

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРМСКАЯ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ АКАДЕМИКА
Е.А.ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

на правах рукописи

Широких Илья Николаевич

МАРКЕРЫ ФИБРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ:
ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Хлынова Ольга Витальевна

Пермь
2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ЗНАЧИМОСТЬ ОЦЕНКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ХАРАКТЕРА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1 Современное представление о хронических гепатитах	14
1.1.1 Хронические вирусные гепатиты	14
1.1.2 Алкогольная болезнь печени	18
1.1.2 Неалкогольная жировая болезнь печени	20
1.2 Фиброз печени как маркер тяжести и возможности прогрессирования диффузных заболеваний печени	21
1.3 Сравнительная характеристика методов диагностики фиброза печени ..	24
1.3.1 Биопсия печени	24
1.3.2 Неинвазивные инструментальные методы оценки фиброза	26
1.3.3 Лабораторные методы диагностики фиброза печени	29
ГЛАВА 2. ДИЗАЙН РАБОТЫ, ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Дизайн исследования	35
2.2 Характеристика пациентов, включенных в клиническое исследование ..	36
2.3. Методы исследования	41
2.3.1. Общеклиническое обследование	41
2.3.2. Методы дополнительного обследования	43
2.3.2.1. Оценка сывороточных маркеров фиброза	43
2.3.2.2. Оценка параметров гемодинамики в сосудах брюшной полости	45
2.3.2.3. Оценка плотности печени с помощью ультразвуковой эластографии	46

2.3.2.4. Биопсия печени	49
2.4. Статистическая обработка материалов исследования	50
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ФИБРОЗА У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ	51
3.1. Особенности фиброза печени при хроническом вирусном гепатите ..	51
3.1.1. Результаты исследования плотности печени с помощью ультразвуковой эластографии	51
3.1.2. Общеклинические особенности пациентов с хроническим вирусным гепатитом	53
3.1.3. Значения сывороточных маркеров фиброза	58
3.1.4. Характеристика гемодинамики сосудов брюшной полости	61
3.2. Особенности печеночного фиброза при алкогольной болезни печени	70
3.2.1. Результаты исследования плотности печени с помощью ультразвуковой эластографии	70
3.2.2. Особенности общеклинического обследования пациентов	72
3.2.3. Значения сывороточных маркеров фиброза	77
3.2.4. Характеристика гемодинамики сосудов брюшной полости	80
3.3. Особенности фиброза при неалкогольной жировой болезни печени ..	88
3.3.1. Результаты исследования плотности печени с помощью ультразвуковой эластографии	88
3.3.2. Результаты общеклинического обследования пациентов	90
3.3.3. Значения сывороточных маркеров фиброза	98
3.3.4. Гемодинамические характеристики сосудов брюшной полости ...	97
3.4. Сравнительная характеристика фиброза печени при различных этиологических вариантах хронических гепатитов	106
ГЛАВА 4. МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ	114
4.1. Математические модели фиброза печени у лиц с хроническим вирусным гепатитом	115
4.2. Математические модели фиброза у пациентов с алкогольной болезнью	

печени	121
4.3. Математические модели фиброза у больных с неалкогольной жировой болезнью печени	126
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	130
ВЫВОДЫ	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	145

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А2МГ – альфа-2-макроглобулин
АБП – алкогольная болезнь печени
АпоА1 – аполипопротеин А1
ВВ – воротная вена
ГГ – гаптоглобин
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
ГК – гиалуроновая кислота
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ДСВ – диаметр селезеночной вены
ИМТ – индекс массы тела
ИППА – индекс пульсации печеночной артерии
ИПСА – индекс пульсации селезеночной артерии
ИРПА – индекс резистентности печеночной артерии
ИРСА – индекс резистентности селезеночной артерии
ИФ – индекс фиброза
КДС – конечно-диастолическая скорость кровотока
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ММП – матриксная металлопротеиназа
МРЭ – магнитно-резонансная эластография
МСС – максимальная систолическая скорость кровотока
МТ – масса тела
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
ПА – печеночная артерия
СА – селезеночная артерия
СВ – селезеночная вена
ССК – средняя скорость кровотока
ТИМП – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы
УЗЭ – ультразвуковая эластография
ХАИ – хроническая алкогольная интоксикация
ХБП – хроническая болезнь печени
ХВГ – хронический вирусный гепатит
ХГ – хронический гепатит
ХГВ – хронический гепатит В
ХГС – хронический гепатит С
ЦП – цирроз печени
APRI – aspartate aminotransferase to platelet ratio index
ARFI – Acoustic radiation force impulse

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

Актуальность проблемы хронических гепатитов обусловлена их высокой социально-экономической значимостью, широкой распространенностью и клиническими особенностями, включая длительное бессимптомное течение и склонность к постепенному прогрессированию. Примерно 95% данной патологии обусловлено вирусным и алкогольным генезом заболевания, а также

метаболическими нарушениями в рамках неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [134, 158].

В России и мире заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС) продолжает увеличиваться [4, 20]. Приблизительно 170 млн. человек на Земле заражено HCV-инфекцией [57, 94]. В отношении вирусного гепатита В отмечается постепенное уменьшение заболеваемости, что связано с успехом программ вакцинопрофилактики [9, 72]. В то же время, возбудитель HBs-инфекции остается одним из самых распространенных в человеческой популяции и поражает, по данным ВОЗ, до 2 млрд. человек, при этом хронической формой инфекции страдают приблизительно 400 млн. людей на планете [3, 72]. В нашей стране частота первичного выявления хронического гепатита В (ХГВ) сохраняется на одном уровне в течение последнего десятилетия [9].

Не менее актуальной является проблема алкоголь-ассоциированных заболеваний печени. К сожалению, Россия входит в пятерку мировых лидеров по объему общего потребления алкоголя на душу населения [111], причем рост данного показателя сопровождается увеличением частоты обусловленных алкоголем поражений печени и смертности от них [4, 44, 45]. В большинстве развитых стран злоупотребление спиртными напитками также весьма распространено, так алкогольная болезнь печени (АБП) диагностируется у 10-25% мужского населения этих государств [73, 74].

НАЖБП страдает приблизительно одна треть жителей стран западной Европы и США [71, 159, 204], где данная патология выходит на первое место по частоте среди других хронических заболеваний печени [93, 204]. В России распространенность НАЖБП составляет 27% [30]. Тесная ассоциация данной патологии с сердечнососудистым риском и нарушениями углеводного обмена, а также возможность прогрессирующего течения с исходом в цирроз печени (ЦП) обуславливают неослабевающий интерес исследователей к НАЖБП. Более того, показано, что НАЖБП наряду с вирусным и алкогольным ЦП является фактором, повышающим риск гепатоцеллюлярной карциномы [92, 129, 180].

В последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в понимании

патогенеза хронических гепатитов. Установлено, что морфологической основой и универсальным механизмом развития и прогрессирования данной группы заболеваний является фиброз печени [147, 195]. Именно выраженность фибропроцесса определяет тяжесть гепатита, степень нарушения функции печени и прогноз. От стадии гепатофиброза зависит выбор стратегии лечения хронических гепатитов [20, 81, 94, 169]. Поэтому разработка способов диагностики фиброза печени оказалась в числе актуальных задач современной медицины.

Несмотря на то, что пункционная биопсия печени сохраняет значение «золотого стандарта» в оценке стадии фиброза, ее инвазивность и сложность проведения стимулировали научное сообщество к созданию большого количества альтернативных методик: безболезненных и безопасных.

В настоящее время для диагностики печеночного фиброза предложено множество лабораторных тестов, основанных на измерении концентрации тех или иных веществ в сыворотке крови [50, 51, 173]. Среди них имеются как маркеры, непосредственно участвующие в процессе фиброгенеза, так и косвенные показатели, отражающие снижение функциональной активности органа. Однако ни один из известных лабораторных тестов не является специфичным для печени, и его значение может изменяться под влиянием причин, не связанных с гепатофиброзом. Этим в частности объясняется низкая диагностическая точность лабораторных тестов, особенно в отношении начальных стадий фиброза. Единственным биохимическим методом, который был признан рациональной альтернативой биопсии печени, является Фибротест [139, 170, 186], но высокая стоимость данного исследования делает его недоступным для значительного числа пациентов.

Существуют инструментальные методики, позволяющие непосредственно измерить эластичность печеночной ткани и оценить таким образом выраженность гепатофиброза. К ним относятся несколько способов ультразвуковой эластографии и магнитно-резонансная эластография. Данные методы продемонстрировали высокую точность в определении стадий фиброза [82, 102,

141, 205]. Недостатком этих технологий является необходимость использования узкоспециализированного и дорогостоящего медицинского оборудования, обучение персонала и, как следствие, высокая стоимость диагностической процедуры. По этой причине упомянутые методы эластографии доступны лишь в специализированных лечебных учреждениях и для ограниченного контингента больных.

Разработано также несколько способов диагностики фиброза печени, основанных на оценке гемодинамики в сосудах брюшной полости методом дуплексного сканирования [146, 150, 179]. Отдельные исследования показали довольно высокую точность таких методик в оценке гепатофиброза, однако, эта группа диагностических методов остается малоизученной.

Таким образом, до сих пор не найден «идеальный» способ диагностики фиброза печени: безопасный, высокоточный и общедоступный.

Следует также заметить, что все известные методы оценки фиброза печени наиболее подробно исследованы при хронических вирусных гепатитах, в то время как другим хроническим заболеваниям печени уделяется намного меньшее внимание. Остается неясной диагностическая значимость многих методик при таких широко распространенных заболеваниях, как алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени.

Изложенные выше позиции послужили предпосылкой для формулирования гипотезы, а также определения цели и задач настоящего исследования.

Гипотеза.

Так как фиброз печени является универсальным патогенетическим механизмом хронических гепатитов, а этиологические факторы влияют на характер и темп его прогрессирования, включая исход заболевания, то должны существовать различия в характеристиках гепатофиброза при гепатитах различного генеза, что в свою очередь должно иметь свое клиническое, диагностическое и прогностическое значение.

Цель работы.

Изучить особенности фиброза печени у лиц с различным генезом

хронических гепатитов, включая методы лабораторной и инструментальной оценки, и обозначить их клиническую и диагностическую значимость.

Задачи исследования.

1. Оценить характер, выраженность и особенности фиброза печени у лиц с хроническими гепатитами в зависимости от этиологического фактора на основании сывороточных маркеров фиброза.
2. Изучить характер изменений гемодинамических характеристик сосудов брюшной полости в зависимости от генеза гепатита и степени фиброза.
3. Определить диагностическую значимость лабораторных и инструментальных маркеров фиброза у лиц с хроническими гепатитами различного генеза.
4. Оценить возможность создания математической модели для оценки фиброза печени на основании неинвазивных методик.

Научная новизна исследования.

В работе показаны особенности биохимических маркеров: альфа-2-макроглобулина, аполипопротеина А1 и гаптоглобина у пациентов с хроническими гепатитами вирусной и алкогольной этиологии, а также с неалкогольной жировой болезнью печени, в сопоставлении с выраженностью фиброза по данным ультразвуковой эластографии. Изучены ультразвуковые параметры кровотока в сосудах брюшной полости в исследуемых группах и выявлены их характерные изменения у лиц с различными этиологическими вариантами хронических гепатитов в сопоставлении с разными стадиями фиброза.

Впервые предпринята попытка создания комплексного способа диагностики гепатофиброза на основе лабораторных и ультразвуковых параметров с применением статистического метода множественной регрессии у больных с разными этиологическими формами хронического гепатита, в том числе для определения выраженности фибропроцесса.

Практическая значимость исследования.

Результаты проведенного исследования непосредственно относятся к практической медицине. Описаны особенности биохимических параметров и

характеристик гемодинамики в сосудах брюшной полости в сравнении с плотностью печени при различных этиологических вариантах ХГ. Установлено, что фиброз печени при разных этиологических формах ХГ обладает характерными чертами, которые влияют на темп прогрессирования, особенности клинической картины и прогноз заболевания, что может способствовать выбору рациональных схем терапии. Показано, что с помощью математических моделей, основанных на комбинации биохимических и ультразвуковых параметров можно дифференцировать выраженность фиброза печени у пациентов с вирусным и алкогольным генезом ХГ. При этом комбинация сывороточных маркеров и гемодинамических характеристик у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени неинформативна в оценке выраженности гепатофиброза.

Положения, выносимые на защиту.

1. При хронических гепатитах различного генеза процесс фиброза имеет свои особенности, включая лабораторные и инструментальные характеристики.
2. Существуют факторы, влияющие на процесс фиброгенеза и характер прогрессирования хронических гепатитов, что напрямую зависит от этиологии заболевания.
3. Для оценки степени фиброза печени у лиц с хроническими вирусными гепатитами и алкогольным поражением печени могут быть успешно использованы математические модели без применения инвазивных методик.

Связь работы с научными программами.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера министерства здравоохранения РФ», номер государственной регистрации 01200305520.

Исследование проведено с использованием средств гранта «У.М.Н.И.К-2012», предоставленного Фондом содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере при Правительстве Российской Федерации.

Личный вклад автора.

Автором самостоятельно произведен литературный поиск и анализ публикаций по теме диссертации, разработан дизайн исследования, определены

критерии включения и исключения. Были выбраны лабораторные маркеры и ультразвуковые характеристики гемодинамики с целью описания особенностей гепатофиброза в обследуемых группах больных. Сбор анамнеза, объективный осмотр и принятие решения о включении пациента в исследование, а также последующая статистическая обработка данных проведены автором лично.

Апробация работы и публикации.

Выводы и результаты исследования доложены на девятой Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии (Санкт-Петербург, 2012), XVIII российском конгрессе «Гепатология сегодня» (Москва, 2013), XVII Международной научной конференции «Family Health in the XXI Century», (Лиссабон, Португалия, 2013), научной сессии молодых ученых ПГМА им. Е.А. Вагнера «Навстречу 100-летию высшего медицинского образования на Урале» (Пермь, 2014). По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 – в рекомендуемых ВАК изданиях. Получена приоритетная справка на изобретение «Способ диагностики стадии фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом» № 2014-112-144 от 28.03.2014.

Апробация работы проведена на совместном межкафедральном заседании кафедр госпитальной терапии, факультетской терапии №2, эндокринологии и клинической фармакологии, пропедевтики внутренних болезней №2 ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера» (протокол заседания №2 от 06 мая 2014 года).

Структура и объем диссертации.

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 173 страницы машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 218 источников, из которых 55 отечественных и 163 зарубежных. Работа иллюстрирована 42 таблицами и 69 рисунками.

Получено разрешение этического комитета академии на проведение научного исследования с участием человека.

ГЛАВА 1

ЗНАЧИМОСТЬ ОЦЕНКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ХАРАКТЕРА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Современное представление о хронических гепатитах

Хронические гепатиты (ХГ) являются важной проблемой современной медицины. Инфекция вирусами гепатита В и С, злоупотребление алкоголем и неалкогольная жировая болезнь печени – основные этиологические факторы хронических гепатитов. Более редкие заболевания, такие как первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз, наследственный гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и другие, составляют около 5% случаев хронических заболеваний печени [134, 158].

1.1.1 Хронические вирусные гепатиты

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) представляют глобальную социально-экономическую и медицинскую проблему, обусловленную несколькими факторами. В России и мире сохраняется тенденция к росту заболеваемости вирусными гепатитами [4, 20, 52]. Инфицирование вирусом гепатита происходит посредством гемоконтактного механизма передачи, который включает в себя заражение при инвазивных медицинских процедурах, половой путь и заражение ребенка от больной матери. Продолжающаяся эпидемия наркомании вносит значительный вклад в распространение вирусного гепатита. Инфицирование вирусом и развитие заболевания происходит преимущественно у людей трудоспособного возраста [9, 53]. Коварность вирусного гепатита заключается в сочетании таких его особенностей, как бессимптомность на ранних стадиях и, в то же время, склонность к неуклонному прогрессированию [20]. Отсутствие своевременного лечения приводит к развитию цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [23, 112, 158], снижению качества жизни,

ранней утрате трудоспособности, сокращению продолжительности жизни [20, 158]. По данным ВОЗ 57% случаев ЦП и 78% случаев ГЦК обусловлено вирусами гепатита В и С [23]. Большие затраты на диагностику и лечение составляют прямой экономический ущерб от заболевания, в то же время сокращение времени активной жизни обуславливает еще более значительные экономические потери [23]. Исследования по оценке экономического бремени гепатита С в России показывают, что в 2010 году его величина составила более 48 млрд рублей [55]. Ежегодные прямые медицинские затраты в расчете на одного больного существенно возрастают по мере прогрессирования заболевания: от 27 263 рублей на пациента с умеренным фиброзом до 210 292 рублей на пациента с декомпенсированным ЦП [55].

В настоящее время известно 8 зарегистрированных вирусов гепатита человека: А, В, С, D, E, F, G и TTV. Предполагается существование других, еще не идентифицированных вирусов гепатита [54]. Внимание мирового научного сообщества сосредоточено на изучении вирусов гепатита В и С [9, 23,75].

По мнению экспертов ВОЗ гепатит С – одно из трех наиболее социально значимых инфекционных заболеваний. В мире примерно 170 млн человек инфицировано вирусом гепатита С [57, 94, 117, 162], что составляет приблизительно 3% населения Земли. В России заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС) продолжает расти, в 2011 году этот показатель составил 39,9 на 100 тысяч населения [4, 20]. В общей структуре ХВГ доля гепатита С в 2012 году составила 74,4% [20].

Для гепатита С характерна высокая частота формирования хронической инфекции (50-80% острых форм) [20, 24, 27, 55]. При этом ХГС имеет, как правило, скрытое, малосимптомное течение, что обуславливает позднее обращение пациентов за медицинской помощью. Применяемые в настоящее время схемы противовирусной терапии с использованием интерферона-альфа и рибавирина имеют ограниченную эффективность. Общая эффективность стандартной противовирусной терапии у больных ХГС (генотип 1) составляет 42-46% [55, 94, 116, 156, 208]. В настоящее время завершены исследования III

фазы по изучению эффективности и безопасности тройной схемы с включением ингибиторов протеазы. Использование ингибиторов протеазы позволило повысить эффективность противовирусной терапии до 63-79% у ранее не леченых пациентов [116, 125, 218]. Если терапия оказалась успешна и репликативная активность вируса стойко подавлена, прекращается дальнейшее прогрессирование фиброза, сохраняется функциональная активность печени и заметно сокращается риск развития осложнений [78, 94, 112, 158]. Если же этого не происходит и ХГ продолжает свое естественное течение, то в ткани печени прогрессируют фибротические процессы, ведущие к циррозу, печеночной недостаточности и ГЦК. У пациентов с ХГС цирроз печени формируется в 5-10% случаев через 10 лет после инфицирования, в 20-45% - через 20-30 лет [20, 55, 94]. Хроническая инфекция вирусом гепатита С повышает риск ГЦК в 17 раз. Спустя 20 лет после начала заболевания ГЦК регистрируется у 4% больных [91, 94]. В мире ежегодно умирает порядка 350 000 человек от заболеваний, связанных с HCV-инфекцией [10]. ЦП в исходе ХГС является самой частой причиной трансплантации печени [16]. Стоит заметить, что до сих пор не разработана эффективная вакцина против гепатита С [85, 88, 143].

Вирус гепатита В является одним из самых распространенных возбудителей инфекций. По данным ВОЗ им инфицировано приблизительно 2 млрд. человек. Примерно 400 млн. из них страдают хронической формой инфекции [3, 9, 72]. ХГВ занимает десятое место среди всех причин смерти в мире [13, 39]. Каждый год от ЦП и ГЦК, вызванных вирусом гепатита В, погибают более 1 млн. человек [13].

На протяжении последних 20 лет заболеваемость ХГВ в мире снижается, что связано с реализацией программ вакцинопрофилактики [4, 9, 72]. В России отмечается выраженное снижение заболеваемости острым гепатитом В. Но в то же время, показатель заболеваемости по впервые выявленному ХГВ с начала 2000-х годов сохраняется примерно на одном уровне – 15 на 100 тыс. населения [9]. Общее количество больных ХГВ и «носителей» HBsAg в России оценивается в 5 млн. человек [9].

Вирус гепатита В отличается крайне высокой инфекционностью и устойчивостью в окружающей среде. Инфицирующая доза составляет 0,0000001 мл сыворотки больного [9, 148]. Источником заражения являются больные любой формой гепатита В, а также «вирусоносители» [9, 148]. Если инфицирование сопровождается адекватной и мощной иммунной реакцией, развивается острый гепатит, завершающийся выздоровлением и элиминацией вируса [72, 148]. Риск трансформации острого гепатит В в хроническую форму составляет от 10% у взрослых людей до 90% у новорожденных, родившихся от HBeAg-позитивных матерей [148]. Коинфекция вирусом гепатита D существенно ухудшает прогноз заболевания: быстро прогрессирует фиброз печени, сокращаются сроки формирования ЦП [21, 96, 148]. Многолетнее наблюдение естественного течения ХГВ показывают, что частота формирования цирроза печени в первые 5 лет после установления диагноза составляет 8-20% [52]. Установлено, что ЦП может развиваться даже при отсутствии клинических и лабораторных признаков активного гепатита [148, 161]. Инфекция вирусом гепатита В повышает риск ГЦК по разным данным в 20-200 раз [18, 39, 72, 148, 161].

Разработанные схемы противовирусной терапии имеют целью подавление репликации вируса и его полную элиминацию. Доказано, что эффективная противовирусная терапия позволяет значительно снизить риск развития таких осложнений ХГ как цирроз и ГЦК [18, 72, 148]. В этой связи разработка высокоточных способов диагностики и эффективных методов лечения вирусных гепатитов является крайне актуальной задачей.

1.1.2 Алкогольная болезнь печени

Алкоголизация населения – серьезная социальная проблема в России [19, 29, 46] и мире [19, 121, 160, 209]. Длительное воздействие алкоголя приводит к

развитию алкогольной болезни печени (АБП), выражающейся в разнообразных нарушениях структуры и функции печени: стеатоз, гепатит, цирроз, рак. Увеличивающееся год от года потребление алкоголя гражданами России обуславливает рост количества алкоголь-ассоциированных поражений печени и смертности от них [4, 33, 44, 45, 111]. Остается высокой актуальность АБП и в развитых странах. АБП диагностируется у 10-25% мужского населения в большинстве развитых стран [73, 74]. В Европе от заболеваний печени, связанных с алкоголем ежегодно умирает примерно 2 млн. человек [177]. В США до 40% летальных исходов при циррозе печени обусловлены алкогольной этиологией [134].

АБП проявляется различными клиническими вариантами: от бессимптомных, латентных форм до тяжелых, прогностически неблагоприятных, сопровождающихся высокой летальностью. Клинико-морфологические варианты АБП представляют собой звенья единой патогенетической цепи: стеатоз, стеатогепатит, цирроз. Пациенты с АБП зачастую обращаются к врачу на стадии цирроза печени, когда возможности повлиять на течение болезни и улучшить жизненный прогноз уже упущены [2, 5]. Это связано как с длительным малосимптомным течением АБП, так и с психологическими особенностями пациентов, злоупотребляющих алкоголем. Многие из пациентов этой категории не могут избавиться от вредной привычки и отказываются верить в то, что у них развилось обусловленное алкоголем опасное заболевание печени [33].

Необходимое условие для формирования АБП – длительный прием токсических доз этанола. При этом алкогольная зависимость (алкоголизм) не является обязательным фактором развития АБП [2, 44]. Токсической дозой считается употребление более 30-50 г этанола в день [29, 33, 44, 46, 65, 73]. Признание пациента в злоупотреблении алкоголем при соответствующей клинико-лабораторной картине подтверждает алкогольный генез болезни. Но в ситуации, когда пациент отрицает факт злоупотребления алкогольными напитками, и не подтвержден диагноз алкоголизма, верификация алкогольной этиологии заболевания становится весьма сложной задачей. В этом случае в

пользу хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) свидетельствуют данные объективного осмотра (контрактура Дюпюитрена, ринофима, инъекция сосудов склер, двусторонний паротит, периферическая полинейропатия и др.), специальные опросники (CAGE, AUDIT, ПАС), некоторые биохимические тесты (соотношение АСТ/АЛТ, гамма-глютамилтранспептидазы (ГГТП), макроцитоз, иммуноглобулин А и др.), гистологические феномены при исследовании биоптата печени (тельца Мэллори, гигантские митохондрии, перивенулярный фиброз и др.) [1, 2, 33, 73, 199]. Однако все перечисленные признаки носят вероятностный характер и не являются патогномичными в отношении ХАИ. В качестве высокоинформативных маркеров злоупотребления алкоголем большой интерес представляют дисиалотрансферрин и фосфатидилэтанол, однако диагностическая точность данных тестов требует уточнения [58, 66, 120, 124].

Заболеваемость алкогольным ЦП в России продолжает расти вслед за увеличивающимся потреблением алкоголя [3, 29, 33, 44]. По различным оценкам доля алкоголя в этиологической структуре ЦП в России составляет 44-88% [29, 33, 44]. Летальность от алкогольного ЦП превосходит летальность от ЦП вирусной этиологии в 2,5-3 раза [33, 44, 45].

Злоупотребление алкоголем признано этиологическим фактором ГЦК [46, 100, 161, 168]. По разным данным 46-54% случаев ГЦК развивается на фоне АБП [46, 135, 207]. В 70-90% случаев ГЦК возникает у пациентов с ЦП [18]. Средняя продолжительность жизни после установления диагноза ГЦК составляет 7-15 недель [18].

1.1.3 Неалкогольная жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – распространенное заболевание. В экономически развитых странах НАЖБП занимает первое место по частоте среди других хронических заболеваний печени [93, 204]. Распространенность НАЖБП в общей популяции стран западной Европы и США составляет 29-34% [71, 159, 204], а среди тучных людей достигает 75-90% [25,

204]. По данным большого клинико-эпидемиологического исследования, включавшего более 30 000 пациентов, в России частота встречаемости НАЖБП оценивается в 27% [30].

НАЖБП имеет три формы, отражающие три стадии заболевания: неалкогольный стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), цирроз. Неалкогольный стеатоз (наиболее частая форма) имеет доброкачественное течение и благоприятный прогноз. НАСГ развивается у 2-5% пациентов с НАЖБП, протекает с высокой степенью активности воспаления и сопровождается прогрессирующим фиброзом [189, 204]. ЦП формируется у 15-20% пациентов с НАСГ в течение 20 лет [7]. Предполагается, что 60-80% криптогенных ЦП развивается в исходе нераспознанного НАСГ [7]. Многочисленные исследования показывают связь НАЖБП с повышенным риском ГЦК [92, 129, 135, 180].

В исследованиях показана ассоциация НАЖБП и метаболического синдрома. У 90% пациентов с НАЖБП выявляется 1 и более компонент данного синдрома, а у трети пациентов диагностируются все его составляющие [7]. Инсулинорезистентность считается первичным нарушением метаболизма, ведущим и к НАЖБП, и к метаболическому синдрому [15, 206]. Снижение чувствительности гормонозависимых тканей к инсулину ведет к активации липолиза; в то же время в гепатоцитах блокируется бета-окисление жирных кислот. Жирные кислоты в избытке накапливаются в клетках печени – развивается стеатоз [25, 49]. Инсулинорезистентность выявляется у 92-98% пациентов с НАЖБП [25, 107]. Абдоминальное ожирение – независимый предиктор развития жировой инфильтрации печени [25, 136]. У 75% пациентов с ожирением выявляется НАЖБП [25]. Тесная связь НАЖБП с инсулинорезистентностью и ожирением дает основания рассматривать НАЖБП в качестве поражения печени при метаболическом синдроме [17, 25, 153]. В то же время, «жировая печень» сама усугубляет метаболические нарушения и выраженность инсулинорезистентности [6, 15].

НАЖБП сегодня уже рассматривается как независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [15, 25, 93, 128]. Усиливая

инсулинорезистентность и атерогенную дислипидемию, «жировая печень» вносит свой вклад в прогрессирование атеросклероза и связанных с ним заболеваний [15, 128].

Таким образом, проблема ХГ представляет большой интерес для современной медицины по причине их широкой распространенности, склонности к прогрессированию с развитием тяжелых осложнений, влиянию на качество жизни и трудоспособность населения, а также значительному вкладу в структуру смертности. Описанные этиологические варианты являются наиболее частыми формами поражения печени и составляют в сумме более 95% случаев ХГ.

1.2 Фиброз печени как маркер тяжести и возможности прогрессирования диффузных заболеваний печени

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в понимании молекулярных основ фиброза печени [38, 147]. Установлено, что фиброз имеет общие механизмы развития при хронических заболеваниях печени различной этиологии [11, 38]. Повреждение гепатоцитов патогенным фактором приводит к высвобождению активных форм кислорода, протеаз и цитокинов. Данные вещества запускают механизм репарации печеночной ткани. При кратковременном воздействии патогенного фактора реализация репаративных механизмов обеспечивает полное восстановление ткани печени. Однако длительное воздействие повреждающего фактора сопровождается неадекватной регуляцией механизмов репарации. Ключевым моментом при этом является нарушение обмена компонентов внеклеточного матрикса [101, 147, 195].

Известно, что важнейшая роль в регуляции состава внеклеточного матрикса принадлежит звездчатым клеткам (клеткам Ито) [11, 37, 38, 195]. Клетки Ито – основной источник протеинов матрикса: коллагена, протеогликанов, фибронектина и др. Эти же клетки синтезируют металлопротеиназы, разрушающие упомянутые белки. В здоровой печени процессы синтеза и деградации белков внеклеточного матрикса находятся в равновесии [37, 38].

В случае хронического повреждения печени в ее ткани поддерживается перманентная воспалительная реакция, одним из следствий которой является активация клеток Ито. Длительная активация этих клеток вызывает дисбаланс в обмене внеклеточного матрикса, смещая его в сторону избыточной депозиции фибриллярных белков [37, 101, 195]. Большое значение имеют изменения структуры матрикса в субэндотелиальном пространстве Диссе [38, 43]. В нормальных условиях пространство Диссе имеет низкую плотность, что создает эффект «фенестрации» эндотелия синусоидов и обеспечивает обмен веществ между гепатоцитами и кровью. Избыточное накопление фибриллярных белков в пространстве Диссе ведет к его расширению, феномену «капилляризации» синусоидов, нарушению обмена между плазмой и гепатоцитами, повышению сосудистого сопротивления в печени. Эти процессы лежат в основе снижения синтетической и метаболической функций гепатоцитов, а также ведут к развитию портальной гипертензии [38, 43]. В отсутствии эффективного лечения нарастающий фиброз приводит к прогрессирующему нарушению структуры и функции печени, манифестации клинических проявлений и развитию осложнений. Таким образом, именно фиброз печени является морфологическим субстратом и ключевым патогенетическим звеном ХГ любой этиологии. В этой связи диагностика выраженности фиброза имеет большое значение для современной практической гепатологии.

В настоящее время знание стадии фиброза печени необходимо для оценки тяжести и прогноза заболевания и выбора терапевтической тактики при АБП [169, 172, 194], вирусном гепатите [20, 72, 94, 116, 162], НАЖБП [76, 81, 103]. Определение выраженности фиброза имеет решающее значение в избрании схемы лечения при ХГ вирусной этиологии [20, 41, 94, 116]. Методы диагностики фиброза входят в современные стандарты ведения пациентов этой категории [20]. Исследование стадии фиброза в динамике позволяет получить представление о скорости прогрессирования гепатита и эффективности проводимого лечения [78, 182].

В течение многих лет фиброз печени считался необратимым состоянием.

Однако в последние годы появляется все больше данных о возможности регресса фиброза. Обратное развитие фиброза печени продемонстрировано экспериментально на животных моделях [83, 109]. Описаны случаи достоверного уменьшения выраженности фиброза у пациентов с длительным холестазом после его разрешения [108]. Ряд исследований показывает уменьшение стадии фиброза через несколько лет после успешной противовирусной терапии при ХГВ [34, 152, 187] и ХГС [86, 157]. Отмечается также регресс фиброза при АБП на фоне длительной абстиненции [11]. Стоит заметить, что процесс обратного развития фибротических изменений в печени происходит медленно, в течение нескольких месяцев и лет. Степень обратимости фиброза при этом зависит от стадии процесса и длительности течения заболевания. Подтвержденный факт потенциальной обратимости фиброза печени дает большие надежды на создание специфических антифибротических лекарственных препаратов в будущем. Уже сегодня благодаря новейшим достижениям молекулярной биологии разработан экспериментальный метод противфибротической терапии на основе фактора роста гепатоцитов. С помощью липосом, ассоциированных с витамином А, активное вещество доставляется прицельно в зону действия - активированные звездчатые клетки. Проведенные экспериментальные исследования на крысах подтверждают антифибротический эффект инновационного метода [164].

Таким образом, фиброз печени – это сложный динамический процесс, играющий ключевую роль в патогенезе ХГ различной этиологии. Современная медицинская наука и практическое здравоохранение нуждаются в высокоточных способах диагностики и эффективных методах его лечения.

1.3 Сравнительная характеристика методов диагностики фиброза печени

1.3.1 Биопсия печени

На протяжении десятилетий единственным методом оценки фиброза печени оставалась биопсия. И в настоящее время морфологическое исследование биоптата печеночной ткани сохраняет статус «золотого стандарта» [191, 196].

Морфологическое исследование позволяет непосредственно оценить не только стадию фиброза, но также ряд других показателей повреждения печени: воспаление, некроз, стеатоз, накопление меди, железа и другие гистологические феномены. В сложных диагностических случаях гистологическое заключение имеет решающее значение для верификации диагноза [36].

В клинической практике применяются различные методики биопсии. Трансюгулярная (трансвенозная) биопсия печени выполняется с использованием катетера, проводимого в нижнюю полую вену. Данная методика показана при нарушениях свертывания крови, массивном асците, малых размерах печени или отсутствии контакта с больным. Трансюгулярная биопсия является дорогим и технически сложным исследованием [64, 70, 90].

Лапароскопическая биопсия печени хорошо известна и широко распространена. Как правило, она применяется с целью биопсии очаговых образований печени. Основное преимущество лапароскопической биопсии – возможность провести гемостаз под визуальным контролем [36, 167].

В клинической диагностике диффузных заболеваний печени наиболее распространен метод чрезкожной пункционной биопсии. Эта технология проста в техническом исполнении, сравнительно недорога и менее инвазивна [36, 70].

Биопсия печени имеет ряд недостатков, связанных как с техникой забора материала, так и с процессом интерпретации результатов. Пожалуй, самым существенным недостатком биопсии печени, ограничивающим ее применение, является инвазивность и риск осложнений: кровотечение, внутрипеченочная гематома, гемобилия, артериовенозная фистула, желчный перитонит, пункция соседнего органа (почки, толстой кишки, желчного пузыря, легкого), инфекция [36, 70]. Серьезные осложнения слепой пункционной чрезкожной биопсии печени развиваются в 0,11-3,1% случаев [191, 196]. Летальность после чрезкожной биопсии, по статистическим данным, варьирует от 0,0009% до 0,17% [36, 70, 191].

Еще одним недостатком данного метода является низкая репрезентативность биоптата. При пункционной биопсии печени получают «столбик» ткани, составляющий приблизительно 1/500 000 часть органа [70, 191]. По такому малому

фрагменту ткани судят об изменениях во всей печени. При диффузных поражениях печени анализ биоптата, как правило, дает представление об изменениях в целом органе. Однако из-за неравномерности распределения фиброзной ткани возможны ошибки в оценке гистологической активности и степени фиброза. Сравнение результатов парных биопсий (из правой и левой долей печени), проведенных у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, показало, что различия в стадии фиброза печени обнаруживаются в 33,1% случаев [176]. Подобным образом, при изучении парных биопсий у пациентов с НАЖБП расхождения в определении стадии фиброза наблюдались в 26% случаев [59]. При изучении разных фрагментов одного образца печеночной ткани, полученного при оперативном вмешательстве у пациентов с ХГС, расхождения в интерпретации морфологической картины составили 25% [176].

Информативность морфологического описания зависит также от квалификации и опыта морфолога. При исследовании одних и тех же образцов несколькими морфологами различия в оценке степени фиброза могут достигать 20% [63].

Инвазивность, сложность проведения и ошибки интерпретации биопсии требуют разработки новых методов диагностики фиброза печени: безопасных и точных.

1.3.2 Неинвазивные инструментальные методы оценки фиброза печени

На настоящий момент для оценки стадии фиброза печени предложен ряд инструментальных и лабораторных методик. Среди инструментальных методик наибольшее распространение получила ультразвуковая эластография.

Метод ультразвуковой эластографии (УЗЭ) основан на определении упругости печеночной ткани с использованием ультразвуковых волн низкой частоты [82, 183]. При этом УЗЭ определяет эластичность на участке печеночной ткани в 500 раз превышающем объем биоптата [40]. К преимуществам данного метода следует отнести безболезненность, неинвазивность, исключаящую риск

любых осложнений, а также простоту исполнения. Эти особенности позволяют применять УЗЭ в амбулаторных условиях у широкого круга пациентов и делают возможным неоднократное повторение процедуры для оценки фиброза печени в динамике. В то же время, для проведения УЗЭ требуется специализированное оборудование и обученный персонал, что можно отнести к слабым сторонам методики. Кроме того, асцит, выраженная подкожная клетчатка и узкие межреберные промежутки существенно ограничивают информативность исследования [82, 183].

В клинической практике УЗЭ применяется более десяти лет [183]. За это время диагностическая точность метода подробно изучена в многочисленных исследованиях. По результатам нескольких мета-анализов при ХГВ чувствительность и специфичность УЗЭ составляет соответственно 70-79% и 78-84% (AUROC 0,84-0,87) для выраженного фиброза ($\geq F2$) и 83-87% и 81-91% (AUROC 0,92-0,95) для цирроза (F4) [82, 192, 197, 200]. В случае ХГС данные метаанализа показывают подобные значения чувствительности и специфичности: соответственно 64-83% и 83-87% (AUROC 0,83) для выраженного фиброза ($\geq F2$) и 84-98% и 84-94% (AUROC 0,95-0,97) для ЦП (F4) [186, 193]. В ряде работ показана информативность УЗЭ в оценке стадии фиброза печени у пациентов с НАСГ, чувствительность и специфичность составляют соответственно 70-91% и 66-84% (AUROC 0,73-0,93) для фиброза $\geq F3$ и 87-100% и 89-90% (AUROC 0,93-0,99) для цирроза [103, 151, 190, 214, 215]. Методика реализуется с помощью специализированного аппарата Fibroscan (Echosens, Франция). Благодаря достаточно высокой диагностической точности УЗЭ сегодня широко применяется в практической медицине и становится альтернативой биопсии печени.

Наиболее точным из инструментальных методов оценки фиброза печени является магнитно-резонансная эластография (МРЭ). С помощью данного метода выявлены различия в плотности печени у пациентов со стадией фиброза F0 и здоровых людей, что не удается продемонстрировать с помощью других методов [213]. В отличие от других инструментальных методик МРЭ оценивает выраженность фиброза во всем органе, что без сомнения повышает ее

диагностическую точность. По результатам ряда мета-анализов чувствительность и специфичность МРЭ при любой стадии фиброза при ХГ вирусной, алкогольной, аутоиммунной этиологии, НАЖБП и первичном билиарном циррозе составляет 87-100% и 86-100% (AUROC 0,95-0,99), соответственно [123, 133, 203, 205]. Однако, несмотря на впечатляющие показатели диагностической точности МРЭ нельзя назвать «идеальным методом» диагностики фиброза: высокая стоимость, сложность проведения и необходимость применения дорогостоящего оборудования не позволяют использовать данный метод в широкой клинической практике.

Предложено несколько методик оценки фиброза печени, основанных на исследовании показателей кровотока в системе портальных вен и артерий брюшной полости. В исследовании изучена диагностическая точность индекса пульсации селезеночной артерии и средней скорости кровотока в воротной вене: для выраженного фиброза ($\geq F2$) AUROC составила 0,88 и 0,87 соответственно, для цирроза 0,92 и 0,90 соответственно [146]. Другой коллектив исследователей предложил оценивать фиброз, используя индекс резистентности печеночных вен (resistance index of the right hepatic vein) [150]. Метод показал хорошую чувствительность и специфичность для выраженного фиброза ($\geq F2$): 89% и 86% (AUROC 0,93), соответственно [150]. Еще один доплерографический метод – индекс портальной вены (portal venous index) дифференцирует выраженный фиброз ($\geq F2$) с чувствительностью и специфичностью 73,5% и 71,1% (AUROC 0,78), соответственно [179]. Преимуществом данных методик является возможность их реализации на обычном ультразвуковом сканере с функцией доплерографии. В то же время, их диагностическая значимость требует дальнейшего изучения.

В последние несколько лет происходит активное развитие технологий, основанных на непосредственном определении эластичности печеночной ткани с помощью ультразвука. В частности в 2009 году предложен новый метод - ARFI (Acoustic radiation force impulse) [105]. Исследование проводят с применением специального УЗИ-сканера Siemens Acuson (Siemens, Германия). При этом

оценивается скорость распространения ультразвуковой волны в ткани печени. Сравнительные исследования УЗЭ и ARFI показывают сопоставимую диагностическую значимость методов [68, 84, 103]. Методика ARFI изучена на группах пациентов с ХВГ, ХГС и НАЖБП [98, 102, 103, 149, 178]. По данным мета-анализа чувствительность и специфичность метода в отношении выраженного фиброза ($\geq F2$) составляет 74% и 83% соответственно (AUROC 0,85), в отношении цирроза - 87% и 87% соответственно (AUROC 0,93) [68].

В 2011 году опубликована первая работа, описывающая еще один ультразвуковой метод диагностики гепатофиброза - эластография сдвиговой волны (Real Time Shear Wave Elastography) [61]. В данной методике с помощью специализированного ультразвукового сканера Aixplorer system (SuperSonic Imagine, Франция) измеряется скорость распространения механической сдвиговой волны в ткани органа, что позволяет судить о его эластичности. Диагностическая точность метода в сравнении с биопсией печени изучена пока лишь у пациентов с вирусными гепатитами. Немногочисленные публикации показывают, что эластография сдвиговой волны превосходит УЗЭ по способности диагностировать умеренный фиброз и цирроз: AUROC 0,88-0,95 и 0,97-0,98, соответственно [61, 97, 141, 184].

1.3.3 Лабораторные методы диагностики фиброза печени

Попытки диагностики фиброза печени с помощью исследования сыворотки крови предпринимались еще с 60-х годов прошлого века [122]. В настоящее время предложено несколько десятков биохимических показателей, претендующих на роль маркеров фиброза печени [50, 51, 115, 173, 174]. В отличие от биопсии печени исследование сывороточных маркеров обладает рядом преимуществ. Неинвазивность методики обуславливает отсутствие противопоказаний и риска осложнений и смерти, возможность многократных повторных исследований. Определение сывороточных маркеров не подвержено ошибкам забора и не зависит от субъективного опыта исследователя [115, 173].

Тем не менее, применение сывороточных маркеров фиброза имеет ряд ограничений. Большинство известных маркеров не специфичны для печени и их концентрация в сыворотке может изменяться при воспалительных или фибротических процессах любой локализации. Кроме того концентрация исследуемых молекул может возрастать при снижении их элиминации ретикулоэндотелиальной системой и почками [173, 174]. Маркеры фиброза разделяют на две группы: прямые и непрямые.

Прямые маркеры фиброза

Прямые маркеры – это молекулы, связанные с метаболизмом внеклеточного матрикса. Они отражают распространенность и выраженность фиброза печени. К этой группе относятся компоненты внеклеточного матрикса (коллагены, гиалуроновая кислота, ламинин и др.) и факторы, регулирующие фиброгенез и фибролиз (металлопротеиназы и их ингибиторы, YKL-40 и др.). По мнению В.А.Исакова, именно маркеры регуляции фиброгенеза и фибролиза являются наиболее перспективными среди биохимических тестов на фиброз [22].

Гиалуроновая кислота (ГК) – гликозаминогликан, синтезируемый звездчатыми клетками печени [42]. ГК подробно исследована на больших группах пациентов с ХГС и алкогольным гепатитом, а также в группах с НАЖБП и ХГВ меньшей численности. Главная ценность ГК заключается в возможности исключить выраженный фиброз (F3) и цирроз печени: отрицательное прогностическое значение составляет 89-93% и 93-100% соответственно [8, 118, 155]. Однако при ранних стадиях фиброза диагностическая значимость ГК как одиночного маркера невелика.

Другой хорошо изученный прямой маркер фиброза – N-концевой пропептид коллагена III типа (P11NP). Коллаген синтезируется звездчатыми клетками в виде белка-предшественника - проколлагена с дополнительными аминокислотными последовательностями как на N- так и на C-конце полипептидной цепи. В процессе созревания концевые аминокислотные цепочки отщепляются, и зрелый коллаген включается в структуру матрикса. Один из отщепляемых пептидов – P11NP, позволяет диагностировать цирроз печени по данным некоторых

исследований с чувствительностью 79-94% и специфичностью 66-81% [181, 198]. В то же время другие исследования показывают, что уровень PIIINP ассоциирован не столько со стадией фиброза, сколько с выраженностью некроза и активностью воспаления [106, 110].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – семейство интерстициальных протеаз, обеспечивающих деградацию коллагена [140]. Наибольший интерес представляет ММП-2. В отношении ЦП чувствительность и специфичность ММП-2 составляют 74-100% и 83-96% соответственно [67, 95]. Активность металлопротеиназ контролируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП). Одна из изоформ фермента, ТИМП-1, оказалась информативна при выявлении цирроза, чувствительность и специфичность маркера: 74-100% и 56-75%, соответственно [8, 67, 95, 132]. Несмотря на хорошую диагностическую точность металлопротеиназ и их ингибиторов в выявлении цирроза печени, данные маркеры недостаточно информативны на более ранних стадиях фиброза.

Еще один фермент, участвующий в обмене внеклеточного матрикса - YKL-40 («Chondrex», HC gp39). YKL-40 – это фермент семейства хитиназ, экспрессируемый во многих тканях человека. YKL-40 показал хорошую специфичность (81%) и чувствительность (78%) в различении незначительного (F0-I) и значительно фиброза (F2-4) у пациентов с ХГС [181]. Однако данный маркер не специфичен для печени и может повышаться при артритах, ряде злокачественных опухолей и других заболеваниях [130].

В настоящее время изучается новая группа потенциальных маркеров фиброза – пептиды, образующиеся при деградации коллагенов под действием металлопротеиназ. В частности концентрация пептидов CO₃-610 и CO₁-764 коррелирует с выраженностью фиброза печени в исследованиях на крысах [138, 188, 202]. При этом CO₁-764 не изменяется при коллагенолизе в других тканях. Новые исследования позволяют надеяться на обнаружение маркера фиброза, специфичного для печени.

На сегодняшний день ни один из известных прямых маркеров не обладает достаточной диагностической значимостью и не используется изолированно для

оценки фибротических процессов. В то же время, комбинации из нескольких биохимических показателей более точны в диагностике фиброза печени. Примером может служить комбинированная панель ELF (Enhanced Liver Fibrosis), созданная на основе ГК, ТИМП-1 и PIIINP. В многочисленных исследованиях панель ELF продемонстрировала хорошую диагностическую точность: чувствительность и специфичность для выраженного фиброза ($\geq F2$) составляет 69-93% и 62-81% (AUROC 0,78-0,94) и для цирроза - 70-83% и 75-97% (AUROC 0,83-0,94), соответственно [80, 104, 114, 115, 132, 142, 154].

Непрямые маркеры фиброза

Непрямые маркеры отражают изменения функции печени и напрямую не связаны с метаболизмом внеклеточного матрикса. К непрямым маркерам относятся ферменты гепатоцитов (АЛТ, АСТ), молекулы, секретируемые печенью ($\alpha 2$ -макроглобулин, аполиipoprotein A2, гаптоглобин, ферритин, факторы свертывания и др.), а также некоторые другие лабораторные показатели (тромбоциты, протромбиновый индекс). Непрямые маркеры фиброза не используются в качестве одиночных тестов. Разработано множество комбинированных методов, среди которых широко известны APRI, Hepascore, Фибротест, FIB-4, Фиброметр и др.

