



## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭЛАСТОМЕТРИИ В ОЦЕНКЕ ФИБРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Лазебник Л.Б., Винницкая Е.В., Шапошникова Н.А., Хомерики С.Г., Никаноров А.В., Терехин А.А., Воробьева Н.Н., Голованова Е.В.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел.: 8 (495) 304 3025

### РЕЗЮМЕ

*Цель исследования.* Определение диагностической значимости ультразвуковой эластометрии печени (УЭП) в оценке фиброза печени у больных хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП).

*Материал и методы.* Обследовано 316 больных ХДЗП различной этиологии с выполнением пункционной биопсии печени, УЭП и оценкой фиброза (F) печени по системе Metavir.

*Результаты.* Максимальная диагностическая точность УЭП получена в определении 4-й стадии фиброза по Metavir. Точность метода составила 91% при чувствительности 100%. Наиболее низкая чувствительность УЭП определена для больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБ): для F1 — 25%, F2 — 33%, F3 и F4 — 50%. Высокий индекс массы тела (ИМТ =  $30,1 \pm 3,8$  кг/м<sup>2</sup>) — фактор, ограничивающий применение эластометрии для больных НАЖБ. При первичном билиарном циррозе печени (ПБЦ) получена низкая чувствительность для F1 и F2 — 14,3 и 10% соответственно, 100% для F4, при ИМТ =  $24,4 \pm 5,1$  кг/м<sup>2</sup>. Для алкогольной болезни печени (АБП) получена высокая чувствительность (100%) для F2 и F4. Для ХДЗП вирусной этиологии чувствительность УЭП составила 33–71,4% на ранних стадиях фиброза (F1 и F2) при высокой специфичности — 100 и 93,5% соответственно.

*Заключение.* Применение УЭП позволяет проводить диагностику фиброза при хронических заболеваниях печени различной этиологии как альтернативу пункционной биопсии печени.

**Ключевые слова:** хронические диффузные заболевания печени; ультразвуковая эластометрия печени; фиброскан; биопсия печени.

### SUMMARY

*The purpose of the study.* Determination of the diagnostic value of ultrasound elastometry of liver (UEL) in the assessment of liver fibrosis in patients with chronic diffuse liver diseases (CDLD).

*Material and Methods.* The study involved 316 patients with various etiologies of the CDLD, with the underwent both liver biopsy, the UEL, and evaluation of fibrosis (F) according to the Metavir classification.

*Results.* The maximum diagnostic accuracy of the UEL was obtained in determining of the 4-th stage of fibrosis according to the Metavir. The accuracy of the method was 91% with a sensitivity of 100%. The lowest sensitivity of the UEL determined in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): F1 — 25%, F2 — 33%, F3 and F4 — 50%. The High body mass index (BMI =  $30,1 \pm 3,8$  kg/m<sup>2</sup>) is a factor which is limiting the use of elastometry for patients NAFLD. The low sensitivity for F1 and F2 - 14,3% and 10%, respectively, 100% for F4, with a BMI =  $24,4 \pm 5,1$  kg/m<sup>2</sup> was obtained in primary biliary cirrhosis (PBC).

In the alcoholic liver disease (ALD) obtained high sensitivity (100%) for F2 and F4. In the CDLD of viral etiology the sensitivity of UEL was 33-71,4% in the early stages of fibrosis (F1 and F2) with high specificity – 100% and 93.5% respectively.

*Conclusion.* The use of the UEL allows the diagnosis of fibrosis in chronic liver diseases of different etiologies as an alternative to needle biopsy of the liver.

**Keywords:** chronic diffuse liver disease, ultrasound elastometry liver fibroskan; liver biopsy.

Наличие или отсутствие фиброза печени, определение его стадии играет решающую роль для стратификации диагноза, объема лечения и структурирования представлений о прогнозе хронических болезней печени вне зависимости от их этиологии.

Морфологическое исследование ткани печени до настоящего времени является основным методом исследования, позволяющим оценить стадию фиброза. Все большую популярность в качестве альтернативного неинвазивного метода диагностики приобретает непрямая ультразвуковая эластометрия печени (УЭП).

