. Poynard T., Bedossa P., Chevallier M., Mathurin P., Lemonnier C., Trepo C., Couzigou P. et al. A comparison of three interferon alpha-2b regimens for long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. N Engl J Med 1995; 332: 1457-1462.
11. Ramadori G., and Saile B. 2004. Portal tract fibrogenesis in the liver. Lab. Invest. 84:153-159.
12. The METAVIR Cooperative Group. Inter and intra-observer variation in the assessment of liver biopsy of chronic hepatitis C. HEPATOLOGY 1994; 20: 15-20.
13. Zheng RQ, Wang QH, Lu MD, Xie SB, Ren J, Su ZZ, Cai YK, Yao JL. — Liver fibrosis in chronic viral hepatitis: an ultrasonographic study. — World Gastroenterol. — 2003 Nov;9(11):2484-9. — P.58-65

\*\*\*

УДК: 616.36-022:576.891:616.36-004-073:53.082.4  
 О.А. Голубовська, Т.Д. Загорожна  
**НЕІНВАЗИВНИЙ СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ  
 ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ГЕПАТИТ С  
 ЗА ДОПОМОГОЮ СУЧАСНОГО  
 УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ**

У роботі оцінені сучасні морфологічні засоби діагностики рівня ураження печінкової паренхіми та ступеня фіброзу. Особлива увага приділена характеристичі системі METAVIR. Обговорені сучасні способи неінвазивної діагностики стану печінки. Надані результати дослідження печінкової паренхіми за допомогою сучасного ультразвукового дослідження 3D+PD-візуалізації, співставлення отриманих результатів із морфологічним дослідженням.

UDC: 616.36-022:576.891:616.36-004-073:53.082.4  
 O.A. Golubovska, T.D. Zadoroghna  
**NON-INVASIVE WAY OF DEFINITION  
 OF CIRRHOSIS IN PATIENTS  
 ON A HEPATITIS C BY MEANS OF MODERN  
 ULTRASONIC RESEARCH**

In work the estimated modern morphological diagnostic aids of level of defeat hepatic parenchyma and degrees of fibrosis. The special attention is given the characteristic to system METAVIR. Modern ways of non-invasive diagnostics of a condition of a liver are discussed. The presented results of research hepatic parenchyma by means of modern ultrasonic research — 3D+PD — visualisation, comparison of the received results to morphological research are spent.