Индекс APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index) – простой и доступный в большинстве медицинских учреждений показатель. APRI рассчитывается как отношение АСТ к количеству тромбоцитов. Многочисленные исследования показывают умеренную диагностическую точность APRI в диагностике фиброза печени. У пациентов с ХГС чувствительность и специфичность метода в отношении значительного фиброза ($\geq F2$) по данным нескольких метаанализов составляет 58-90% и 43-90% (AUROC 77-82), в отношении цирроза – 46-90% и 68-91% (AUROC 0,83), соответственно [139, 145, 185]. Ряд исследований и один метаанализ показывают низкую чувствительность и специфичность APRI в отношении цирроза, обусловленного ХГВ: 28-54% и 78-87% (AUROC 0,75), соответственно [126, 212]. Немногочисленные исследования демонстрируют умеренную значимость метода у пациентов с

НАЖБП: AUROC 0,74-0,85 для фиброза $\geq F3$ [137, 212]. Несмотря на невысокую диагностическую точность APRI, простота и доступность делают его применение целесообразным при ХГС и, вероятно, НАЖБП.

Adams и соавт. разработал индекс Hepascore [113]. Hepascore рассчитывается с использованием четырех биохимических показателей: ГК, общего билирубина, гамма-ГТП, альфа-2-макроглобулина, а также возраста и пола. Индекс изучен на группах больных ХГС. Чувствительность и специфичность метода в диагностике выраженного фиброза ($\geq F2$): 63-82% и 56-89% (AUROC 0,78-0,81), соответственно [56, 62, 113, 127, 139]. Чувствительность, специфичность и отрицательное прогностическое значение Hepascore в диагностике цирроза составляют 71-100%, 74-97% и 97-100% (AUROC 0,88), соответственно [56, 62, 113, 127, 139].

Фибротест (Fibrotest) – метод неинвазивной диагностики стадии фиброза печени и активности воспаления, разработанный французской компанией BioPredictive [119]. Фибротест рассчитывается на основании шести непрямых маркеров: альфа2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин A1, ГГТП, общий билирубин и АЛТ. Данный метод признан рациональной альтернативой биопсии печени у пациентов с хроническими болезнями печени (ХБП). Несколько метаанализов демонстрируют хорошую диагностическую точность фибротеста в определении выраженного фиброза ($\geq F2$) у пациентов с ХГС, ХГВ, НАЖБП и ХГ алкогольной этиологии: AUROC 0,80-0,85, 0,80, 0,83-0,84 и 0,86, соответственно [139, 170, 171, 185, 186]. Диагностическая точность метода по отношению к ЦП при тех же этиологических вариантах ХБП оценивается как высокая: AUROC 0,83-0,95 [104, 132, 139, 185, 186]. В настоящее время Фибротест довольно широко используется в клинической практике.

Индекс FIB4 разработан для диагностики фиброза у пациентов с коинфекцией HCV и ВИЧ [193]. FIB4 учитывает возраст и три лабораторных показателя, доступные в большинстве лабораторий: АСТ, АЛТ, тромбоциты. Общедоступность методики является преимуществом данного индекса. Чувствительность и специфичность метода при хронических вирусных гепатитах

составляет 73-85% и 51-71% (AUROC 0,72-0,86) для выраженного фиброза (\geq F2) и 89% и 72% (AUROC 0,76-0,92) для цирроза печени [75, 131, 154, 201].

Фиброметр (FibroMeter) включает в себя пять показателей: альфа-2-макроглобулин, ГГТП, мочевины, протромбиновый индекс, тромбоциты. Метод подробно изучен у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. Продемонстрирована достаточно высокая диагностическая точность индекса фиброметр в выявлении фиброза F2, F3 и цирроза (F4): AUROC 0,73-0,85, 0,74-0,88 и 0,75-0,90, соответственно [69, 75, 87, 139].

Резюме.

Современные неинвазивные методы диагностики фиброза значительно уменьшили потребность в биопсии. Однако «идеальный» метод до сих пор не найден. Инструментальные способы характеризуются высокой точностью, но дорогостоящи, требуют специализированного оборудования и квалифицированного персонала. Лабораторные тесты, как правило, дешевле и доступнее для пациентов, но, в то же время, обладают ограниченной диагностической значимостью, особенно на ранних стадиях фиброза. «Идеальный» метод оценки плотности печени должен соответствовать ряду критериев:

1. безопасность для здоровья и жизни пациента, безболезненность;
2. высокая диагностическая точность, позволяющая достоверно дифференцировать стадии фиброза, в том числе на начальных этапах фибропроцесса;
3. селективность в отношении фиброза печени: фибротические изменения в других органах не должны влиять на результат исследования;
4. относительная простота процедуры, делающая исследование доступным для пациентов обычной городской больницы;
5. умеренная цена диагностического теста, позволяющая реализовать его у широкого круга пациентов.

Таким образом, на сегодняшний день создание безопасного, доступного и точного метода оценки фиброза печени остается актуальной проблемой современной гепатологии.

ГЛАВА 2

ДИЗАЙН РАБОТЫ, ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

В работе использован простой открытый параллельный дизайн. Изучены три группы пациентов с различной этиологией ХГ. Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Рис. 1. Дизайн исследования

2.2 Характеристика пациентов, включенных в клиническое исследование

Работа проводилась в г. Пермь в период с 2011 по 2014 гг. В исследовании принимали участие пациенты, находящиеся на стационарном лечении в Пермской краевой клинической больнице (отделения гастроэнтерологии, эндокринологии и кардиологии), и пациенты, наблюдающиеся в Пермской краевой инфекционной больнице. Все участники исследования давали письменное информированное добровольное согласие. Исследование проводилось с соблюдением требований приказа №163 (ОСТ 91500.14.0001-2002) Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования, 1993).

При подборе пациентов использовались следующие критерии включения:

1. Возраст 18 лет и старше.
2. Письменное согласие пациента на участие в исследовании.
3. Соответствие диагностическим критериям, позволяющее включить больного в одну из трех изучаемых групп (хронические вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени).

Пациент не участвовал в исследовании при выявлении хотя бы одного из критериев исключения:

1. Фиброзирующий процесс в других органах (в том числе пневмофиброз, постинфарктный кардиосклероз и др).
2. Злокачественные новообразования.
3. Аутоиммунные заболевания.
4. Острое воспаление или оперативное вмешательство в предшествующий месяц.

5. Хронические сопутствующие заболевания в стадии обострения или декомпенсации.
6. Хроническая сердечная недостаточность III-IV стадии.
7. Беременность.
8. Спленэктомия в анамнезе.
9. Операции на сосудах брюшной полости в анамнезе.
10. Очаговые образования печени.
11. Гепатотропная терапия в предшествующие три месяца.
12. Проводимая ранее противовирусная терапия (для группы хронических вирусных гепатитов).

В исследовании приняли участие 76 человек. Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от этиологии заболевания: хронический вирусный гепатит, алкогольная болезнь печени (вариант хронического гепатита), неалкогольный стеатогепатит.

Первую группу составили 20 пациентов с ХГ вирусной этиологии, среди которых было 9 (45%) мужчин и 11 (55%) женщин в возрасте от 26 до 59 лет (средний возраст $39,3 \pm 10,9$ лет). 12 человек (60%) были инфицированы вирусом гепатита С, 8 человек (40%) – вирусом гепатита В. Этиологическая структура группы вирусных гепатитов проиллюстрирована на рисунке 2. Половозрастной состав и антропометрические характеристики группы представлены в табл. 1.

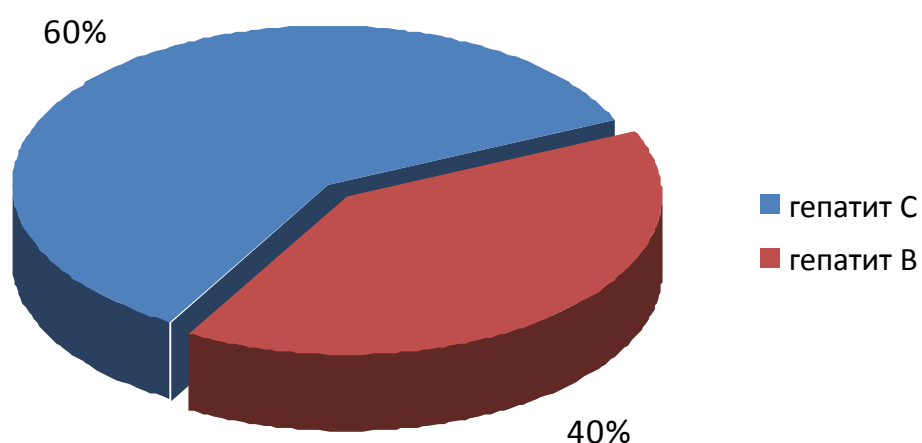


Рис. 2. Этиологическая структура группы ХВГ

Таблица 1

Характеристика группы ХВГ

Характеристика	Значение
Возраст, лет	39,8±10,8
Мужчины, n (%)	9 (45%)
Женщины, n (%)	11 (55%)
Масса тела, кг	70,9±11,6
Индекс массы тела	24,2±3,5

Диагноз вирусного гепатита был подтвержден обнаружением ДНК или РНК возбудителя в сыворотке больного методом полимеразной цепной реакции. В исследование не включались пациенты, получавшие когда-либо противовирусную терапию, чтобы исключить ее влияние на изучаемые параметры. Пациенты прошли полное комплексное обследование на базе Пермской краевой инфекционной больницы (гепатологический центр, руководитель к.м.н. Р.Б. Гальбрайх).

В группу с алкогольной болезнью печени (АБП) включено 20 человек: 10 мужчин (50%) и 10 женщин (50%) в возрасте от 20 до 71 лет, средний возраст

составил $48,5 \pm 12,2$ лет. Характеристика данной группы представлена в табл. 2.

Таблица 2

Характеристика группы АБП

Характеристика	Значение
Возраст, лет	$48,5 \pm 12,2$
Мужчины, n (%)	10 (50%)
Женщины, n (%)	10 (50%)
Масса тела, кг	$76,2 \pm 17,6$
Индекс массы тела, кг/м ²	$27,2 \pm 5,4$

Алкогольный генез ХГ подтверждался на основании данных анамнеза (признание пациентом регулярного употребления алкогольных напитков), результатов тестирования по опроснику CAGE, косвенным объективным и лабораторным признакам ХАИ [1, 2, 33, 199]. При опросе уточнялся объем, крепость и частота употребления алкогольного напитка. На основании этого оценивалась средняя ежедневная доза потребляемого этанола. Токсической дозой считалось употребление более 50 г этанола в сутки для мужчин и более 30 г в сутки - для женщин.

Опросник CAGE используется для выявления ХАИ [31, 32] и содержит 4 вопроса:

1. Возникало ли у вас ощущение, что вам следует сократить употребление спиртных напитков?
2. Вызывало ли у вас раздражение, если кто-то из окружающих (друзья, родственники) говорили вам о необходимости сократить употребление спиртных напитков?
3. Испытывали ли вы чувство вины, связанное с употреблением спиртных напитков?
4. Возникало ли у вас желание принять спиртное, как только вы просыпались после употребления алкогольных напитков?

На каждый из вопросов возможны два варианта ответа: «да» или «нет». Два и более утвердительных ответа расценивались как признак злоупотребления алкоголем [31].

Из объективных симптомов ХАИ наиболее часто выявлялись следующие: инъекция сосудов склер, двусторонний паротит, симптом «банкноты» (неопрятный внешний вид), запах алкоголя изо рта. Среди косвенных лабораторных признаков злоупотребления алкоголем отмечались макроцитоз (увеличение среднего объема эритроцитов), преобладающее повышение уровня АСТ по сравнению с АЛТ, повышение концентрации ГГТП [1, 2, 199].

В третью группу вошли 36 человек с НАЖБП, в том числе 22 мужчины (61%) и 14 женщин (39%). Средний возраст пациентов составил $47,4 \pm 11,0$ лет (от 22 до 67 лет). В таблице 3 представлены характеристики данной группы.

Таблица 3

Характеристика группы НАЖБП

Характеристика	Значение
Возраст, лет	$47,4 \pm 11,0$
Мужчины, n (%)	22 (61%)
Женщины, n (%)	14 (39%)
Масса тела, кг	$92,3 \pm 17,7$
Индекс массы тела	$31,5 \pm 5,5$

В группу НАЖБП включались пациенты с избыточной массой тела или ожирением (индекс массы тела более 25 или окружность талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин), имеющие синдром цитолиза, признаки стеатоза печени по данным ультразвукового исследования, а также не менее чем два из нижеследующих критериев [7, 17]:

- нарушение обмена углеводов: сахарный диабет 2 типа, нарушение толерантности к глюкозе или нарушенная гликемия натощак;

- увеличение сывороточной концентрации триглицеридов более 1,7 ммоль/л;
- увеличение сывороточной концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) более 3,0 ммоль/л;
- снижение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин;
- установленный диагноз артериальной гипертензии.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Общеклиническое обследование

С целью подтверждения диагноза и выявления критериев исключения все участники исследования проходили подробное общеклиническое обследование. При сборе анамнеза особое внимание уделялось детализации жалоб гастроэнтерологического профиля и уточнению возможных причинных факторов гепатита, таких как длительный прием лекарственных препаратов, употребление алкоголя, оперативные вмешательства и гемотрансфузии в прошлом, промышленные вредности, профессиональный контакт с биологическими средами. Для группы АБП анамнестические данные имели важнейшее значение в установлении этиологического диагноза. Подробно изучалась сопутствующая патология каждого пациента.

При объективном обследовании оценивались все системы, акцент делался на органах пищеварительной системы. Измерялся рост и вес пациента. Рассчитывался ИМТ как отношение массы тела, выраженной в килограммах, к квадрату роста, выраженного в метрах [17].

Параклинические методы диагностики применялись в соответствии с медико-экономическими стандартами и включали в себя общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, рентгенографию органов грудной клетки (либо флюорографию), электрокардиограмму, ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Референсные значения и единицы

измерений показателей рутинного биохимического анализа крови представлены в таблице 4. У пациентов из группы НАЖБП обязательно исследовались показатели липидного спектра. Верхней границей нормальной концентрации триглицеридов в сыворотке считалось 1,7 ммоль/л, ЛПНП – 3,5 ммоль/л, нижняя граница нормы содержания ЛПВП принималась 1,0 ммоль/л для мужчин и 1,2 ммоль/л для женщин. У пациентов с ХВГ оценивались результаты полимеразной цепной реакции, подтверждающие наличие ДНК и РНК вирусов гепатита. При наличии показаний для уточнения диагноза использовались дополнительные методы.

Таблица 4

Референсные значения некоторых параметров общего и биохимического анализа крови

Показатель	Единицы измерения	Референсные значения	
		Мужчины	Женщины
Средний объем эритроцитов	фл	80,0-100,0	80,0-100,0
АЛТ	Ед/л	0,0-41,0	0,0-31,0
АСТ	Ед/л	0,0-38,0	0,0-32,0
ГГТП	Ед/л	11,0-49,0	7,0-32,0
Щелочная фосфатаза	Ед/л	35,0-141,0	35,0-141,0
Глюкоза (венозная кровь)	ммоль/л	3,3-6,3	3,3-6,3
Общий билирубин	мкмоль/л	0,0-20,5	0,0-20,5

После комплексного обследования каждый потенциальный участник исследования проверялся на соответствие критериям исключения. В ряде случаев были выявлены сопутствующие заболевания, послужившие причиной

прекращения дальнейшей диагностики. В частности, из исследования был исключен пациент с подпеченочным абсцессом и пациент с впервые выявленным первичным билиарным циррозом. Кроме того, в исследование не включались пациенты с более чем одним этиологическим фактором гепатита.

2.3.2. Методы дополнительного обследования

2.3.2.1. Оценка сывороточных маркеров фиброза

В качестве биохимических маркеров фиброза печени изучены три сывороточных белка: альфа-2-макроглобулин, аполипопротеин А1 и гаптоглобин.

Альфа-2-макроглобулин – один из самых больших белков плазмы крови, имеющий разнообразные функции. Он действует как ингибитор всех ферментов класса эндопептидаз, регулируя таким образом множество процессов, в том числе крово- и лимфообращение, систему гемостаза и фибринолиза, иммунный ответ и др. Альфа-2-макроглобулин участвует в воспалительных реакциях, связывая и транспортируя многие известные цитокины [14]. Увеличение концентрации альфа-2-макроглобулина при фиброзе печени объясняется, по-видимому, его повышенным синтезом активированными звездчатыми клетками [11, 77].

Аполипопротеин А1 – основной белковый компонент липопротеинов высокой плотности, принимающий участие в обратном транспорте холестерина. Общеизвестна антиатерогенная роль этого белка. Его синтез происходит в кишечнике и печени [26]. При фибротических процессах в печени сывороточная концентрация аполипопротеина А1 снижается [77].

Гаптоглобин – гликопротеин сыворотки крови, отличающийся способностью связывать свободный гемоглобин. Печень – основное место синтеза этого белка. При хронических заболеваниях печени, сопровождающихся ее фиброзом, отмечается снижение содержания гаптоглобина в крови [60, 216].

Концентрации описанных белков определялись методом иммуноферментного анализа. Использовались реактивы производителей Immundiagnostik, Германия (альфа-2-макроглобулин) и AssayPro, США (аполипопротеин А1 и гаптоглобин). Концентрации указанных маркеров

выражались в единицах «г/л». Были использованы референсные значения, рекомендуемые производителем реактивов (табл.5). Исследование проводилось в лаборатории «Философия красоты и здоровья» одним и тем же врачом-лаборантом с использованием анализатора Stat Fax 2100 (Awareness Technology, США). Забор крови производился в утренние часы натощак.

Таблица 5

Референсные значения некоторых параметров общего и биохимического анализа крови

Биохимический показатель	Нормальная концентрация в сыворотке крови, г/л
Альфа-2-макроглобулин	1,3 - 3,0
Аполипопротеин А1	1,15 - 2,10
Гаптоглобин	0,35 - 1,75

2.3.2.2. Оценка параметров гемодинамики в сосудах брюшной полости

Ультразвуковое исследование сосудов брюшной полости проводилось в отделении ультразвуковой диагностики поликлиники Пермской краевой клинической больницы (зав. отделением Китаева И.Е.). Диагностическую процедуру выполнял один и тот же врач с помощью ультразвукового сканера Philips Envisor C HD (Philips, Нидерланды). Применялся конвексный электронный датчик с частотой 3,5 МГц с использованием цветного доплеровского картирования. Ультразвуковое исследование выполнялось натощак при задержке дыхания на полувдохе. Печеночная артерия (ПА) и воротная вена (ВВ) визуализировались на уровне ворот печени при установке датчика в межреберном сечении справа при положении пациента на левом боку. Селезеночная артерия (СА) и вена (СВ) визуализировались на расстоянии приблизительно 1 см от ворот селезенки, при этом датчик устанавливался в левом межреберном сечении при положении пациента на правом боку. Аппарат автоматически определял

скоростные характеристики кровотока за 3-4 сердечных цикла [48].

Оценивались следующие параметры гемодинамики:

- максимальная систолическая скорость кровотока (МСС) в СА (см/с)
- конечно-диастолическая скорость кровотока (КДС) в СА (см/с)
- средняя скорость кровотока (ССК) в СА (см/с)
- максимальная систолическая скорость кровотока в ПА (см/с)
- конечно-диастолическая скорость кровотока в ПА (см/с)
- средняя скорость кровотока в ПА (см/с)
- диаметр ВВ (мм)
- диаметр СВ (мм)
- средняя скорость кровотока в ВВ (см/с)

На основании скоростных характеристик кровотока рассчитывались следующие показатели:

- индекс пульсации СА (ИПСА)
- индекс резистентности СА (ИРСА)
- индекс пульсации ПА (ИППА)
- индекс резистентности ПА (ИРПА)
- разность МСС и КДС в СА
- отношение МСС и КДС в СА
- разность МСС и КДС в ПА
- отношение МСС и КДС в ПА

Индекс пульсации рассчитывался по формуле:

$$\text{индекс пульсации} = (\text{МСС} - \text{КДС}) / \text{ССК}.$$

Формула для вычисления индекса резистентности имела вид:

$$\text{индекс резистентности} = (\text{МСС} - \text{КДС}) / \text{МСС}.$$

2.3.2.3. Оценка плотности печени с помощью ультразвуковой эластографии

В качестве референсного метода оценки выраженности фиброза была

использована ультразвуковая эластография (УЗЭ). Данное исследование проводилось в Пермской краевой инфекционной больнице (зам.гл.врача Л.М. Наумова). Диагностическую манипуляцию проводил обученный специалист с помощью аппарата Fibrosan 502 (Echosens, Франция).

Исследование проводилось в положении пациента лежа на спине с максимально отведенной за голову правой рукой. У пациентов с окружностью грудной клетки от 75 до 110 см использовался датчик «М Probe» с рабочей частотой трансдучера 3,5 МГц, измерение проводилось на глубине 25-65 мм от поверхности кожи. Датчик «М Probe» применялся в большинстве случаев – у 67 пациентов. У 9 тучных людей с окружностью грудной клетки более 110 см использовался более чувствительный датчик «XL Probe» с рабочей частотой трансдучера 2,5 МГц. В этом случае измерение плотности печени проводилось на глубине 35-75 см от поверхности кожи [35].

Датчик аппарата устанавливался в проекции правой доли печени по средней подмышечной линии в VIII-X межреберных промежутках. Точное позиционирование датчика осуществлялось с помощью окна визуализации: для исследования выбирался участок печеночной ткани однородной структуры, не содержащий крупных сосудистых образований. После правильной установки датчика выполнялось десять замеров, затем встроенная программа вычисляла результирующую величину плотности печени и ее достоверность. Значение плотности печени измерялось в килопаскалях (кПа).

До настоящего времени не определено общепринятых пороговых значений эластичности печени для дифференциации стадий фиброза. Для группы ХВГ были использованы пороговые значения, предлагаемые отечественными гепатологами Ивашкиным В.Т. и Павловым Ч.С. [35]. Эти величины очень близки к тем, которые используют некоторые зарубежные исследователи [79]. При плотности печени менее 5,8 кПа делался вывод об отсутствии фиброза (стадия F0). Значение в интервале от 5,8 до 7,1 кПа позволяло диагностировать первую стадию фиброза (F1). Эластичность печени от 7,2 до 9,5 кПа соответствовала второй стадии (F2). Третья стадия фиброза (F3) определялась при значениях от 9,6 до 12,5

кПа. В том случае, если плотность печени превышала 12,5 кПа, диагностировался цирроз печени (F4). Пороговые значения плотности печени для пациентов с ХВГ представлены в табл. 6.

Таблица 6

Пороговые значения плотности печени по данным УЗЭ в группе ХВГ

Значение плотности печени, кПа	Стадия фиброза
Менее 5,8	F0 – нет фиброза
5,8–7,1	F1
7,2–9,5	F2
9,6–12,5	F3
Более 12,5	F4 – цирроз

Стадирование фиброза печени в группе АБП выполнялось в соответствии с пороговыми значениями, предлагаемыми Nguyen-Khas E. [166] и Nahon P. [163] (табл. 7).

Таблица 7

Пороговые значения плотности печени по данным УЗЭ в группе АБП

Значение плотности печени, кПа	Стадия фиброза
Менее 5,9	F0 – нет фиброза
5,9-7,8	F1
7,9-11,0	F2
11,1-19,5	F3
Более 19,5	F4 – цирроз

В группе НАЖБП были использованы пороговые значения, предложенные Wong V.W. [210] и de Ledinghen V. [89] (табл. 8).

Таблица 8

Пороговые значения плотности печени по данным УЗЭ в группе НАЖБП

Значение плотности печени, кПа	Стадия фиброза
Менее 5,9	F0 – нет фиброза
5,9-7,0	F1
7,0-8,7	F2
8,7-10,3	F3
Более 10,3	F4 – цирроз

2.3.2.4. Биопсия печени

У 6 пациентов была проведена лапароскопическая биопсия печени. Исследование проводилось в отделении хирургии Пермской краевой клинической больницы с письменного согласия пациента и при наличии четких медицинских показаний. Исследование образцов ткани выполнялось в гистологической лаборатории Пермской краевой клинической больницы. Заключение патоморфолога позволяло установить более точный этиологический диагноз ХГ в спорных случаях. При этом помимо стандартного описания гистологической картины оценивался индекс фиброза по шкале Metavir [28]. Данная гистологическая шкала была использована для стадирования фиброза при разработке метода УЗЭ. Индекс фиброза по Metavir принимает значения от 0 (фиброз отсутствует) до 4 (цирроз печени), что полностью совпадает с градацией фибропроцесса при эластографии.

2.4. Статистическая обработка материалов исследования

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась на персональном компьютере Intel Pentium Core2 Duo с установленной операционной системой Windows XP Professional (Microsoft, США) с использованием программного пакета Statistica 6.1 (StatSoft, США).

Для изучения характера распределения данных применялся критерий Колмогорова-Смирнова. Если вероятность ошибки (p) критерия Колмогорова-Смирнова для параметра оказывалась статистически значимой, отвергалась нулевая гипотеза о нормальности распределения, и распределение признавалось ненормальным. В противном случае считалось, что данные распределены нормально.

При нормальном распределении были использованы параметрические методы статистической обработки. Данные описывались с помощью среднего и стандартного отклонения ($\mu \pm \sigma$). Корреляционный анализ проводился с вычислением линейного коэффициента корреляции Пирсона (Pearson), обозначаемого « r ». Если коэффициент был более 0,7, делался вывод о сильной корреляции. Значение коэффициента от 0,3 до 0,7 расценивалось как умеренная корреляция, а значения менее 0,3 – слабая.

В случаях, когда распределение оказывалось отличным от нормального, применялись инструменты непараметрической статистики. Данные описывались с помощью медианы и интерквартильного размаха (25-ый и 75-ый процентиля), обозначаемых далее Me (25; 75). Характер и сила взаимосвязи переменных оценивались с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (Spearman), обозначаемого « r_s ». При обработке результатов исследования каждая из групп разделялась на пять подгрупп. Чтобы оценить статистическую значимость различий между ними был использован критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis). Для сравнения двух групп применялся U -критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney).

Метод множественной регрессии был использован для вычисления уравнений, позволяющих рассчитать значение фиброза печени по биохимическим и инструментальным показателям. Статистическая значимость уравнения регрессии оценивалась по критерию Фишера. Если значимость критерия Фишера была менее 0,05, уравнение считалось статистически достоверным.

Нулевая гипотеза отвергалась при уровне статистической значимости $p < 0,05$ [12].

ГЛАВА 3

ОСОБЕННОСТИ ФИБРОЗА У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

3.1. Особенности фиброза печени при хроническом вирусном гепатите

3.1.1. Результаты исследования плотности печени с помощью ультразвуковой эластографии

УЗЭ была использована в качестве референсного метода оценки фиброза в печени. По результатам данного исследования в соответствии с пороговыми значениями пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от стадии фиброза (рис. 3). 8 человек с нормальной плотностью печени составили подгруппу F0. Фиброз первой стадии (F1) выявлен у 3 человек. Вторая стадия (F2) диагностирована у 2 участников исследования, третья стадия (F3) – у 5 пациентов. 2 больных имели фиброз четвертой стадии, что соответствует циррозу печени (F4).

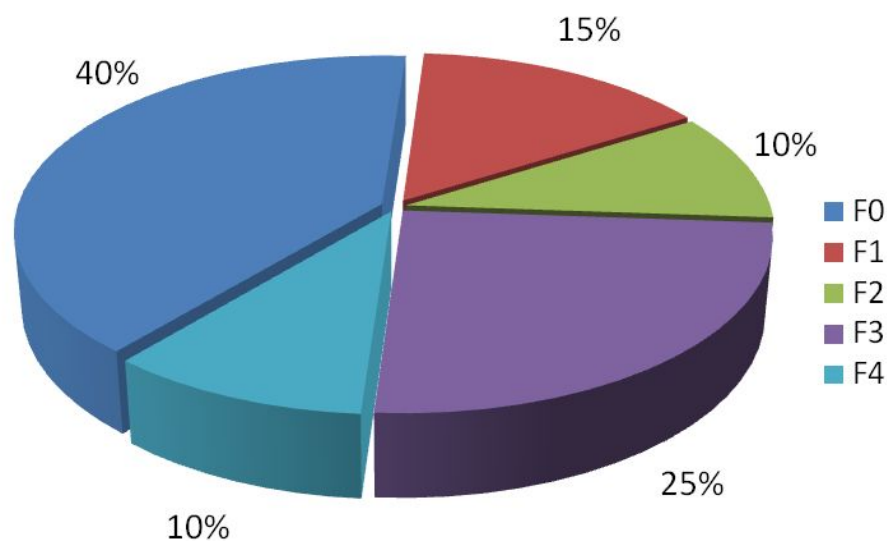


Рис. 3. Распределение пациентов с ХВГ в зависимости от стадии фиброза печени

Значения эластичности печеночной ткани в зависимости от стадии фиброза представлены в таблице 9, а также проиллюстрированы на рисунке 4. В целом в

группе средняя плотность печени составила $8,0 \pm 5,3$ кПа.

Таблица 9

Плотность печени по данным УЗЭ в зависимости от стадии фиброза в группе пациентов с ХВГ (Me (25; 75))

Стадия фиброза	Плотность печени*, кПа
F0	4,4 (4,0; 4,5)
F1	6,7 (6,1; 8,2)
F2	8,8 (8,6; 8,9)
F3	11,6 (10,6; 11,8)
F4	20,0 (14,8; 25,2)

Примечание: *Различия статистически достоверны, $p=0,004$.

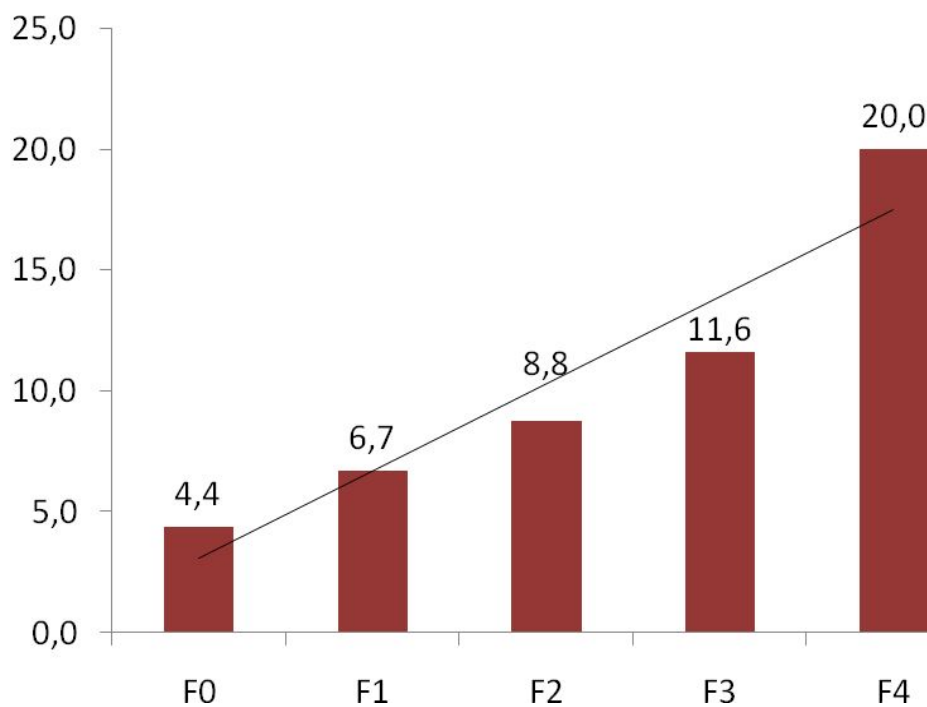


Рис. 4. Плотность печени (кПа) по данным УЗЭ в зависимости от стадии фиброза в группе пациентов с ХВГ

3.1.2. Общеклинические особенности пациентов с хроническим вирусным гепатитом

При опросе у пациентов группы ХВГ наиболее часто выявлялись следующие жалобы: боли в животе (50%), отрыжка (45%), общая слабость (40%), кровоточивость (40%), кожный зуд (35%), тошнота (25%). Менее четверти пациентов жаловались на похудание (15%), изжогу (15%), желтушность кожи (10%), рвоту (5%) и повышение температуры до субфебрильных значений (5%).

Структура жалоб представлена на рисунке 5.

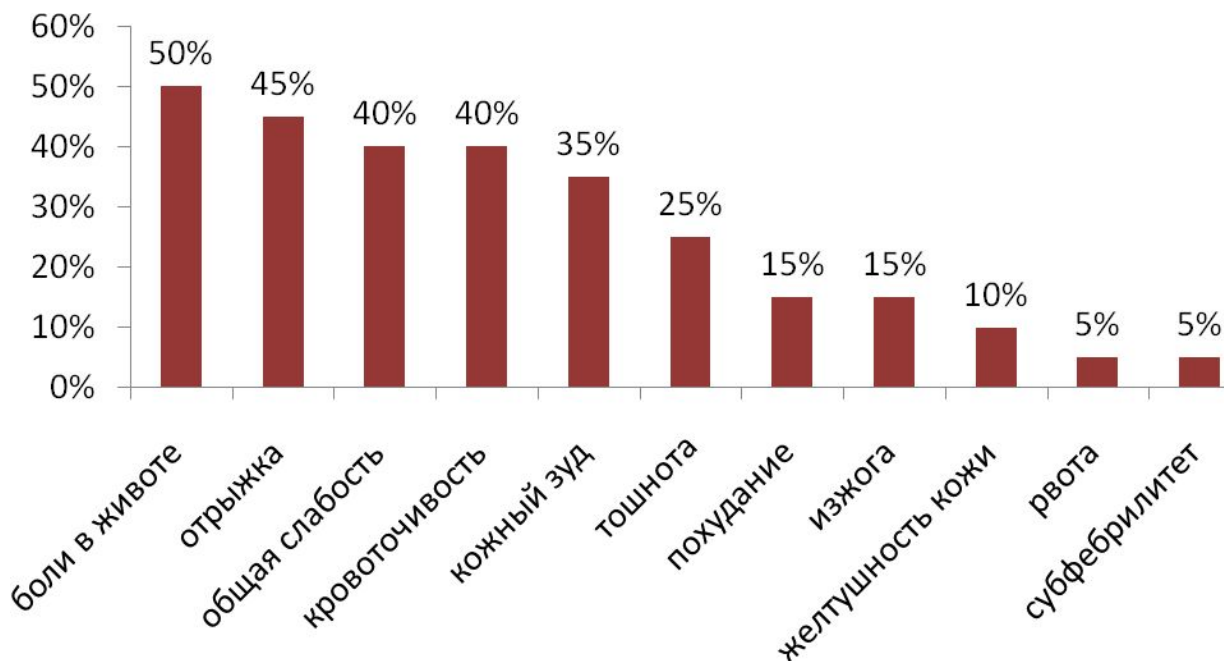


Рис. 5. Структура жалоб пациентов с ХВГ

При объективном осмотре выявлялись следующие симптомы: болезненность при поверхностной пальпации живота, преимущественно в правом подреберье (30%), увеличение ординат Курлова (20%), желтушность кожных покровов и склер (10%), спленомегалия (5%), телеангиэктазии (5%), «печеночные ладони» (5%).

Масса тела и ИМТ пациентов данной группы составили в среднем $70,9 \pm 11,6$ кг и $24,2 \pm 3,5$ кг/м², соответственно. Медиана и процентиля этих параметров при различных стадиях фиброза представлены в таблице 10. Как видно на рисунках 6 и 7, отмечается тенденция к увеличению стадии фиброза по мере нарастания массы тела и ИМТ. Однако лишь для значения массы тела выявлена статистически достоверная корреляция с эластичностью печеночной ткани: $r=0,55$ ($p=0,024$). Связь между величинами ИМТ и плотности печени оказалась статистически незначимой: $r=0,43$ ($p=0,083$).

Масса тела и ИМТ в зависимости от стадии фиброза в группе ХВГ (Ме (25; 75))

Стадия фиброза	Средняя масса тела, кг	Средний ИМТ, кг/м ²
F0	67,0 (63,0; 78,0)	25,0 (22,2; 26,7)
F1	64,0 (60,0; 80,2)	22,6 (18,1; 26,4)
F2	72,0 (64,3; 76,3)	22,2 (19,3; 27,0)
F3	63,0 (56,1; 70,3)	24,1 (20,5; 27,7)
F4	87,5 (73,0; 102,2)	29,2(27,5; 30,8)

Примечание: статистически значимых различий нет.

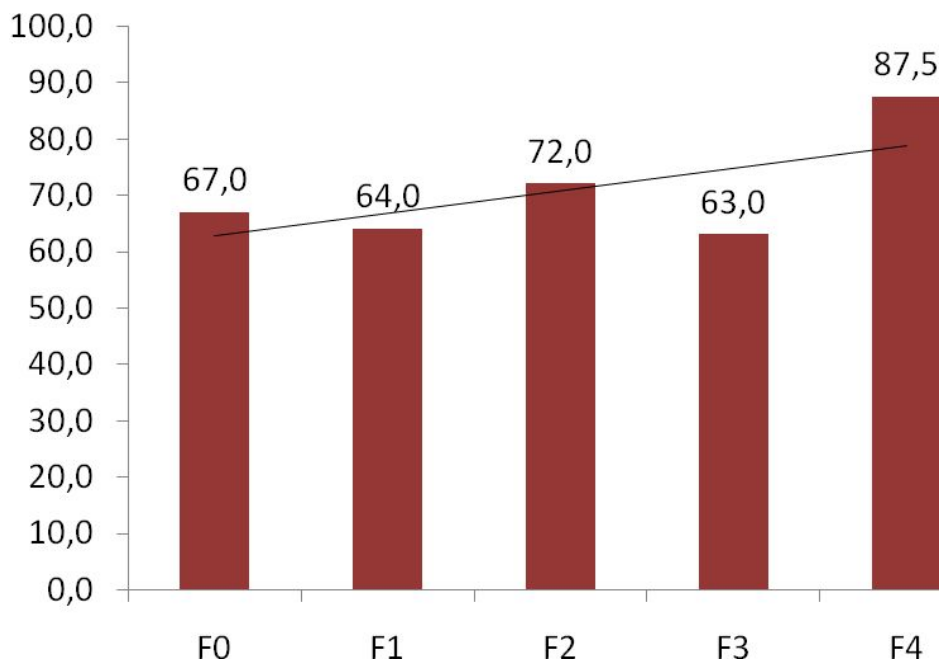


Рис. 6. Масса тела (кг) пациентов с ХВГ в зависимости от стадии фиброза

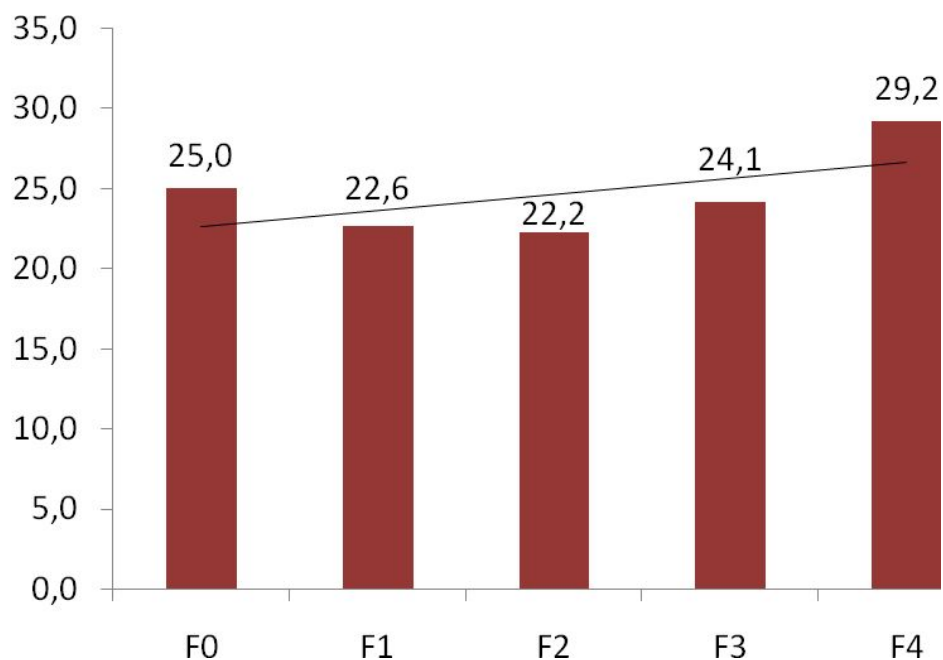


Рис. 7. ИМТ (кг/м²) пациентов с ХВГ в зависимости от стадии фиброза печени

По результатам исследования биохимического анализа крови синдром цитолиза выявлен у 100% пациентов. В группе ХВГ средняя концентрация АЛТ и АСТ составила $42,1 \pm 17,6$ и $49,6 \pm 19,6$ Ед/л, соответственно. При этом выраженность синдрома цитолиза нарастала с увеличением стадии фиброза. Отмечается умеренной силы корреляция АЛТ и АСТ с плотностью печени: $r=0,52$ ($p=0,027$), $r=0,55$ ($p=0,018$), соответственно. В таблице 11 и на рисунке 8 представлены значения АЛТ и АСТ в зависимости от стадии фиброза.

Средний уровень билирубина в данной группе составил $15,4 \pm 8,3$ мкмоль/л. Данный показатель превышал норму у 20% пациентов. Средние величины билирубина для каждой стадии фиброза представлены в таблице 12 и на рисунке 9. сывороточный уровень общего билирубина не зависел от плотности печени: $r=0,10$ ($p=0,728$).

Таблица 11

Концентрация трансаминаз у пациентов с ХВГ в зависимости от стадии фиброза печени (Me (25; 75))

Стадия фиброза	АЛТ*, Ед/л	АСТ**, Ед/л
F0	32,4 (31,3; 39,2)	40,6 (37,9; 43,0)
F1	31,8 (28,0; 44,9)	35,6 (32,6; 40,8)
F2	31,4 (30,7; 44,5)	38,3 (33,3; 45,2)
F3	36,9 (34,4; 73,0)	52,1 (36,5; 78,0)
F4	73,6 (51,8; 93,4)	85,5 (62,6; 108,3)

Примечание: *Статистически значимых различий нет.

** Различия статистически достоверны, $p=0,044$.

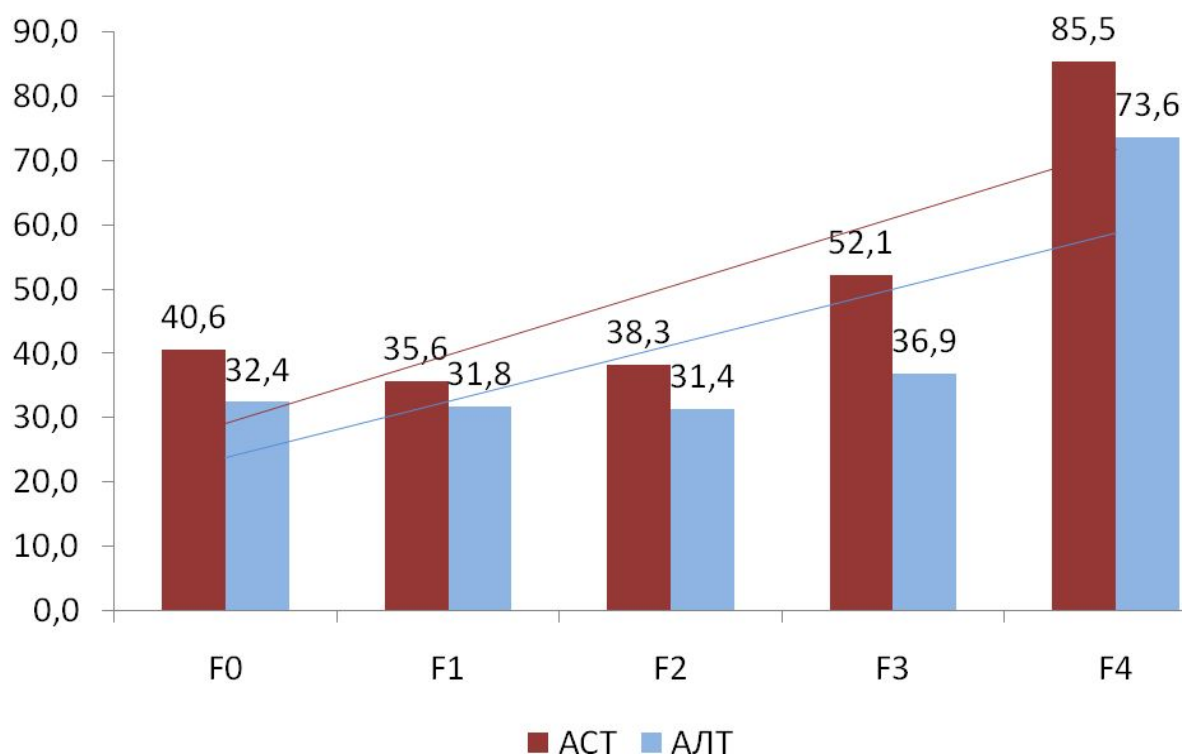


Рис. 8. Концентрация трансаминаз (Ед/л) у пациентов с ХВГ в зависимости от стадии фиброза печени

Таблица 12

Концентрация общего билирубина в сыворотке крови в зависимости от стадии фиброза в группе пациентов с ХВГ (Ме (25; 75))

Стадия фиброза	Концентрация билирубина (мкмоль/л)
----------------	------------------------------------

F0	15,0 (11,0; 22,1)
F1	12,5 (8,0; 22,0)
F2	9,9 (7,4; 16,1)
F3	11,8 (9,1; 17,8)
F4	17,5 (10,0; 25,0)

Примечание: статистически значимых различий нет.

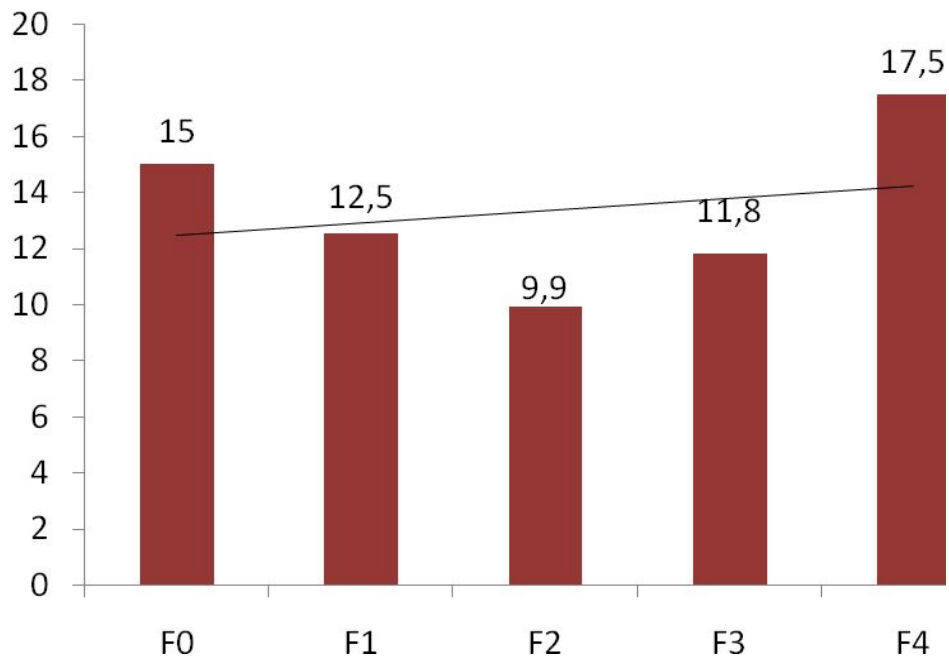


Рис. 9. Концентрация общего билирубина (мкмоль/л) в сыворотке у пациентов с ХВГ в зависимости от стадии фиброза печени

3.1.3. Значения сывороточных маркеров фиброза

У всех пациентов группы ХВГ изучены биохимические маркеры фиброза печени: альфа-2-макроглобулин (А2МГ), аполипопротеин А1 (АпоА1) и гаптоглобин (ГГ). Величины данных маркеров в зависимости от стадии фиброза

представлены в таблице 13.