В основе метода лежит использование корреляции механических свойств ткани печени, в частности ее эластичности, со степенью выраженности фиброза печени [1–5]. Измерение эластичности печени проводится через межреберные промежутки, использующиеся в качестве акустического окна, при помощи специального датчика, испускающего низкочастотные механические импульсы. Определение скорости распространения возникающей волны сдвига позволяет определить применение встроенного доплеровского датчика.

**Цель** настоящего исследования — оценить место не прямой ультразвуковой эластометрии в диагностике фиброза печени при ХДЗП различной этиологии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии с 2008 по 2010 г.

За этот период проспективно обследовано 316 больных ХДЗП различной этиологии по программе, включающей всестороннее клиническое, инструментальное и лабораторное обследование, а также применение не прямой УЭП. Всем пациентам с целью уточнения диагноза на следующий день после УЭП осуществлялась биопсия печени.

Ультразвуковая эластометрия печени проводилась с помощью аппарата «ФиброСкан» (компания «Эхосенс», Франция) в положении пациента лежа на спине с отведенными за голову руками. Для определения наилучшей зоны измерения, свободной от крупных сосудов, использовалась синхронная ультразвуковая оценка изображения печени. Не менее 10 успешных измерений проводилось в VIII–IX межреберьях в пределах от правой задней до передней подмышечной линии — области, обычно используемой для пункционной биопсии печени. Среднее значение измерений характеризовало эластический модуль печени, результат которого выражался в килопаскалях (кПа). Однородным результатом измерения считался результат, составлявший четверть среднего значения.

Морфологическая оценка стадии фиброза ткани печени, полученной при биопсии, была проведена по общепринятой шкале Metavir. Стадия F0 соответствовала отсутствию фиброза, F1 — расширению

портальных трактов без формирования септ, F2 — портальному фиброзу в сочетании с единичными септами, F3 — портальному фиброзу в сочетании с множественными септами, без ложных долек, F4 — циррозу печени [4] (рис. 1 см. на цветной вклейке).

При сопоставлении полученных данных с результатами гистологического исследования печени использовались референсные значения эластичности печени, основанные на данных L. Castera [5] и предложенные к применению производителем (см. таблицу).

Статистическая обработка результатов производилась с помощью программы Statistica 6.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ клинических и инструментальных данных у 316 больных (123 мужчины — 39% и 193 женщины — 61%), средний возраст которых составил  $43,5 \pm 0,8$  года. Среди обследованных больных по нозологическим критериям выделено 4 группы (гр.): I гр. ( $n = 104 - 32,7\%$ ) — больные ХДЗП вирусной этиологии (ИМТ =  $24,8 \pm 4,3$  кг/м<sup>2</sup>) (больные наблюдались в отделениях хронических заболеваний печени ЦНИИГ с ХДЗП С-вирусной этиологии — 72% и В-вирусной этиологии — 28%); II гр. — ХДЗП алкогольной этиологии ( $n = 18 - 5,6\%$ ) (ИМТ =  $25,8 \pm 4,7$  кг/м<sup>2</sup>), III гр. — больные НАЖБП (ИМТ =  $30,1 \pm 3,8$  кг/м<sup>2</sup>) ( $n = 50 - 15,8\%$ ); IV гр. — больные хроническим холестатическим гепатитом и ПБЦ ( $n = 48 - 15,2\%$ ) (ИМТ =  $24,4 \pm 5,1$  кг/м<sup>2</sup>). Остальные 30,7% составили больные с другими нозологическими формами, которые из-за своей малочисленности в исследование не были включены.

Проведена оценка диагностической значимости УЭП относительно данных гистологического исследования. Корреляционный анализ показателей стадии фиброза по данным морфологического исследования и УЭП выявил достоверную сильную взаимосвязь в определении 4-й стадии фиброза (F4) по Metavir во всех группах (коэффициент корреляции по Спирмену),  $p < 0,001$  (рис. 2).