Таблица 13

Концентрация биохимических маркеров в группе ХВГ в зависимости от стадии фиброза (Me (25; 75))

Биохимический маркер	F0	F1	F2	F3	F4
А2МГ, г/л	3,0 (2,4; 3,6)	2,20 (2,0; 2,40)	3,40 (2,8; 3,8)	3,1 (2,8; 3,4)	4,80 (3,6; 5,0)
АпоА1, г/л	1,68 (1,12; 2,08)	2,24 (1,20; 2,72)	1,56 (1,36; 1,76)	3,04 (1,08; 3,76)	1,32 (0,64; 2,0)
ГГ, г/л	0,40 (0,26; 0,60)	1,20 (1,10; 2,0)	0,25 (0,10; 0,40)	0,80 (0,40; 1,0)	0,25 (0,10; 0,40)

Примечание: статистически значимых различий нет.

Нормальное содержание альфа-2-макроглобулина в крови составляет от 1,3 до 3,0 г/л. В группе ХВГ средняя концентрация данного белка превышала верхнюю границу нормы и была равна $3,29 \pm 0,87$ г/л. Рисунок 10 демонстрирует особенности данного показателя при различных стадиях фиброза. Следует заметить, что наблюдается явная тенденция к увеличению средней концентрации альфа-2-макроглобулина при увеличении стадии фиброза. При этом в подгруппах F0 и F1 данный маркер оставался в норме, в то время как у больных с фиброзом второй и более стадии (F2-F4) альфа-2-макроглобулин превышал нормальные значения. Описанная тенденция подтверждается выявленной корреляцией данного показателя с эластичностью печеночной ткани, которая в общей группе составила $r=0,51$ ($p=0,052$), а в подгруппе с фиброзом F1-F4 - $r=0,77$ ($p=0,026$).

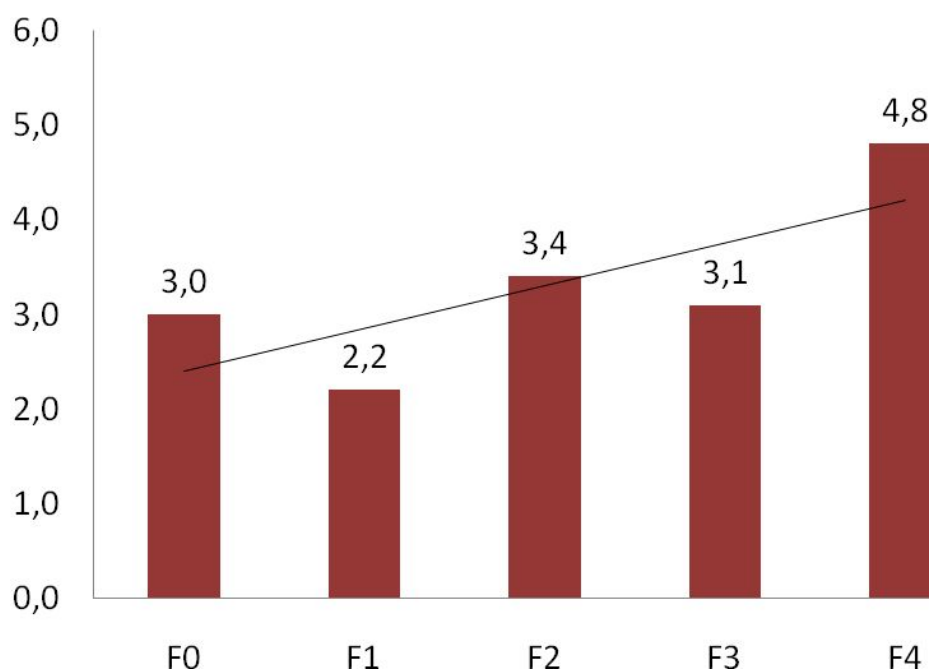


Рис. 10. Концентрация альфа-2-макроглобулина (г/л) у пациентов с ХВГ в зависимости от стадии фиброза печени

Нормальное содержание аполипопротеина А1 в сыворотке крови варьирует от 1,15 до 2,10 г/л. Средняя концентрация данного маркера в группе ХВГ не выходила за рамки референсных значений и составила $1,81 \pm 1,03$ г/л. В большинстве подгрупп уровень аполипопротеина А1 оставался близок к норме, лишь при фиброзе F3 он значительно превышал верхнюю границу нормальных значений. При этом взаимосвязь этого показателя со стадией фибропроцесса отсутствовала (рис.11). Данный факт согласуется и с результатами статистического анализа: корреляция уровня аполипопротеина А1 и плотности печени близка к нулю: $r=-0,03$ ($p=0,906$).

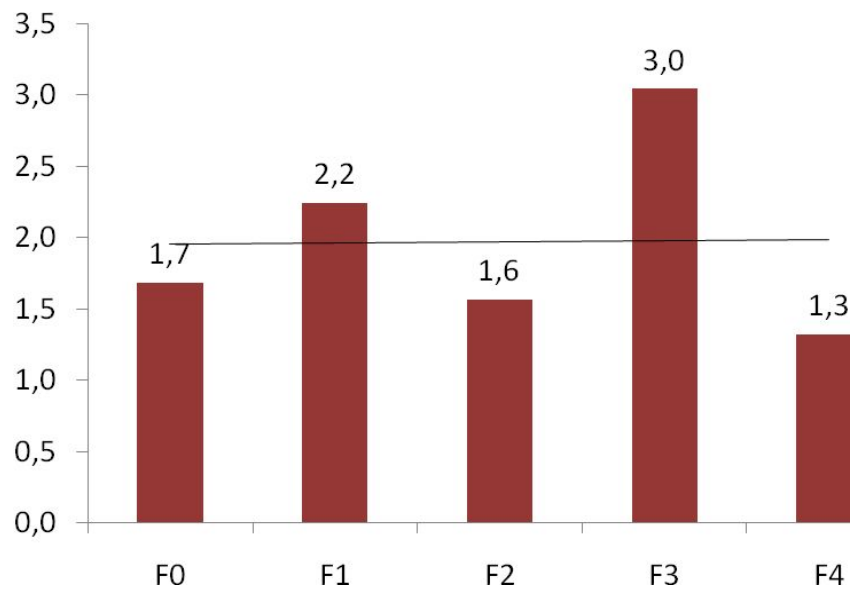


Рис. 11. Концентрация аполипопротеина А1 (г/л) у пациентов с ХВГ в зависимости от стадии фиброза печени

Содержание гаптоглобина в сыворотке у здоровых людей варьирует от 0,35 до 1,75 г/л. Его концентрация в группе ХВГ оказалась нормальной: 0,4 (0,2; 0,8) г/л. Ни в одной из подгрупп не отмечалось существенных отклонений уровня гаптоглобина от нормы (рис.12). Концентрация данного маркера не коррелировала с эластичностью ткани печени, $r_s = -0,04$ ($p > 0,05$).

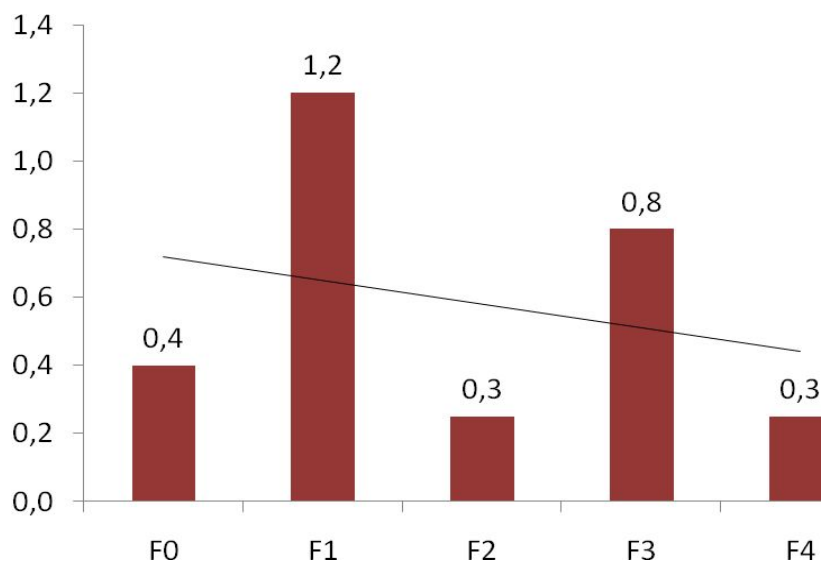


Рис. 12. Концентрация гаптоглобина (г/л) у пациентов с ХВГ в зависимости от стадии фиброза печени

3.1.4. Характеристика гемодинамики сосудов брюшной полости

У всех пациентов группы ХВГ методом дуплексного сканирования измерены скоростные характеристики кровотока в печеночной и селезеночной артериях и в воротной вене, а также диаметры селезеночной и воротной вен. Средние значения изученных параметров в общей группе и подгруппах в зависимости от стадии фиброза печени представлены в таблицах 14 и 15.

Таблица 14

Средние значения гемодинамических характеристик сосудов брюшной полости в группе ХВГ

Ультразвуковой показатель	Значение
МСС в СА*, см/с	88,6±40,9
КДС в СА*, см/с	29,9±15,4
ССК в СА*, см/с	42,3±22,5
МСС в ПА*, см/с	130,1±91,6
КДС в ПА**, см/с	29,0 (19,0; 34,2)
ССК в ПА**, см/с	45,6 (37,1; 54,3)
Диаметр СВ*, мм	7,73±1,45
Диаметр ВВ*, мм	12,37±1,89
ССК в ВВ**, см/с	25,0 (20,5; 30,7)

Примечание: * ($\mu \pm \sigma$), ** Me (25; 75)

Как оказалось, скоростные показатели кровотока в селезеночной артерии не зависели от стадии фиброза (рис.13), и корреляции МСС, КДС и ССК с плотностью печени были статистически незначимыми: $r=0,16$ ($p=0,55$), $r=-0,08$ ($p=0,77$) и $r=-0,01$ ($p=0,97$), соответственно.

Таблица 15

Параметры гемодинамики в сосудах брюшной полости в группе ХВГ в зависимости от стадии фиброза (Ме (25; 75))

Параметр	F0	F1	F2	F3	F4
МСС в СА*, см/с	92,9 (67,5; 122,0)	71,0 (27,5; 131,0)	56,3 (19,4; 163,4)	65,8 (46,0; 411,0)	115,7 (80,3; 151,0)
КДС в СА*, см/с	31,7 (21,9; 34,2)	29,0 (15,0; 53,8)	14,9 (10,7; 36,4)	21,3 (12,0; 73,9)	31,7 (23,9; 33,5)
ССК в СА*, см/с	47,3 (35,2; 59,9)	35,8 (32,4; 38,8)	23,7 (19,4; 40,3)	31,2 (24,0; 149,0)	53,0 (35,8; 70,2)
МСС в ПА*, см/с	105,5 (68,6; 125,0)	204,0 (48,9; 438,0)	169,5 (126,0; 213,0)	119,0 (71,6; 148,0)	76,6 (54,9; 98,2)
КДС в ПА*, см/с	24,8 (17,7; 27,9)	24,7 (11,0; 121,0)	39,6 (22,4; 56,7)	25,1 (19,7; 27,0)	20,0 (15,5; 24,4)
ССК в ПА*, см/с	39,9 (36,7; 51,2)	45,4 (23,2; 224,0)	79,8 (48,6; 111,0)	53,5 (39,2; 60,0)	35,2 (24,5; 45,8)
Диаметр СВ**, мм	7,75 (7,3; 8,0)	6,7 (6,0; 7,7)	6,9 (6,5; 7,2)	7,0 (6,1; 8,3)	11,0 (10,0; 12,5)
Диаметр ВВ*, мм	12,0 (11,8; 12,8)	13,5 (12,0; 14,6)	12,3 (11,0; 13,5)	11,0 (8,5; 12,0)	15,3 (13,5; 17,0)
ССК в ВВ*, см/с	27,6 (25,0; 32,8)	20,0 (17,3; 26,0)	36,1 (21,8; 50,3)	25,0 (14,5; 33,0)	22,3 (19,4; 25,0)

Примечание: * Статистически значимых различий нет;

**Различия статистически достоверны, $p=0,039$

Что касается печеночной артерии, выявлена тенденция к замедлению МСС по мере увеличения стадии фиброза (рис.14). Однако по результатам корреляционного анализа достоверная взаимосвязь этого показателя с эластичностью печеночной ткани не установлена: $r=-0,16$ ($p=0,55$). КДС и ССК в

печеночной артерии не показали связи с плотностью печени: $r_s = -0,32$ ($p > 0,05$) и $r_s = -0,33$ ($p > 0,05$), соответственно.

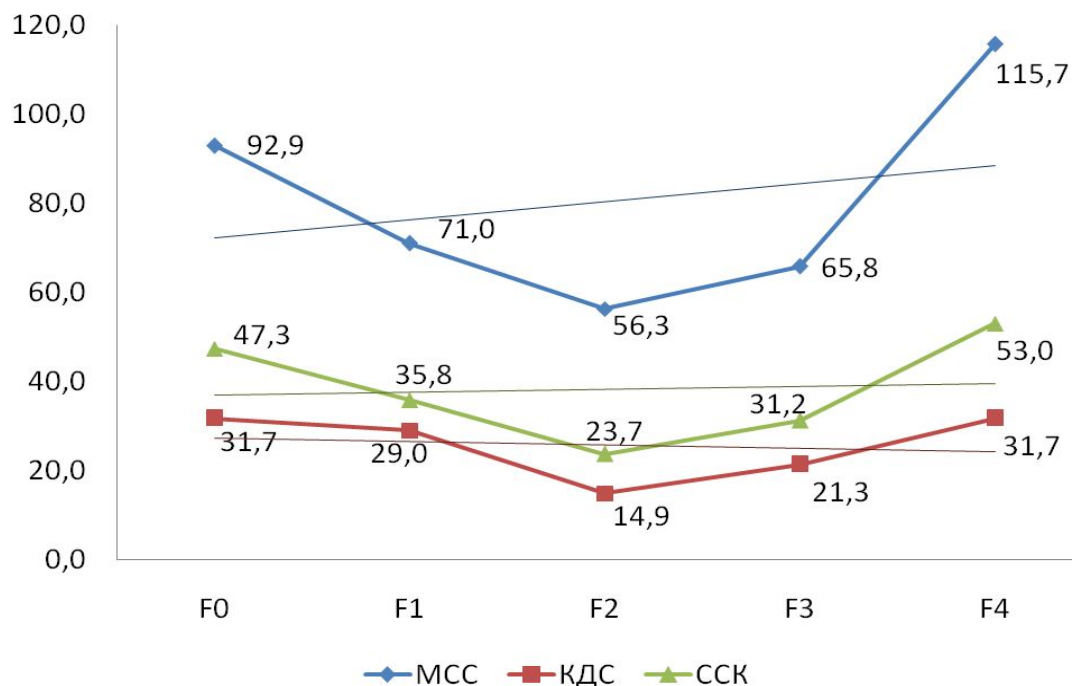


Рис. 13. Средние значения скоростных величин в селезеночной артерии у пациентов с ХВГ в зависимости от стадии фиброза печени

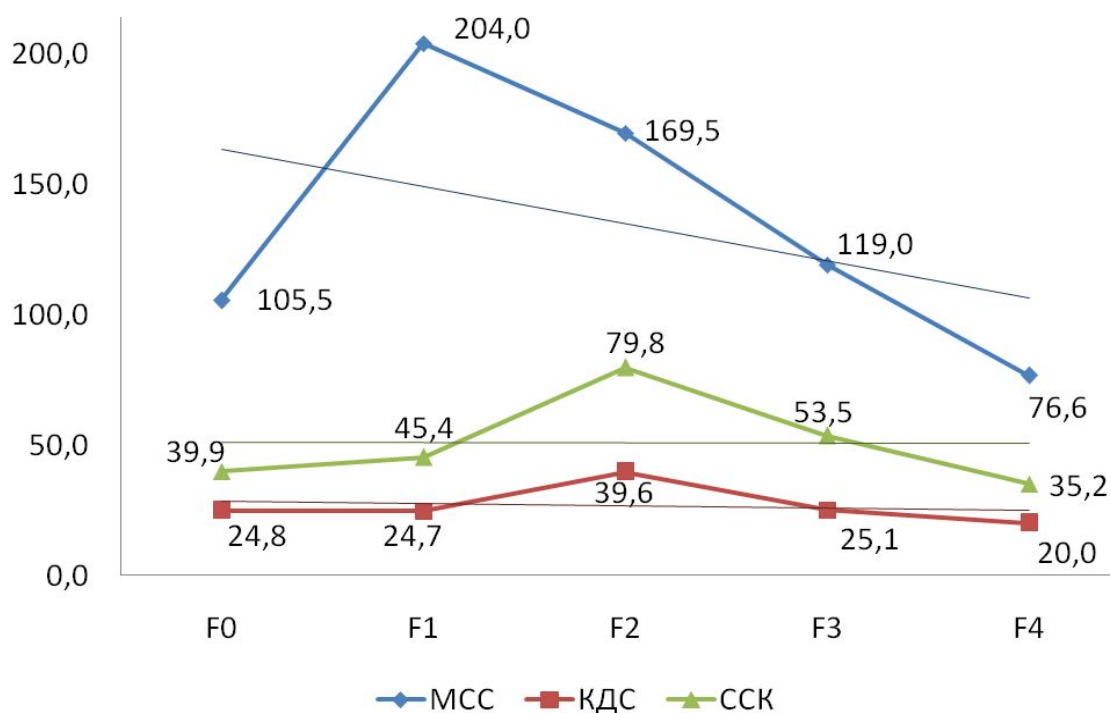


Рис. 14. Средние значения скоростных величин в печеночной артерии у пациентов с ХВГ в зависимости от стадии фиброза печени

Было отмечено, что диаметр селезеночной и воротной вен имеет тенденцию к увеличению при нарастании стадии фиброза, при этом максимальные значения наблюдались при фиброзе F4 (рис.15). Диаметр СВ продемонстрировал статистически достоверные различия при сравнении подгрупп с разными стадиями фиброза, корреляция данного показателя с эластичностью печеночной ткани также достоверна: $r=0,48$, $p=0,044$. Диаметр ВВ не имел значимой корреляционной связи с плотностью печени: $r=0,42$, $p=0,081$.

Скорость кровотока в воротной вене продемонстрировала большой разброс значений (рис.16), поэтому мы считаем, что данный показатель не может быть использован для оценки стадии фиброза печени. Кроме того, статистически значимой корреляции этого параметра и плотности печени получено не было: $r_s=-0,28$ ($p>0,05$).

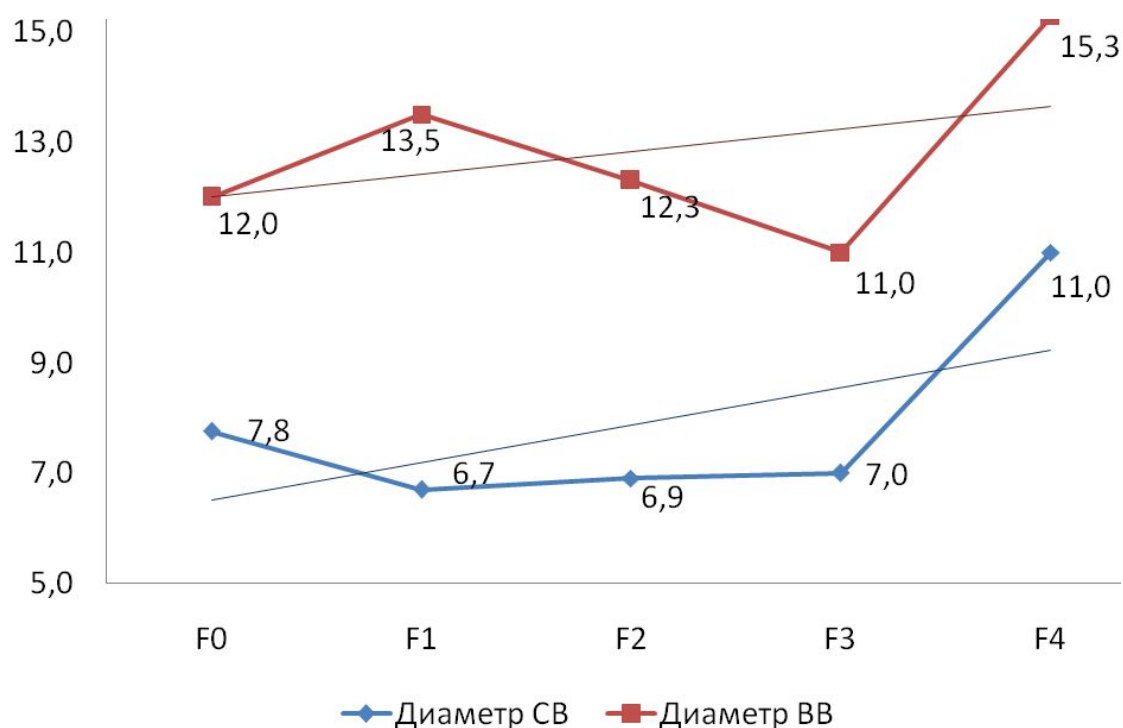


Рис. 15. Диаметр СВ и ВВ (мм) у пациентов с ХВГ в зависимости от стадии фиброза печени

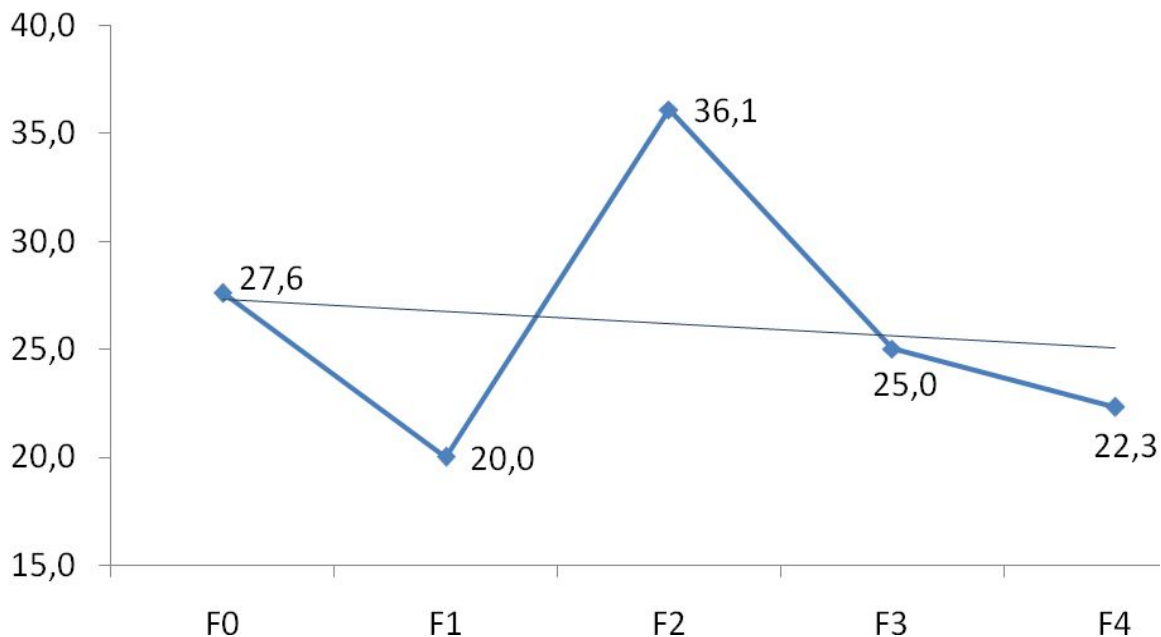


Рис. 16. Средняя скорость кровотока в воротной вене (см/с) у пациентов с ХВГ в подгруппах в зависимости от стадии фиброза печени

По приведенным во второй главе формулам были рассчитаны индексы пульсации и резистентности, а также разность и отношение МСС и КДС для изучаемых артерий. Результаты расчетов представлены в таблицах 16 и 17.

К сожалению, индексы пульсации и индексы резистентности в изучаемых артериях не продемонстрировали взаимосвязей со стадией фиброза (рис.17, 18) и не обнаружили статистически значимой корреляции с эластичностью печеночной ткани.

Разность МСС и КДС в печеночной артерии проявила тенденцию к уменьшению при возрастании стадии фиброза (рис.19). В то же время, корреляция с выраженностью фибропроцесса отсутствовала: $r=-0,05$, $p=0,834$.

Разность МСС и КДС в селезеночной артерии не обнаружила взаимосвязи с эластичностью печеночной ткани: $r=0,21$, $p=0,451$

Средние значения расчетных характеристик кровотока в печеночной и селезеночной артериях в группе ХВГ в зависимости от стадии фиброза печени

Показатель	Значение
ИПСА*	1,53±0,75
ИРСА*	0,69±0,11
ИППА**	1,63 (1,41; 2,08)
ИРПА*	0,76±0,07
МСС-КДС в СА*, см/с	58,7±37,9
МСС-КДС в ПА*, см/с	100,2±68,6
МСС/КДС в СА*	3,45±1,87
МСС/КДС в ПА*	4,66±1,75

Примечание: * ($\mu \pm \sigma$); ** Me (25; 75)

Как видно на рисунке 20, отношение МСС к КДС в селезеночной артерии возрастало одновременно с увеличением стадии фибропроцесса, но корреляционный анализ не подтвердил этого наблюдения. Взаимосвязь данного параметра с плотностью печени оказалась статистически недостоверной: $r=0,09$, $p=0,756$.

Отношение МСС к КДС в печеночной артерии не проявило зависимости от эластичности ткани печени (рис. 20), $r=-0,13$, $p=0,620$.

Таблица 17

Средние значения расчетных характеристик кровотока в печеночной и

селезеночной артериях у пациентов с ХВГ в зависимости от стадии фиброза
печени (Ме (25; 75))

Параметр	F0	F1	F2	F3	F4
ИПСА	0,99 (0,93; 1,29)	2,38 (1,17; 3,58)	1,75 (1,12; 2,44)	1,43 (1,42; 2,26)	1,58 (1,39; 1,67)
ИРСА	0,60 (0,59; 0,70)	0,74 (0,59; 0,86)	0,74 (0,48; 0,93)	0,73 (0,68; 0,82)	0,72 (0,70; 0,74)
ИППА	1,69 (1,28; 1,96)	1,63 (1,42; 3,95)	1,77 (1,41; 2,13)	2,01 (1,32; 7,76)	1,61 (1,50; 1,67)
ИРПА	0,76 (0,69; 0,79)	0,78 (0,72; 0,88)	0,78 (0,73; 0,82)	0,79 (0,73; 0,82)	0,74 (0,72; 0,75)
МСС-КДС в СА, см/с	85,1 (39,3; 140,7)	79,0 (42,0; 116,0)	53,4 (41,4; 77,3)	44,5 (34,0; 337,1)	83,9 (56,4; 111,5)
МСС-КДС в ПА, см/с	87,8 (47,3; 97,1)	179,3 (37,9; 317,0)	130,0 (103,6; 156,3)	93,9 (51,9; 121,0)	56,6 (39,4; 73,8)
МСС/КДС в СА	2,93 (2,47; 3,99)	2,45 (0,51; 8,73)	3,65 (3,52; 3,78)	3,83 (3,09; 5,56)	3,59 (3,30; 3,91)
МСС/КДС в ПА	4,11 (3,30; 4,88)	4,45 (3,62; 8,53)	4,69 (3,76; 5,63)	4,74 (3,63; 5,48)	3,78 (3,50; 4,01)

Примечание: статистически значимых различий нет.

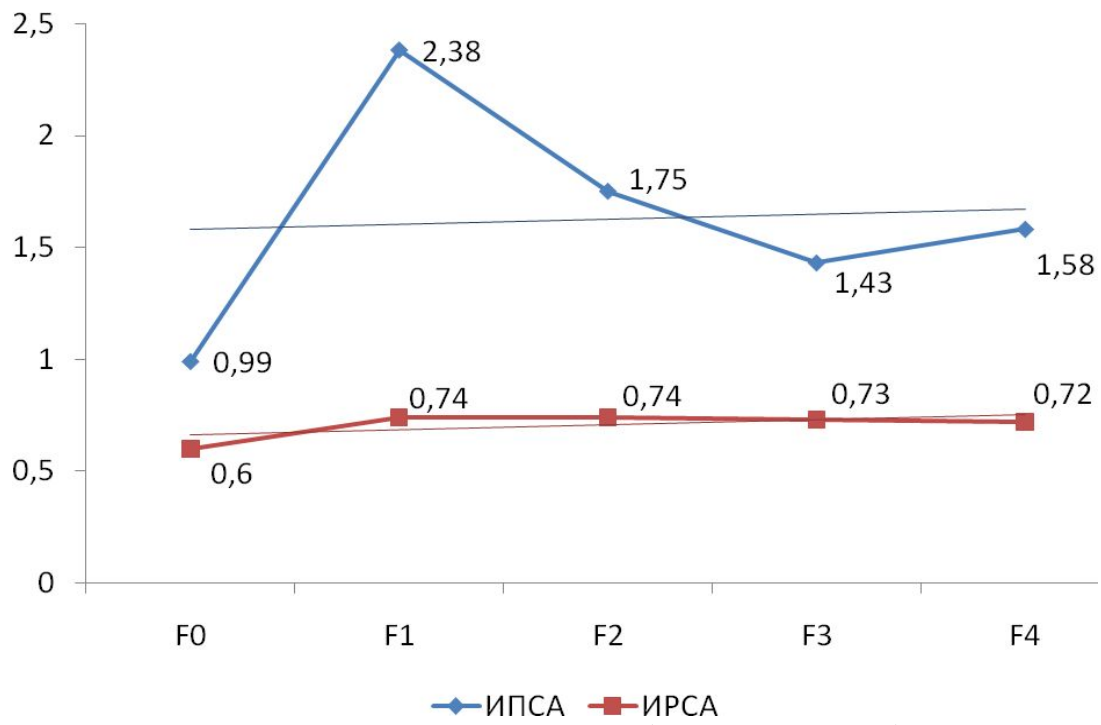


Рис. 17. Расчетные показатели гемодинамики (ИПСА и ИРСА) у пациентов с ХВГ в зависимости от стадии фиброза печени

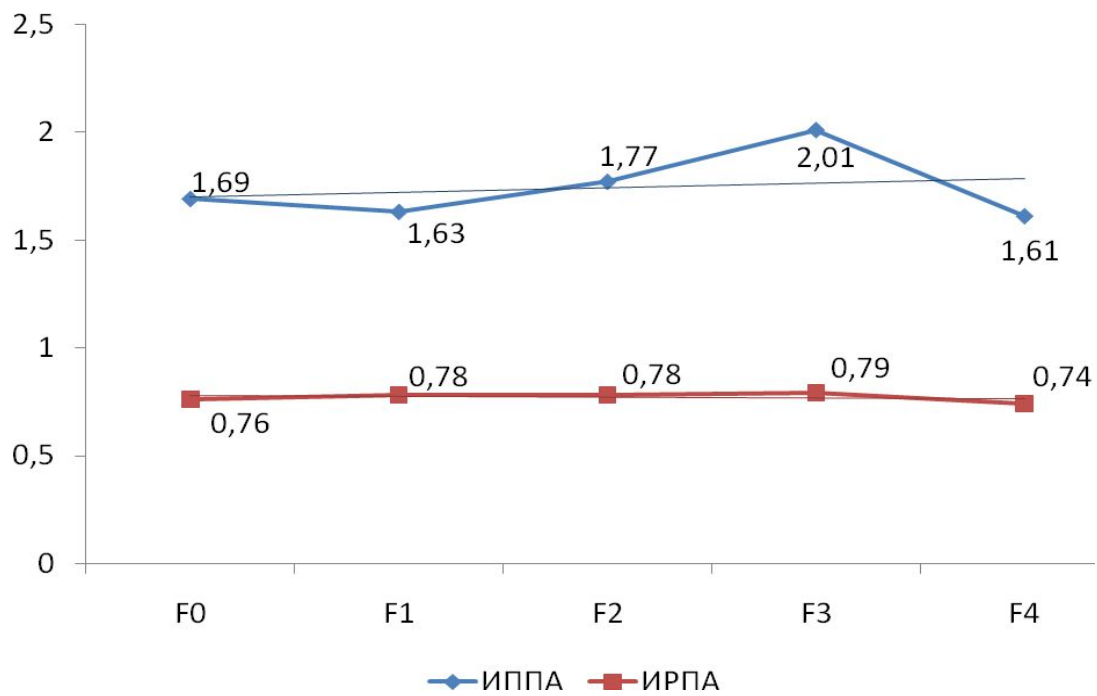


Рис. 18. Расчетные показатели гемодинамики (ИППА и ИРПА) у пациентов с ХВГ в зависимости от стадии фиброза печени

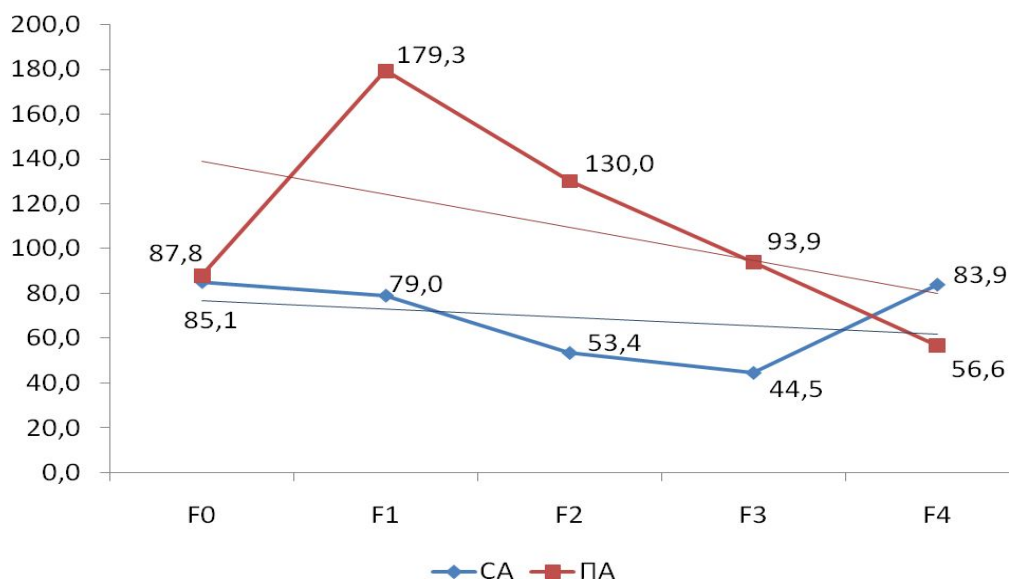


Рис. 19. Разность МСС и КДС в селезеночной и печеночной артериях у пациентов с ХВГ в зависимости от стадии фиброза печени

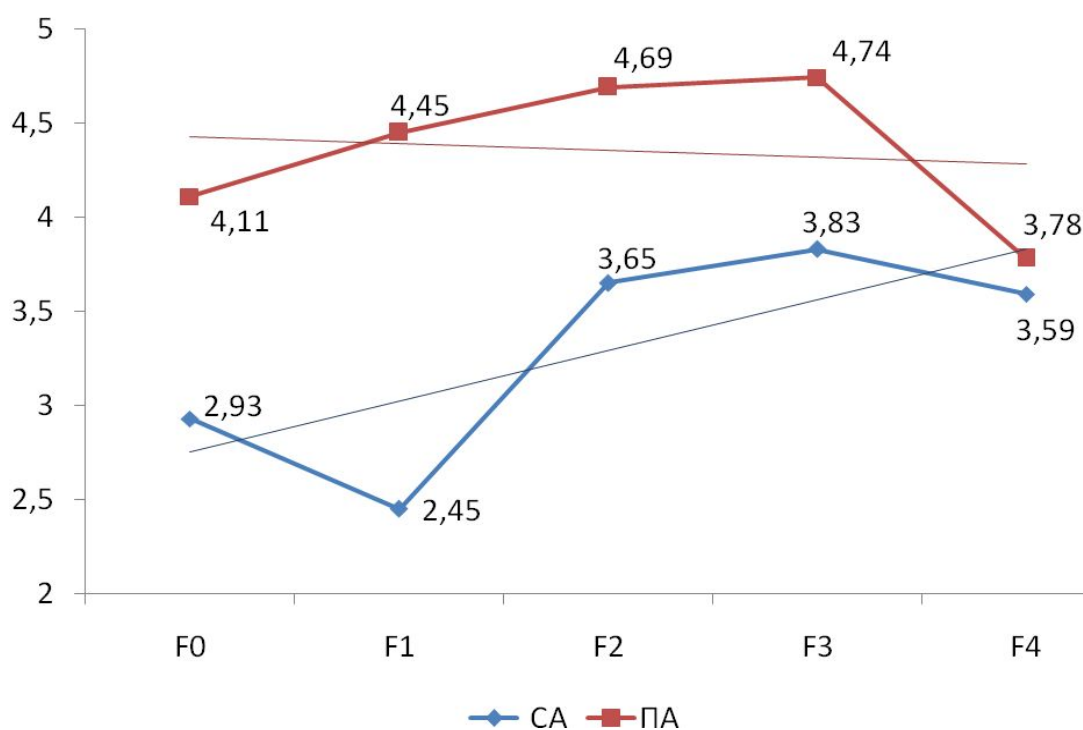


Рис. 20. Отношение МСС к КДС в селезеночной и печеночной артериях у пациентов с ХВГ в зависимости от стадии фиброза печени

Таким образом, в группе пациентов с ХВГ среди биохимических показателей статистически достоверная положительная корреляция с плотностью печени была выявлена для альфа-2-макроглобулина, АЛТ и АСТ. Концентрации

аполипопротеина А1 и гаптоглобина не зависели от выраженности гепатофиброза.

Среди гемодинамических характеристик кровотока лишь МСС в ПА продемонстрировала тенденцию: данный показатель уменьшался при усугублении фиброза. Однако данное наблюдение не подтвердилось статистическими методами. В целом, скоростные характеристики кровотока в изучаемых сосудах оказались неинформативны в оценке выраженности фибропроцесса у данной категории больных. Отмечено увеличение диаметров селезеночной и печеночной вен по мере прогрессирования фиброза, но лишь в отношении селезеночной вены наблюдаемая тенденция получила подтверждение с помощью методов математической статистики.

Отмечена также прямая зависимость между значением массы тела и ИМТ при нарастании фиброза печени, при этом статистически достоверную взаимосвязь с эластичностью печеночной ткани удалось установить только для массы тела.

3.2. Особенности печеночного фиброза при алкогольной болезни печени

3.2.1. Результаты исследования плотности печени с помощью ультразвуковой эластографии

Пациенты с алкогольной болезнью печени были разделены на подгруппы в зависимости от стадии фиброза по данным УЗЭ (рис.21). В подгруппу F0 включены 6 человек с нормальной эластичностью печеночной ткани. 4 участника исследования имели фиброз первой (F1) стадии. Вторая стадия фиброза (F2) печени диагностирована у 5, третья (F3) – у 3 пациентов. В 2 случаях установлен фиброз четвертой стадии (F4).

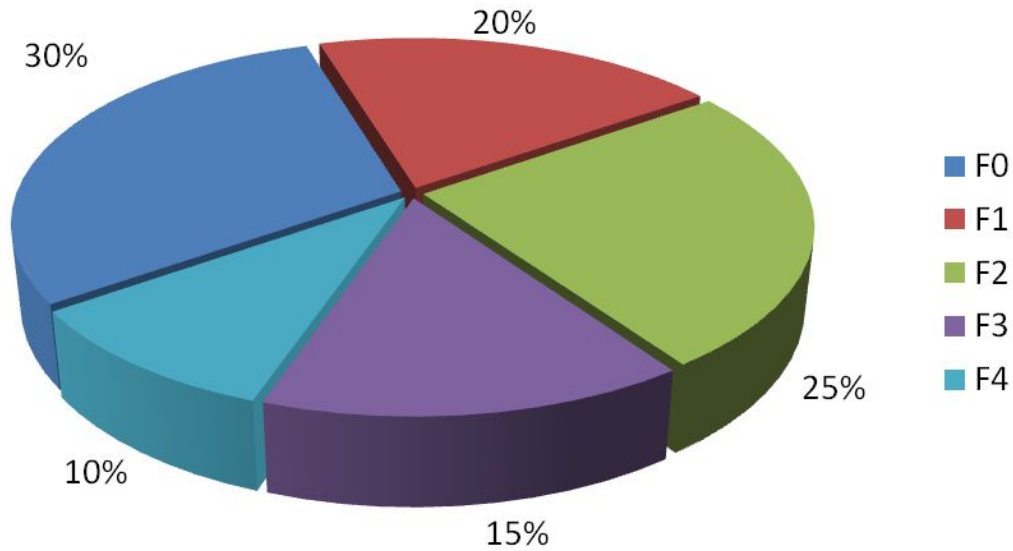


Рис. 21. Разделение группы пациентов с АПБ на подгруппы в зависимости от стадии фиброза

Средняя плотность печени в группе пациентов с АБП по данным УЗЭ – $11,6 \pm 13,5$ кПа. Таблица 18 и рисунок 22 позволяют судить о величине этого параметра в подгруппах.

Таблица 18

Плотность печени по данным УЗЭ в зависимости от стадии фиброза в группе пациентов с АБП (Me (25; 75))

Стадия фиброза	Плотность печени*, кПа
F0	4,2 (4,0; 5,6)
F1	7,2 (7,0; 7,6)
F2	9,0 (8,4; 9,2)
F3	10,8 (9,6; 11,9)
F4	44,0 (32,8; 55,2)

Примечание: *Различия статистически достоверны, $p=0,007$.

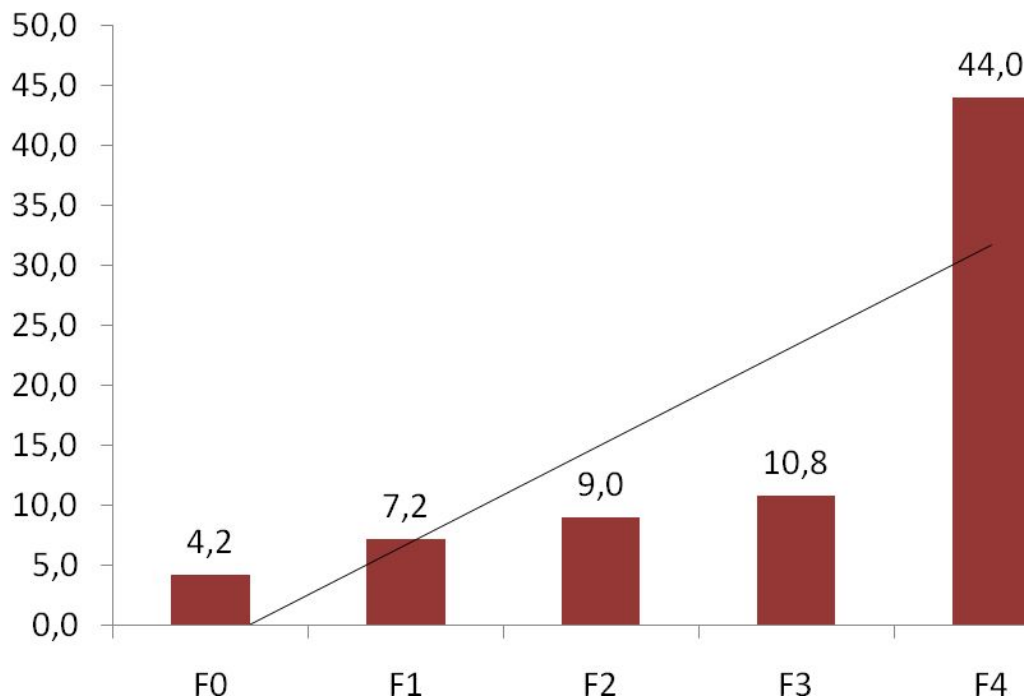


Рис. 22. Средняя плотность печени (кПа) по данным УЗЭ у пациентов с АБП в зависимости от стадии фиброза печени

3.2.2. Особенности общеклинического обследования пациентов

Пациенты данной группы чаще всего жаловались на боли в животе (70%), общую слабость (65%), кровоточивость (45%), отрыжку (45%). Реже встречались жалобы на тошноту (20%), похудание (20%), кожный зуд (15%), желтушность кожи (15%), изжогу (10%), икоту (10%) и отсутствие аппетита (10%). Диаграмма на рисунке 23 иллюстрирует частоту жалоб в группе АБП.

При заполнении опросника CAGE 60% пациентов дали два положительных ответа, 25% - три положительных ответа и 15% утвердительно ответили на все четыре вопроса.

Объективное обследование пациентов выявило следующие симптомы: болезненность при поверхностной пальпации живота, преимущественно в эпигастральной области и правом подреберье (45%), увеличение печени по ординатам Курлова (45%), инъецированность сосудов склер (20%), желтушность кожи и склер (20%), телеангиэктазии (20%), увеличение околоушных слюнных желез (10%), запах алкоголя изо рта (10%), спленомегалия (10%). Средняя масса

тела в группе – $76,2 \pm 17,6$ кг, средний ИМТ – $27,2 \pm 5,4$ кг/м². Значения данных параметров в подгруппах в зависимости от стадии фиброза представлены в таблице 19 и на рисунках 24 и 25. Корреляционный анализ не выявил статистически значимой связи между величинами массы тела и ИМТ и эластичностью печеночной ткани: $r = -0,23$ ($p = 0,44$), $r = -0,09$ ($p = 0,89$), соответственно.

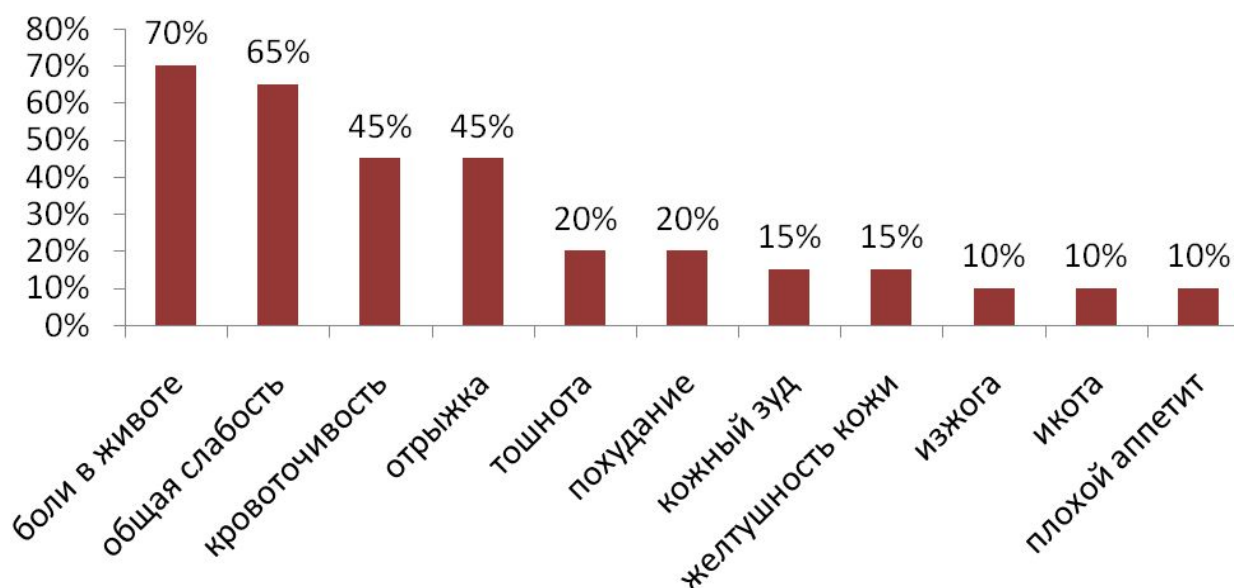


Рис.23. Структура жалоб пациентов с АБП

Таблица 19

Масса тела и ИМТ в зависимости от стадии фиброза в группе АБП (Ме (25; 75))

Подгруппа (стадия фиброза)	Средняя масса тела, кг	Средний ИМТ, кг/м ²
F0	90,0 (61,0; 92,0)	27,1 (23,2; 30,0)
F1	86,0 (74,0; 98,0)	32,1 (25,3; 38,8)
F2	68,0 (57,5; 84,5)	27,2 (22,8; 30,8)
F3	85,0 (72,0; 92,5)	28,8 (20,3; 32,1)
F4	65,0 (56,5; 72,0)	26,7 (20,9; 33,4)

Примечание: статистически значимых различий нет.

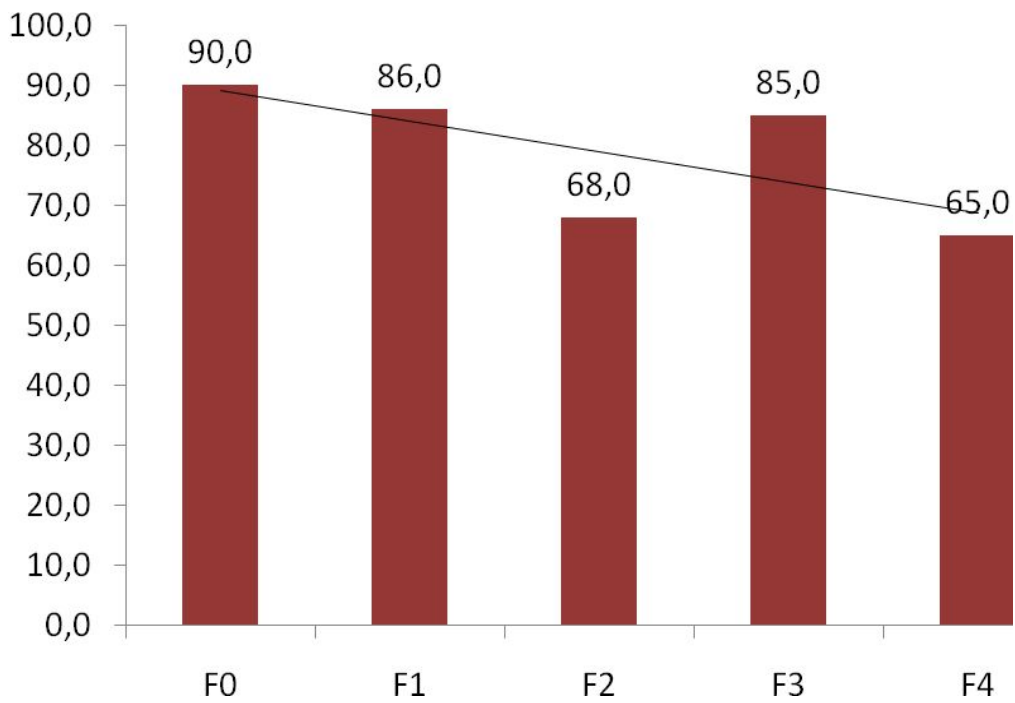


Рис. 24. Масса тела (кг) пациентов с АБП в подгруппах с различными стадиями фиброза

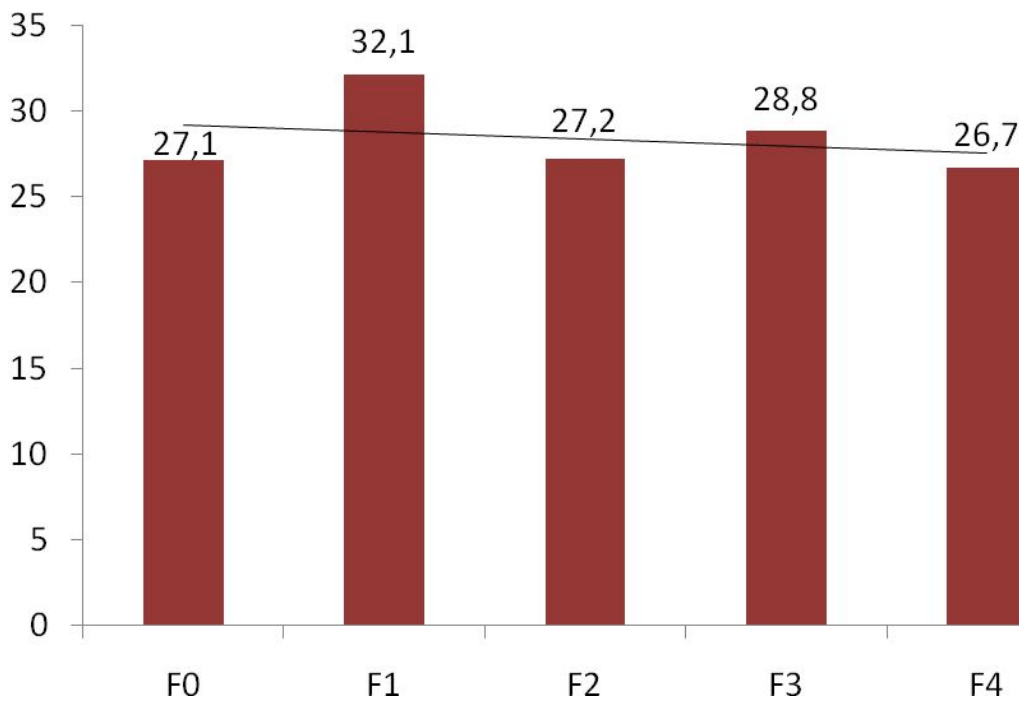


Рис. 25. ИМТ (кг/м²) пациентов с АБП в подгруппах с различными стадиями фиброза

Повышение сывороточных трансаминаз наблюдалось у всех обследованных пациентов. При этом средние концентрации АЛТ и АСТ составили $112,9 \pm 37,6$ Ед/л и $101,7 \pm 23,6$ Ед/л, соответственно. Значения этих ферментов при различных

стадиях фиброза представлены в таблице 20. Как следует из рисунка 26, синдром цитолиза имеет тенденцию к усугублению по мере прогрессирования стадии фиброза. Однако статистически достоверной корреляции АЛТ и АСТ с плотностью печени выявить не удалось: $r=0,10$ ($p=0,72$) и $r=0,02$ ($p=0,93$), соответственно.

Таблица 20

Среднее значение АЛТ, АСТ и общего билирубина у пациентов с АБП в подгруппах с различными стадиями фиброза

Показатель	F0	F1	F2	F3	F4
АЛТ, Ед/л	62,4 (37,8; 76,8)	61,5 (45,1; 72,0)	145,5 (70,5; 201,5)	160,5 (98,0; 183,0)	102,3 (45,6; 178,0)
АСТ, Ед/л	69,9 (63,0; 104,0)	63,9 (39,8; 90,0)	123,8 (102,0; 162,3)	124,0 (92,0; 142,0)	120,5 (102,0; 123,3)
Общий билирубин, мкмоль/л	17,2 (13,8; 27,8)	11,5 (9,0; 14,0)	8,0 (5,4; 15,2)	14,8 (10,3; 18,9)	19,0 (6,0; 32,0)

Примечание: статистически значимых различий нет.

Концентрация общего билирубина в сыворотке крови превышала нормальное значение в 22% случаев и составила в среднем $15,7 \pm 10,0$ мкмоль/л. Как видно из таблицы 20 и графика на рисунке 27, уровень билирубина в крови не имел четкой зависимости от стадии фиброза в данной группе больных. Это согласуется с результатами корреляционного анализа: $r=0,27$, $p=0,427$.

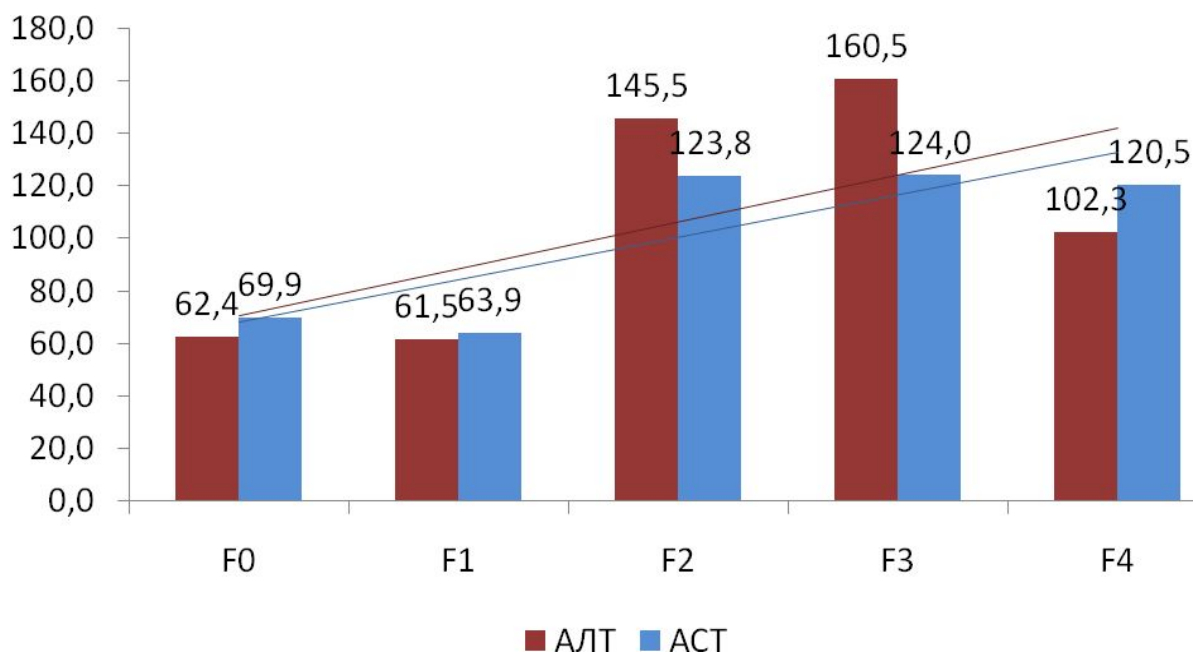


Рис. 26. Концентрация трансаминаз (Ед/л) у пациентов с АБП в зависимости от стадии фиброза печени

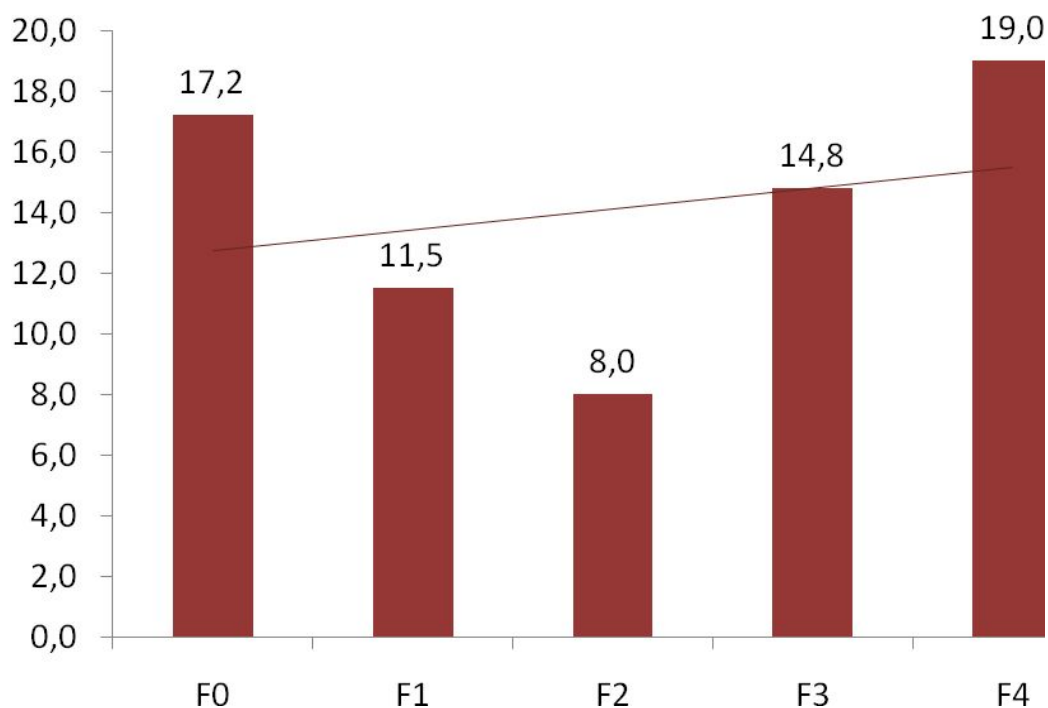


Рис. 27. Средняя концентрация общего билирубина (μмоль/л) в сыворотке у пациентов с АБП в зависимости от стадии фиброза печени

3.2.3. Значения сывороточных маркеров фиброза

Концентрация биохимических маркеров: альфа-2-макроглобулина,

аполипопротеина А1 и гаптоглобина в зависимости от стадии фиброза представлена в таблице 21.

Среднее содержание альфа-2-макроглобулина в группе составляло $2,77 \pm 0,56$ г/л и находилось в пределах нормы. Заметна тенденция к увеличению его концентрации по мере прогрессирования фибропроцесса в печени, при этом максимальное значение данного маркера отмечалось в подгруппе с фиброзом F4 (рис.28). Статистический анализ показал умеренной силы корреляцию уровня альфа-2-макроглобулина и эластичности печеночной ткани: $r=0,57$ ($p=0,029$).

Таблица 21

Концентрация биохимических маркеров фиброза в группе АБП в зависимости от стадии фиброза

Биохимический маркер	F0	F1	F2	F3	F4
А2МГ, г/л	2,8 (2,5; 3,2)	3,0 (2,8; 3,2)	2,0 (1,8; 2,8)	2,60 (2,2; 3,0)	3,5 (3,2; 3,8)
АпоА1, г/л	2,48 (1,84; 2,8)	1,28 (0,88; 1,68)	1,92 (0,44; 4,36)	1,76 (1,44; 2,08)	3,96 (1,84; 6,08)
ГГ, г/л	0,45 (0,40; 1,0)	0,40 (0,20; 0,80)	0,50 (0,30; 0,60)	0,80 (0,60; 1,00)	0,25 (0,10; 0,40)

Примечание: статистически значимых различий нет.

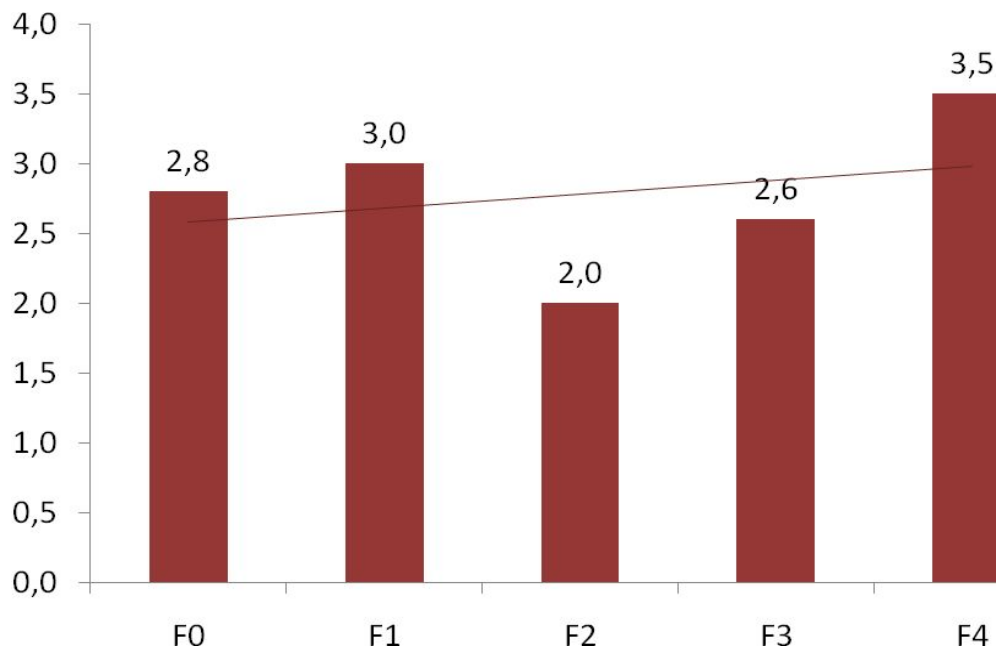


Рис. 28. Концентрация альфа-2-макроглобулина у пациентов с АБП в зависимости от стадии фиброза печени

Средняя концентрация аполипопротеина А1 в группе АБП превышала нормальные значения и составила $2,28 \pm 1,58$ г/л. Было отмечено, что в подгруппе пациентов с циррозом печени (F4) уровень данного показателя был существенно выше, чем при других стадиях фиброза (рис.29). При этом выявлена статистически значимая корреляция аполипопротеина А1 с эластичностью печеночной ткани: $r=0,51$ ($p=0,045$). Данные результаты противоречат теоретическим данным, поскольку известно, что концентрация аполипопротеина А1 в крови уменьшается по мере нарастания фиброза. Объяснить это противоречие можно явлением стеатоза печени – типичного проявления хронического алкогольного гепатита. Опубликованы исследования, показывающие положительную взаимосвязь стеатоза и уровня данного маркера при АБП [165].

Концентрация гаптоглобина в группе в среднем была равна $0,40$ ($0,20; 0,60$) г/л. График на рисунке 30 не демонстрирует выраженной тенденции. Но стоит заметить, что при фиброзе 4 стадии уровень данного маркера минимален и не превышает нижней границы нормы. Статистический анализ не обнаружил корреляционной связи гаптоглобина с эластичностью ткани печени: $r_s=-0,17$ ($p<0,05$).

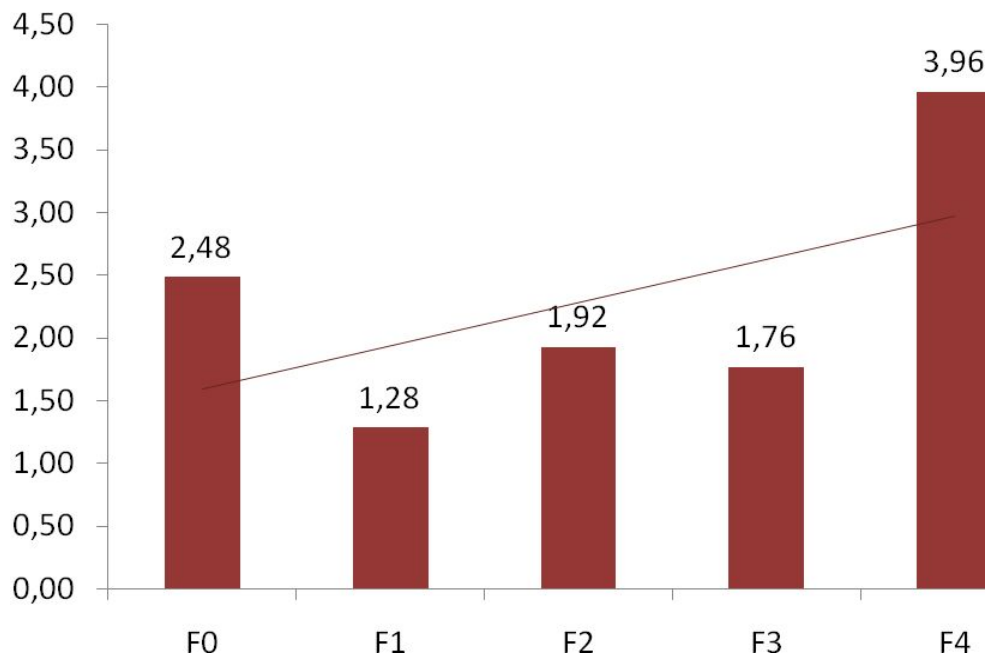


Рис. 29. Концентрация аполипопротеина А1 у пациентов с АБП в зависимости от стадии фиброза печени

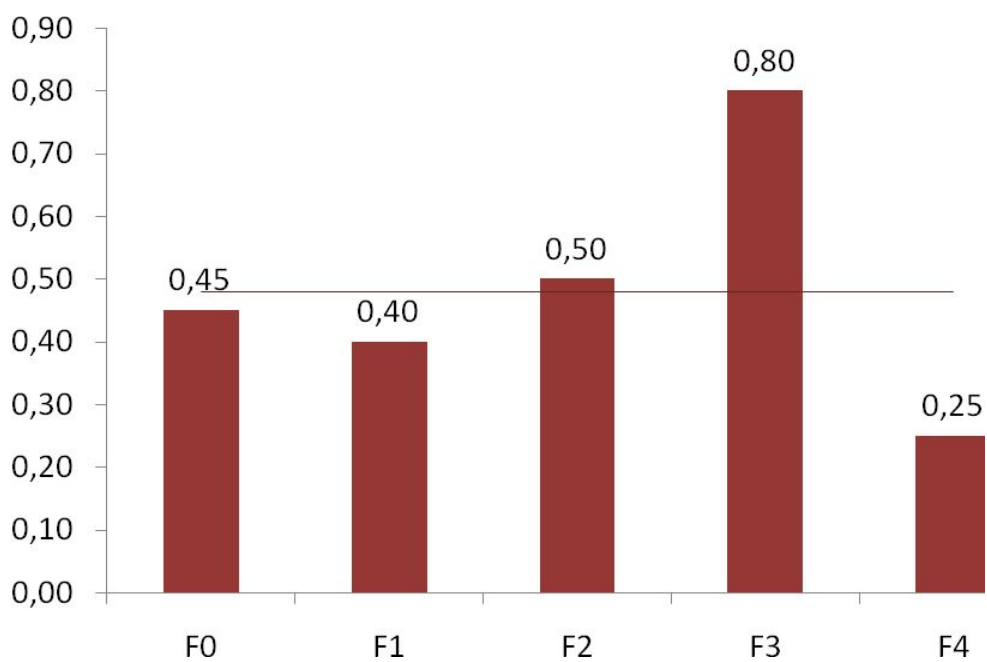


Рис. 30. Средняя концентрация гаптоглобина у пациентов с АБП в зависимости от стадии фиброза печени

3.2.4. Характеристик гемодинамики сосудов брюшной полости

Средние значения изученных гемодинамических параметров группы АБП представлены в таблицах 22 и 23.

Таблица 22

Средние значения гемодинамических показателей сосудов брюшной полости в группе АБП

Ультразвуковой показатель	Значение
МСС в СА*, см/с	86,8±42,9
КДС в СА*, см/с	25,8±12,4
ССК в СА*, см/с	42,8±24,8
МСС в ПА*, см/с	107,9±32,4
КДС в ПА*, см/с	31,6±13,8
ССК в ПА*, см/с	56,7±21,3
Диаметр СВ*, мм	7,24±1,04
Диаметр ВВ*, мм	11,23±1,79
ССК в ВВ*, см/с	28,4±10,7

Примечание: * ($\mu \pm \sigma$)

Рисунок 31 ярко демонстрирует, что скоростные характеристики кровотока (МСС, КДС и ССК) в селезеночной артерии значительно выше при циррозе печени (F4), чем при более ранних стадиях фиброза. При этом установлено, что эластичность печеночной ткани коррелирует с МСС в СА: $r=0,53$ ($p=0,043$), а в подгруппе с фиброзом F1-F4 – с КДС и ССК: $r=0,80$ ($p=0,010$) в обоих случаях. Следует также отметить, что различия КДС и ССК в селезеночной артерии в подгруппах с различными стадиями фиброза оказались статистически достоверны.

Таблица 23

Параметры гемодинамики в сосудах брюшной полости в зависимости от стадии фиброза у пациентов с АБП (Me (25; 75))

Параметр	F0	F1	F2	F3	F4
----------	----	----	----	----	----

МСС в СА*, см/с	77,2 (66,5; 117,2)	95,0 (48,0; 142,0)	45,3 (45,0; 73,4)	48,8 (37,0; 60,6)	163,0 (136,0; 190,0)
КДС в СА**, см/с	30,2 (22,7; 37,1)	13,8 (7,8; 19,7)	15,0 (13,3; 22,2)	14,1 (6,9; 21,2)	41,0 (37,2; 44,8)
ССК в СА**, см/с	44,5 (37,0; 70,1)	32,0 (27,0; 37,0)	17,4 (14,3; 28,5)	23,3 (12,4; 34,1)	83,5 (71,7; 95,2)
МСС в ПА*, см/с	121,5 (108,0; 152,0)	117,5 (90,0; 145,0)	81,1 (65,5; 86,1)	109,6 (73,1; 146,0)	73,7 (65,2; 81,1)
КДС в ПА*, см/с	38,2 (35,8; 41,1)	38,8 (35,0; 42,5)	15,4 (14,9; 22,1)	45,6 (26,8; 64,4)	17,8 (15,9; 19,6)
ССК в ПА**, см/с	66,0 (59,4; 73,3)	67,5 (61,0; 73,9)	27,6 (27,4; 33,4)	66,9 (40,9; 92,9)	40,1 (38,5; 41,6)
Диаметр СВ*, мм	8,0 (6,3; 8,0)	6,8 (6,5; 7,0)	6,7 (5,5; 8,0)	8,00 (7,0; 9,0)	7,5 (7,0; 8,0)
Диаметр ВВ*, мм	11,0 (9,5; 13,0)	11,5 (10,0; 13,0)	12,0 (10,0; 13,0)	12,0 (11,0; 13,0)	11,5 (10,0; 13,0)
ССК в ВВ*, см/с	23,0 (20,0; 31,7)	37,6 (25,2; 50,0)	30,0 (23,5; 32,0)	25,8 (11,5; 40,0)	21,5 (15,0; 28,0)

Примечание: *Статистически значимых различий нет;

**Различия статистически достоверны, $p < 0,05$.

Гемодинамические характеристики печеночной артерии (МСС, КДС и ССК) имели лишь тенденцию к понижению значений при нарастании степени фиброза (рис.32). Для ССК в ПА выявлены статистически значимые различия при сравнении подгрупп с разными стадиями фибропроцесса. Тем не менее, корреляция между данными величинами и плотностью печени была статистически незначима.

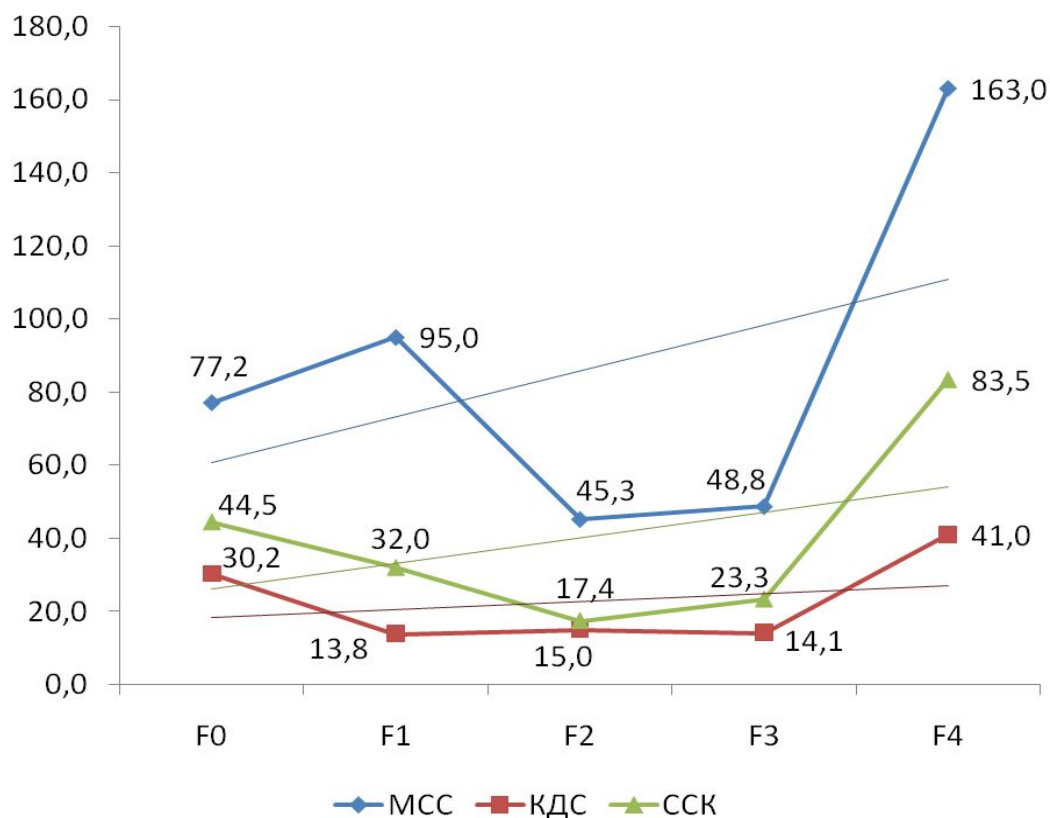


Рис. 31. Скоростные характеристики кровотока в селезеночной артерии у пациентов с АБП в зависимости от стадии фиброза печени

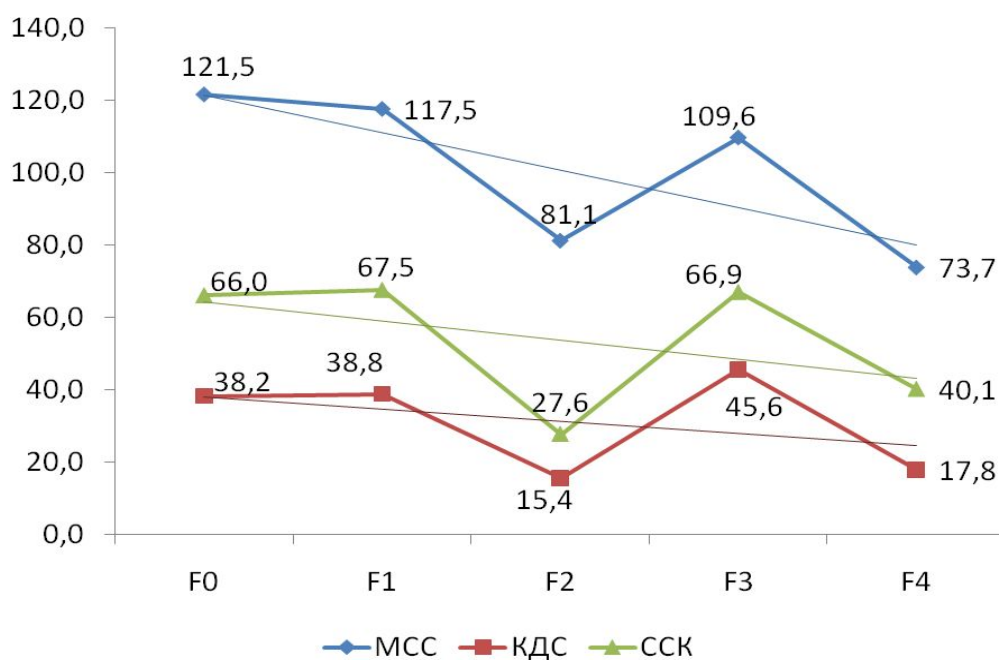


Рис. 32. Скоростные характеристики кровотока в печеночной артерии у пациентов с АБП в зависимости от стадии фиброза печени

Оказалось, что диаметры селезеночной и воротной вен не зависели от стадии фибропроцесса в печени (рис.33). Это согласуется с результатами

корреляционного анализа, статистически значимой связи данных параметров с эластичностью печени не выявлено: $r=0,03$ ($p=0,906$) и $r=0,05$ ($p=0,862$), соответственно.

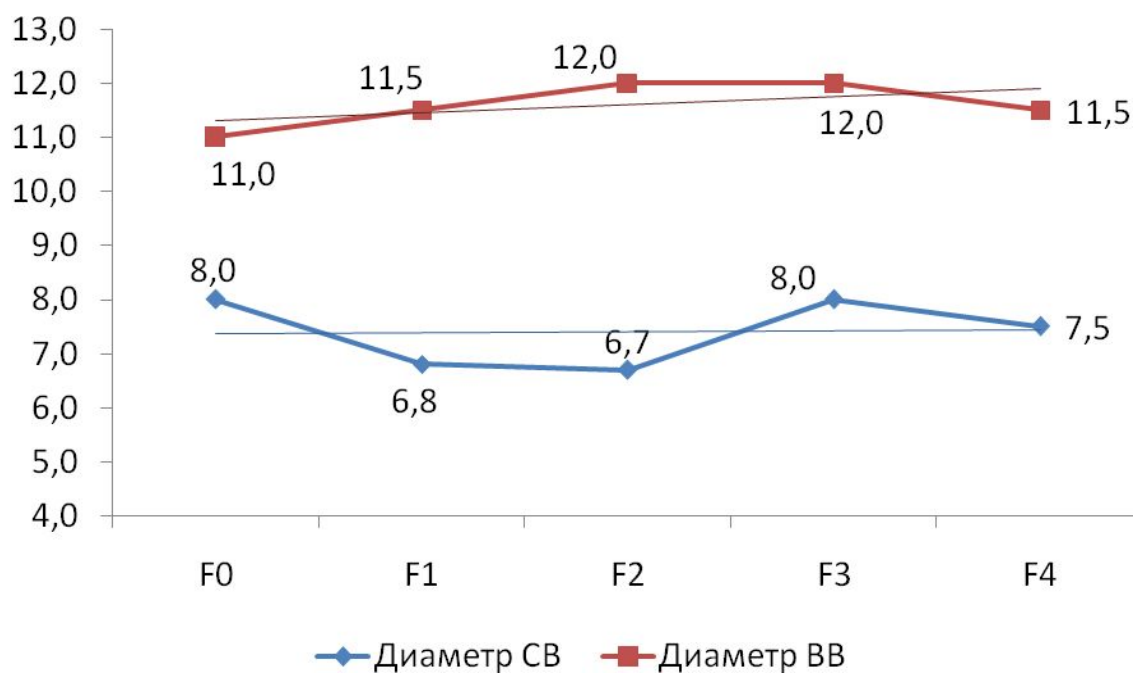


Рис. 33. Диаметры селезеночной и воротной вен у пациентов с АБП в зависимости от стадии фиброза печени

Кровоток в воротной вене по мере увеличения стадии фиброза имел тенденцию к замедлению, при фиброзе F4 определялось наименьшее значение ССК в ВВ (рис.34). Наблюдаемая тенденция не получила подтверждения по результатам статистического анализа, взаимосвязь данного показателя с эластичностью печеночной ткани оказалась недостоверной: $r=-0,28$, $p=0,319$.

Были рассчитаны индексы пульсации и резистентности, а также разность и отношение МСС и КДС в селезеночной и печеночной артериях. Результаты вычислений объединены в таблицах 24 и 25.

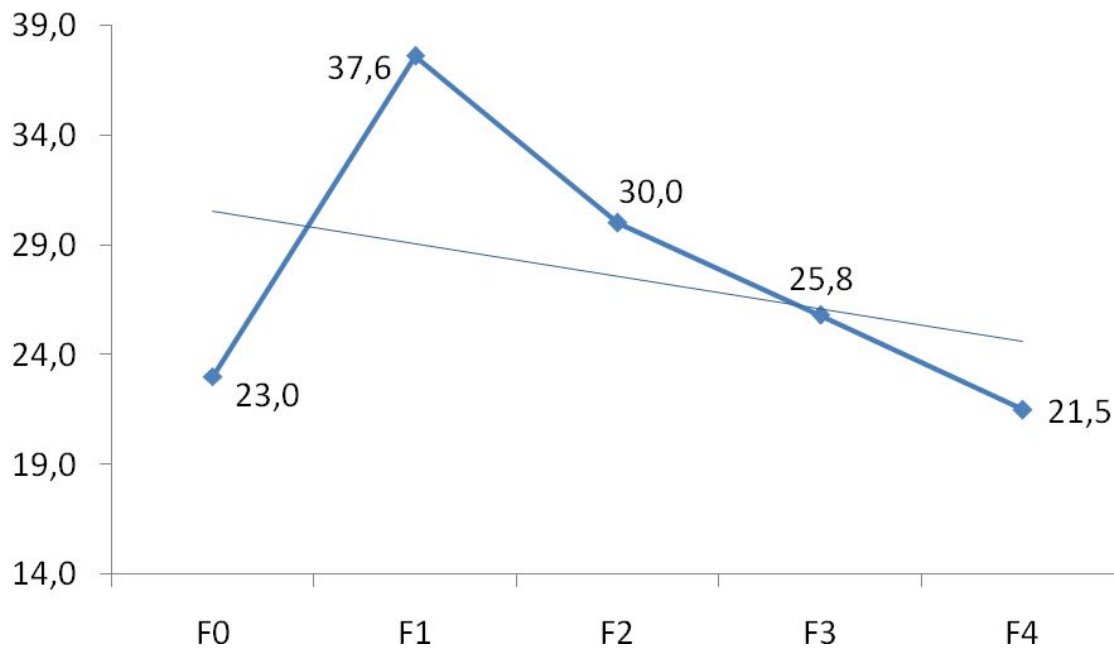


Рис. 34. Средняя скорость кровотока в воротной вене у пациентов с АБП в зависимости от стадии фиброза печени

Таблица 24

Среднее значение расчетных характеристик кровотока в печеночной и селезеночной артериях в группе АБП

Ультразвуковой показатель	Значение
ИПСА*	1,63±0,83
ИРСА*	0,68±0,11
ИППА*	1,46±0,53
ИРПА*	0,71±0,09
МСС-КДС в СА*, см/с	60,9±36,9
МСС-КДС в ПА*, см/с	76,4±24,9
МСС/КДС в СА**	3,23 (2,61; 3,64)
МСС/КДС в ПА*	3,75±1,22

Примечание: * ($\mu \pm \sigma$); ** Me (25; 75).

Таблица 25

Средние значения расчетных характеристик кровотока в печеночной и селезеночной артериях у пациентов с АБП в подгруппах зависимости от стадии фиброза (Ме (25; 75))

Параметр	F0	F1	F2	F3	F4
ИПСА	1,09 (0,99; 1,47)	2,34 (1,05; 3,63)	1,84 (1,79; 2,10)	1,79 (1,15; 2,42)	1,45 (1,38; 1,53)
ИРСА	0,66 (0,59; 0,72)	0,77 (0,59; 0,95)	0,70 (0,67; 0,71)	0,73 (0,65; 0,81)	0,75 (0,73; 0,76)
ИППА	1,16 (1,01; 1,51)	1,44 (0,90; 1,39)	1,83 (1,77; 2,58)	1,01 (0,88; 1,13)	1,40 (1,19; 1,62)
ИРПА	0,67 (0,63; 0,76)	0,66 (0,61; 0,71)	0,77 (0,73; 0,82)	0,60 (0,56; 0,63)	0,76 (0,74; 0,80)
МСС-КДС в СА, см/с	55,7 (36,6; 75,3)	81,3 (28,3; 134,2)	32,0 (30,0; 51,2)	34,7 (30,1; 39,4)	122,0 (98,8; 145,2)
МСС-КДС в ПА, см/с	90,6 (68,9; 113,0)	78,8 (55,0; 102,5)	59,0 (50,6; 70,7)	64,0 (46,3; 81,6)	55,9 (49,3; 62,5)
МСС/КДС в СА	2,96 (2,46; 3,56)	10,32 (2,44; 18,21)	3,31 (3,00; 3,41)	4,09 (2,86; 5,32)	3,95 (3,66; 4,25)
МСС/КДС в ПА	3,08 (2,68; 4,25)	2,99 (2,57; 3,41)	4,40 (3,67; 5,59)	2,50 (2,27; 2,73)	4,14 (4,10; 4,19)

Примечание: статистически значимых различий нет.

Индексы пульсации и резистентности в селезеночной и печеночной артериях не продемонстрировали динамики в связи со стадией фиброза (рис.35 и 36). Отсутствовала корреляция ИПСА, ИРСА, ИППА и ИРПА с плотностью печеночной ткани: $r=-0,07$ ($p=0,814$), $r=0,22$ ($p=0,429$), $r=-0,04$ ($p=0,879$) и $r=0,25$

($p=0,375$), соответственно.

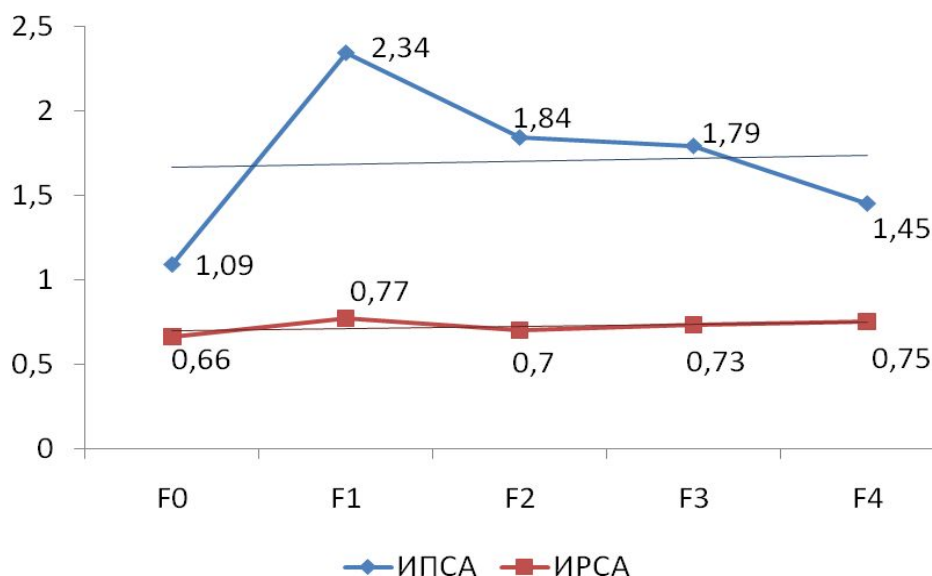


Рис. 35. Расчетные показатели гемодинамики (ИПСА и ИРСА) у пациентов с АБП в зависимости от стадии фиброза

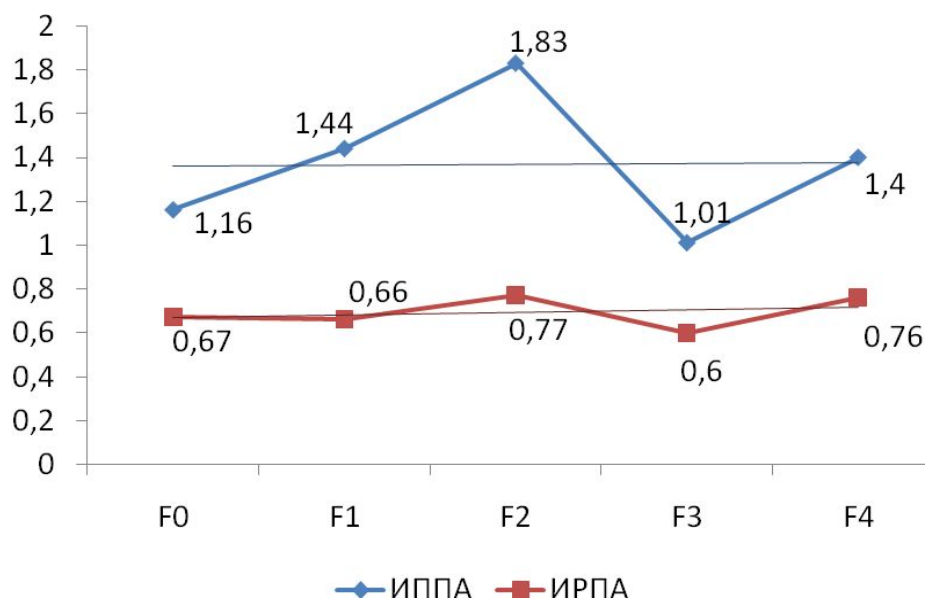


Рис. 36. Расчетные показатели гемодинамики (ИППА и ИРПА) у пациентов с АБП в зависимости от стадии фиброза

Разность МСС и КДС в селезеночной артерии проявила склонность к увеличению по мере усугубления фиброза. Разность МСС и КДС в печенной артерии, наоборот, уменьшалась при прогрессировании фибропроцесса (рис.37). К сожалению, не установлено статистически достоверной взаимосвязи этих параметров с эластичностью ткани печени: $r=0,52$ ($p=0,148$) и $r=-0,34$ ($p=0,368$),

соответственно.

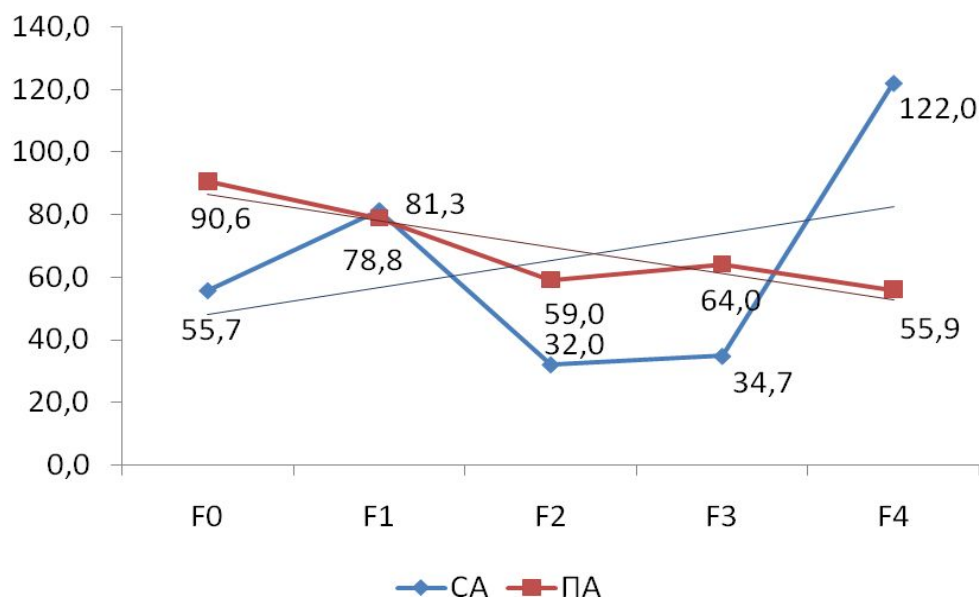


Рис. 37. Разность МСС и КДС в печеночной и селезеночной артериях у пациентов с АБП в зависимости от стадии фиброза

Отношение МСС к КДС в печеночной и селезеночной артериях не зависело от стадии фиброза (рис. 38) и не имело корреляционной связи с плотностью печени: $r=-0,18$ ($p=0,648$) и $r=0,23$ ($p=0,548$), соответственно.

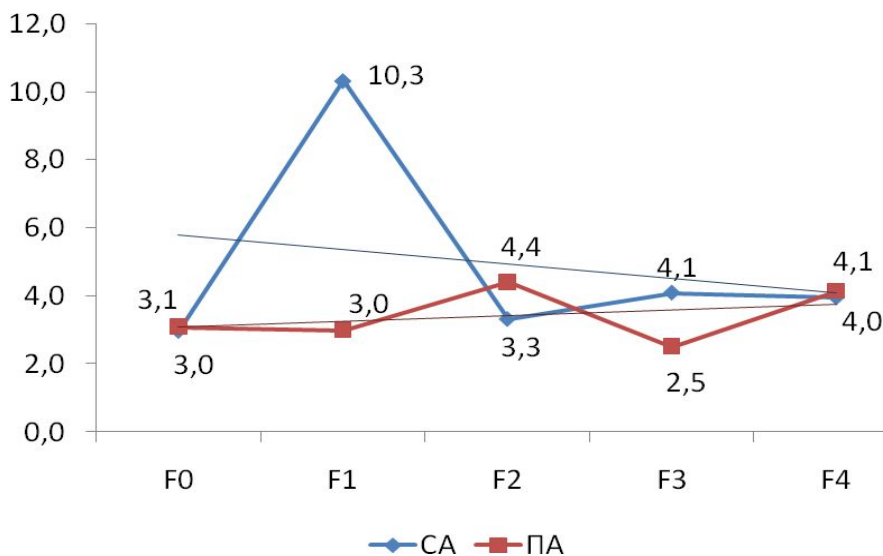


Рис. 38. Отношение МСС к КДС в печеночной и селезеночной артериях у пациентов с АБП в зависимости от стадии фиброза

Таким образом, в группе АБП удалось выявить достоверную положительную корреляционную связь альфа-2-макроглобулина и аполипопротеина А1 с

эластичностью печеночной ткани по данным УЗЭ. Гаптоглобин, АСТ и АЛТ не проявили зависимости от выраженности фибропроцесса.