Наиболее низкая чувствительность определена для НАЖБП, в особенности для F1 и F2, и составила 25–33%, а для F3 и F4 — 50%. Низкая чувствительность УЭП в оценке степени фиброза печени коррелирует с высоким индексом массы тела (ИМТ =  $30,1 \pm 3,8$  кг/м<sup>2</sup>) и стеатозом печени.

При холестатических поражениях печени (ПБЦ) чувствительность для легкой степени фиброза была еще более низкой — 14,3 и 10%, однако для F4, напротив, составила 100%. Индекс массы тела для этой группы больных не был высоким и составлял  $24,4 \pm 5,1$  кг/м<sup>2</sup>.

При АБП высокая чувствительность УЭП отмечена для F2 и F4 и составила 100% (рис. 3).

ИНТЕРВАЛЫ ЗНАЧЕНИЙ ЭЛАСТИЧНОСТИ ПЕЧЕНИ, СООТВЕТСТВУЮЩИЕ СТАДИЯМ ФИБРОЗА ПО СИСТЕМЕ METAVIR	
Стадия Фиброза по Metavir	Интервал значений (кПа)
F0	1,5–5,8
F1	5,9–7,2
F2	7,3–9,5
F3	9,6–12,5
F4	Более 12,5

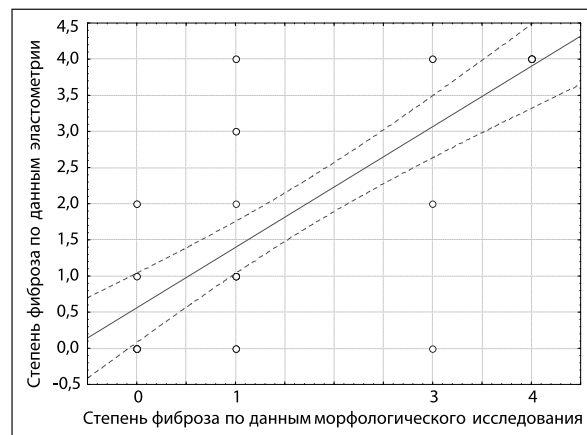


Рис. 2. Совпадение результатов морфологического исследования печени и непрямой ультразвуковой эластометрии по стадиям фиброза — коэффициент корреляции по Спирмену 0,83 ( $p < 0,001$ )

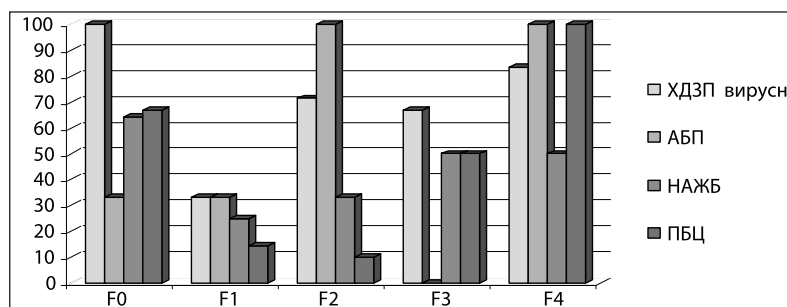


Рис. 3. Чувствительность непрямой ультразвуковой эластометрии печени при ХДЗП

Низкая чувствительность (33–71,4%) УЭП на ранних стадиях фиброза F1 — F2 при высокой специфичности (93,5–100%) получена при ХДЗП вирусной этиологии, что требовало проведения биопсии печени и других тестов для уточнения стадии фиброза больных этой группы.

Специфичность метода в целом была достаточно высокой для всех групп (71,6–100%), исключение составили больные ПБЦ для группы F4, в которой специфичность составила 50% (рис. 4).

Анализ полученных данных выявил значительную диагностическую значимость непрямой ультразвуковой эластометрии в диагностике фиброза печени.