Среди ультразвуковых характеристик скоростные показатели кровотока в селезеночной артерии (МСС, КДС и ССК) имели статистически значимую положительную корреляцию с плотностью печени. Гемодинамические параметры печеночной артерии (МСС, КДС, ССК и разность МСС и КДС), а также ССК в ВВ демонстрировали тенденцию к уменьшению величин по мере нарастания фиброза, но это наблюдение не было подтверждено статистическими методами. Остальные показатели гемодинамики не зависели от выраженности фибропроцесса.

Масса тела и ИМТ не были взаимосвязаны с эластичностью печеночной ткани.

3.3. Особенности фиброза при неалкогольной жировой болезни печени

3.3.1. Результаты исследования плотности печени с помощью ультразвуковой эластографии

Группа пациентов с НАЖБП также была разделена на пять подгрупп в соответствии со стадией фиброза по данным УЗЭ (рис.39). 11 участников исследования имели нормальное значение плотности печени и составили подгруппу F0. У 6 человек диагностирован фиброз первой стадии (F1). В подгруппу со второй стадией фиброза (F2) вошли 7 человек. В 5 случаях установлена третья стадия фиброза (F3). Цирроз печени (F4) диагностирован у 7 человек.

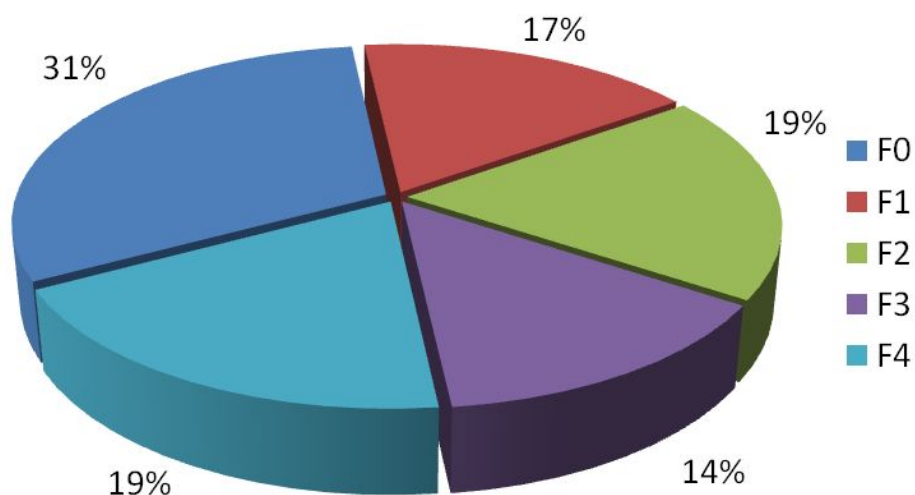


Рис. 39. Распределение группы пациентов с НАЖБП на подгруппы в зависимости от стадии фиброза

Эластичность печени в среднем по группе составила $9,8 \pm 10,0$ кПа по данным УЗЭ. Значение этого показателя в подгруппах представлено в таблице 26 и на рисунке 40.

Таблица 26

Средние значения плотности печени по данным УЗЭ в зависимости от стадии фиброза в группе пациентов с НАЖБП (Me (25; 75))

Подгруппа (стадия фиброза)	Плотность печени*, кПа
F0	4,9 (4,1; 5,4)
F1	6,7 (6,4; 6,9)
F2	7,8 (7,6; 8,2)
F3	9,3 (9,1; 9,5)
F4	11,8 (10,8; 25,5)

Примечание: *Различия статистически достоверны, $p < 0,001$.

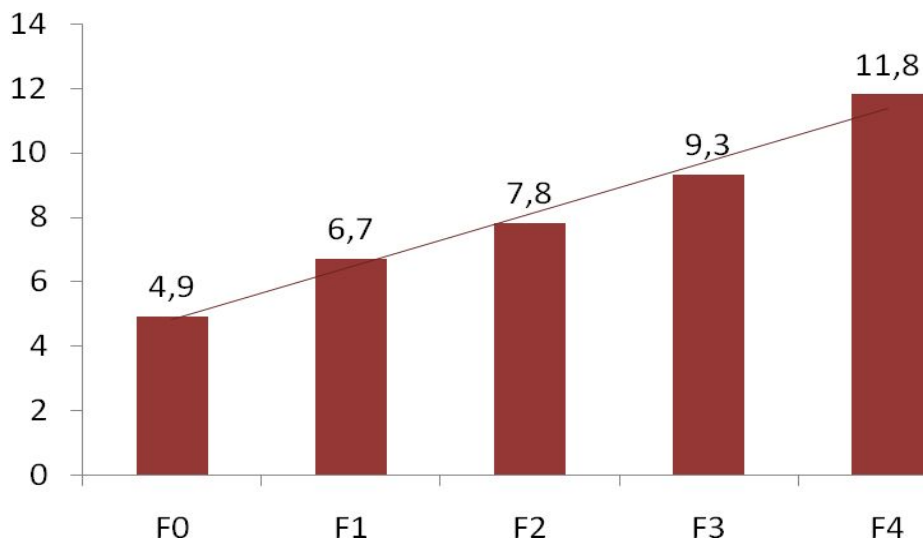


Рис. 40. Плотность печени (кПа) по данным УЗЭ у пациентов с НАЖБП в зависимости от стадии фиброза печени

3.3.2. Результаты общеклинического обследования пациентов

Среди жалоб пациентов этой группы преобладали боль в животе (42%), общая слабость (39%), отрыжка (36%), тошнота (22%), кровоточивость (22%), изжога (6%) (рис.41). При тщательно сборе анамнеза выявлено, что гипертоническая болезнь отмечалась более чем у половины больных (58%), а сахарный диабет 2 типа – у 38%.

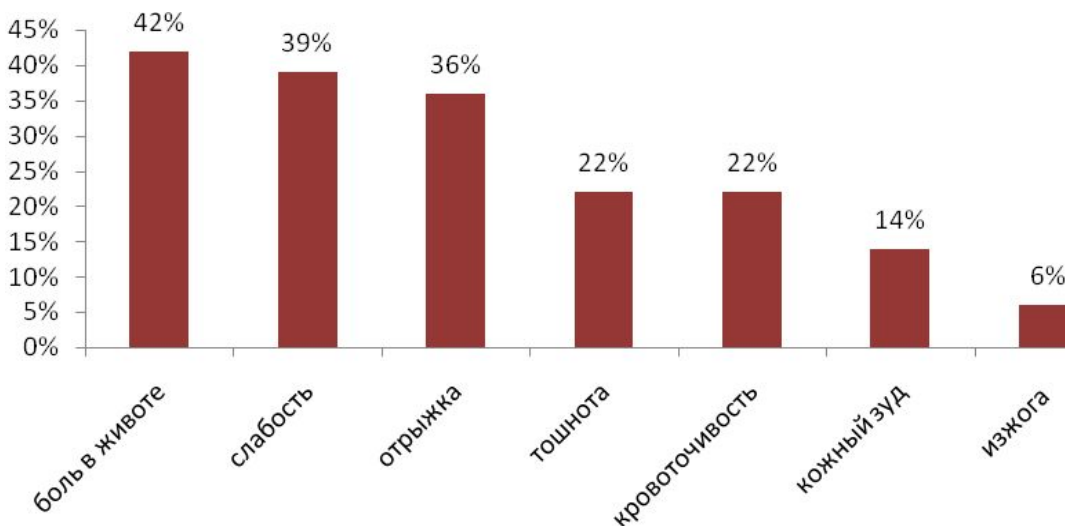


Рис. 41. Структура жалоб пациентов с НАЖБП

При объективном осмотре отмечалось повышение артериального давления

до 140/90 мм рт. ст. и более (33%), болезненность при пальпации живота (28%), пастозность голеней и стоп (17%), увеличение ординат Курлова (14%). Масса тела в среднем по группе составила $92,3 \pm 17,7$ кг, ИМТ – $31,5 \pm 5,5$ кг/м². Оба показателя увеличивались параллельно с усилением стадии фиброза (табл. 27, рис.42 и 43). При этом масса тела имела статистически достоверную зависимость от эластичности печеночной ткани: $r=0,38$ ($p=0,032$). Корреляция ИМТ с выраженностью фиброза оказалась статистически незначима: $r=0,17$ ($p=0,477$).

Таблица 27

Масса тела и ИМТ в зависимости от стадии фиброза в группе пациентов с НАЖБП
(Me (25; 75))

Подгруппа	Средняя масса тела, кг	Средний ИМТ, кг/м ²
F0	93,0 (85,0; 98,0)	28,9 (27,1; 34,4)
F1	95,5 (86,5; 96,0)	30,5 (28,9; 32,5)
F2	94,0 (92,0; 98,0)	36,7 (31,4; 38,8)
F3	94,5 (83,0; 101,0)	28,8 (25,0; 29,3)
F4	100,0 (85,0; 120,0)	35,7 (34,1; 40,1)

Примечание: статистически значимых различий нет.

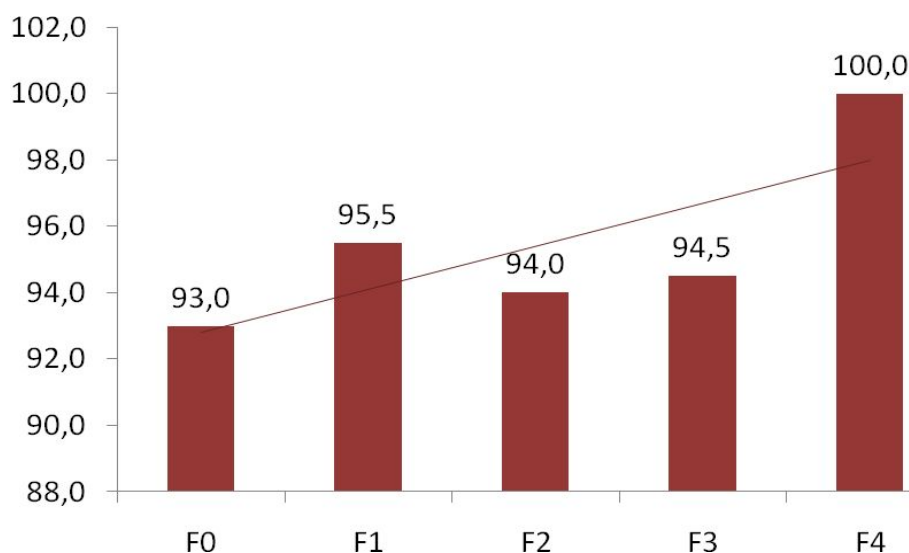


Рис. 42. Масса тела (кг) пациентов с НАЖБП в зависимости от стадии фиброза

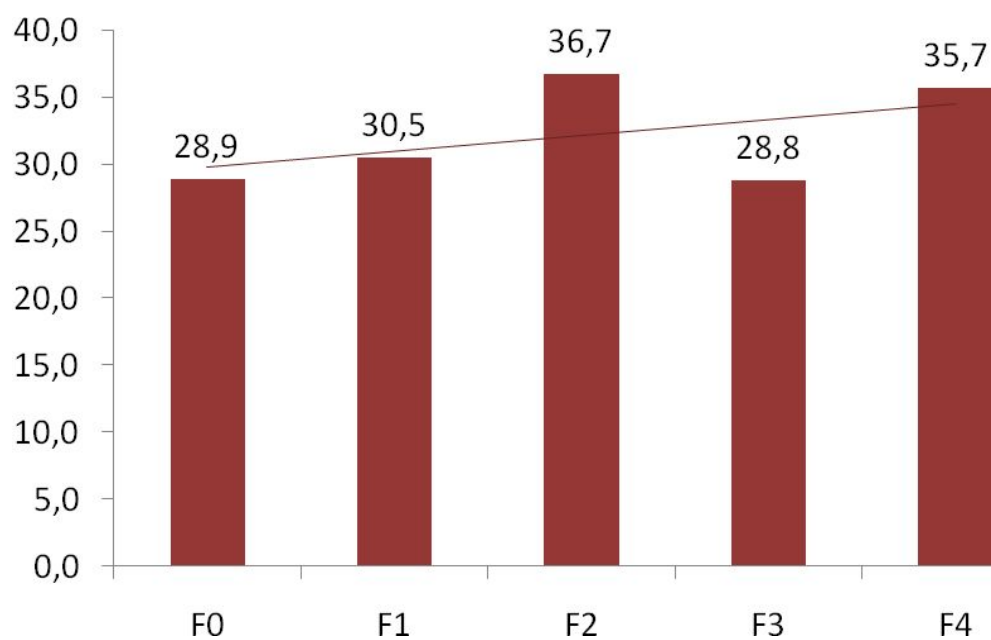


Рис. 43. ИМТ (кг/м²) пациентов с НАЖБП в зависимости от стадии фиброза печени

Синдром цитолиза отмечался у всех пациентов, а повышение уровня общего билирубина – лишь у 4 человек (11%). Уровень АЛТ в группе НАЖБП в среднем составил 69,9 (33,6; 101,7) Ед/л и нарастал одновременно с увеличением стадии фиброза (рис.44). Эта тенденция подкрепляется слабой, но достоверной корреляцией данного показателя с плотностью печени: $r_s=0,41$ ($p<0,05$). Среднее содержание АСТ в группе АБП составило $58,4\pm 26,3$ Ед/л. Величина АСТ не продемонстрировала взаимосвязи с выраженностью фиброза (рис.44), корреляция была статистически незначима: $r=0,07$ ($p=0,689$). Средняя коцентрация общего билирубина в группе была нормальной: $13,0\pm 7,7$ мкмоль/л. Слабая тенденция к увеличению этого биохимического теста по мере нарастания фибропроцесса не подтвердилась корреляционным анализом: $r=0,38$ ($p=0,063$) (рис.45). Значения АСТ, АЛТ и общего билирубина в зависимости от стадии фиброза представлены в таблице 28.

Таблица 28

Среднее значение АЛТ, АСТ и общего билирубина у пациентов с НАЖБП в

подгруппах с различными стадиями фиброза (Ме (25; 75))

Показатель	F0	F1	F2	F3	F4
АЛТ, Ед/л	34,6 (29,2; 76,3)	58,3 (32,0; 109,5)	106,0 (41,1; 107,0)	86,0 (79,1; 94,9)	73,9 (41,3; 121,9)
АСТ, Ед/л	43,9 (32,5; 57,0)	40,5 (35,7; 83,2)	48,0 (34,0; 76,7)	53,0 (50,0; 74,9)	48,2 (40,1; 60,9)
Общий билирубин, мкмоль/л	13,6 (11,5; 20,3)	13,9 (7,6; 31,4)	9,4 (9,0; 14,0)	10,5 (6,7; 14,1)	17,5 (9,5; 24,4)

Примечание: статистически значимых различий нет.

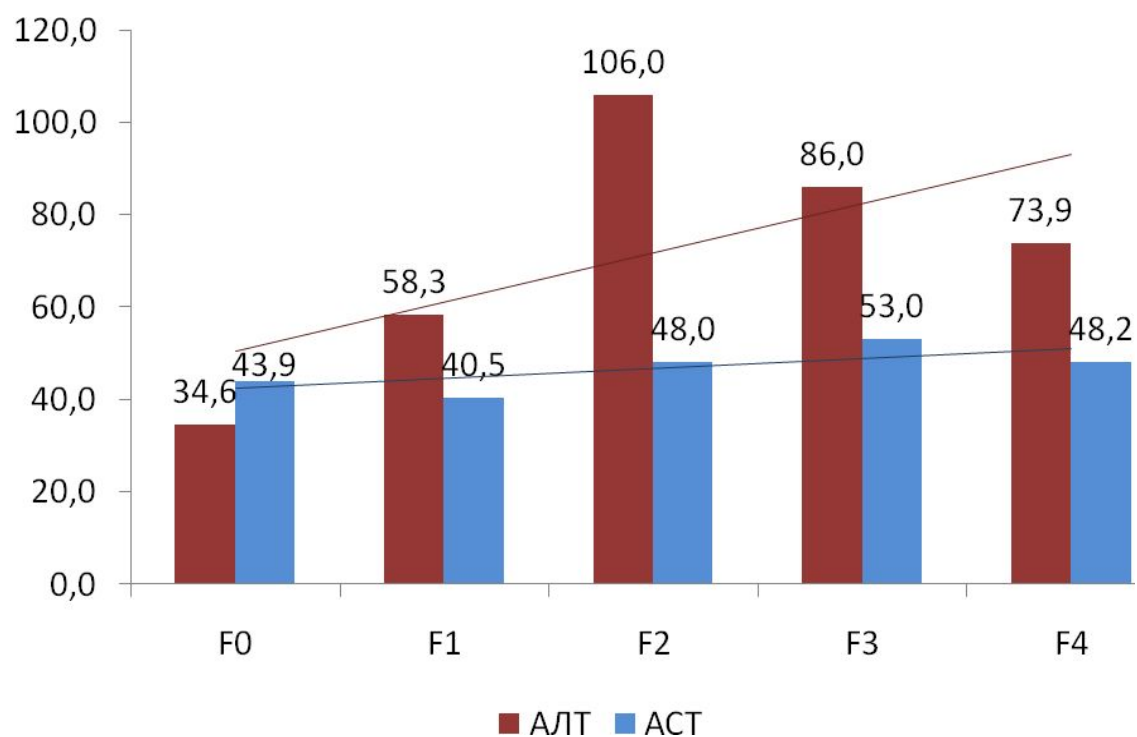


Рис. 44. Концентрация трансаминаз (Ед/л) у пациентов с НАЖБП в зависимости от стадии фиброза печени



Рис. 45. Концентрация общего билирубина (μмоль/л) в сыворотке у пациентов с НАЖБП в зависимости от стадии фиброза печени

3.3.3. Значения сывороточных маркеров фиброза

Средняя концентрация альфа-2-макроглобулина, аполипопротеина А1 и гаптоглобина в общей группе и в подгруппах представлены в таблице 29.

Величина сывороточного альфа-2-макроглобулина в группе НАЖБП ($2,49 \pm 0,63$ г/л) и в подгруппах с различной стадией фиброза не отличалось от нормальных значений. Была отмечена тенденция к повышению уровня данного маркера в сыворотке пациентов при усилении фиброза (рис.46). Выявлена слабая статистически значимая корреляция альфа-2-макроглобулина с плотностью печени: $r=0,41$ ($p=0,027$).

Таблица 29

Концентрация биохимических маркеров фиброза в группе НАЖБП в зависимости от стадии фиброза (Me (25; 75))

Биохимический маркер	F0	F1	F2	F3	F4
А2МГ, г/л	2,2 (2,0; 2,4)	2,6 (1,8; 3,2)	2,8 (2,0; 2,9)	2,2 (2,1; 2,5)	2,7 (2,2; 3,0)
АпоА1, г/л	1,84 (0,48; 2,48)	2,12 (1,00; 3,52)	1,44 (0,88; 1,84)	2,56 (2,08; 3,36)	1,94 (0,98; 3,24)
ГГ, г/л	0,60 (0,40; 1,20)	0,40 (0,20; 0,50)	0,40 (0,40; 0,60)	0,50 (0,40; 1,00)	0,50 (0,40; 1,00)

Примечание: статистически значимых различий нет.

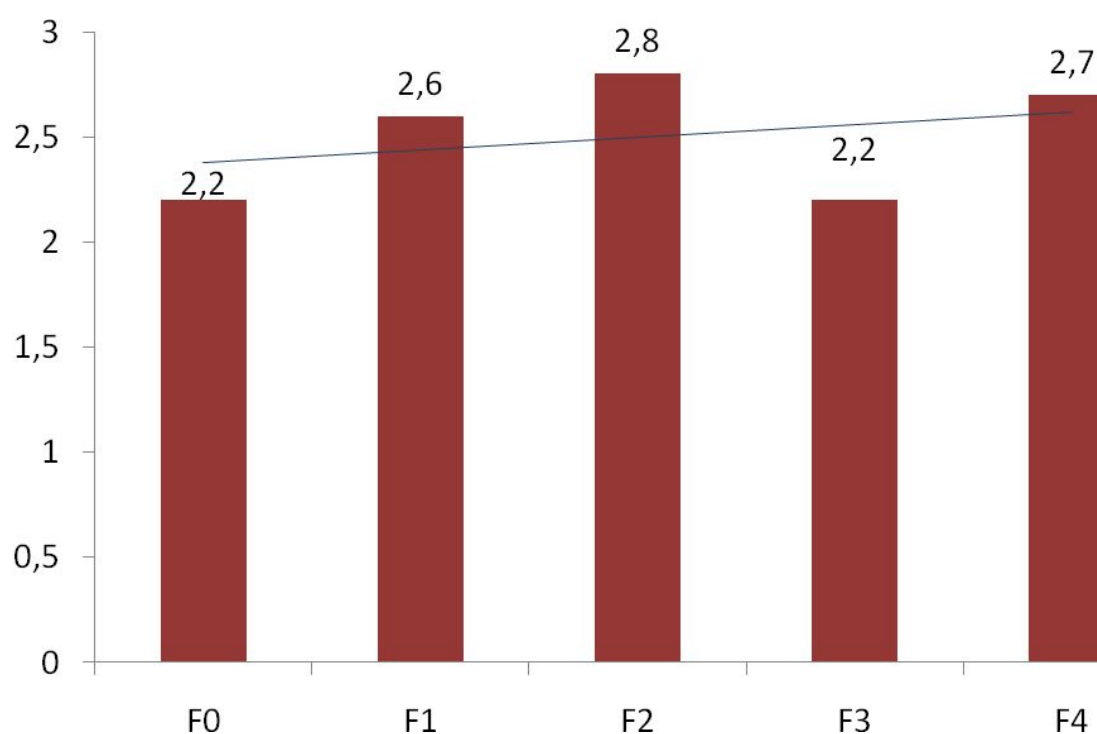


Рис. 46. Концентрация альфа-2-макроблибулина (г/л) у пациентов с НАЖБП в зависимости от стадии фиброза печени

Концентрация аполипопротеина А1 в данной группе составила $1,76 \pm 1,45$ г/л, что соответствует нормальным значениям. Как видно на рисунке 47, уровень этого

показателя проявил склонность к увеличению одновременно с усилением стадии фиброз печени. Слабая положительная корреляция маркера с эластичностью печени ($r=0,37$, $p=0,040$) подтверждает наблюдаемую тенденцию.

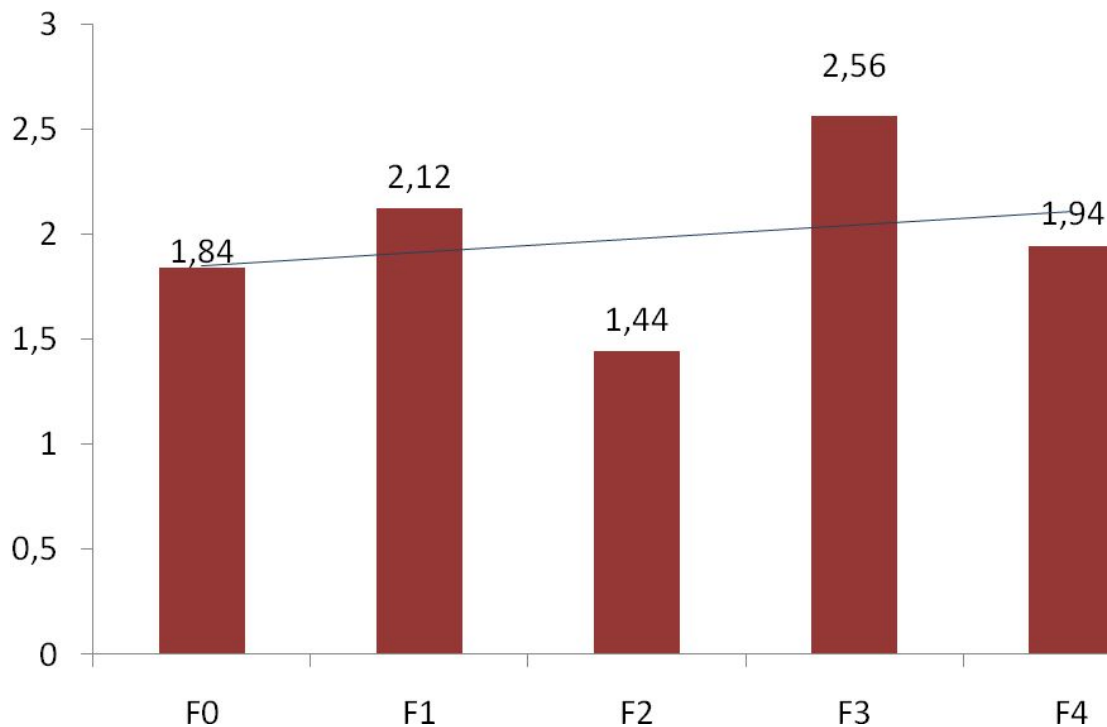


Рис. 47. Концентрация аполипопротеина А1 (г/л) у пациентов с НАЖБП в зависимости от стадии фиброза печени

Гаптоглобин находился в рамках референсных значений как в среднем по группе - 0,40 (0,35; 1,00) г/л, так и при любой стадии фиброза. Уровень этого биохимического теста, как и в других группах, не проявлял явной зависимости от выраженности фибропроцесса в печени (рис.48). Корреляция данного маркера с эластичностью печеночной ткани была статистически незначима: $r_s=-0,06$ ($p>0,05$).

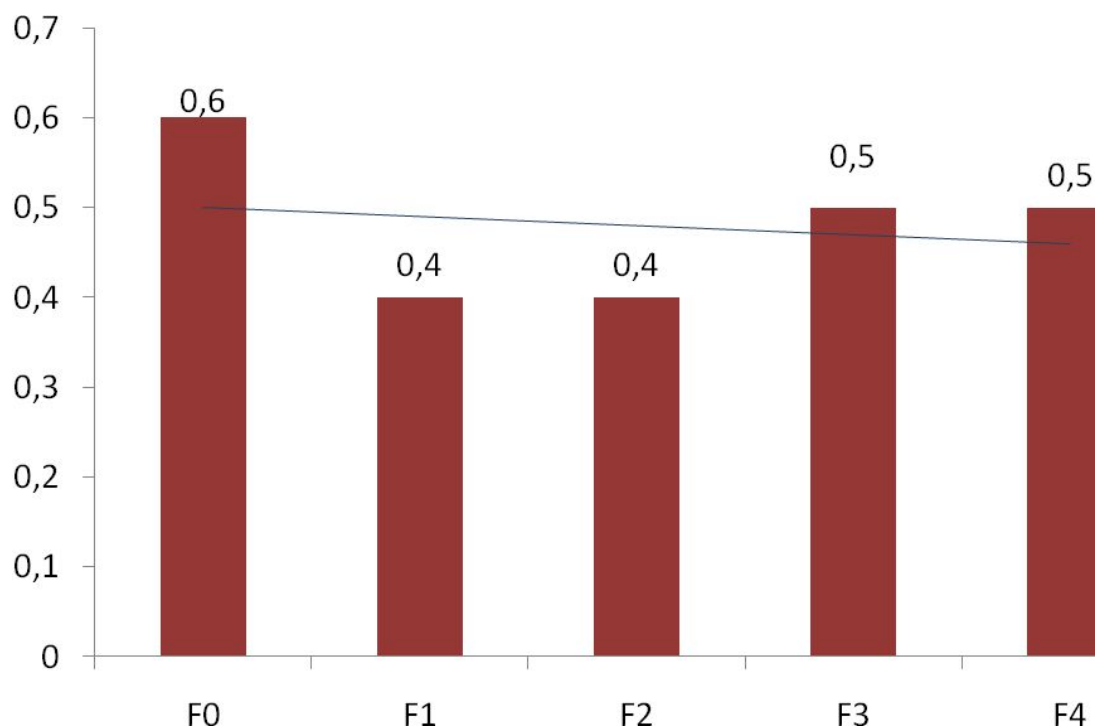


Рис. 48. Концентрация гемоглобина (г/л) у пациентов с НАЖБП в зависимости от стадии фиброза печени

3.3.4. Гемодинамические характеристики сосудов брюшной полости

Средние значения ультразвуковых показателей кровотока в сосудах брюшной полости у пациентов группы НАЖБП, а также в подгруппах, представлены в таблицах 30 и 31.

Скорости кровотока (МСС, КДС, ССК) в селезеночной артерии показали некоторое снижение при усилении печеночного фиброза (рис.49). Тем не менее, эта тенденция не нашла подтверждения при статистической обработке данных. Корреляции МСС, КДС и ССК в селезеночной артерии не обладали достаточной достоверностью: $r=0,30$ ($p=0,085$), $r=0,08$ ($p=0,659$) и $r=0,19$ ($p=0,302$), соответственно.

Таблица 30

Средние значения гемодинамических показателей сосудов брюшной
полости в группе НАЖБП

Ультразвуковой показатель	Значение
МСС в СА*, см/с	98,4±51,1
КДС в СА*, см/с	25,1±13,9
ССК в СА*, см/с	42,0±23,9
МСС в ПА*, см/с	100,7±39,8
КДС в ПА*, см/с	25,7±14,1
ССК в ПА*, см/с	42,3±24,4
Диаметр СВ*, мм	7,55±1,07
Диаметр ВВ*, мм	11,73±1,72
ССК в ВВ*, см/с	28,0±11,1

Примечание: * ($\mu \pm \sigma$).

Скорость кровотока в печеночной артерии в разные фазы сердечного цикла не зависела от фибропроцесса в печени (рис.50). МСС, КДС и ССК не взаимосвязаны с эластичностью печеночной ткани: $r=0,08$ ($p=0,641$), $r=0,12$ ($p=0,500$) и $r=0,09$ ($p=0,627$), соответственно.

Подобным образом, диаметры селезеночной и воротной вен не показали никакой зависимости от стадии гепатофиброза (рис.51), более того, корреляции их величин с плотностью печени отсутствовали: $r=0,06$ ($p=0,733$) и $r=-0,02$ ($p=0,402$), соответственно.

Параметры гемодинамики в сосудах брюшной полости в зависимости от стадии фиброза у пациентов с НАЖПБ (Me (25; 75))

Параметр	F0	F1	F2	F3	F4
МСС в СА, см/с	80,7 (71,2; 112,0)	132,7 (59,5; 220,0)	103,0 (92,0; 108,0)	45,3 (45,0; 83,4)	95,0 (61,5; 120,0)
КДС в СА, см/с	22,7 (15,4; 36,8)	37,9 (23,7; 57,3)	18,3 (17,6; 32,1)	15,0 (13,3; 22,2)	28,2 (20,4; 35,2)
ССК в СА, см/с	39,5 (17,2; 52,5)	68,4 (39,9; 102,1)	37,0 (25,7; 45,0)	17,4 (14,3; 28,5)	42,7 (31,4; 59,7)
МСС в ПА, см/с	92,3 (73,4; 110,0)	96,2 (65,6; 175,0)	84,0 (73,2; 122,0)	81,1 (65,5; 86,1)	105,0 (77,5; 125,5)
КДС в ПА, см/с	20,6 (15,0; 36,8)	23,1 (19,9; 29,2)	18,7 (11,5; 29,5)	15,4 (15,0; 22,1)	29,2 (20,9; 34,9)
ССК в ПА, см/с	39,9 (19,7; 54,2)	42,1 (32,2; 75,6)	31,3 (28,6; 50,8)	27,6 (27,4; 33,4)	40,4 (34,1; 49,9)
Диаметр СВ, мм	8,0 (9,2; 7,5)	7,5 (7,0; 8,0)	7,5 (6,5; 7,5)	6,7 (5,5; 7,0)	7,8 (7,0; 9,0)
Диаметр ВВ, мм	12,0 (10,0; 13,0)	12,0 (10,3; 13,0)	12,5 (10,0; 12,5)	12,0 (11,0; 13,0)	13,0 (9,5; 13,5)
ССК в ВВ, см/с	30,7 (20,0; 37,6)	26,0 (24,4; 34,5)	18,0 (17,7; 33,0)	23,5 (18,0; 30,0)	22,0 (18,7; 40,9)

Примечание: статистически значимых различий нет.

Было отмечено, что средняя скорость кровотока в воротной вене уменьшается при увеличении эластичности ткани печени (рис. 52). Тем не менее, достоверную корреляцию этих параметров выявить не удалось: $r=-0,19$ ($p=0,286$),

что можно объяснить большим разбросом значений ССК.

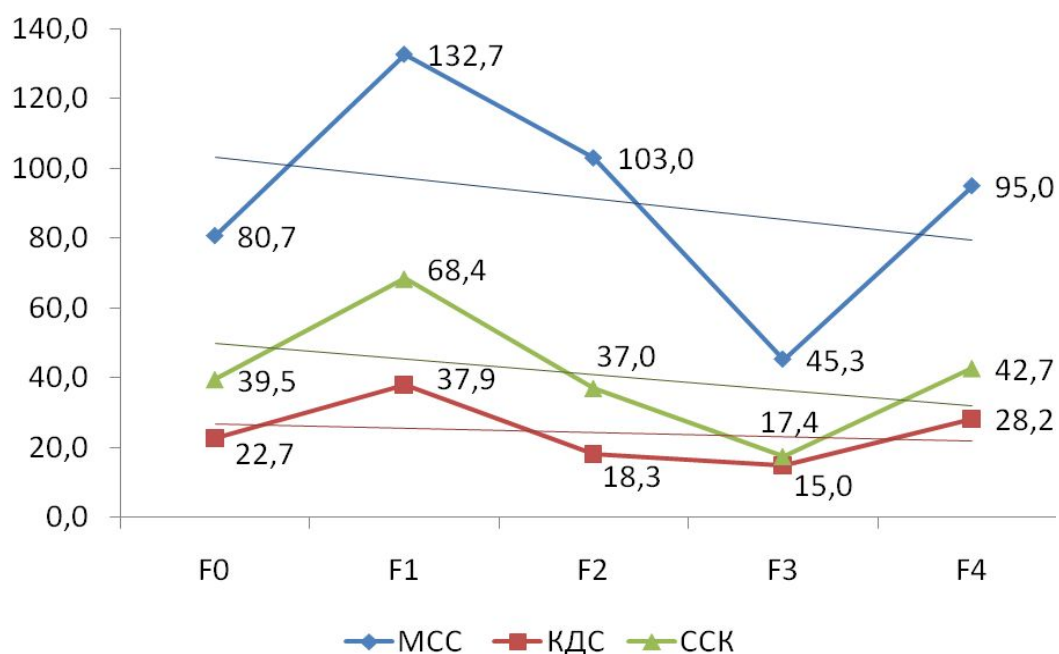


Рис. 49. Скоростные характеристики кровотока в селезеночной артерии (см/сек) у пациентов с НАЖБП в зависимости от стадии фиброза печени

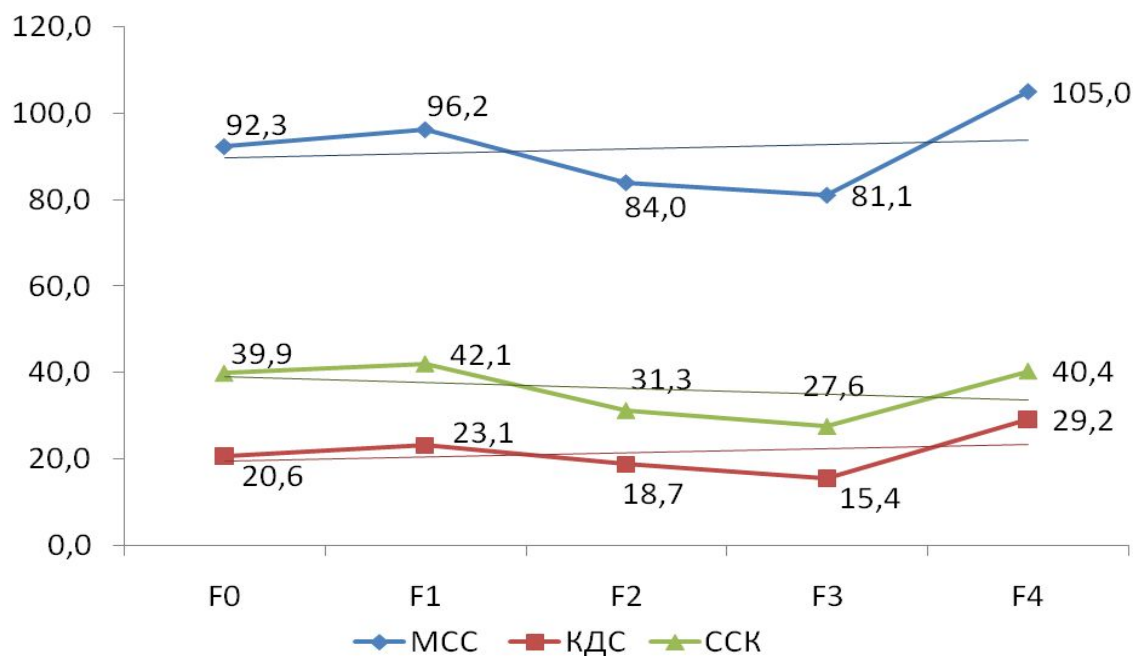


Рис. 50. Скоростные характеристики кровотока в печеночной артерии (см/сек) у пациентов с НАЖБП в зависимости от стадии фиброза печени

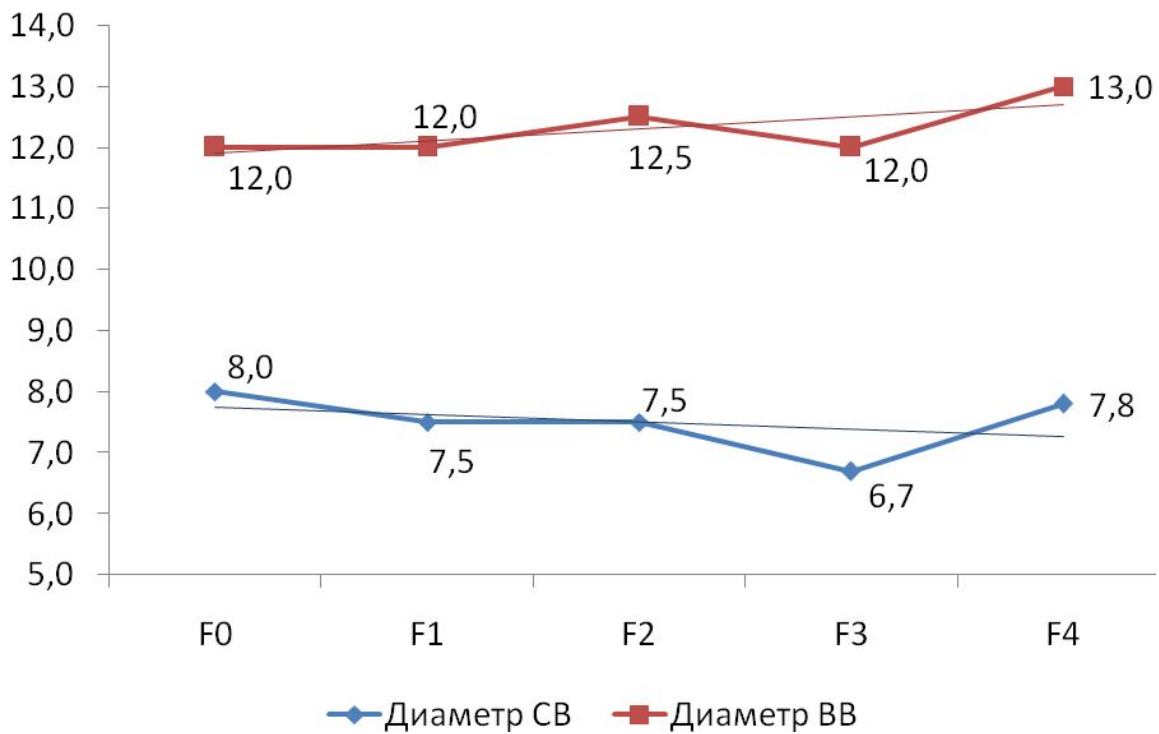


Рис. 51. Диаметр селезеночной и воротной вен (мм) у пациентов с НАЖБП в зависимости от стадии фиброза печени

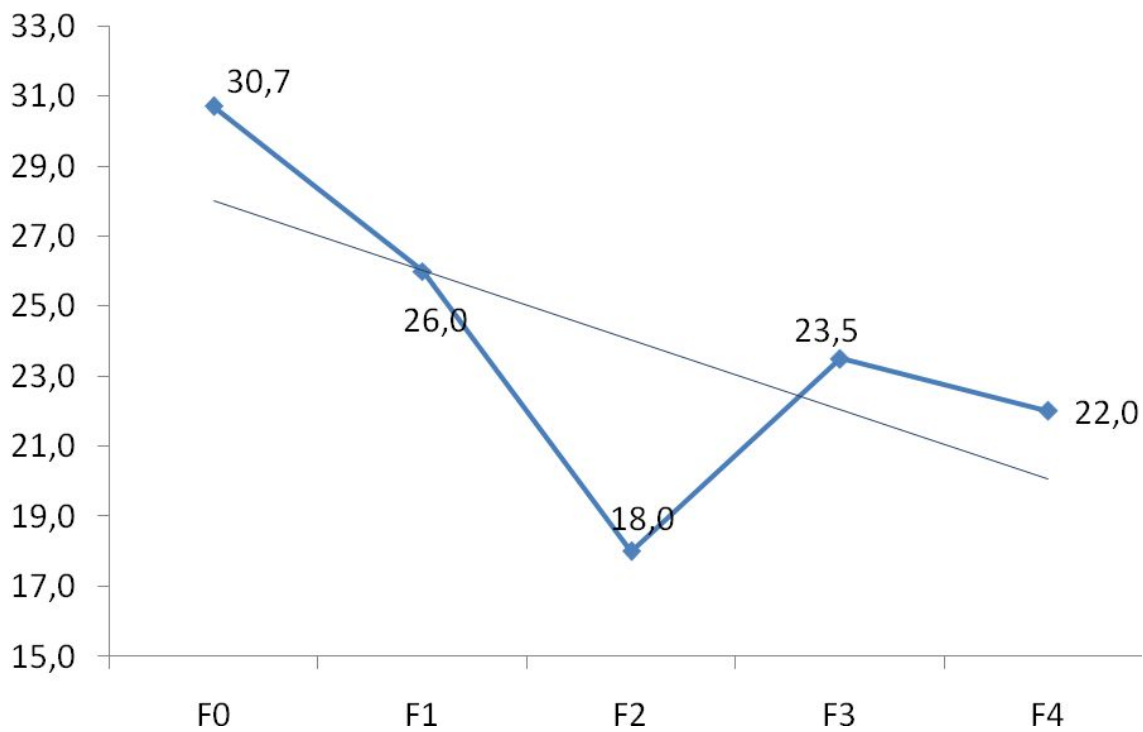


Рис. 52. Средняя скорость кровотока в воротной вене (см/с) у пациентов с НАЖБП в зависимости от стадии фиброза печени

Средние значения расчетных гемодинамических характеристик представлены в таблицах 32 и 33.

Среднее значение расчетных характеристик кровотока в печеночной и селезеночной артериях в группе НАЖБП

Ультразвуковой показатель	Значение
ИПСА*	2,04±1,33
ИРСА*	0,70±0,17
ИППА**	1,86 (1,39; 2,45)
ИРПА*	0,75±0,10
МСС-КДС в СА*, см/с	73,3±45,2
МСС-КДС в ПА*, см/с	75,0±32,8
МСС/КДС в СА*	6,07±8,72
МСС/КДС в ПА*	4,57±1,92

Примечание: * ($\mu \pm \sigma$); ** Me (25; 75).

Графики на рисунках 53 и 54 наглядно демонстрируют, что индексы пульсации и резистентности в селезеночной и печеночной артериях не изменяются по мере прогрессирования гепатофиброза. Также отсутствует статистически достоверная взаимосвязь ИПСА, ИРСА, ИППА и ИРПА с эластичностью ткани печени: $r=0,21$ ($p=0,240$), $r=-0,04$ ($p=0,822$), $r_s=-0,04$ ($p>0,05$) и $r=-0,01$ ($p=0,947$), соответственно.

Разность и отношение МСС и КДС в изучаемых артериях характеризовались большой вариабельностью значений (рис. 55 и 56). Среди этих расчетных гемодинамических показателей только разность МСС и КДС в селезеночной артерии демонстрирует тенденцию к уменьшению при нарастании фиброза печени. Значения параметров МСС-КДС и МСС/КДС в СА, а также МСС-КДС и МСС/КДС в ПА не были связаны с эластичностью печеночной ткани статистически достоверной корреляцией: $r_s=-0,11$ ($p>0,05$), $r_s=-0,13$ ($p>0,05$), $r=0,07$ ($p=0,696$) и $r=0,10$ ($p=0,572$), соответственно.

Таблица 33

Средние значения расчетных характеристик кровотока в печеночной и селезеночной артериях у пациентов с НАЖБП в подгруппах зависимости от стадии фиброза (Ме (25; 75))

Параметр	F0	F1	F2	F3	F4
ИПСА	1,46 (1,29; 3,10)	1,30 (1,84; 1,70)	2,42 (2,01; 3,63)	1,84 (1,79; 2,09)	1,27 (1,05; 2,44)
ИРСА	0,72 (0,63; 0,75)	0,68 (0,52; 0,78)	0,77 (0,76; 0,84)	0,70 (0,69; 0,73)	0,67 (0,59; 0,79)
ИППА	1,89 (1,23; 2,60)	1,81 (1,46; 1,95)	2,03 (1,74; 2,16)	1,83 (1,77; 2,08)	1,93 (1,16; 2,37)
ИРПА	0,77 (0,67; 0,85)	0,78 (0,69; 0,82)	0,84 (0,71; 0,84)	0,73 (0,72; 0,77)	0,73 (0,65; 0,77)
МСС-КДС в СА, см/с	67,0 (53,0; 79,9)	94,8 (29,3; 169,3)	78,1 (74,4; 90,4)	32,0 (30,0; 51,2)	65,5 (34,6; 87,4)
МСС-КДС в ПА, см/с	60,7 (55,5; 95,0)	76,2 (45,8; 145,9)	61,7 (52,5; 102,5)	59,0 (50,6; 70,7)	75,6 (55,9; 77,8)
МСС/КДС в СА	3,63 (3,15; 4,23)	3,15 (2,21; 4,82)	4,39 (4,27; 6,13)	3,33 (3,30; 3,41)	2,99 (2,44; 5,49)
МСС/КДС в ПА	4,39 (2,99; 6,65)	4,69 (3,39; 5,89)	6,37 (3,41; 6,52)	3,73 (3,66; 3,40)	3,68 (2,89; 4,34)

Примечание: статистически значимых различий нет.

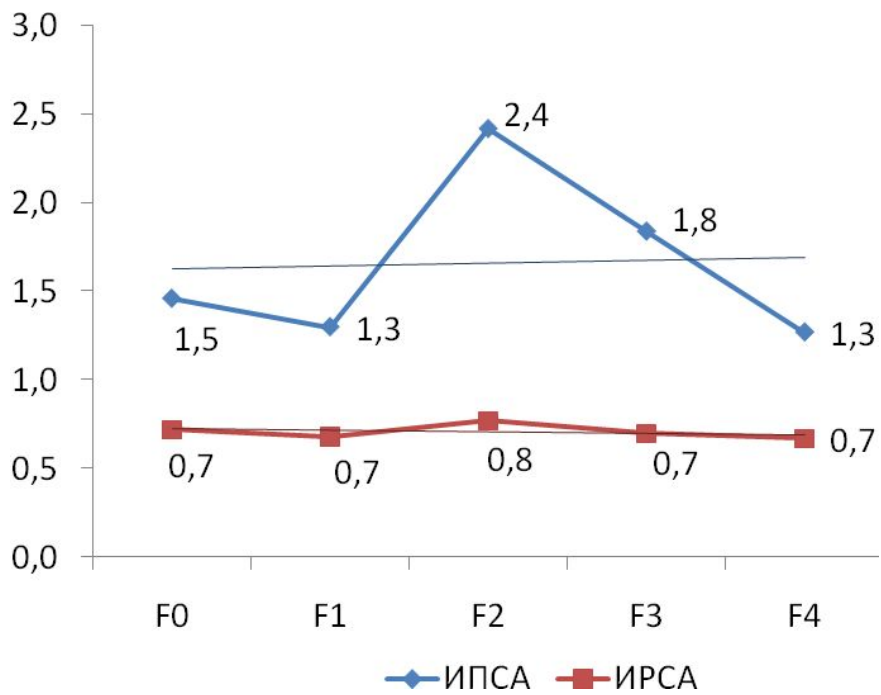


Рис. 53. Расчетные показатели гемодинамики (ИПСА и ИРСА) у пациентов с НАЖБП в зависимости от стадии фиброза

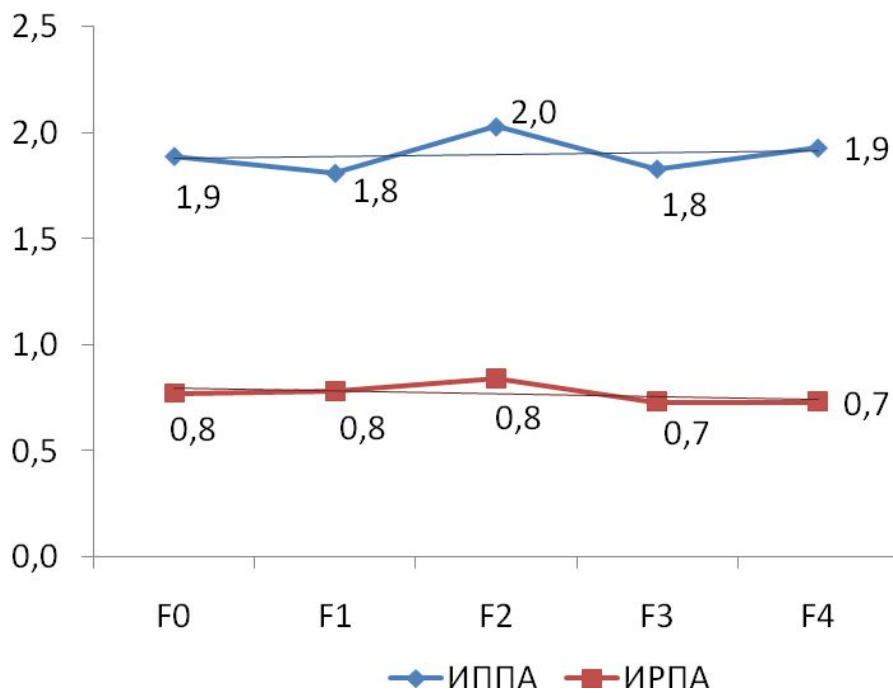


Рис. 54. Расчетные показатели гемодинамики (ИППА и ИРПА) у пациентов с НАЖБП в зависимости от стадии фиброза

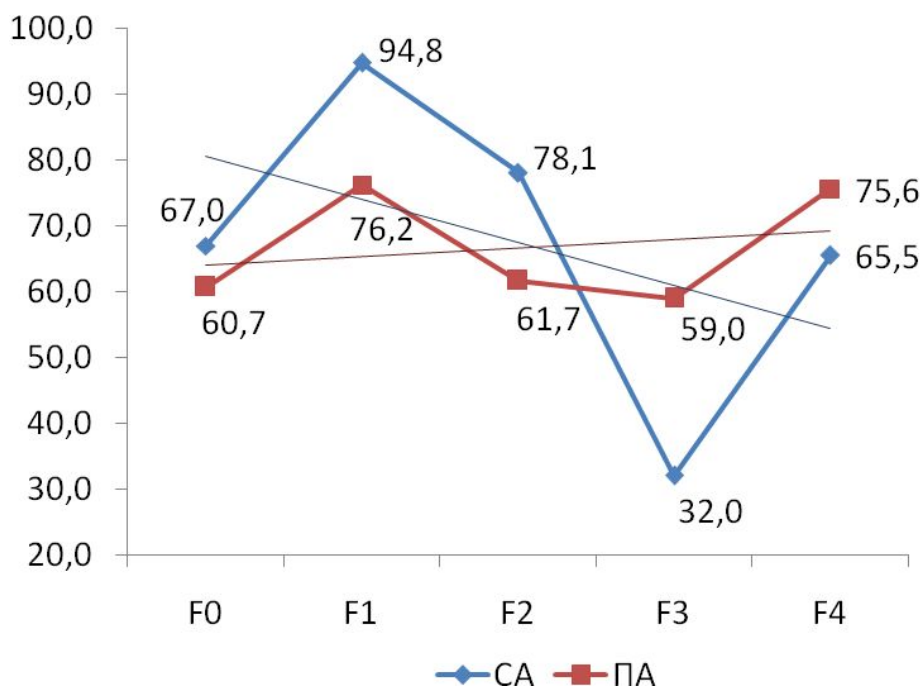


Рис. 55. Разность МСС и КДС в печеночной и селезеночной артериях у пациентов с НАЖБП в зависимости от стадии фиброза

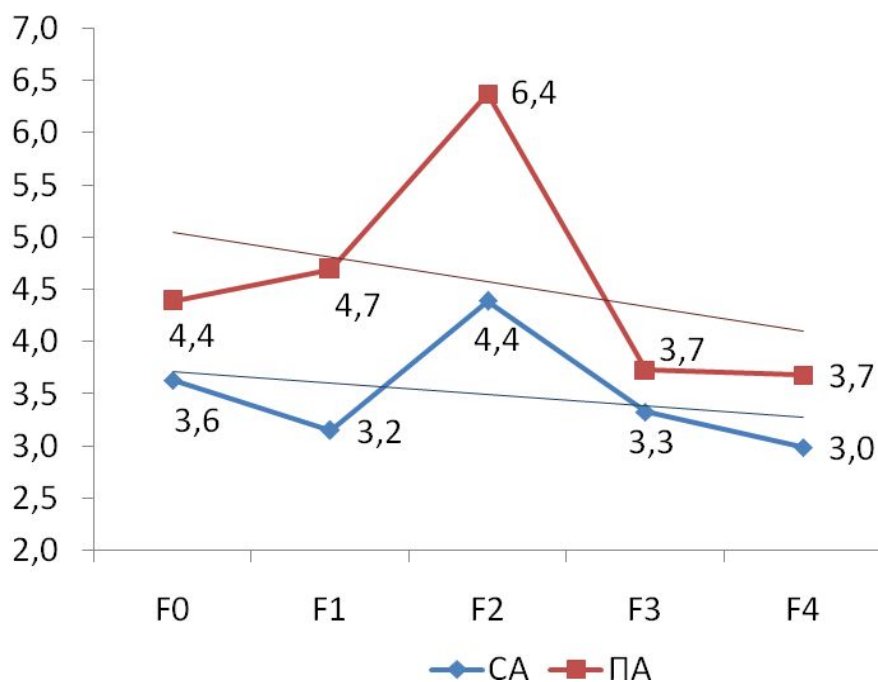


Рис. 56. Отношение МСС к КДС в печеночной и селезеночной артериях у пациентов с НАЖБП в зависимости от стадии фиброза

В группе НАЖБП была обнаружена статистически значимая положительная корреляция плотности печеночной ткани и трех биохимических показателей: АЛТ, альфа-2-макроглобулина и аполипопротеина А1. Во всех трех

случаях сила корреляционной связи была слабой. АСТ и гаптоглобин не проявили значимой зависимости от выраженности фибропроцесса в печени. Ни один из гемодинамических параметров изучаемых сосудов не продемонстрировал зависимости от эластичности печенной ткани. Масса тела имела положительную статистически достоверную взаимосвязь с плотностью печени.

3.4. Сравнительная характеристика фиброза печени при различных этиологических вариантах хронических гепатитов

Для того чтобы выявить отличительные особенности гепатофиброза для разных этиологических вариантов ХГ, мы провели сравнительный анализ групп по изучаемым параметрам.

Так при сопоставлении результатов УЗЭ было установлено, что для АБП в стадии выраженного фиброза (F4) определяемая плотность печени достигала значительно больших значений, чем в других группах, а минимальная выраженность гепатофиброза наблюдалась у лиц с НАЖБП (рис.57). В то же время, при сравнении средних величин эластичности печеночной ткани достоверных различий получено не было.

Характеризуя синдром цитолиза, нужно отметить, что наибольший уровень трансаминаз выявлен у пациентов с алкогольным генезом ХГ независимо от выраженности фибропроцесса (рис. 58 и 59). При сравнении групп ХВГ и НАЖБП определялись близкие средние значения АСТ на всех стадиях фиброза, за исключением стадии F4, когда концентрация данного фермента превалировала у пациентов с вирусным гепатитом (рис.58). Что касается средних величин АЛТ, было отмечено их более высокое значение у лиц с НАЖБП по сравнению с группой ХВГ, что согласуется с литературными данными [17] (рис.59). Обнаруженные особенности цитолитического синдрома нашли подтверждение с помощью статистических методов: при использовании критерия Краскела-Уоллиса выявлены достоверные различия уровней АЛТ и АСТ между группами, а также концентраций АЛТ между подгруппами с фиброзом F2 и F3

($p < 0,05$ во всех случаях).

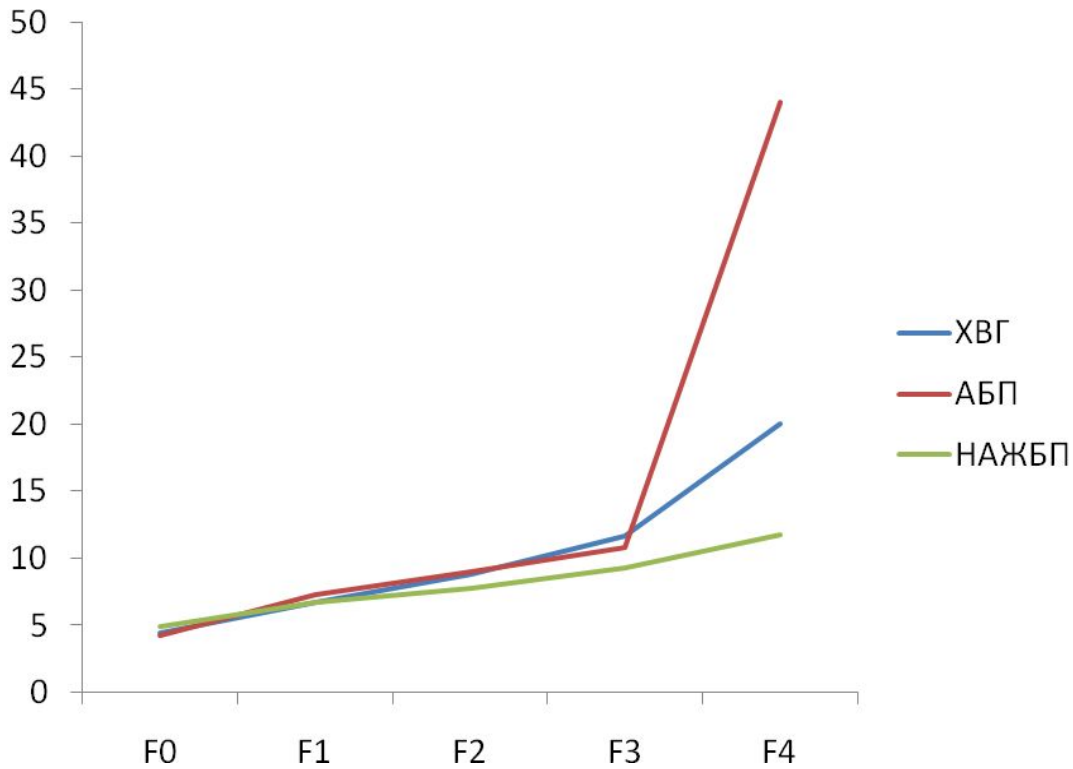


Рис.57. Сопоставление плотности печени по результатам УЗЭ (кПа) в изучаемых группах

Сывороточная концентрация альфа-2-макроглобулина была достоверно выше в группе ХВГ ($p=0,006$). Статистически значимые различия данного показателя были обнаружены также при фиброзе второй и более стадии (F2-F4) ($p < 0,05$), что наглядно демонстрирует график на рисунке 60. Значения аполипопротеина А1 и гаптоглобина достоверно не различались у обследованных категорий пациентов.

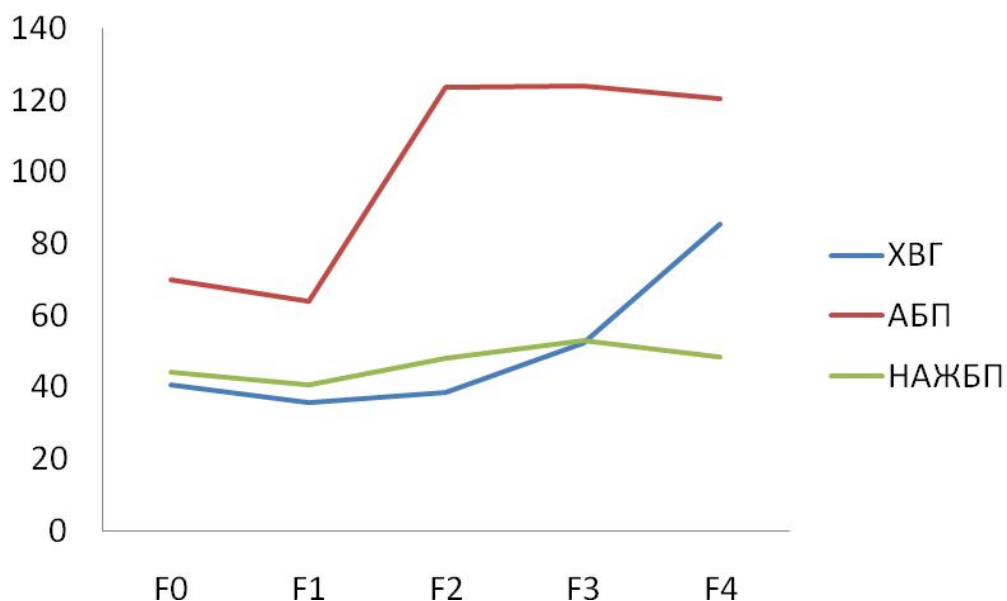


Рис. 58. Средние значения АСТ (Ед/л) в изучаемых группах в зависимости от стадии фиброза

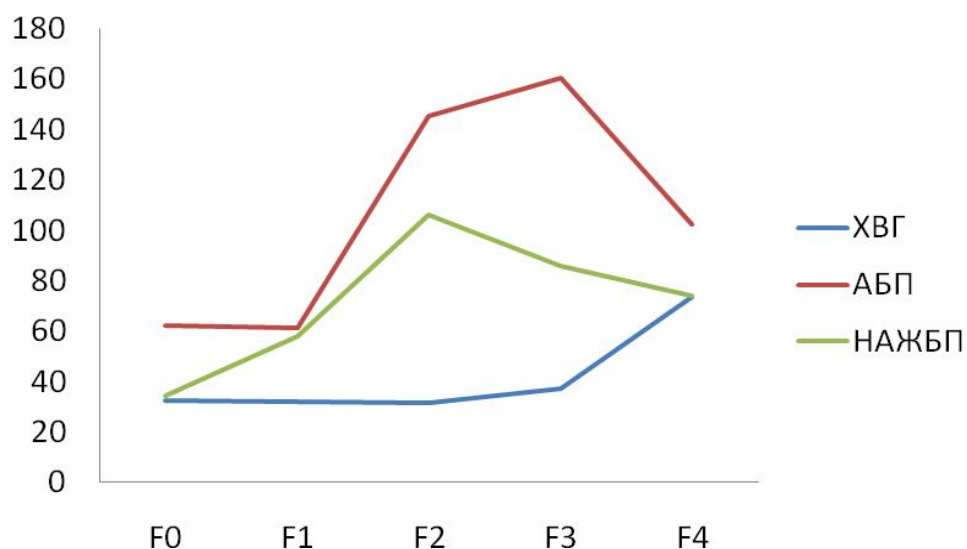


Рис. 59. Средние значения АЛТ (Ед/л) в изучаемых группах в зависимости от стадии фиброза

Гемодинамические показатели в сопоставлении с выраженностью фиброза, как правило, характеризовались разнонаправленной динамикой. В отношении селезеночной артерии стоит отметить увеличение скорости кровотока (МСС, ССК, КДС) у лиц с фиброзом F4 по сравнению с F3 во всех группах, причем наиболее ярко этот феномен проявился при алкогольной этиологии ХГ (рис. 61, 62 и 63).

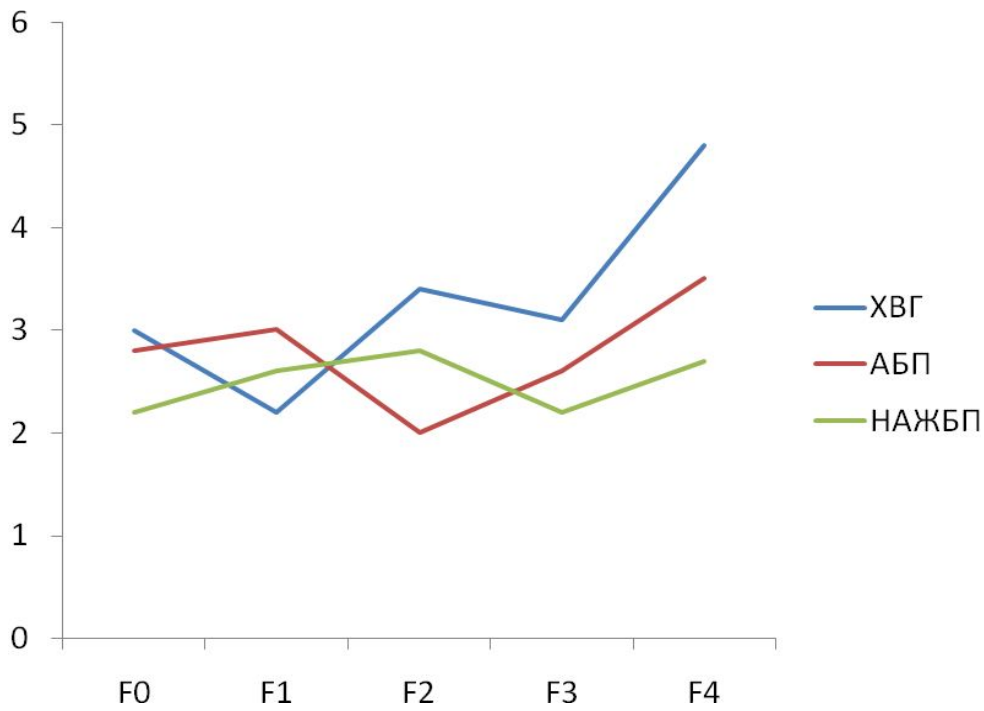


Рис. 60. Средние значения альфа-2-макроглобулина (мг/л) в изучаемых группах в зависимости от стадии фиброза

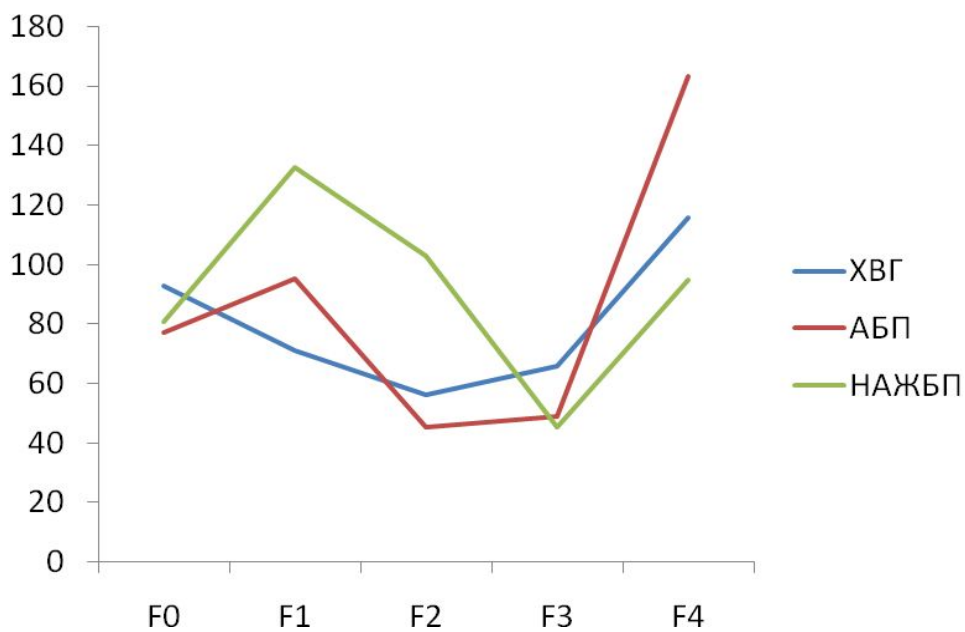


Рис. 61. Средние значения МСС в СА (см/с) в изучаемых группах в зависимости от стадии фиброза

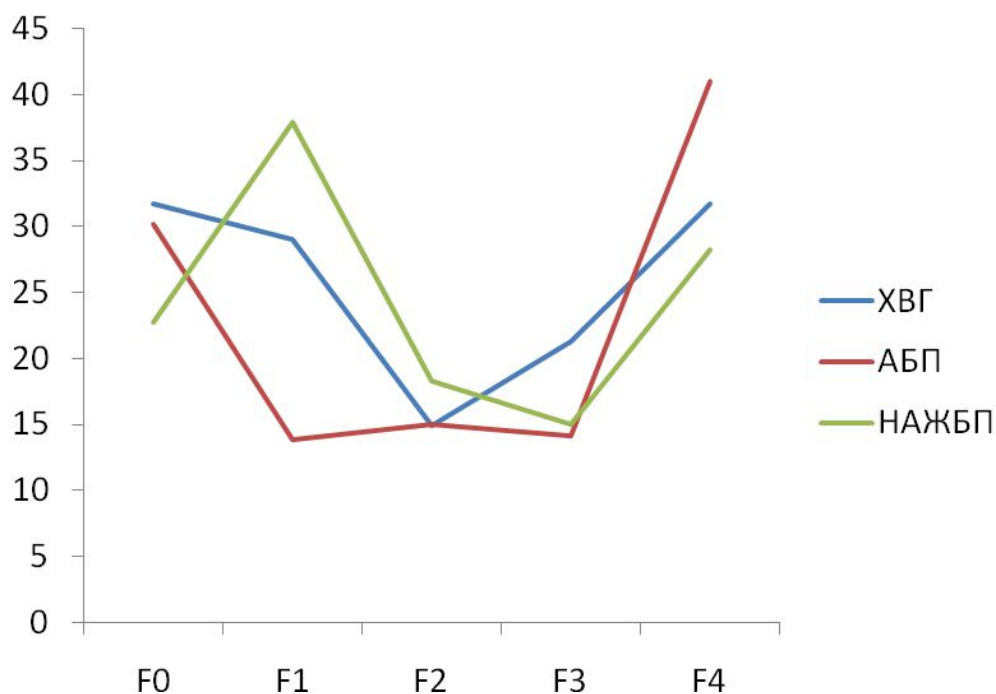


Рис. 62. Средние значения КДС в СА (см/с) в изучаемых группах в зависимости от стадии фиброза

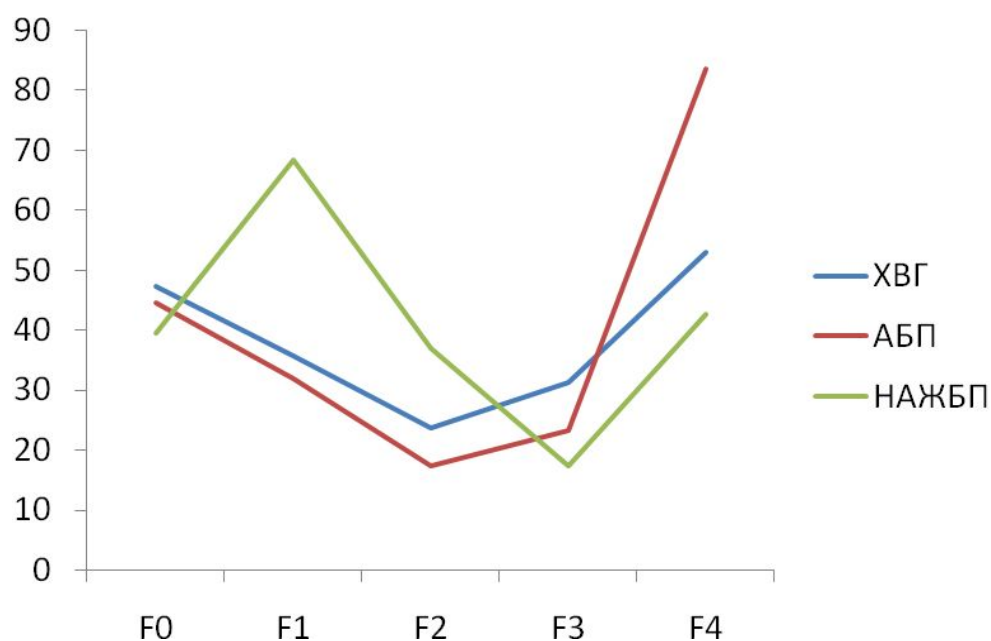


Рис. 63. Средние значения МСС в СА (см/с) в изучаемых группах в зависимости от стадии фиброза

Диаметр селезеночной вены в группе ХВГ значительно превышал аналогичный показатель у пациентов с АБП и НАЖБП при фиброзе F4 (рис.64). Статистически достоверных различий гемодинамических параметров между

изучаемыми группами выявлено не было.

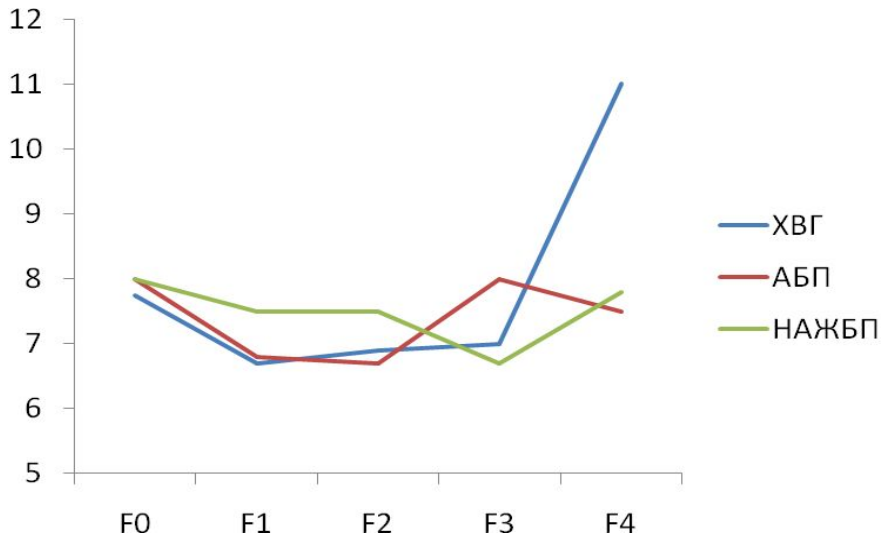


Рис. 64. Средние значения диаметра СВ (мм) в изучаемых группах в зависимости от стадии фиброза

Пациенты с НАЖБП имели достоверно бóльшую массу тела и ИМТ по сравнению с другими этиологическими вариантами ХГ, что объясняется критериями отбора больных (рис. 65 и 66).

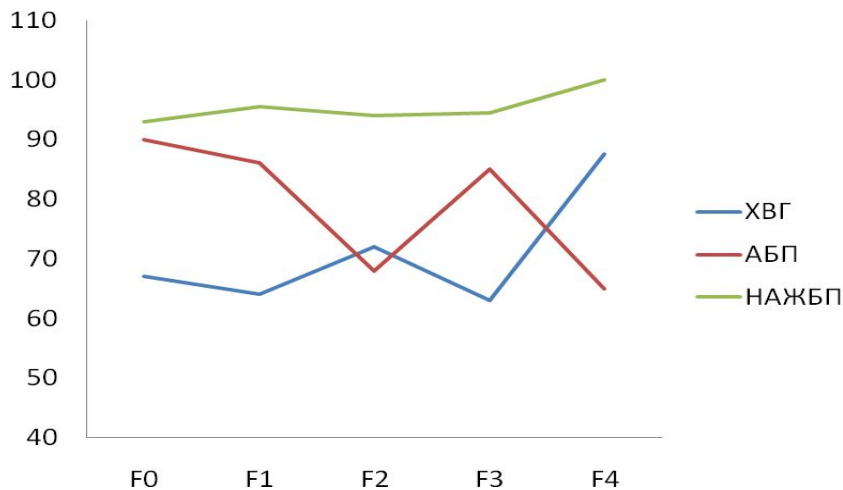


Рис. 65. Средние значения массы тела (кг) в изучаемых группах в зависимости от стадии фиброза

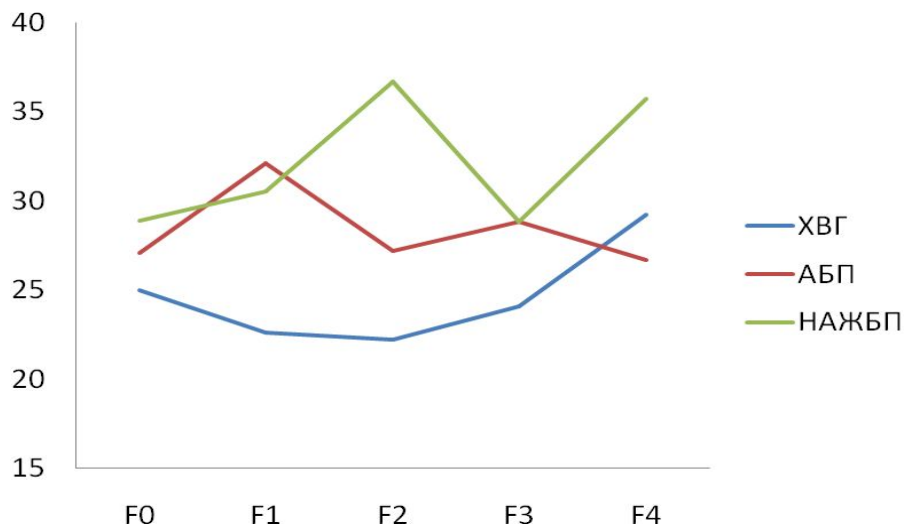


Рис. 66. Средние значения ИМТ (кг/м²) в изучаемых группах в зависимости от стадии фиброза

Резюме.

Полученные данные описывают особенности биохимических параметров и характеристик гемодинамики в сосудах брюшной полости в сопоставлении с эластичностью печеночной ткани у лиц с ХГ разной этиологии.

Так у пациентов с вирусной этиологией ХГ выявлено достоверное увеличение альфа-2-макроглобулина, АЛТ, АСТ, диаметра селезеночной вены и массы тела параллельно усилению выраженности фиброза. Необходимо также отметить тот факт, что сывороточная концентрация альфа-2-макроглобулина в подгруппах с фиброзом F2 и более у пациентов с ХВГ была больше нормы и значимо превышала аналогичный показатель у других категорий пациентов.

При ХГ алкогольного генеза положительная взаимосвязь с фибропроцессом отмечена для двух биохимических маркеров: альфа-2-макроглобулина и аполиipoproteина A1, а также для ультразвуковых характеристик кровотока в селезеночной артерии: МСС, КДС, ССК. Обращает на себя внимание то, что гемодинамические изменения в артериях брюшной полости у пациентов с АБП проявляются наиболее ярко по сравнению с другими этиологическими формами ХГ. Особенностью фибропроцесса в данной группе является также выраженный синдром цитолиза и высокие значения эластичности печеночной ткани при фиброзе четвертой стадии (F4).

У пациентов с НАЖБП взаимосвязь с плотностью печеночной ткани выявлена для альфа-2-макроглобулина, аполипопротеина А1, АЛТ и массы тела. Данные дуплексного сканирования оказались неинформативны в оценке фиброза печени у больных данной группы.

Выявленные в ходе исследования закономерности позволяют оценить диагностический потенциал изученных маркеров и характеризуют их взаимосвязь с фиброзом печени, а также описывают особенности фиброгенеза, типичные для каждого этиологического варианта ХГ.

ГЛАВА 4

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ

На первом этапе исследования изучены биохимические маркеры фиброза печени и ультразвуковые характеристики кровотока в сосудах брюшной полости у пациентов с ХГ различного генеза. Полученные данные были сопоставлены с эластичностью печеночной ткани, измеренной с помощью УЗЭ. Таким образом установлен характер взаимосвязи каждого из изучаемых показателей с выраженностью гепатофиброза.

Целью следующего этапа нашей работы было построение математических моделей, учитывающих совокупность факторов и позволяющих прогнозировать стадию фиброза печени. Для этого был использован метод множественной регрессии. В качестве зависимой переменной выступала плотность печеночной ткани по данным УЗЭ, а в качестве предикторов (независимых переменных) – биохимические, ультразвуковые и антропометрические параметры, имеющие статистически значимую взаимосвязь с выраженностью фиброза. Так были построены уравнения регрессии, основанные на всех возможных комбинациях предикторов. Решение уравнения позволяло получить прогнозируемое значение плотности печени, называемое в дальнейшем «индекс фиброза» (ИФ). Для статистически значимых уравнений оценивалась способность дифференцировать

подгруппы с различными стадиями фиброза.

4.1. Математические модели фиброза печени у лиц с хроническим вирусным гепатитом

В рамках данного исследования у пациентов с ХВГ установлена корреляционная связь плотности печеночной ткани с пятью параметрами: АЛТ, АСТ, альфа-2-макроглобулин, диаметр СВ (ДСВ) и масса тела (МТ). Значит, для вычисления уравнений множественной регрессии может быть использовано от двух до пяти предикторов в различных сочетаниях.

Чтобы определить количество возможных комбинаций предикторов были применены методы комбинаторики [47]. Число сочетаний n элементов по k обозначается C_n^k и вычисляется по формуле:

$$C_n^k = \frac{n!}{k!(n-k)!} \quad C_n^k = \frac{n!}{k!(n-k)!} \quad C_n^k = \frac{n!}{k!(n-k)!}$$

Поскольку в рамках данной исследовательской задачи количество сочетаемых элементов (k) может быть от 2 до 5, число сочетаний (C_n^k) рассчитывается для каждого значения k . Число различных уравнений регрессии находим как сумму C_n^k для каждого k :

$$C = \sum_{k=2}^5 \frac{n!}{k!(n-k)!} = \frac{5!}{2!(5-2)!} + \frac{5!}{3!(5-3)!} + \frac{5!}{4!(5-4)!} + \frac{5!}{5!(5-5)!} = 26,$$

где C – число возможных комбинаций предикторов, k – количество элементов, участвующих в сочетании (принимает целые значения от 2 до 5), $n=5$ – количество предикторов.

Таким образом, существует двадцать шесть вариантов сочетания пяти предикторов. Из этой совокупности статистически значимыми были только четыре уравнения множественной регрессии (табл. 34).

Корреляция данных индексов с эластичностью печеночной ткани имела большую силу, чем любой из отдельных предикторов. В таблице 35 приведены множественные коэффициенты корреляции для каждого ИФ.

Таблица 34

Статистически значимые уравнения регрессии для расчета ИФ при ХВГ

Уравнение регрессии	Критерий Фишера и его значимость
$ИФ1 = -11,8 + 0,10 * АСТ + 0,24 * МТ$	F=5,21 (p=0,020)
$ИФ2 = -9,95 + 0,11 * АЛТ + 0,22 * МТ$	F=4,50 (p=0,030)
$ИФ3 = -15,25 + 0,30 * АСТ - 0,24 * АЛТ + 0,28 * МТ$	F=3,63 (p=0,042)
$ИФ4 = -6,31 + 0,20 * АСТ - 1,02 * ДСВ + 0,24 * МТ$	F=3,70 (p=0,043)

Таблица 35

Корреляция индекса фиброза с плотностью печени в группе ХВГ

Индекс фиброза	Множественный коэффициент корреляции
ИФ1	0,65
ИФ2	0,63
ИФ3	0,68
ИФ4	0,69

Значения индексов фиброза были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Во всех четырех случаях распределение не было нормальным, поэтому для дальнейшего анализа использовались непараметрические методы. Подгруппы с различными стадиями фиброза сравнивались с помощью критерия Манна-Уитни.

Чтобы выяснить способность данных индексов подтверждать или исключать наличие фиброза, группа ХВГ была разделена на 2 подгруппы. В первую подгруппу вошли 8 человек с нормальной плотностью печени (F0), во вторую – 12 человек с фиброзом от первой до четвертой стадии (F1-F4). Статистический анализ не выявил достоверных различий значения ИФ между подгруппами во всех

четырёх случаях.

Для оценки способности индексов дифференцировать минимальный и умеренный фиброз сравнению подвергнуты две подгруппы: пациенты с фиброзом F0-F1 и пациенты со второй и более стадией (F2-F4). Статистически значимые различия обнаружены только для ИФ4 (табл. 36). Диаграмма, иллюстрирующая медиану и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля) для ИФ4 в подгруппах, представлена на рисунке 67.

Таблица 36

Результаты сравнения подгрупп F0-F1 и F2-F4 с помощью критерия Манна-Уитни
(Me (25; 75))

Индекс	Подгруппа F0-F1	Подгруппа F2-F4	p
ИФ1	7,3 (4,8; 9,2)	6,9 (4,6; 14,7)	0,922
ИФ2	6,7 (5,5; 9,7)	7,0 (4,1; 14,1)	0,763
ИФ3	7,3 (4,4; 8,2)	6,4 (5,7; 13,6)	0,840
ИФ4	5,8 (5,1; 7,0)	7,9 (6,5; 13,1)	0,048

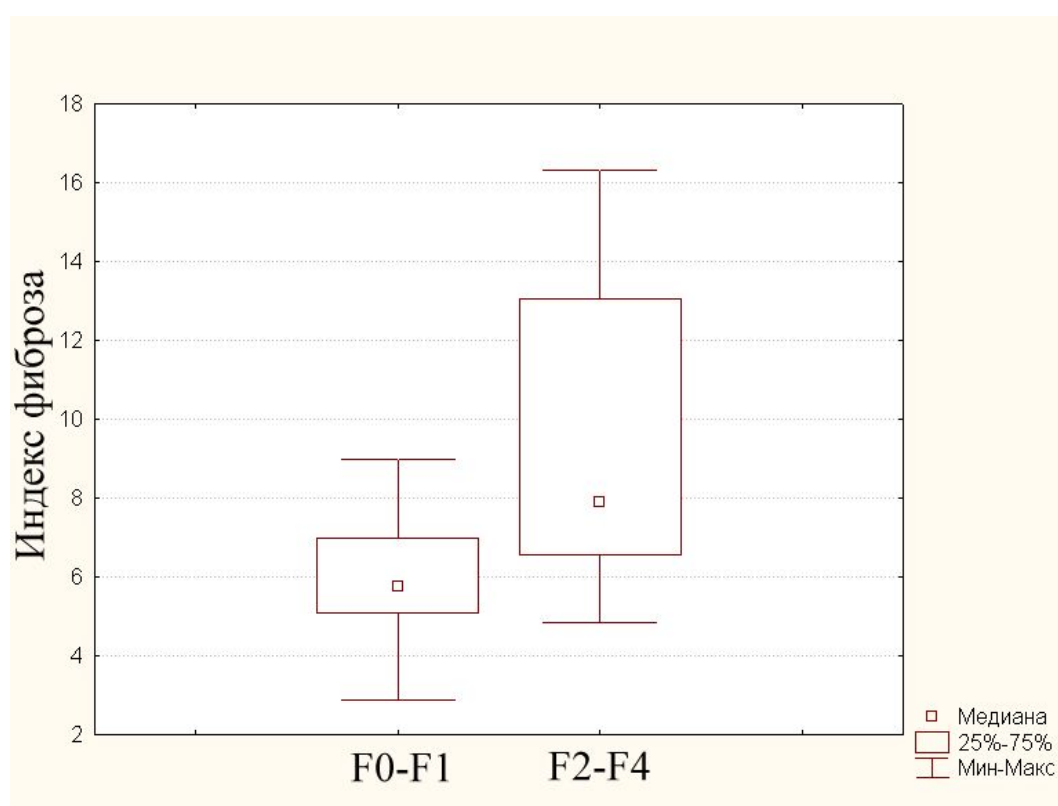


Рис. 67. Диаграмма размаха для ИФ4, сравнение подгрупп с фиброзом F0-F1 и

F2-F4 при ХВГ

С помощью критерия Манна-Уитни проведено сравнение подгрупп пациентов с фиброзом F0-F2 и фиброзом F3-F4. Только ИФ4 позволяет дифференцировать подгруппы с достаточной статистической значимостью (табл. 37). Диаграмма размаха представлена на рисунке 68.

Таблица 37

Результаты сравнения подгрупп F0-F2 и F3-F4 с помощью критерия Манна-Уитни при ХВГ (Me (25; 75))

Индекс	Подгруппа F0-F2	Подгруппа F3-F4	p
ИФ1	7,0 (4,9; 8,7)	10,3 (5,7; 15,7)	0,365
ИФ2	6,9 (3,6; 8,3)	10,3 (5,7; 15,0)	0,308
ИФ3	7,6 (5,3; 8,2)	3,7 (5,7; 15,6)	0,428
ИФ4	6,3 (2,9; 9,1)	9,8 (7,2; 16,3)	0,026

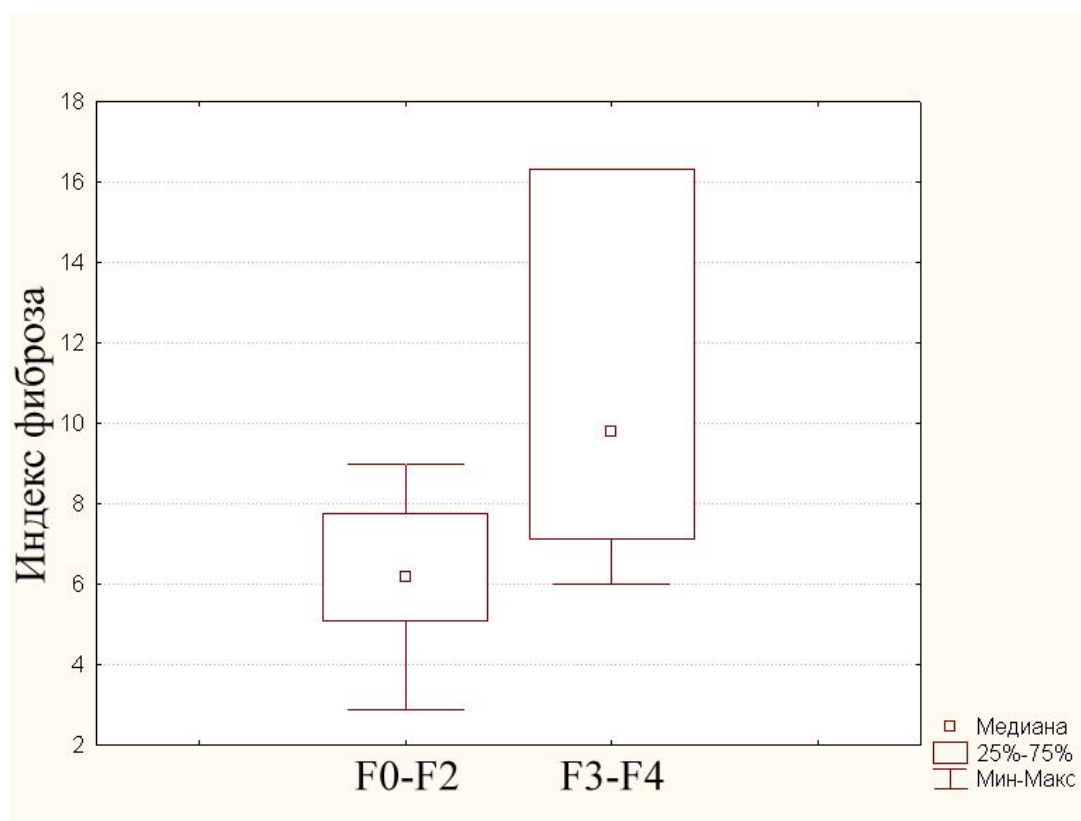


Рис. 68. Диаграмма размаха для ИФ4, сравнение подгрупп с фиброзом F0-F2 и

F3-F4 при ХВГ

Чувствительность и специфичность ИФ4 оказалась небольшой и составила 57% и 33% для выявления стадии фиброза $\geq F2$ и 29% и 66% для фиброза $\geq F3$, соответственно. В то же время положительное прогностическое значение данного индекса для фибропроцесса $\geq F3$ равно 83%, что позволяет с высокой вероятностью подтвердить выраженный фиброз при значении индекса более 9,5. Подробно диагностические характеристики индекса представлены в таблице 38.

Таблица 38

Диагностические характеристики ИФ4 при ХВГ

Характеристика	Выявление фиброза $\geq F2$	Выявление фиброза $\geq F3$
Отношение шансов (OR)	0,286	0,833
Отношение рисков (RR)	0,762	0,972
Чувствительность	53%	29%
Специфичность	20%	67%
Положительное прогностическое значение	67%	83%
Отрицательное прогностическое значение	13%	14%

Клинический пример 1.

Больная Г., 30 лет. Активных жалоб на момент осмотра не предъявляет. В течение 1 года наблюдается у инфекциониста по поводу ХГС, выявленного при диспансеризации. Противовирусная терапия ХГ ранее не проводилась. Сопутствующие заболевания отрицает. Оперативные вмешательства: аппендэктомия в возрасте 15 лет. Постоянно лекарственные препараты не принимает. Аллергоanamнез не отягощен.

В объективном статусе без особенностей. Кожа и склеры физиологической окраски. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений

76 в минуту. Тоны сердца звучные, ритмичные. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Хрипы в легких не выслушиваются. Живот обычной формы, мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под реберной дуги (ординаты Курлова 9, 7, 6 см). Селезенка не увеличена. Стул оформленный, ежедневный, обычного цвета. Диурез без отклонений. Масса тела 57 кг.

При обследовании в общем анализе крови и мочи изменений не выявлено. Среди биохимических тестов отмечается повышение уровня АЛТ до 35,0 Ед/л, при этом значение АСТ оставалось в норме (14,7 Ед/л). Концентрации альфа-2-макроглобулина, аполипопротеина А1 и гаптоглобина составили соответственно 2,8 г/л, 2,0 г/л и 0,4 г/л. По результатам дуплексного сканирования установлено, что диаметр селезеночной вены равнялся 7 мм, воротной вены – 11,5 мм. Биопсия печени у данного пациента не проводилась. Диагноз: Хронический гепатит С, неактивная фаза.

Был рассчитан индекс фиброза с помощью формулы для категории больных с вирусным генезом ХГ. Значение индекса составило 3,02, что соответствует стадии фиброза F0 и согласуется с величиной плотности печени по данным УЗЭ: 3,7 кПа (F0).

Клинический пример 2.