Наиболее высокая эффективность УЭП получена в определении 4-й стадии фиброза по Metavir. Точность метода для этой группы больных составила 91% при чувствительности 100%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ультразвуковая эластометрия печени является безопасным неинвазивным методом, позволяющим определить степень выраженности фиброза. Полученные данные о диагностической значимости УЭП на разных стадиях фиброза печени в целом согласуются с данными зарубежных и отечественных исследователей, которые указывают на максимальную диагностическую значимость УЭП на стадиях

F3 — F4 [2; 8; 9]. Это позволяет применять результаты УЭП при проведении противовирусной терапии, особенно в целях принятия решения о начале лечения, а также с целью коррекции терапии и оценки прогноза течения заболевания. Высокая чувствительность УЭП позволяет с большой точностью определить отсутствие фиброза при ХДЗП вирусной этиологии.

Метод УЭП высокоспецифичен и точен для диагностики алкогольной болезни печени как на стадии тяжелого фиброза, так и при F2, то есть легкой степени фиброза.

Несмотря на высокую специфичность метода УЭП в диагностике НАЖБ, низкая чувствительность, коррелирующая с высоким ИМТ, заставляет с осторожностью использовать его в оценке степени фиброза у данной категории больных и требует дальнейшего технического совершенствования метода, разработки и применения соответствующих датчиков.

При ПБЦ метод УЭП оказался информативен лишь при F4, что не позволяет рекомендовать его для широкого применения в оценке ранних стадий фиброза при холестатических поражениях печени и требует дальнейшего изучения.

Таким образом, применение УЭП позволяет проводить раннюю диагностику фиброза в качестве альтернативы пункционной биопсии печени, требует совершенствования и дальнейших исследований при ХДЗП различной этиологии.

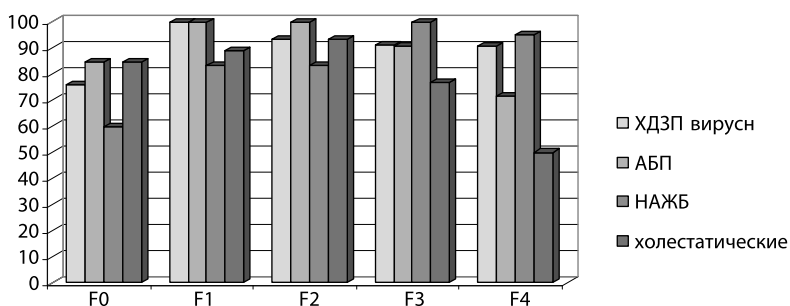


Рис. 4. Специфичность непрямой ультразвуковой эластометрии печени при ХДЗП

## ЛИТЕРАТУРА

1. Yamanaka N. *et al.* Consistency of human liver // *J. Surg. Res.* — 1985. — Vol. 39. — P. 192–198.
2. Sandrin L. *et al.* Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis // *Ultrasound Med. Biol.* — 2003. — Vol. 29. — P. 1705–1713.
3. Yeh W.C. *et al.* Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology // *Ultrasound Med. Biol.* — 2002. — Vol. 28. — P. 467–474.
4. Talvalka J.A. *et al.* Непрямая эластометрия печени с помощью ультразвука в диагностике фиброза: систематический обзор и метаанализ // *Клин. гастроэнтерол. и гепатол. Рус. изд.* — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 76–83.
5. Ziol M. *et al.* Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology.* — 2008. — Vol. 41. — P. 48–54.
6. Brunt M.E. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: The Knodell histology activity index and beyond // *Hepatology.* — 2000. — Vol. 31, № 1. — P. 241–246.
7. Castera L. *et al.* Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C // *Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 28. — P. 343–350.
8. Barreiro P., Martin-Carbonero L., Nunez M. *et al.* Predictors of liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection: assessment using transient elastometry and the role of HCV genotype 3 // *Clin. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 42, № 7. — P. 1032–1039.
9. Глушенков Д. В., Павлов Ч. С., Маевская М. В. и др. Возможности эластометрии и фибротеста в диагностике цирроза печени // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2008. — Т. 18, № 1 (прил. 31). — С. 9.