Пациентка Б., 59 лет, предъявляет жалобы на тяжесть в животе, отрыжку, общую слабость, зуд кожи. Обратилась к врачу с данными симптомами полгода назад. В ходе обследования впервые была выявлена HCV-инфекция. Сопутствующие заболевания отрицает.

В объективном статусе обращает на себя внимание субиктеричность склер, увеличение размеров печени (ординаты по Курлову: 13, 11, 8 см). Кожные покровы физиологической окраски. АД 110/70 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений 76 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Частота дыхания 16 в минуту. Дыхание с жестким оттенком, проводится во все отделы. Хрипы не выслушиваются. Живот обычной формы, мягкий, безболезненный во всех отделах. Селезенка не увеличена. Нарушений стула и диуреза не отмечено. Масса тела пациента равнялась 73 кг, ИМТ – 23 кг/м².

В общем анализе крови и мочи значимых изменений отмечено не было. В биохимическом анализе определялся синдром цитолиза: АЛТ 93,5 Ед/л, АСТ 86,3 Ед/л, общий билирубин – 35,4 мкмоль/л, прямой – 6,1 мкмоль/л. По данным ультразвукового исследования описано повышение эхогенности печени и поджелудочной железы, утолщение и уплотнение стенки желчного пузыря. Значения альфа-2-макроглобулина, аполипопротеина А1 и гаптоглобина составляли 3,7 г/л, 2,2 г/л и 0,1 г/л, соответственно. Диаметр селезеночной вены был равен 12 мм, воротной – 15 мм. Был рассчитан индекс фиброза, его значение оказалось равно 15,37, что соответствовало четвертой стадии фибропроцесса (F4). Плотность печени по результатам ультразвуковой эластографии составила 19,4 кПа (стадия F4). Пациентке также была выполнена биопсия печени. В заключении патоморфолога описаны признаки цирроза печени. Индекс фиброза по шкале Metavir составил 4 балла. Диагноз: Цирроз печени в исходе хронического гепатита С, умеренной активности, класс А по Child Pugh.

4.2. Математические модели фиброза у лиц с алкогольной болезнью печени

В ходе настоящего исследования выявлено, что у пациентов с АБП с эластичностью печеночной ткани достоверно коррелируют пять показателей: альфа-2-макроглобулин, аполипопротеин А1 и параметры кровотока в селезеночной артерии: МСС, КДС и ССК. Расчеты, приведенные в разделе 4.1, показывают, что существует двадцать шесть различных комбинаций из пяти предикторов. Из двадцати шести уравнений регрессии статистической значимостью обладали двенадцать (табл. 39). Большинство индексов фиброза в группе АБП показывают сильную множественную корреляцию с эластичностью печеночной ткани (табл. 40).

Таблица 39

Статистически значимые уравнения регрессии для расчета ИФ при АБП

Уравнение регрессии	Критерий Фишера и его
---------------------	-----------------------

	значимость
ИФ1=-32,5+13,05*А2МГ+3,63*АпоА1	F=5,54 (p=0,022)
ИФ2=-33,2+12,88*А2МГ+0,11*МСС	F=4,12 (p=0,049)
ИФ3=-10,7+3,93*АпоА1+0,15*МСС	F=5,56 (p=0,020)
ИФ4=-6,16+3,59*АпоА1+0,22*ССК	F=4,11 (p=0,044)
ИФ5=-41,8+12,69*А2МГ+4,14*АпоА1+0,09*МСС	F=5,63 (p=0,019)
ИФ6=-43,6+16,00*А2МГ+4,39*АпоА1-0,004*КДС	F=4,12 (p=0,043)
ИФ7=-41,7+13,95*А2МГ+3,94*АпоА1+0,12*ССК	F=4,78 (p=0,029)
ИФ8=-2,02+4,62*АпоА1-0,89*КДС+0,59*ССК	F=3,78 (p=0,044)
ИФ9=-42,4+13,58*А2МГ+4,84*АпоА1+0,14*МСС-0,29*КДС	F=4,39 (p=0,036)
ИФ10=-42,4+12,76*А2МГ+4,36*АпоА1+0,13*МСС-0,08*ССК	F=3,84 (p=0,049)
ИФ11=-39,9+14,94*А2МГ+5,12*АпоА1-1,01*КДС+0,53*ССК	F=5,85 (p=0,017)
ИФ12=-39,0+15,86*А2МГ+5,16*АпоА1-0,08*МСС-1,25*КДС+0,74*ССК	F=4,24 (p=0,023)

Таблица 40

Корреляция индекса фиброза с плотностью печени в группе АБП

Индекс фиброза	Множественный
-----------------------	----------------------

	коэффициент корреляции
ИФ1	0,71
ИФ2	0,67
ИФ3	0,69
ИФ4	0,64
ИФ5	0,81
ИФ6	0,76
ИФ7	0,78
ИФ8	0,71
ИФ9	0,83
ИФ10	0,81
ИФ11	0,86
ИФ12	0,87

С помощью критерия Колмогорова-Смирнова установлено, что значения индексов не подчиняются нормальному распределению, поэтому для сравнения подгрупп применялся критерий Манна-Уитни. Оказалось, что отсутствовали значимые различия между подгруппами с фиброзом F0 и F1-F4, а также между подгруппами со стадией фиброза F0-1 и F2-4.

Достоверные различия были выявлены для индекса ИФ12 при сравнении подгрупп со стадией фиброза F0-F2 и F3-F4, статистическая значимость $p=0,042$ (рис. 69).

Чувствительность и специфичность ИФ12 были недостаточно высоки и составили 43% и 50%, соответственно. В то же время, положительное прогностическое значение равнялось 75% для фибропроцесса $\geq F3$ (табл. 41), что позволяет диагностировать выраженный фиброз при значении индекса 11,1 и более.

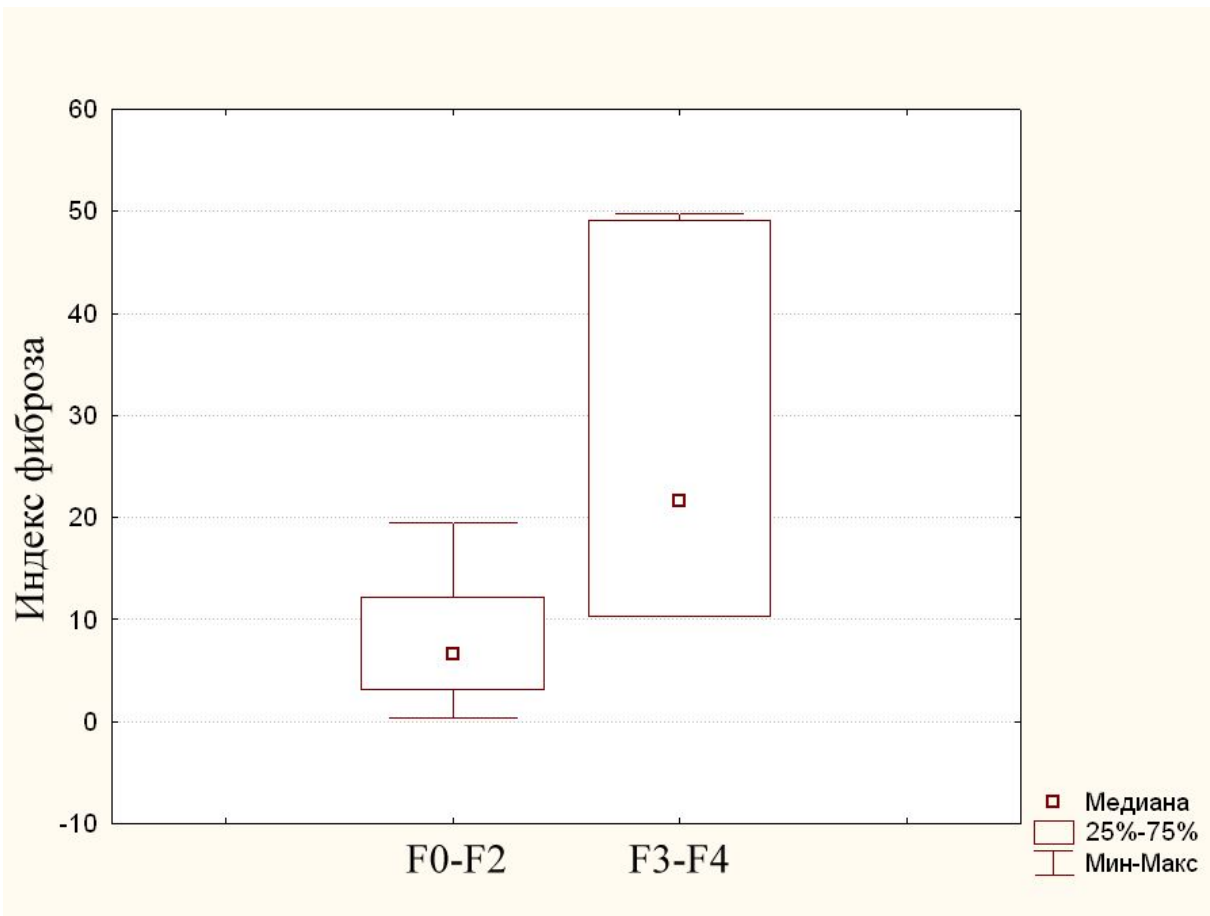


Рис. 69. Диаграмма размаха для ИФ12, сравнение подгрупп с фиброзом F0-F2 и F3-F4 при АБП

Таблица 41

Диагностические характеристики ИФ12 при АБП

Характеристика	Выявление фиброза $\geq F3$
Отношение шансов (OR)	0,750
Отношение рисков (RR)	0,938
Чувствительность	43%
Специфичность	50%
Положительное прогностическое значение	75%
Отрицательное прогностическое значение	20%

Клинический пример 3.

Пациент К., 36 лет, предъявляет жалобы на пожелтение и зуд кожи, тошноту, эпизоды рвоты. Подобные симптомы беспокоят приблизительно 8 месяцев, причем отмечается их четкая взаимосвязь со злоупотреблением спиртными напитками. Тестирование по опроснику CAGE подтверждает злоупотребление алкоголем: 3 положительных ответа. При расспросе установлено, что пациент регулярно принимает крепкие алкогольные напитки, в том числе запоями (последний случай запоя 4 месяца назад). Средняя суточная доза этанола составила примерно 45 мл. Хронические заболевания и оперативные вмешательства отрицает.

При объективном исследовании выявляется инъецированность сосудов склер. Кожные покровы и слизистые на момент осмотра физиологической окраски. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Частота сердцебиений 68 в минуту. Тоны сердца звучные, ритмичные. Частота дыхания 18 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, чувствительный в эпигастральной области. Симптом Менделя отрицательный. Ординаты Курлова: 11, 9, 8 см. Селезенка не увеличена. Стул и диурез без особенностей. Масса тела 84 кг, ИМТ – 22 кг/м².

Общий анализ крови и мочи без патологических изменений. Уровень АЛТ составил 43,7 Ед/л, АСТ – 52,3 Ед/л. Общий билирубин в сыворотке был равен 17,3 мкмоль/л. По данным ультразвукового исследования выявлено усиление эхогенности печени и поджелудочной железы. Концентрации альфа-2-макроглобулина, аполипопротеина А1 и гаптоглобина составили 3,0 г/л, 1,7 г/л и 0,6 г/л, соответственно. МСС, КДС и ССК в селезеночной артерии по результатам дуплексного сканирования оказались равны 47,7, 12,3 и 20,5 см/с. Был рассчитан индекс фиброза, его значение составило 15,9, что свидетельствует о третьей стадии фибропроцесса (F3). Оценена плотность печени с помощью УЗЭ: 17,3 кПа (стадия F3). Кроме того, была выполнена биопсия печени. В гистологическом заключении описаны признаки хронического гепатита алкогольной этиологии, диагностирована третья стадия фиброза (F3) по шкале Metavir. Таким образом, в данном клиническом примере стадия фиброза,

установленная с помощью индекса фиброза, УЗЭ и биопсии, также совпала. Диагноз: Хронический алкогольный гепатит, умеренной активности, фиброз F3.

4.3. Математические модели фиброза у больных с неалкогольной жировой болезнью печени

В группе пациентов с НАЖБП статистически достоверная корреляция с плотностью печени выявлена для трех биохимических показателей: альфа-2-макроглобулина, аполиipoproteина A1 и АЛТ, а также для массы тела. Ни один из ультразвуковых параметров гемодинамики не продемонстрировал взаимосвязи с эластичностью печеночной ткани. Для определения количества различных комбинаций предикторов была использована формула для расчета числа сочетаний:

$$C = \sum_{k=2}^4 \frac{n!}{k!(n-k)!} = \frac{4!}{2!(4-2)!} + \frac{4!}{3!(4-3)!} + \frac{4!}{4!(4-4)!} = 11,$$

где C – число возможных комбинаций предикторов, k – количество элементов, участвующих в сочетании (принимает значения 2 или 4), $n=4$ – количество предикторов.

Таким образом, используя четыре предиктора, можно рассчитать одиннадцать разных уравнения регрессии (табл. 42).

Как оказалось, только уравнение для ИФ1 обладало достаточной статистической значимостью. Коэффициент множественной корреляции данного индекса и плотности печени был равен 0,51. Распределение значения индекса было ненормальным, что подтверждалось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Поэтому, для сравнения подгрупп использовался критерий Манна-Уитни. Так было проведено сравнение следующих подгрупп: F0 и F1-F4; F0-F1 и F2-F4; F0-F2 и F3-F4; F0-F3 и F4. Однако статистически значимых различий не получено.

Уравнения регрессии для расчета ИФ при НАЖБП

Уравнение регрессии	Критерий Фишера и его значимость
$ИФ1 = -7,62 + 5,97 * A2MG + 2,08 * AпоA1$	F=4,23 (p=0,027)
$ИФ2 = -6,40 + 7,32 * A2MG - 0,02 * АЛТ$	F=2,62 (p=0,093)
$ИФ3 = -11,35 + 2,30 * A2MG + 0,16 * МТ$	F=3,10 (p=0,085)
$ИФ4 = 4,80 + 2,43 * AпоA1 + 0,01 * АЛТ$	F=2,23 (p=0,126)
$ИФ5 = -16,74 + 1,64 * AпоA1 + 0,30 * МТ$	F=2,95 (p=0,088)
$ИФ6 = -9,95 + 0,10 * АЛТ + 0,22 * МТ$	F=2,18 (p=0,385)
$ИФ7 = -6,81 + 6,08 * A2MG + 2,09 * AпоA1 - 0,02 * АЛТ$	F=2,76 (p=0,065)
$ИФ8 = -15,1 + 6,28 * A2MG + 2,26 * AпоA1 + 0,07 * МТ$	F=3,26 (p=0,087)
$ИФ9 = -8,28 + 7,77 * A2MG - 0,02 * АЛТ + 0,01 * МТ$	F=2,74 (p=0,103)
$ИФ10 = 2,85 + 2,56 * AпоA1 + 0,01 * АЛТ + 0,01 * МТ$	F=2,43 (p=0,215)
$ИФ11 = -14,2 + 6,42 * A2MG + 2,25 * AпоA1 - 0,02 * АЛТ + 0,07 * МТ$	F=2,84 (p=0,079)

Резюме.

Таким образом, в группе ХВГ было рассчитано двадцать шесть уравнений множественной регрессии, позволяющих прогнозировать стадию фиброза по пяти

исходным параметрам: АЛТ, АСТ, альфа-2-макроглобулин, диаметр СВ и масса тела. Четыре из них обладали достаточной статистической значимостью и демонстрировали корреляционную связь с плотностью печени. При сравнении подгрупп с различными стадиями фиброза было установлено, что индекс, рассчитываемый по АСТ, диаметру СВ и массе тела позволяет дифференцировать начальный (F0-F1) и умеренный (F2-F4), а также умеренный (F0-F2) и выраженный (F3-F4) фиброз печени. Положительное прогностическое значение данного индекса при выявлении фиброза F3-F4 составляет 83%. Формула для его расчета имеет вид:

$$\text{ИФ} = -6,31 + 0,20 * \text{АСТ} - 1,02 * \text{ДСВ} + 0,24 * \text{МТ}.$$

В группе АБП из двадцати шести уравнений регрессии статистически значимыми были двенадцать. При вычислении множественной регрессии использованы пять предикторов: альфа-2-макроглобулин, аполиipoprotein A1, а также МСС, КДС и ССК в селезеночной артерии. Только один индекс - включающий в себя все пять показателей, позволяет дифференцировать умеренный (F0-F2) и выраженный (F3-F4) фиброз печени. Для вычисления индекса используется формула:

$$\text{ИФ} = -39,0 + 15,86 * \text{А2МГ} + 5,16 * \text{АпоА1} - 0,08 * \text{МСС} - 1,25 * \text{КДС} + 0,74 * \text{ССК}.$$

Положительное прогностическое значение этого индекса равняется 75% для диагностики фиброза третьей и более стадии.

В группе НАЖБП с плотностью печени коррелируют три показателя: альфа-2-макроглобулин, аполиipoprotein A1 и АЛТ. Их комбинация позволяет рассчитать четыре уравнения регрессии, среди которых статистически достоверно одно. Однако в группе НАЖБП не удастся дифференцировать стадии фиброза с помощью комбинированных индексов.

Диагностические характеристики полученных формул могут быть улучшены за счет корректировки коэффициентов в уравнении регрессии при обследовании групп большей численности, а также за счет добавления новых предикторов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Хронические гепатиты (ХГ) являются широко распространенной группой заболеваний. Более 90% случаев данной патологии составляют вирусные и алкогольные поражения печени, а также неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [134, 158].

Заболеваемость вирусными гепатитами в России и мире продолжает увеличиваться. Так, распространенность хронического гепатита В и С среди населения Земли оценивается в 400 млн. и 170 млн. человек, соответственно [9, 94]. На фоне все возрастающего объема потребления алкоголя гражданами России растет и число алкоголь-ассоциированных поражений печени [45]. Во многих зарубежных государствах проблема алкоголизации населения также весьма актуальна [73, 74]. НАЖБП, без сомнения, можно отнести к числу широко распространенных заболеваний. Данная патология встречается примерно у одной трети (29-34%) жителей экономически развитых стран [204] и у 27% россиян [30].

Следует отметить социальную значимость ХГ. Характерное для них длительное малосимптомное течение зачастую ведет к позднему обращению за медицинской помощью, когда возможности остановить прогрессирование и улучшить прогноз заболевания уже упущены. Выраженный и тяжелый фиброз печени сопровождается постепенным снижением функциональной активности органа и ведет к развитию осложнений, в том числе печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы [46, 52]. Важно также то, что различные варианты гепатитов встречаются значительно чаще среди лиц работоспособного возраста [9]. Указанные особенности при отсутствии своевременного и эффективного лечения ведут к снижению качества жизни, ранней утрате трудоспособности и преждевременной смертности у данной категории больных.

Учитывая большую частоту встречаемости и социальные эффекты ХГ, их ранняя диагностика становится актуальной задачей практического здравоохранения. Важным этапом обследования, позволяющим определить

стадию заболевания и его прогноз, а также выбрать рациональную терапевтическую стратегию, является оценка выраженности фиброза печени. На сегодняшний день разработано множество лабораторных и инструментальных неинвазивных методик определения стадии фиброза. Однако большинство биохимических маркеров не обладают достаточной информативностью, особенно на ранних стадиях фибропроцесса. Исключение составляет комбинированный биохимический метод Фибротест (Fibrotest, BioPredictive, Франция), признанный рациональной альтернативной биопсии печени. Инструментальные технологии эластографии позволяют оценивать выраженность гепатофиброза с высокой точностью, но, в то же время, эти исследования дорогостоящи и недоступны широкому кругу пациентов. Предложено также несколько методов диагностики фиброза, основанных на измерении параметров гемодинамики в сосудах брюшной полости с помощью дуплексного сканирования, но эта группа методов изучена недостаточно подробно. Таким образом, до сих пор не найден безопасный, точный и общедоступный способ диагностики фиброза печени.

Эти обстоятельства обусловили актуальность и целесообразность настоящей работы.

Цель: Изучить особенности процесса фиброза печени у лиц с различным генезом хронических гепатитов, включая методы лабораторной и инструментальной оценки, и обозначить их клиническую и диагностическую значимость.

В исследование были включены 76 человек. По этиологическому принципу все пациенты были разделены на три группы: хронический вирусный гепатит, алкогольная болезнь печени (вариант хронического гепатита), неалкогольный стеатогепатит.

В первую группу вошли 20 пациентов с ХГ вирусной этиологии, в том числе 9 (45%) мужчин и 11 (55%) женщин в возрасте от 26 до 59 лет (средний возраст $39,3 \pm 10,9$ лет). 12 пациентов (60%) были инфицированы вирусом гепатита С, 8 человек (40%) – вирусом гепатита В. Диагноз вирусного гепатита был подтвержден обнаружением ДНК или РНК возбудителя в сыворотке больного

методом полимеразной цепной реакции. В исследование не включались пациенты, получавшие когда-либо противовирусную терапию, чтобы исключить ее влияние на изучаемые параметры.

В группу с алкогольной болезнью печени (АБП) включено 20 человек, среди них было 10 мужчин (50%) и 10 женщин (50%) в возрасте от 20 до 71 года, средний возраст составил $48,5 \pm 12,2$ лет. Алкогольная этиология хронического гепатита подтверждалась с помощью данных анамнеза (признание пациентом факта злоупотребления алкоголем), результатов тестирования по опроснику CAGE, а также косвенным объективным и лабораторным признакам хронической алкогольной интоксикации. При опросе уточнялся объем, крепость и частота употребления алкогольного напитка, на основании чего оценивалась средняя ежедневная доза этанола. Токсической дозой считалось употребление более 50 г этанола в сутки для мужчин и более 30 г в сутки - для женщин [33, 46, 65].

Третью группу составили 36 человек с НАЖБП, в том числе 22 мужчины (61%) и 14 женщин (39%) в возрасте от 22 до 67 лет. Средний возраст пациентов составил $47,4 \pm 11,0$ лет. В эту группу включались пациенты с избыточной массой тела или ожирением (индекс массы тела более 25 или окружность талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин), имеющие синдром цитолиза, признаки стеатоза печени по данным ультразвукового исследования, а также не менее чем два из нижеследующих критериев [7, 17]:

- нарушение обмена углеводов: сахарный диабет 2 типа, нарушение толерантности к глюкозе или нарушенная гликемия натощак;
- увеличение сывороточной концентрации триглицеридов более 1,7 ммоль/л;
- увеличение сывороточной концентрации липопротеинов низкой плотности более 3,0 ммоль/л;
- снижение концентрации липопротеинов высокой плотности менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин;
- установленный диагноз артериальной гипертензии.

Одной из задач нашего исследования было описать особенности фиброза печени при ХГ различной этиологии, используя биохимические тесты и ультразвуковые характеристики гемодинамики в сосудах брюшной полости.

Среди множества лабораторных тестов были выбраны альфа-2-макроглобулин, аполипопротеин А1 и гаптоглобин. Альфа-2-макроглобулин участвует в воспалительных реакциях и его повышенная концентрация у пациентов с ХГ объясняется, по-видимому, усиленным синтезом звездчатыми клетками печени [11, 77]. Основным местом синтеза аполипопротеина А1 и гаптоглобина является печень, поэтому при нарастании фиброза ожидается снижение данных показателей [60, 77, 216]. Хотя данные биохимические маркеры используются в Фибротесте [119], их зависимость от фибропроцесса при различных этиологических формах хронического гепатита изучена недостаточно. Опубликованы единичные работы, посвященные этому вопросу. В нашем исследовании концентрации описанных белков в сыворотке крови определялись методом иммуноферментного анализа.

Известны способы оценки фиброза печени, основанные на измерении характеристик кровотока в сосудах брюшной полости с помощью дуплексного сканирования [146, 150, 179]. В частности, отдельные публикации сообщают о высокой информативности индекса пульсации селезеночной артерии у пациентов с ХВГ [146]. Но данная методика не изучена при ХГ другой этиологии. В нашей работе методом дуплексного сканирования исследовались скоростные характеристики кровотока в печеночной и селезеночной артерии (максимальная систолическая, конечнодиастолическая и средняя скорости), а также скорость кровотока в воротной вене и диаметры селезеночной и воротной вен. Рассчитывались индекс пульсации и индекс резистентности для упомянутых артерий.

В качестве референсного метода диагностики фиброза печени была использована ультразвуковая эластография (УЗЭ). Выбор данной методики связан со следующими обстоятельствами. УЗЭ применяется в клинической практике более десяти лет. За это время опубликовано большое количество исследований,

включая несколько метаанализов, демонстрирующих высокую точность метода в оценке стадии фиброза при различных этиологических вариантах ХГ [186, 190, 200].

Наши пациенты были обследованы в соответствии с поставленными целью и задачами.

В группе ХВГ были выявленные следующие особенности. Жалобы, которые можно было отнести к клиническим проявлениям заболевания, пациенты предъявляли лишь в половине случаев. При этом доминировал болевой абдоминальный синдром в области правого подреберья (50%) и синдром желудочно-билиарной диспепсии (отрыжка горечью - 45%, тошнота - 25%). У 20% пациентов была выявлена умеренная гепатомегалия. Хотя средние значения ИМТ у больных данной группы были в пределах нормы, было замечено, что у лиц с тяжелым фиброзом (F4) ИМТ был относительно более высокий, чем у пациентов с иными стадиями фиброза. Масса тела также проявила тенденцию к увеличению по мере прогрессирования фибропроцесса, причем ее взаимосвязь с плотностью печени была статистически достоверной ($r=0,55$, $p=0,024$).

По данным УЗЭ преимущественно наблюдались стадии фиброза F0 (40%) и F3 (25%). При этом было отмечено, что синдром цитолиза нарастал по мере увеличения стадии фибропроцесса. Данное наблюдение получило подтверждение с помощью методов математической статистики. Значения трансаминаз (АЛТ, АСТ) и эластичность печеночной ткани демонстрировали положительную корреляционную связь умеренной силы: $r=0,52$ ($p=0,027$), $r=0,55$ ($p=0,018$), соответственно. Наблюдаемый рост концентрации данных показателей при усугублении фиброза является отражением возрастающего повреждения паренхимы печени по мере прогрессирования болезни.

У пациентов с ХВГ из трех биохимических маркеров взаимосвязь с выраженностью гепатофиброза выявлена только для альфа-2-макроглобулина. Его среднее значение в группе лишь незначительно превышало уровень у здоровых лиц ($3,29 \pm 0,87$ г/л против 3,0 г/л). При этом данный маркер был повышен у пациентов со второй и более стадией фиброза (F2-F4), в то время как на ранних этапах

фибропроцесса (F0-F1) его концентрация была в рамках нормальных значений. Наблюдаемые тенденции согласуются с теоретическими данными [11, 77]. Корреляция альфа-2-макроглобулина с эластичностью печеночной ткани составила $r=0,51$ ($p=0,052$), а в подгруппе с фиброзом F1-F4 – $r=0,77$ ($p=0,026$). Более того, выявлены достоверные различия при сопоставлении уровня данного маркера в группе ХВГ с другими этиологическими формами ХГ ($p=0,006$).

Значения аполипопротеина А1 и гаптоглобина у данной категории больных не отличались от референсных значений и не продемонстрировали взаимозависимости с фиброзом печени.

При изучении гемодинамических характеристик сосудов брюшной полости были получены разноречивые данные. К сожалению, скоростные параметры кровотока в печеночной и селезеночной артериях, а также специальные индексы, описывающие функционирование изучаемых сосудов, оказались неинформативны в оценке фибропроцесса у лиц с ХВГ, что, по-видимому, свидетельствует о позднем развитии гемодинамических нарушений в артериальном русле у данной категории пациентов.

В то же время, выявлена тенденция к увеличению диаметров селезеночной и воротной вен при нарастании стадии фиброза. При этом установлено, что значения диаметра селезеночной вены и плотности печени имеют достоверную положительную корреляцию: $r=0,48$ ($p=0,044$). Данные факты позволяют предположить, что явления портальной гипертензии у пациентов с ХВГ выражаются, прежде всего, изменениями в венозной системе печени. Эти наблюдения согласуются с результатами других исследований, в которых описано увеличение диаметров СВ и ВВ при прогрессировании фиброза у пациентов с вирусной этиологией ХГ [39].

Среди пациентов группы АБП какие-либо жалобы отмечались в 75% случаев. При этом доминировал абдоминальный болевой синдром (70%), астения (65%) и разнообразные диспепсические явления (отрыжка – 45%, тошнота – 20%). В 45% случаев была выявлена гепатомегалия, в 20% – желтуха различной степени выраженности. Средний ИМТ в данной группе составил $27,2 \pm 5,4$ кг/м², что

соответствует избыточной массе тела. При этом не было выявлено зависимости ИМТ и массы тела от выраженности гепатофиброза.

По результатам УЗЭ пациенты в соответствии со стадией фиброза распределились следующим образом: F0 – 30%, F1 – 20%, F2 – 25%, F3 – 15%, F4 – 10%. Следует обратить внимание на особенность фибропроцесса при алкогольной этиологии ХГ, заключающуюся в существенно более высоких значениях плотности печени при фиброзе четвертой стадии (F4). Наблюдалась тенденция к увеличению концентрации сывороточных трансаминаз одновременно с усилением гепатофиброза. При этом уровень АСТ был достоверно выше в группе АБП при любой стадии фиброза ($p < 0,05$), а величины АЛТ – при стадиях F2 и F3 ($p < 0,05$).

Содержание альфа-2-макроглобулина в среднем в группе было нормальным: $2,77 \pm 0,56$ г/л. При этом было отмечено, что значение данного маркера растет по мере увеличения эластичности печеночной ткани и достигает максимума при фиброзе F4. Причем, взаимосвязь альфа-2-макробулина и плотности печени была статистически достоверной: $r = 0,57$ ($p = 0,029$). Концентрация аполипопротеина А1 в группе пациентов с АБП незначительно превышала норму и равнялась $2,28 \pm 1,58$ г/л. Наблюдаемая тенденция к увеличению этого показателя параллельно с нарастанием плотности печеночной ткани находит отражение в корреляционном анализе: $r = 0,51$ ($p = 0,045$). Полученные результаты отчасти противоречат теоретическим данным, поскольку известно, что концентрация аполипопротеина А1 имеет обратную зависимость от стадии фиброза при ХГ. Объяснить это противоречие мы можем явлением стеатоза печени – неотъемлемым морфологическим атрибутом АБП. Опубликованы исследования, подтверждающие положительную взаимосвязь выраженности стеатоза и уровня аполипопротеина А1 у данной категории больных [165]. Концентрация гаптоглобина в группе АБП оставалась в пределах нормы и не зависела от стадии фиброза.

Установлено, что при ХГ алкогольной этиологии изменения гемодинамики в сосудах брюшной полости как отражение фиброзирующего процесса в печени

наиболее убедительны. Так, обнаружено, что нарастание стадии фиброза сопровождается увеличением скоростных характеристик гемодинамики в селезеночной артерии при одновременном замедлении кровотока в печеночной артерии и воротной вене. При этом МСС, ССК и КДС в селезеночной артерии продемонстрировали статистически достоверную зависимость от эластичности печеночной ткани. Для МСС корреляция составила $r=0,53$ ($p=0,043$), для ССК и КДС в подгруппе F1-F4 – $r=0,80$ ($p=0,010$) в обоих случаях. Особенностью фиброза печени при алкогольном поражении является отложение значительного количества фибриллярных белков вокруг центральной вены печеночной доли. Этот феномен перивенулярного фиброза увеличивает сосудистое сопротивление току крови и способствует более раннему развитию синдрома портальной гипертензии [32, 46]. Именно этим обстоятельством можно объяснить столь выраженные изменения кровотока в группе АБП. В этой связи изучение гемодинамических нарушений у пациентов с алкогольной болезнью печени представляется перспективным направлением в развитии неинвазивной диагностики печеночного фиброза.

Клиническая картина в группе НАЖБП отличалась небольшим числом жалоб пациентов, среди которых чаще всего отмечались абдоминальный болевой синдром (42%), астения (39%) и синдром желудочно-билиарной диспепсии (36%). Лишь у 14% выявлялась гепатомегалия. Средняя масса тела пациентов составила $92,3 \pm 17,7$ кг, причем данный показатель коррелировал с плотностью печени: $r=0,38$ ($p=0,032$). ИМТ в среднем равнялся $31,5 \pm 5,5$ кг/м², что соответствовало ожирению 1 степени.

По результатам УЗЭ в группе преобладали пациенты с фиброзом F0 (31%) и F4 (19%). На стадии F1, F2 и F3 приходилось, соответственно, 17%, 19% и 14% больных. Взаимосвязь трансаминаз с эластичностью печени была различной. АЛТ демонстрировала тенденцию к повышению концентрации при увеличении стадии фиброза, что подтвердилось обнаружением слабой, но статистически достоверной, корреляции: $r_s=0,41$ ($p<0,05$). В то же время уровень АСТ не зависел от выраженности фибропроцесса и не коррелировал с данными УЗЭ.

Среднее содержание альфа-2-макроглобулина в группе находилось в пределах референсных значений и составляло $2,49 \pm 0,63$ г/л. Наблюдаемая тенденция к повышению его концентрации по мере увеличения плотности печени подкреплялась данными корреляционного анализа: $r=0,41$ ($p=0,027$). Аполипопротеин А1 в среднем также не выходил за рамки нормы и составлял $1,76 \pm 1,45$ г/л. При этом данный показатель повышался при усилении фиброза. Корреляция этого маркера с эластичностью печеночной ткани была слабой, но статистически достоверной: $r=0,37$ ($p=0,040$). Наблюдаемая положительная взаимосвязь аполипопротеина А1 и гепатофиброза у данной категории больных расходится с теоретическими данными, что, как и в случае с АБП, можно объяснить явлением стеатоза печени. В литературе описана ассоциация аполипопротеина А1 и явлений стеатоза печени при ожирении [175]. Уровень гаптоглобина не отличался от нормальных значений и не проявил взаимосвязи с фиброзом печени.

Данные дуплексного сканирования оказались неинформативны в оценке фиброза печени у пациентов с НАЖБП. При изучении характеристик гемодинамики отмечена лишь тенденция к замедлению кровотока в воротной вене. Однако ни для одного ультразвукового показателя не удалось получить статистически значимую взаимосвязь с эластичностью печеночной ткани. На основании этого можно сделать вывод, что при данном этиологическом варианте ХГ процесс фиброгенеза в печени не сопровождается выраженными изменениями гемодинамики в сосудах брюшной полости.

Для каждого этиологического варианта ХГ определен ряд показателей, ассоциированных с выраженностью фиброза печени. При этом ни один из них в отдельности не обладал достаточной диагностической точностью для того, чтобы использоваться в качестве способа оценки фибропроцесса. Мы предположили, что комбинированный индекс, основанный на сочетании нескольких параметров, будет иметь более высокую диагностическую значимость. Такой индекс должен учитывать то, что сила взаимосвязи изучаемых показателей с плотностью печеночной ткани неодинакова. Чтобы учесть это обстоятельство, был

использован метод множественной регрессии. Данный инструмент математической статистики позволяет рассчитать уравнение регрессии, в котором вклад каждого из показателей в итоговое значение индекса выражается специальным коэффициентом.

При расчете уравнений регрессии в качестве зависимой переменной выступала плотность печеночной ткани по данным УЗЭ, а в качестве предикторов (независимых переменных) – ассоциированные с фиброзом биохимические, ультразвуковые и антропометрические параметры. Поскольку индекс может учитывать различное число предикторов в разных сочетаниях, возникла задача определения числа возможных комбинаций. Эта задача была решена с привлечением методов комбинаторики, и в каждой из групп было рассчитано количество всевозможных комбинаций переменных.

Так, в группе ХВГ было выявлено пять параметров (в т.ч. лабораторные, инструментальные и антропометрические), взаимосвязанных с выраженностью гепатофиброза. Это альфа-2-макроглобулин, АЛТ, АСТ, диаметр селезеночной вены и масса тела. Поскольку индекс в данной ситуации может включать от двух до пяти параметров в различных комбинациях, было установлено, что при имеющихся условиях возможно 26 разных вариантов сочетания. Было рассчитано 26 уравнений множественной регрессии. Из 26 уравнений только четыре обладали достаточным уровнем статистической достоверности. У четырех индексов фиброза, рассчитываемых по этим уравнениям, была исследована способность дифференцировать стадии фиброза. С этой целью с помощью критерия Манна-Уитни сравнивались подгруппы с различными стадиями фибропроцесса. Как оказалось, статистически достоверные различия между подгруппами были выявлены лишь для одного индекса, рассчитываемого по следующей формуле:

$$\text{ИФ} = -6,31 + 0,20 * \text{АСТ} - 1,02 * \text{ДСВ} + 0,24 * \text{МТ},$$

где ИФ – индекс фиброза, АСТ – аспаргиновая аминотрасфераза сыворотки крови (Ед/л), ДСВ – диаметр селезеночной вены (мм), МТ – масса тела (кг)

Данный индекс позволяет дифференцировать начальный (F0-F1) и умеренный (F2-F4) фиброз ($p=0,048$), а также умеренный (F0-F2) и выраженный (F3-F4) фиброз печени ($p=0,026$). Чувствительность и специфичность индекса

оказалась небольшой и составила 57% и 33% для выявления стадии фиброза $\geq F2$ и 29% и 66% для фиброза $\geq F3$, соответственно. В то же время положительное прогностическое значение данного индекса для фибропроцесса $\geq F3$ равно 83%, что позволяет с высокой вероятностью подтвердить выраженный фиброз при значении индекса более 9,5.

В группе АБП с эластичностью печеночной ткани достоверно коррелировали два биохимических маркера: альфа-2-макроглобулин и аполипопротеин А1, а также три ультразвуковых параметра: МСС, ССК и КДС в селезеночной артерии. Количество разных сочетаний в данном случае также как и в группе ХВГ равнялось 26. Из этого числа статистической достоверностью обладали 12 уравнений. При сравнении подгрупп с разными стадиями фиброза при помощи критерия Манна-Уитни выяснилось, что только индекс, учитывающий все пять параметров, способен дифференцировать стадии фиброза. Данный индекс рассчитывается по формуле:

$$\text{ИФ} = -39,0 + 15,86 * \text{А2МГ} + 5,16 * \text{АпоА1} - 0,08 * \text{МСС} - 1,25 * \text{КДС} + 0,74 * \text{ССК},$$

где А2МГ – альфа-2-макроглобулин (г/л), АпоА1 – аполипопротеин А1 (г/л), МСС, КДС и ССК – максимальная систолическая, средняя и конечно-диастолическая скорости кровотока в селезеночной артерии (см/сек), соответственно

Достоверные различия значений этого индекса выявлены при сравнении подгрупп с умеренным (F0-F2) и выраженным (F3-F4) фиброзом ($p=0,042$). Чувствительность и специфичность индекса в выявлении фиброза $\geq F3$ были невелики и составили 43% и 50%, соответственно. Его положительное прогностическое значение равнялось 75% для фибропроцесса $\geq F3$, что при значении индекса 11,1 и более позволяет диагностировать выраженный фиброз.

В группе НАЖБП была установлена достоверная взаимосвязь выраженности фиброза печени и трех биохимических показателей: альфа-2-макроглобулин, аполипопротеин А1 и АЛТ, а также массы тела. Имея четыре переменные, можно получить 11 разных комбинаций. Из 11 уравнений регрессии статистически достоверным было лишь одно:

$$\text{ИФ} = -7,62 + 5,97 * \text{А2МГ} + 2,08 * \text{АпоА1},$$

где ИФ – индекс фиброза, А2МГ – альфа-2-макроглобулин (г/л), АпоА1 – аполипопротеин (г/л)

К сожалению, при сравнении подгрупп с различными стадиями фиброза не было получено достоверных различий по значению данного индекса. Изученные биохимические и ультразвуковые показатели не позволяют создать достаточно информативный комбинированный индекс фиброза в группе НАЖБП.

Фиброз печени является общей морфологической основой и универсальным фактором прогрессирования ХГ любой этиологии. Но, в то же время, механизмы воздействия различных повреждающих агентов на печень неодинаковы, поэтому для каждой этиологической формы ХГ существуют характерные особенности фиброгенеза, выражающиеся, в том числе, в изменениях биохимической картины крови и параметрах кровотока в гепатоассоциированных сосудах. Данные особенности имеют клиническое, диагностическое и прогностическое значение, поэтому их необходимо учитывать при описании фиброза у данной категории больных.

ВЫВОДЫ

1. Фиброз печени как маркер прогрессирования хронических гепатитов имеет различные характеристики в зависимости от этиологии заболевания. При этом наибольшая выраженность данного процесса наблюдается у лиц с алкогольным поражением печени.
2. Оптимальной неинвазивной оценкой степени гепатофиброза у больных с хроническими вирусными гепатитами является определение уровня альфа-2-макроглобулина, аполипопротеина А1 и аланиновой аминотрансферазы в сыворотке крови, а также скоростные характеристики кровотока в печеночной артерии, диаметр селезеночной и печеночной вен.
3. Для изучения фиброза печени у лиц с хроническим гепатитом алкогольного генеза диагностическую ценность имеют наряду с величиной аланиновой аминотрансферазы уровень альфа-2-макроглобулина и аполипопротеина А1.

При этом особую значимость представляют показатели кровотока в печеночной и селезеночной артериях, а также воротной вене.

4. Для больных с неалкогольной жировой болезнью печени комплекс неинвазивных методик для оценки гепатофиброза имеет самую низкую диагностическую ценность, но всё же значимыми являются: альфа-2-макроглобулин, аполипопротеин А1, уровень аланиновой аминотрансферазы и скорость кровотока в воротной вене
5. Во всех группах больных с хроническими гепатитами фактором прогрессирования фиброза печени была степень выраженности цитолитического синдрома, а для лиц с вирусным гепатитом и неалкогольной жировой болезнью - еще и избыточная масса тела пациента.
6. Для оценки стадии фиброза при хронических гепатитах различного генеза, за исключением неалкогольной жировой болезни печени, можно использовать математические модели, построенные на основе комбинаций лабораторных и инструментальных маркеров фибропроцесса.
7. Оценка выраженности фиброза печени с помощью комбинированных индексов требует обязательного учета этиологии хронического гепатита.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагностика фиброза печени является важным условием оценки прогрессирования хронических гепатитов и определения их прогноза, что требует обязательного проведения комплекса диагностических процедур, включая изучение сывороточных трансаминаз и маркеров фиброза, а также гемодинамики гепатоассоциированных сосудов при условии невозможности проведения биопсии и ультразвуковой эластографии печени.
2. Характер фиброза зависит от генеза заболевания, в связи с этим диагностическая ценность маркеров будет различной при хронических гепатитах разной этиологии, что необходимо учитывать в реальной

клинической практике.

3. Разработанные диагностические модели фиброза могут быть использованы для оценки стадии фибропроцесса и определения прогноза заболевания, что имеет большое значение для выбора рациональной терапевтической стратегии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманов Д.Т. Алкогольный гепатит // Клин. гепатол. – 2008. – № 2. – С. 3–11.
2. Белякин С.А. Алкогольная болезнь печени: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Москва, 2009. – 50 с.
3. Бобров А.Н. Цирроз печени: этиологические, эпидемиологические, клинико-диагностические и профилактические аспекты по данным 15-летнего (1996-2010 гг.) наблюдения в многопрофильном госпитале: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Москва, 2011. – 51 с.
4. Бобров А.Н., Павлов А.И., Плюснин С.В., Плюснина И.Ю., Хазанов А.И. Этиологический профиль циррозов печени с летальным исходом у стационарных больных // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – № 2. – С. 19–24.
5. Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2005. – № 5. – С. 5–9.
6. Буеверов А.О., Маевская М.В., Широкова Е.Н. Неалкогольный стеатогепатит / под ред. В.Т. Ивашкина. – М., 2005. – С. 16.
7. Буторова Л.И. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. Пособие для врачей. – М.: Форте принт, 2012. – 52 с.
8. Винницкая Е.В., Дроздов В.Н., Юнусова Ю.М., Варванина Г.Г.,

- Шапошникова Н.А., Петраков А.В., Ткаченко Е.В., Лазебник Л.Б. Диагностическая значимость сывороточных маркеров фиброза при хронических заболеваниях печени // Тер. арх. – 2013. – № 2. – С. 27–31.
9. Вирусные гепатиты в РФ 2010: справочник / под ред. Г.Г. Онищенко, А.Б. Жебруна. – Спб.: НИИЭМ им. Пастера, 2010. – 37 с.
 10. Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. Информационный бюллетень № 164. – 2013 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru> (дата обращения 21.01.2014).
 11. Галимова С.Ф., Надинская М.Ю., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Новые данные о диагностике и течении фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2001. – № 4. – С. 22–28.
 12. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. под ред. Бузикашвили Н.Е.
 13. Громова Н.И. Клинико-вирусологические варианты течения хронических вирусных гепатитов и персонифицированная вирусная терапия. автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Москва, 2012. – 49 с.
 14. Дорофейков В.В., Фрейдлин Т.С., Щербак И.Г. Альфа-2-макроглобулин как главный цитокин-связывающий белок плазмы крови // Мед. иммунол. – 1999. – № 5. – С. 5–12.
 15. Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени – современный взгляд на проблему // Лечащий врач: электронный журнал. – 2010 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.lvrach.ru/2010/05/13772751> (дата обращения 26.11.2013).
 16. Ивашкин В.Т. Трансплантация печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2005. – № 3. – С. 4–12.
 17. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени // Рос. мед. вести. – 2009. – № 3. – С. 70–81.
 18. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В., Соколова И.А., Герман Е.Н.,

- Бундина М.В. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2009. – № 1. – С. 4–15.
19. Ивашкин В.Т., Уланова И.Н. Преждевременная смертность в Российской Федерации и пути ее снижения. Стратегия «шесть в четырех» // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – № 1. – С. 8–14.
20. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маевская М.В. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатол. колопроктол. – 2013. – № 2. – С. 41–70.
21. Исаева Н.В., Павроз К.А., Гальбрайт Р.Б., Тряслобова М.А. Риск возникновения циррозов печени и наступления летальных исходов при вирусных гепатитах смешанной этиологии // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 4. – С. 50–52.
22. Исаков В.А. Как определять выраженность фиброза печени и зачем? // Клин. гастроэнтерол. и гепатол. Русское издание. – 2008. – № 2. – С. 72–75.
23. Лутовинова О. Минздрав в поле не воин // Медицинский вестник, портал российского врача. – 2013. [Электронный ресурс]. URL: http://www.medvestnik.ru/articles/minzdrav_v_pole_ne_voin (дата обращения 26.11.2013)
24. Масалова О.В. Вирусный гепатит С: новые подходы к изучению патогенеза и разработка средств диагностики и профилактики: автореф. дис. ... докт. биол. наук. – Москва, 2011. – 45 с.
25. Мельниченко Г.А., Елисеева А.Ю., Маевская М.В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – № 2. – С. 45–53.
26. Мишарин А.Ю. Взаимодействие аполипопротеина А1 с фосфолипидами и структура смешанных мицелл // Биоорганическая химия. – 1998. – № 8. – С. 563–585.
27. Мукомолов С.Л., Левакова И.А., Сулягина Л.Г., Синайская Е.В., Болсун

- Д.Д., Иванова Н.В. Современная эпидемиология гепатита С в России // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 6. – С. 21–25.
28. Некрасова Т.П. Полуколичественная морфологическая оценка активности воспаления и выраженности фиброза при хронических заболеваниях печени // Клин. гепатол. – 2006. – № 2. – С. 42–45.
29. Немцов А.В. Алкогольная история России: новейший период. – М.: Либроком, 2009. – 320 с. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
30. Никитин И.Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания // Рос. мед. вести. – 2010. – № 1. – С. 41–46.
31. Организация системы раннего выявления и учета потребителей наркотиков: методические рекомендации / Федеральная служба РФ по контролю за оборотом наркотиков. – М., 2010. – 97 с.
32. Огурцов П.П. Алкогольная болезнь печени и алкогольный «орнамент» // Гепатологический форум. – 2005. – № 4. – С. 2–7.
33. Павлов А.И., Хазанов А.И. Лабораторная диагностика интоксикации алкоголем у лиц с алкогольной болезнью печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2010. – № 1. – С. 44–51
34. Павлов Ч.С. Фиброз печени при хронических вирусных гепатитах В и С: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Москва, 2009. – 45 с.
35. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2008. – № 4. – С. 43–52/
36. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: методология и практика сегодня // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. Колопроктол. – 2006. – № 4. – С. 65–78.
37. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О., Золотаревский В.Б. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2005. – № 2. – С. 13–20.

38. Пинцани М. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2002. – № 5. – С. 4–10.
39. Пирогова И.Ю. Диагностика фиброза печени у больных хроническими гепатитами В и С и ее клиническое значение: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Москва, 2012. – 41 с.
40. Пирогова И.Ю., Пышкин С.А., Ефремова Е.В., Горфинкель А.Н., Погорелова С.Г., Абрамовская Н.В. Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза при диффузных заболеваниях печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. Колопроктол. – 2009. – № 4. – С. 48–54.
41. Сафиуллина Н.Х. Диагностическая роль коллагена IV типа и гиалуроновой кислоты в оценке степени воспаления и стадии фиброза печени у больных хроническим гепатитом С: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2004. – 18 с.
42. Северов М.В. Обратим ли цирроз печени? // Клин. гепатол. – 2006. – №3. – С. 3–9.
43. Сторожаков Г.И., Ивкова А.Н. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени // Клин. персп. гастроэнтерол., гепатол. – 2009. – № 2. – С. 3–10.
44. Хазанов А.И. Итоги длительного изучения (1946–2005) этиологии циррозов печени у стационарных больных // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – № 2. – С. 11–18.
45. Хазанов А.И., Васильев А.П., Пехташев С.Г., Скворцов С.В., Павлов А.И. Изменения этиологических факторов цирроза печени у стационарных больных (1992-2005 гг.): алкогольный цирроз выходит на первое место по числу больных и высокой летальности // Клин. гепатол. – 2006. – №2. – С. 11–14.
46. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Белякин С.А., Васильев А.П., Бобров А.Н., Павлов А.И., Пехташев С.Г. Хроническая интоксикация алкоголем и заболевания печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2009. – № 1. – С. 43–52.

47. Холл М. Комбинаторика / Перевод с англ. под ред. Широковой С.А. – М.: Мир, 1970. – 424 с.
48. Цвибель В., Пеллерито Д. Ультразвуковое исследование сосудов / Перевод с англ. под ред. В.В. Митькова, Ю.М. Никитина, Л.В. Осипова. – М.: Видар, 2008. – 646 с.
49. Шульпекова Ю.О. Патогенетическое значение липидов при неалкогольной жировой болезни печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – № 1. – С. 45–56.
50. Щекотов В.В., Щекотова А.П., Булатова И.А. Взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброза при хроническом гепатите и циррозе печени // Клиницист. – 2011. – № 3. – С. 68–73.
51. Щекотова А.П., Щекотов В.В., Булатова И.А., Ройтман А.П. Диагностическая эффективность лабораторных тестов определения функционального состояния эндотелия у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени // Клин. лаб. диагн. – 2009. – № 10. – С. 24.
52. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2010. – № 6. – С. 4–60.
53. Ющук Н.Д., Максимов С.Л., Иванова Л.М., Климова Е.А., Знойко О.О., Кравченко А.В. Комбинированная терапия хронического гепатита С пегилированным интерфероном α -2а и рибавирином у больных с ВИЧ-инфекцией и больных с моноинфекцией HCV // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2009. – №1. – С. 35–42.
54. Ющук Н. Д., Цыганова Е. В., Знойко О. О., Кареткина Г. Н., Солонин С. А., Михайлов М. И., Исагулянц М. Г., Петрова Т. В., Каширин В. И., Чешик Д. С. Острый гепатит неуточненной этиологии: этиологическая структура и клиничко-лабораторные особенности // Экспериментал. и клин. гастроэнтерол. – 2009. – № 8. – С. 12–18.
55. Якушечкина Н.А., Ющук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р., Сафиуллина Н.Х.,

- Белый П.А., Луговских Е.А. Фармакоэкономическое обоснование применения телупревира в комбинированной противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С с выраженным фиброзом // *Лечащий врач: электронный журнал*. – 2013 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.lvrach.ru/2013/05/15435713> (дата обращения 26.11.2013).
56. Adams L.A., Bulsara M., Rossi E., DeBoer B., Speers D., George J., Kench J., Farrell G., McCaughan G.W., Jeffrey G.P. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection // *Clin. Chem.* – 2005. – Vol. 51. – № 10. – P. 1867–1873.
57. Albeldawi M., Ruiz-Rodriguez E., Carey W.D. Hepatitis C virus: Prevention, screening, and interpretation of assays // *Cleve Clin. J. Med.* – 2010. – Vol. 77. – № 9. – P. 616–626.
58. Anttila P., Jarvi K., Latvala J., Blake J.E., Niemela O. Diagnostic characteristics of different carbohydrate-deficient transferrin methods in the detection of problem drinking: effects of liver disease and alcohol consumption // *Alcohol Alcohol.* – 2003. – Vol. 38. – № 5. – P. 415–420.
59. Arun J., Jhala N., Lazenby A.J., Clements R., Abrams G.A. Influence of liver biopsy heterogeneity and diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis in subjects undergoing gastric bypass // *Obes. Surg.* – 2007. – Vol. 17. – № 2. – P. 155–161.
60. Atta M., Cabral M., Santos G., Parana R., Atta A. Inflammation biomarkers in chronic hepatitis C: association with liver histopathology, HCV genotype and cryoglobulinemia // *Inflamm. Res.* – 2012. – Vol. 61. – № 10. – P. 1101–1106.
61. Bavu E., Gennisson J.L., Couade M., Bercoff J., Mallet V., Fink M., Badel A., Vallet-Pichard A., Nalpas B., Tanter M., Pol S. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients // *Ultrasound Med. Biol.* – 2011. – Vol. 37. – № 9. – P. 1361–1373.
62. Becker L., Salameh W., Sferruzza A., Zhang K., ng Chen R., Malik R., Reitz R., Nasser I., Afdhal N.H. Validation of hepascore, compared with simple indices of fibrosis, in patients with chronic hepatitis C virus infection in United States // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 7. – № 6. – P. 696–701.

63. Bedossa P., Dargere D., Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 38. – № 6. – P. 1449–1457.
64. Behrens G., Ferral H. Transjugular liver biopsy // *Semin. Intervent. Radiol.* – 2012. – Vol. 29. – № 2. – P. 111–117.
65. Bellentani S., Saccoccio G., Costa G., Tiribelli C., Manenti F., Sodde M., Saveria Croce L., Sasso F., Pozzato G., Cristianini G., Brandi G. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group // *Gut*. – 1997. – Vol. 41. – № 6. – P. 845–850.
66. Bergstrom J.P., Helander A. Clinical characteristics of carbohydrate-deficient transferrin (%disialotransferrin) measured by HPLC: sensitivity, specificity, gender effects, and relationship with other alcohol biomarkers // *Alcohol Alcohol.* – 2008. – Vol. 43. – № 4. – P. 436-441.
67. Boeker K.H., Haberkorn C.I., Michels D., Flemming P., Manns M.P., Lichtinghagen R. Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C // *Clin. Chim. Acta.* – 2002. – Vol. 316. – № 1-2. – P. 71–81.
68. Bota S., Herkner H., Sporea I., Salzl P., Sirli R., Neghina A.M., Peck-Radosavljevic M. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis // *Liver Int.* – 2013. – Vol. 33. – № 8. – P. 1138–1147.
69. Boursier J., Bacq Y., Halfon P., Leroy V., de Ledinghen V., de Muret A., Bourliere M., Sturm N., Foucher J., Oberti F., Rousselet M.C., Cales P. Improved diagnostic accuracy of blood tests for severe fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 21. – № 1. – P. 28–38.
70. Bravo A.A., Sheth S.G., Chopra S. Liver biopsy // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – № 7. – P. 495-500.
71. Brea A., Mosquera D., Martin E., Arizti A., Cordero J.L., Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – № 5. – P. 1045–1050.
72. Brooks J., Gelson W., Rushbrook S.M. Therapeutic advances in the management

- of chronic hepatitis B infection // *Ther. Adv. Chronic Dis.* – 2013. – № 4. – P. 157–166.
73. Bruha R., Dvorak K., Petryl J. Alcoholic liver disease // *World J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 4. – № 3. – P. 81–90.
74. Cainelli F. Liver diseases in developing countries // *World J. Hepatol.* – 2012. – Vo.4. – № 3. – P. 66–67.
75. Cales P., de Ledinghen V., Halfon P., Bacq Y., Leroy V., Boursier J., Foucher J., Bourliere M., de Muret A., Sturm N., Hunault G., Oberti F. Evaluating the accuracy and increasing the reliable diagnosis rate of blood tests for liver fibrosis in chronic hepatitis C // *Liver Int.* – 2008. – Vol. 28. – № 10. – P. 1352–1362.
76. Cales P, Laine F, Boursier J, Deugnier Y, Moal V, Oberti F, Hunault G, Rousselet MC, Hubert I, Laafi J, Ducluzeaux PH, Lunel F. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50. – № 1. – P. 165–173.
77. Cales P., Oberti F., Michalak S., Hubert-Fouchard I., Rousselet M.C., Konate A., Gallois Y., Ternisien C., Chevailler A., Lunel F. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42. – № 6. – P. 1373–1381.
78. Calvaruso V., Di Marco V., Ferraro D., Petta S., Cali A., Grazia Bavetta M., Conte E., Luigi Almasio P. Fibrosis evaluation by transient elastography in patients with long-term sustained HCV clearance // *Национальный центр биотехнологической информации США.* – 2013 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23967020%5Buid%5D> (дата обращения 26.11.2013).
79. Castera L., Vergniol J., Foucher J., Le Bail B., Chanteloup E., Haaser M., Darriet M., Couzigou P., De Ledinghen V. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 128. – № 2. – P. 343–350.
80. Catanzaro R., Milazzo M., Arona S., Sapienza C., Vasta D., Arcoria D., Marotta F. Diagnostic accuracy of enhanced liver fibrosis test to assess liver fibrosis in

- patients with chronic hepatitis C // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2013. – Vol. 12. – № 5. – P. 500–507.
81. Cichoz-Lach H., Celinski K., Prozorow-Krol B., Swatek J., Słomka M., Lach T. The BARD score and the NAFLD fibrosis score in the assessment of advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease // *Med. Sci. Monit.* – 2012. – Vol. 18. – № 12. – P. 735–740.
82. Chon Y.E., Choi E.H., Song K.J., Park J.Y., Kim do Y., Han K.H., Chon C.Y., Ahn S.H., Kim S.U. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis // Национальный центр биотехнологической информации США. – 2013 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23049764> (дата обращения 26.11.2013).
83. Chong L.W., Hsu Y.C., Chiu Y.T., Yang K.C., Huang Y.T. Anti-fibrotic effects of thalidomide on hepatic stellate cells and dimethylnitrosamine-intoxicated rats // *J. Biomed. Sci.* – 2006. – Vol. 13. – № 3. – P. 403–418.
84. Chung J.H., Ahn H.S., Kim S.G., Lee Y.N., Kim Y.S., Jeong S.W., Jang J.Y., Lee S.H., Kim H.S., Kim B.S. The usefulness of transient elastography, acoustic-radiation-force impulse elastography, and real-time elastography for the evaluation of liver fibrosis // *Clin. Mol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 19. – № 2. – P. 156–164.
85. Cox A.L., Thomas D.L. Hepatitis C virus vaccines among people who inject drugs // *Clin. Infect. Dis.* – 2013. – Appl. 2. – P. 46–50.
86. Crisan D., Radu C., Grigorescu M.D., Lupsor M., Feier D., Grigorescu M. Prospective non-invasive follow-up of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C // *J. Gastrointest. Liver Dis.* – 2012. – Vol. 21. – № 4. – P. 375–382.
87. Crisan D., Radu C., Lupsor M., Sparchez Z., Grigorescu M.D., Grigorescu M. Two or more synchronous combination of noninvasive tests to increase accuracy of liver fibrosis assesement in chronic hepatitis C; results from a cohort of 446 patients // *Hepat. Mon.* – 2012. – Vol. 12. – № 3. – P. 177–184.
88. De Gregorio E., Caproni E., Ulmer J.B. Vaccine adjuvants: mode of action //

- Front. Immunol. – 2013. – №4. – P. 214–220.
89. De Ledinghen V., Vergniol J. Transient elastography (FibroScan) // Gastroenterol. Clin. Biol. – 2008. – Vol. 32. – № 6. – Suppl. 1. – P. 58–67.
90. Dohan A., Guerrache Y., Boudiaf M., Gavini J.P., Kaci R., Soyer P. Transjugular liver biopsy: Indications, technique and results // Diagn. Interv. Imaging. – 2014. – Vol. 95. – №1. – P. 11-15.
91. Donato F., Boffetta P., Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma // Int. J. Cancer. – 1998. – Vol.74. – № 3. – P. 347–354.
92. Duan X.Y., Zhang L., Fan J.G., Qiao L. NAFLD leads to liver cancer: do we have sufficient evidence? // Cancer Lett. – 2014. – Vol. 345. – № 2. – P. 230-234.
93. Dyson J.K., McPherson S., Anstee Q.M. Non-alcoholic fatty liver disease: non-invasive investigation and risk stratification // J. Clin. Pathol. – 2013. – № 12. – P. 1033–1045.
94. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. – 2011. – Vol.52. – № 2. – P. 245–264.
95. El-Gindy I., El Rahman A.T., El-Alim M.A., Zaki S.S. Diagnostic potential of serum matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 as non-invasive markers of hepatic fibrosis in patients with HCV related chronic liver disease // Egypt. J. Immunol. – 2003. – Vol. 10. – № 1. – P. 27–35.
96. Farci P., Niro G.A. Clinical features of hepatitis D // Semin. Liver Dis. – 2012. – Vol.32. – № 3. – P. 228–236.
97. Ferraioli G., Tinelli C., Malfitano A., Dal Bello B., Filice G., Filice C., Liver Fibrosis Study Group, Above E., Barbarini G., Brunetti E., Calderon W., Di Gregorio M., Lissandrin R., Ludovisi S., Maiocchi L., Michelone G., Mondelli M., Patruno S.F., Perretti A., Poma G., Sacchi P., Zaramella M., Zicchetti M. Performance of real-time strain elastography, transient elastography, and aspartate-to-platelet ratio index in the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C // AJR. Am. J. Roentgenol. – 2012. – Vol. 199. – № 1. – P. 19–25.
98. Fierbinteanu-Braticevici C., Andronescu D., Usvat R., Cretoiu D., Baicus C.,

- Marinoschi G. Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis // *World. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15. – № 44. – P. 5525–5532.
99. Forns X., Ampurdanes S., Llovet J.M., Aponte J., Quinto L., Martinez-Bauer E., Bruguera M., Sanchez-Tapias J.M., Rodes J. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36. – №1. – Pt. 1. – P. 986–992.
100. French S.W., Lee J., Zhong J., Morgan T.R., Buslon V., Lungo W., French B.A. Alcoholic liver disease - Hepatocellular carcinoma transformation // *J. Gastrointest. Oncol.* – 2012. – Vol. 3. – № 3. – P. 174–181.
101. Friedman S.L. The Cellular Basis of Hepatic Fibrosis - Mechanisms and Treatment Strategies // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – № 25. – P. 1828-1835.
102. Friedrich-Rust M., Buggisch P., de Knegt R.J., Dries V., Shi Y., Matschenz K., Schneider M.D., Herrmann E., Petersen J., Schulze F., Zeuzem S., Sarrazin C. Acoustic radiation force impulse imaging for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B // *J. Viral Hepat.* – 2013. – Vol. 20. – № 4. – P. 240–247.
103. Friedrich-Rust M., Romen D., Vermehren J., Kriener S., Sadet D., Herrmann E., Zeuzem S., Bojunga J. Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD // *Eur. J. Radiol.* – 2012. – Vol. 81. – № 3. – P. 325–331.
104. Friedrich-Rust M., Rosenberg W., Parkes J., Herrmann E., Zeuzem S., Sarrazin C. Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis // *BMC Gastroenterol.* – 2010. – № 9. – P. 103-111.
105. Friedrich-Rust M., Wunder K., Kriener S., Sotoudeh F., Richter S., Bojunga J., Herrmann E., Poynard T., Dietrich C.F., Vermehren J., Zeuzem S., Sarrazin C. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography // *Radiology.* – 2009. – Vol. 252. – № 2. – P. 595–604.
106. Gabrielli G.B., Capra F., Casaril M., Squarzone S., Tognella P., Dagradi R., De

- Maria E., Colombari R., Corrocher R., De Sandre G. Serum laminin and type III procollagen in chronic hepatitis C. Diagnostic value in the assessment of disease activity and fibrosis // *Clin. Chim. Acta.* – 1997. – Vol. 265. – № 1. – P. 21–31.
107. Gaggini M., Morelli M., Buzzigoli E., DeFronzo R.A., Bugianesi E., Gastaldelli A. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Its Connection with Insulin Resistance, Dyslipidemia, Atherosclerosis and Coronary Heart Disease // *Nutrients.* 2013. – Vol. 5. – № 5. – P. 1544–1560.
108. Gao Y., Chen Z.B., Zheng S.S., Hu G.Z., Ding C.Y., Zhang Y., Zhao X.H., Ni L.M. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with choledocholith: a preliminary report // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2005. – Vol. 4. – № 1. – P. 104–107.
109. Garcia L., Hernandez I., Sandoval A., Salazar A., Garcia J., Vera J., Grijalva G., Muriel P., Margolin S., Armendariz-Borunda J. Pirfenidone effectively reverses experimental liver fibrosis // *J. Hepatol.* – 2002. – Vol. 37. – № 6. – P. 797–805.
110. Giannini E., Cagliaris S., Ceppa P., Risso D., Lantieri P.B., Testa R. Serum pro-collagen III peptide levels are related to lobular necrosis in untreated patients with chronic hepatitis C // *Eur. J. Gastroenterol Hepatol.* – 2001. – Vol. 13. – № 2. – P. 137–141.
111. Global status report on alcohol and health // Официальный сайт Всемирной Организации Здравоохранения. – 2011 [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msbgsru_profiles.pdf (дата обращения 26.11.2013).
112. Guan Y.S., He Q. Role of antiviral therapy in the management of hepatocellular carcinoma // *Anticancer. Drugs.* – 2013. – Vol.24. – № 4. – P.337–343.
113. Guechot J., Lasnier E., Sturm N., Paris A., Zarski J.P., ANRS HC EP 23 Fibrostar study group. Automation of the Hepascore and validation as a biochemical index of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C from the ANRS HC EP 23 Fibrostar cohort // *Clin. Chim. Acta.* – 2010. – Vol. 411. – № 1-2. – P. 86–91.
114. Guechot J., Trocme C., Renversez J.C., Sturm N., Zarski J.P., ANRS HC EP 23 Fibrostar Study Group. Independent validation of the Enhanced Liver Fibrosis

- (ELF) score in the ANRS HC EP 23 Fibrostar cohort of patients with chronic hepatitis C // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2012. – Vol. 50. – № 4. – P. 693–699.
115. Guha I.N., Parkes J., Roderick P., Chattopadhyay D., Cross R., Harris S., Kaye P., Burt A.D., Ryder S.D., Aithal G.P., Day C.P., Rosenberg W.M. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 47. – № 2. – P. 455–460.
116. Ghany M.G., Nelson D.R., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B. An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology.* – 2011. – Vol.54. – № 4. – P. 1433–1444.
117. Hajarizadeh B., Grebely J., Dore G.J. Epidemiology and natural history of HCV infection // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – № 9. – P. 553–562.
118. Halfon P., Bourliere M., Penaranda G., Deydier R., Renou C., Botta-Fridlund D., Tran A., Portal I., Allemand I., Rosenthal-Allieri A., Ouzan D. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus // *Comp. Hepatol.* – 2005. – № 4. – P. 6–13.
119. Halfon P., Munteanu M., Poynard T. FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2008. – Vol. 32. – № 6. – Suppl. 1. – P. 22–39.
120. Hartmann S., Aradottir S., Graf M., Wiesbeck G., Lesch O., Ramskogler K., Wolfersdorf M., Alling C., Wurst F.M. Phosphatidylethanol as a sensitive and specific biomarker: comparison with gamma-glutamyl transpeptidase, mean corpuscular volume and carbohydrate-deficient transferrin // *Addict. Biol.* – 2007. – Vol. 12. – № 1. – P. 81–84.
121. Hasegawa T., Murata C., Ninomiya T., Takabayashi T., Noda T., Hayasaka S., Nakamura M., Ojima T. Occupational Factors and Problem Drinking among a Japanese Working Population // *Ind. Health.* – 2013. – № 5. – P. 490–500.
122. Hirayama C., Yoshikawa T., Tada H. Serum-galactosamine. A diagnostic index of liver fibrosis in liver disease // *Lancet.* – 1961. – Vol. 1. – № 7176. – P. 532–533.

123. Ichikawa S., Motosugi U., Ichikawa T., Sano K., Morisaka H., Enomoto N., Matsuda M., Fujii H., Araki T. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C // *Magn. Reson. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 11. – № 4. – P. 291–297.
124. Isaksson A., Walther L., Hansson T., Andersson A., Alling C. Phosphatidylethanol in blood (B-PEth): a marker for alcohol use and abuse // *Drug Test Anal.* – 2011. – Vol. 3. – № 4. – P. 195–200.
125. Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G., Di Bisceglie A.M., Reddy K.R., Bzowej N.H., Marcellin P., Muir A.J., Ferenci P., Flisiak R., George J., Rizzetto M., Shouval D., Sola R., Terg R.A., Yoshida E.M., Adda N., Bengtsson L., Sankoh A.J., Kieffer T.L., George S., Kauffman R.S., Zeuzem S., ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol.364. – № 25. – P. 2405–2416.
126. Jin W., Lin Z., Xin Y., Jiang X., Dong Q., Xuan S. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis B-related fibrosis: a leading meta-analysis // *BMC Gastroenterol.* – 2012. – № 12. – P. 14–22.
127. Kalantari H., Hoseini H., Babak A., Yaran M. Validation of hepascor as a predictor of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection // Национальный центр биотехнологической информации США. – 2013 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22254137%5Buid%5D> (дата обращения 26.11.2013).
128. Kang J.H., Cho K.I., Kim S.M., Lee J.Y., Kim J.J., Goo J.J., Kim K.N., Jhi J.H., Kim D.J., Lee H.G., Kim T.I. Relationship between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Carotid Artery Atherosclerosis Beyond Metabolic Disorders in Non-Diabetic Patients // *J. Cardiovasc. Ultrasound.* – 2012. – Vol. 20. – № 3. – P. 126–133.
129. Kawamura Y., Arase Y., Ikeda K., Seko Y., Imai N., Hosaka T., Kobayashi M., Saitoh S., Sezaki H., Akuta N., Suzuki F., Suzuki Y., Ohmoto Y., Amakawa K.,

- Tsuji H., Kumada H. Large-scale long-term follow-up study of Japanese patients with non-alcoholic Fatty liver disease for the onset of hepatocellular carcinoma // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – № 2. – P. 253–261.
130. Kazakova M.H., Sarafian V.S. YKL-40 - a novel biomarker in clinical practice? // *Folia Med. (Plovdiv).* – 2009. Vol. 51. – № 1. – P. 5–14.
131. Kim B.K., Kim do Y., Park J.Y., Ahn S.H., Chon C.Y., Kim J.K., Paik Y.H., Lee K.S., Park Y.N., Han K.H. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients // *Liver Int.* – 2010. – Vol. 30. – № 4. – P. 546–553.
132. Kim B.K., Kim H.S., Park J.Y., Kim do Y., Ahn S.H., Chon C.Y., Park Y.N., Han K.H., Kim S.U. Prospective Validation of ELF Test in Comparison with Fibroscan and FibroTest to Predict Liver Fibrosis in Asian Subjects with Chronic Hepatitis B // Национальный центр биотехнологической информации США. – 2013 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22848675%5Buid%5D> (дата обращения 26.11.2013).
133. Kim D., Kim W.R., Talwalkar J.A., Kim H.J., Ehman R.L. Advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive assessment with MR elastography // *Radiology.* – 2013. – Vol. 268. – № 2. – P. 411–419.
134. Kim W.R., Brown R.S. Jr. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop // *Hepatology.* 2002. – Vol.36. – № 1. – P. 227–242.
135. Kodama K., Tokushige K., Hashimoto E., Taniai M., Shiratori K. Hepatic and extrahepatic malignancies in cirrhosis caused by nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic liver disease // Национальный центр биотехнологической информации США. – 2013 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=23320802> (дата обращения 26.11.2013).
136. Kostapanos M.S., Kei A., Elisaf M.S. Current role of fenofibrate in the prevention and management of non-alcoholic fatty liver disease // *World J. Hepatol.* 2013. – Vol. 5. – № 9. – P. 470–478.

137. Kruger F.C., Daniels C.R., Kidd M., Swart G., Brundyn K., van Rensburg C., Kotze M. APRI: a simple bedside marker for advanced fibrosis that can avoid liver biopsy in patients with NAFLD/NASH // *S. Afr. Med. J.* – 2011. – Vol. 101. – № 7. – P. 477–480.
138. Leeming D., He Y., Veidal S., Nguyen Q., Larsen D., Koizumi M., Segovia-Silvestre T., Zhang C., Zheng Q., Sun S., Cao Y., Barkholt V., Hagglund P., Bay-Jensen A., Qvist P., Karsdal M. A novel marker for assessment of liver matrix remodeling: an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) detecting a MMP generated type I collagen neo-epitope (C1M) // *Biomarkers.* – 2011. – Vol. 16. – № 7. – P. 616–628.
139. Leroy V., Halfon P., Bacq Y., Boursier J., Rousselet M.C., Bourliere M., de Muret A., Sturm N., Hunault G., Penaranda G., Brechot M.C., Trocme C., Cales P. Diagnostic accuracy, reproducibility and robustness of fibrosis blood tests in chronic hepatitis C: a meta-analysis with individual data // *Clin. Biochem.* – 2008. – Vol. 41. – № 16-17. – P. 1368–1376.
140. Leroy V., Monier F., Bottari S., Trocme C., Sturm N., Hilleret M.N., Morel F., Zarski J.P. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99. – № 2. – P. 271–279.
141. Leung V.Y., Shen J., Wong V.W., Abrigo J., Wong G.L., Chim A.M., Chu S.H., Chan A.W., Choi P.C., Ahuja A.T., Chan H.L., Chu W.C. Quantitative elastography of liver fibrosis and spleen stiffness in chronic hepatitis B carriers: comparison of shear-wave elastography and transient elastography with liver biopsy correlation // *Radiology.* – 2013. – Vol. 269. – № 3. – P. 910–918.
142. Lichtinghagen R., Pietsch D., Bantel H., Manns M.P., Brand K., Bahr M.J. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 59. – № 2. – P. 236–242.
143. Lim E.J., Torresi J. Prevention of hepatitis C virus infection and liver cancer // *Recent Results Cancer Res.* – 2014. – № 193. – P. 113–133.

144. Liu X.D., Wu J.L., Liang J., Zhang T., Sheng Q.S. Globulin-platelet model predicts minimal fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B virus infected patients // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18. – № 22. – P. 2784–2792.
145. Lin Z.H., Xin Y.N., Dong Q.J., Wang Q., Jiang X.J., Zhan S.H., Sun Y., Xuan S.Y. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 53. – № 3. – P. 726–736.
146. Liu C.H., Hsu S.J., Lin J.W., Hwang J.J., Liu C.J., Yang P.M., Lai M.Y., Chen P.J., Chen J.H., Kao J.H., Chen D.S. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C by splenic Doppler impedance index // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5. – № 10. – P. 1199–1206.
147. Liu T., Wang X., Karsdal M.A., Leeming D.J., Genovese F. Molecular serum markers of liver fibrosis // *Biomark. Insights.* – 2012. – № 7. – P. 105–117.
148. Lok A.S., McMahon B.J., Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Chronic hepatitis B // *Hepatology.* – 2001. – Vol. 34. – № 6. – P. 1225–1241.
149. Lupsor M., Badea R., Stefanescu H., Sparchez Z., Branda H., Serban A., Maniu A. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results // *J. Gastrointestin. Liver Dis.* – 2009. – Vol. 18. – № 3. – P. 303–310.
150. Lutz H.H., Gassler N., Tischendorf F.W., Trautwein C., Tischendorf J.J. Doppler ultrasound of hepatic blood flow for noninvasive evaluation of liver fibrosis compared with liver biopsy and transient elastography // *Dig. Dis. Sci.* – 2012. – Vol. 57. – № 8. – P. 2222–2230/
151. Mahadeva S., Mahfudz A.S., Vijayanathan A., Goh K.L., Kulenthiran A., Cheah P.L. Performance of transient elastography (TE) and factors associated with discordance in non-alcoholic fatty liver disease // *J. Dig. Dis.* – 2013. – Vol. 14. – № 11. – P. 604–610.
152. Marcellin P., Gane E., Buti M., Afdhal N., Sievert W., Jacobson I.M., Washington

- M.K., Germanidis G., Flaherty J.F., Schall R.A., Bornstein J.D., Kitrinou K.M., Subramanian G.M., McHutchison J.G., Heathcote E.J. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study // *Lancet*. – 2013. – Vol. 381. – № 9865. – P. 468–475.
153. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G., Cerrelli F., Lenzi M., Manini R., Natale S., Vanni E., Villanova N., Melchionda N., Rizzetto M. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 37. – № 4. P. 917–923.
154. Martinez S.M., Fernandez-Varo G., Gonzalez P., Sampson E., Bruguera M., Navasa M., Jimenez W., Sanchez-Tapias J.M., Forns X. Assessment of liver fibrosis before and after antiviral therapy by different serum marker panels in patients with chronic hepatitis C // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 33. – № 1. – P. 138–148.
155. McHutchison J.G., Blatt L.M., de Medina M., Craig J.R., Conrad A., Schiff E.R., Tong M.J. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. – Vol. 15. – № 8. – P. 945–951.
156. McHutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L., Muir A.J., Galler G.W., McCone J., Nyberg L.M., Lee W.M., Ghalib R.H., Schiff E.R., Galati J.S., Bacon B.R., Davis M.N., Mukhopadhyay P., Koury K., Noviello S., Pedicone L.D., Brass C.A., Albrecht J.K., Sulkowski M.S., IDEAL Study Team. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – № 6. – P. 580–593.
157. Mendoza J., Trapero-Marugan M., González-Moreno L., Jones E.A., Gomez-Dominguez E., Moreno-Otero R. Hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C assessed by transient elastography: implications for determining the efficacy of antiviral therapy // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2010. – Vol. 102. – № 7. – P. 426–434.
158. Michitaka K., Nishiguchi S., Aoyagi Y., Hiasa Y., Tokumoto Y., Onji M., Japan

- Etiology of Liver Cirrhosis Study Group. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey // *J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol.45. – № 1. – P. 86–94.
159. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity // *Ann. Med.* – Vol. 43. – 2011. – № 3. – P. 617–649.
160. Millwood I.Y., Li L., Smith M., Guo Y., Yang L. Alcohol consumption in 0.5 million people from 10 diverse regions of China: prevalence, patterns and socio-demographic and health-related correlates // Национальный центр биотехнологической информации США. – 2013 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23940787> (дата обращения 26.12.2013)
161. Nagaoki Y., Hyogo H., Aikata H., Tanaka M., Naeshiro N., Nakahara T., Honda Y., Miyaki D., Kawaoka T., Takaki S., Hiramatsu A., Waki K., Imamura M., Kawakami Y., Takahashi S., Chayama K. Recent trend of clinical features in patients with hepatocellular carcinoma // *Hepatol. Res.* 2012. – Vol. 42. – № 4. – P. 368–375.
162. Naggie S. Management of hepatitis C virus infection: the basics // *Top. Antivir. Med.* 2012. – Vol.20. – № 5. – P. 154–161.
163. Nahon P., Kettaneh A., Tengher-Barna I., Ziol M., de Ledinghen V., Douvin C., Marcellin P., Ganne-Carrie N., Trinchet J.C., Beaugrand M. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 49. – № 6. – P. 1062–1068.
164. Narmada B.C., Kang Y., Venkatraman L., Peng Q., Sakban R.B., Nugraha B., Jiang X., Bunte R.M., So P.T., Tucker-Kellogg L., Mao H.Q., Yu H. Hepatic stellate cell-targeted delivery of hepatocyte growth factor transgene via bile duct infusion enhances its expression at fibrotic foci to regress dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis // *Hum. Gene Ther.* – 2013. – Vol. 24. – № 5. – P. 508–519.
165. Naveau S., Thaury J., Barri-Ova N., Balian A., Dauvois B., Njike-Nakseu M.,

- Prevot S., Agostini H., Perlemuter G. Predictive factors for pure steatosis in alcoholic patients // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2009. Vol. 36. – № 6. – P. 1104–1110.
166. Nguyen-Khac E., Chatelain D., Tramier B., Decrombecque C., Robert B., Joly J.P., Brevet M., Grignon P., Lion S., Le Page L., Dupas J.L. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 28. – № 10. – P. 1188–1198.
167. Nudo C.G., Jeffers L.J., Bejarano P.A., Servin-Abad L.A., Leibovici Z., De Medina M., Schiff E.R. Correlation of Laparoscopic Liver Biopsy to Elasticity Measurements (FibroScan) in Patients With Chronic Liver Disease // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 4. – № 12. – P. 862-870.
168. Orman E.S., Odena G., Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis, management, and novel targets for therapy // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Suppl. 1. – P. 77–84.
169. Parkes J., Guha I.N., Harris S., Rosenberg W.M., Roderick P.J. Systematic review of the diagnostic performance of serum markers of liver fibrosis in alcoholic liver disease // *Comp. Hepatol.* – 2012. – Vol. 1. – № 1. – P. 5–20.
170. Poynard T., Lassailly G., Diaz E., Clement K., Caiazzo R., Tordjman J., Munteanu M., Perazzo H., Demol B., Callafe R., Pattou F., Charlotte F., Bedossa P., Mathurin P., Ratziu V., FLIP consortium. Performance of biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in patients with severe obesity: meta analysis of individual patient data // Национальный центр биотехнологической информации США. – 2013 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22431959%5Buid%5D> (дата обращения 26.12.2013)
171. Poynard T., Morra R., Halfon P., Castera L., Ratziu V., Imbert-Bismut F., Naveau S., Thabut D., Lebrec D., Zoulim F., Bourliere M., Cacoub P., Messous D., Munteanu M., de Ledinghen V. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease // *BMC Gastroenterol.* – 2007. – № 7. – P. 40–51.

172. Poynard T., Munteanu M., Deckmyn O., Ngo Y., Drane F., Castille J.M., Housset C., Ratziu V., Imbert-Bismut F. Validation of liver fibrosis biomarker (FibroTest) for assessing liver fibrosis progression: proof of concept and first application in a large population // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 57. – № 3. – P. 541–548.
173. Poynard T., Ngo Y., Munteanu M., Thabut D., Ratziu V. Noninvasive Markers of Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis B // *Curr. Hepat. Rep.* – 2011. – Vol. 10. – № 2. – P. 87–97.
174. Poynard T., Ngo Y., Munteanu M., Thabut D., Massard J., Moussalli J., Varaud A., Benhamou Y., Ratziu V. Biomarkers of liver injury for hepatitis clinical trials: a meta-analysis of longitudinal studies // *Antivir. Ther.* – 2010. – Vol. 15. – № 4. – P. 617–631.
175. Pozzato C., Verduci E., Scaglioni S., Radaelli G., Salvioni M., Rovere A., Cornalba G., Riva E., Giovannini M. Liver fat change in obese children after a 1-year nutrition-behavior intervention // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2010. – Vol. 51. – № 3. – P. 331–335.
176. Regev A., Berho M., Jeffers L.J. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97. – № 10. – P. 2614–2618.
177. Rehm J., Room R., Monteiro M., Gmel G., Graham K., Rehn N., Sempos C.T., Jernigan D. Alcohol as a risk factor for global burden of disease // *Eur. Addict. Res.* 2003. – Vol. 9. – № 4. – P. 157–164.
178. Rizzo L., Calvaruso V., Cacopardo B., Alessi N., Attanasio M., Petta S., Fatuzzo F., Montineri A., Mazzola A., L'abbate L., Nunnari G., Bronte F., Di Marco V., Craxì A., Camma C. Comparison of transient elastography and acoustic radiation force impulse for non-invasive staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106. – № 12. – P. 2112–2120.
179. Rocha H.L., Diniz A.L., Borges V.F., Salomao F.C. Assessment of portal venous index as a non-invasive method for diagnosing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C // *Arq. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 49. – № 1. – P. 14–18.
180. Rosmorduc O. Relationship between hepatocellular carcinoma, metabolic

- syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: which clinical arguments? // *Ann. Endocrinol.* – 2013. Vol. 74. – № 2. P. 115–120.
181. Saitou Y., Shiraki K., Yamanaka Y., Yamaguchi Y., Kawakita T., Yamamoto N., Sugimoto K., Murata K., Nakano T. Noninvasive estimation of liver fibrosis and response to interferon therapy by a serum fibrogenesis marker, YKL-40, in patients with HCV-associated liver disease // *World. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 28. – № 4. – P. 476–481.
182. Samuel C.E. Antiviral actions of interferons // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2001. – Vol. 14. – № 4. – P. 778–809.
183. Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M., Yon S., Fournier C., Mal F., Christidis C., Ziol M., Poulet B., Kazemi F., Beaugrand M., Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis // *Ultrasound Med. Biol.* – 2003. – Vol. 29. – № 12. – P. 1705–1713.
184. Sarvazyan A.P., Rudenko O.V., Swanson S.D., Fowlkes J.B., Emelianov S.Y. Quantitative elastography of liver fibrosis and spleen stiffness in chronic hepatitis B carriers: comparison of shear-wave elastography and transient elastography with liver biopsy correlation // *Radiology.* – 2013. – Vol. 269. – № 3. – P. 910–918.
185. Shaheen A.A., Myers R.P. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of fibrosis marker panels in patients with HIV/hepatitis C coinfection // *HIV Clin. Trials.* – 2008. – Vol. 9. – № 1. – P. 43–51.
186. Shaheen A.A., Wan A.F., Myers R.P. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – № 11. – P. 2589–2600.
187. Schiff E.R., Lee S.S., Chao Y.C., Kew Yoon S., Bessone F., Wu S.S., Kryczka W., Lurie Y., Gadano A., Kitis G., Beebe S., Xu D., Tang H., Iloeje U. Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 9. – № 3. P. 276–276.
188. Segovia-Silvestre T., Reichenbach V., Fernandez-Varo G., Vassiliadis E.,

- Barascuk N., Morales-Ruiz M., Karsdal M.A., Jimenez W. Circulating CO3-610, a degradation product of collagen III, closely reflects liver collagen and portal pressure in rats with fibrosis // *Fibrogenesis Tissue Repair*. – 2011. – № 4. – P. 19–29.
189. Shrager B., Jibara G.A., Tabrizian P., Roayaie S., Ward S.C. Resection of Nonalcoholic Steatohepatitis-Associated Hepatocellular Carcinoma: A Western Experience // Национальный центр биотехнологической информации США. – 2012 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22988496%5Buid%5D> (дата обращения 26.12.2013).
190. Sporea I., Gilja O.H., Bota S., Sirli R., Popescu A. Liver elastography - an update // *Med. Ultrason*. – 2013. – Vol. 15. – № 4. – P. 304–314.
191. Sporea I., Popescu A., Sirli R. Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases // *World. J. Gastroenterol*. – 2008. – Vol. 14. – № 21. – P. 3396–3402.
192. Stebbing J., Farouk L., Panos G., Anderson M., Jiao L.R., Mandalia S., Bower M., Gazzard B., Nelson M. A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis // *J. Clin. Gastroenterol*. – 2010. – Vol. 44. – № 1. – P. 214–219.
193. Sterling R.K., Lissen E., Clumeck N., Sola R., Correa M.C., Montaner J., Sulkowski M., Torriani F.J., Dieterich D.T., Thomas D.L., Messinger D., Nelson M., APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 43. – № 6. – P. 1317–1325.
194. Stevenson M., Lloyd-Jones M., Morgan M.Y., Wong R. Non-invasive diagnostic assessment tools for the detection of liver fibrosis in patients with suspected alcohol-related liver disease: a systematic review and economic evaluation // *Health Technol. Assess*. – 2012. – Vol. 16. – № 4. – P. 1-174.
195. Suh Y.G., Jeong W.I. Hepatic stellate cells and innate immunity in alcoholic liver disease // *World J. Gastroenterol*. – 2011. – Vol. 17. – № 20. – P. 2543–2551.

196. Szymczak A., Simon K., Inglot M., Gladysz A. Safety and effectiveness of blind percutaneous liver biopsy: analysis of 1412 procedures // *Hepat. Mon.* – 2012. Vol. 12. – № 1. – P. 32–37.
197. Talwalkar J.A., Kurtz D.M., Schoenleber S.J., West C.P., Montori V.M. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5. – № 10. – P. 1214–1220.
198. Teare J.P., Sherman D., Greenfield S.M., Simpson J., Bray G., Catterall A.P., Murray-Lyon I.M., Peters T.J., Williams R., Thompson R.P. Comparison of serum procollagen III peptide concentrations and PGA index for assessment of hepatic fibrosis // *Lancet.* – 1993. – Vol. 342. – № 8876. – P. 895–898.
199. Topic A., Djukic M. Diagnostic characteristics and application of alcohol biomarkers // *Clin. Lab.* – 2013. – Vol. – 59. № 3. – P. 233–245.
200. Tsochatzis E.A., Gurusamy K.S., Ntaoula S., Cholongitas E., Davidson B.R., Burroughs A.K. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 54. – № 4. – P. 650–659.
201. Vallet-Pichard A., Mallet V., Nalpas B., Verkarre V., Nalpas A., Dhalluin-Venier V., Fontaine H., Pol S. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 46. – № 1. – P. 32–36.
202. Vassiliadis E., Larsen D.V., Clausen R.E., Veidal S.S., Barascuk N., Larsen L., Simonsen H., Silvestre T.S., Hansen C., Overgaard T., Leeming D.J., Karsdal M.A. Measurement of CO3-610, a potential liver biomarker derived from matrix metalloproteinase-9 degradation of collagen type iii, in a rat model of reversible carbon-tetrachloride-induced fibrosis // *Biomark. Insights.* – 2011. – № 6. – P. 49–58.
203. Venkatesh S.K., Wang G., Lim S.G., Wee A. Magnetic resonance elastography for the detection and staging of liver fibrosis in chronic hepatitis B // *Eur. Radiol.* – 2014. – Vol. 24. – № 1. – P. 70–78.

204. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol.34. – № 3. – P. 274–285.
205. Wang Q.B., Zhu H., Liu H.L., Zhang B. Performance of magnetic resonance elastography and diffusion-weighted imaging for the staging of hepatic fibrosis: A meta-analysis // *Hepatology.* – 2012. – Vol. 56. – № 1. – P. 239–247.
206. Wang Y., Li Y.Y., Nie Y.Q., Zhou Y.J., Cao C.Y., Xu L. Association between metabolic syndrome and the development of non-alcoholic fatty liver disease // *Exp. Ther. Med.* – 2013. – Vol. 6. – № 1. – P. 77–84.
207. Weinmann A., Koch S., Niederle I.M., Schulze-Bergkamen H., König J., Hoppe-Lotichius M., Hansen T., Pitton M.B., Düber C., Otto G., Schuchmann M., Galle P.R., Wörns M.A. Trends in Epidemiology, Treatment, and Survival of Hepatocellular Carcinoma Patients Between 1998 and 2009: An Analysis of 1066 Cases of a German HCC Registry // *Национальный центр биотехнологической информации США.* – 2013 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24045276%5Buid%5D> (дата обращения 26.11.2013).
208. Welzel T.M., Morgan T.R., Bonkovsky H.L., Naishadham D., Pfeiffer R.M., Wright E.C., Hutchinson A.A., Crenshaw A.T., Bashirova A., Carrington M., Dotrang M., Sterling R.K., Lindsay K.L., Fontana R.J., Lee W.M., Di Bisceglie A.M., Ghany M.G., Gretch D.R., Chanock S.J., Chung R.T., O'Brien T.R., HALT-C Trial Group. Variants in Interferon- α Pathway Genes and Response to Pegylated-Interferon- α 2a plus Ribavirin for Treatment of Chronic HCV Infection in the HALT-C Trial // *Hepatology.* – 2009. – Vol.49. – № 6. – P. 1847–1858.
209. Wilson G.B., Kaner E.F., Crosland A., Ling J., McCabe K., Houghton C.A. A Qualitative Study of Alcohol, Health and Identities among UK Adults in Later Life // *Национальный центр биотехнологической информации США.* – 2013 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23940787> (дата обращения

- 26.11.2013).
210. Wong V.W., Vergniol J., Wong G.L., Foucher J., Chan H.L., Le Bail B., Choi P.C., Kowo M., Chan A.W., Merrouche W., Sung J.J., de Ledinghen V. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51. – № 2. – P. 454–462.
 211. Xun Y.H., Fan J.G., Zang G.Q., Liu H., Jiang Y.M., Xiang J., Huang Q., Shi J.P. Suboptimal performance of simple noninvasive tests for advanced fibrosis in Chinese patients with nonalcoholic fatty liver disease // *J. Dig. Dis.* – 2012. – Vol. 13. – № 11. – P. 588–595.
 212. Yilmaz Y., Yonal O., Kurt R., Bayrak M., Aktas B., Ozdogan O. Noninvasive assessment of liver fibrosis with the aspartate transaminase to platelet ratio index (APRI): Usefulness in patients with chronic liver disease: APRI in chronic liver disease // *Hepat. Mon.* – 2011. – Vol. 11. – № 2. – P. 103–106.
 213. Yin M., Talwalkar J.A., Glaser K.J., Manduca A., Grimm R.C., Rossman P.J., Fidler J.L., Ehman R.L. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5. – № 10. – P. 1207–1213.
 214. Yoneda M., Yoneda M., Fujita K., Inamori M., Tamano M., Hiriishi H., Nakajima A. Transient elastography in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) // *Gut*. – 2007. – Vol. 56. – № 9. – P. 1330–1331.
 215. Yoneda M., Yoneda M., Mawatari H., Fujita K., Endo H., Iida H., Nozaki Y., Yonemitsu K., Higurashi T., Takahashi H., Kobayashi N., Kirikoshi H., Abe Y., Inamori M., Kubota K., Saito S., Tamano M., Hiraishi H., Maeyama S., Yamaguchi N., Togo S., Nakajima A. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) // *Dig. Liver Dis.* – 2008. – Vol. 40. – № 5. – P. 371–378.
 216. Zhang A., Sun H., Sun W., Ye Y., Wang X. Proteomic identification network analysis of haptoglobin as a key regulator associated with liver fibrosis // *Appl. Biochem. Biotechnol.* – 2013. – Vol. 169. – № 3. – P. 832–846.
 217. Zhang Y.F., Shi H., Chen L.B., Xu Q.H. Value of FIB-4 for the diagnosis of liver

fibrosis in chronic hepatitis B // *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* – 2010. – Vol. 24. – № 3. – P. 215–217.

218. Zeuzem S., Andreone P., Pol S., Lawitz E., Diago M., Roberts S., Focaccia R., Younossi Z., Foster G.R., Horban A., Ferenci P., Nevens F., Müllhaupt B., Pockros P., Terg R., Shouval D., van Hoek B., Weiland O., Van Heeswijk R., De Meyer S., Luo D., Boogaerts G., Polo R., Picchio G., Beumont M., REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol.364. – № 25. – P. 2417–2428.