

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи

**МЕТОДОЛОГІЯ РАННЬОЇ НЕІНВАЗИВНОЇ ДІАГНОСТИКИ
ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ДИФУЗНИМИ
ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПЕЧІНКИ, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК
АВАРІЇ НА ЧАЕС**

Методичні рекомендації

Київ - 2014

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи

Узгоджено


В.о.начальника лікувально-
організаційного управління

НАМН України д-р мед. н.


А.Петриченко
" 19 " 07 2014 р.

Узгоджено

В.о.директора Департаменту
медичної допомоги МОЗ України


А.Терещенко
" 19 " 07 2014 р.

МЕТОДОЛОГІЯ РАННЬОЇ НЕІНВАЗИВНОЇ ДІАГНОСТИКИ
ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ДИФУЗНИМИ
ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПЕЧІНКИ, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК
АВАРІЇ НА ЧАЕС

(Методичні рекомендації)

(44.13/158.14)

Київ - 2014

Установа-розробник:

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України»

Укладачі:

Саркісова Елеонора Олександрівна канд. мед. наук, (451-82-73)

Гасанова Олена Володимирівна канд. мед. наук, (451-82-73)

Рецензент

Мороз Г.З., професор кафедри військової загальної практики – сімейної медицини Української військово-медичної академії, д-р мед. наук, професор

Рішення проблемної комісії МОЗ та НАМН України
«Проблеми радіаційної медицини»
Протокол №5 від 31 жовтня 2012 р.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
1. ВІДМІННОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНИХ ДИФУЗНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ У ПОСТРАЖДАЛИХ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС	6
2. ОСНОВНІ КЛІНІЧНІ СИНДРОМИ ПРОГРЕСУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ ТА ЇХ ОЦІНКА У ПОСТРАЖДАЛИХ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС	9
3. МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ФІБРОЗНИХ ЗМІН ПЕЧІНКИ ТА ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ФІБРОТЕСТІВ	15
4. КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ДЛЯ РАННЬОЇ НЕІНВАЗІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ФІБРОЗНИХ ЗМІН ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХДЗП, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС	21
5. МЕТОДОЛОГІЯ РАННЬОЇ НЕІНВАЗІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ДИФУЗНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПЕЧІНКИ, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС ТА ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	25
ВИСНОВКИ	29
ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	31

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлТ	аланінамінотрансфераза
АсТ	аспартатамінотрансфераза
ДІ	довірчий інтервал
ГГТП	гамаглутамінтранспептідаза
ДВЗ-синдром	синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання
ЕГДФС	езофагогастродуоденоскопія
ІМТ	індекс маси тіла
ЛФ	лужна фосфатаза
МНВ	міжнародне нормалізоване відношення
НАСГ	неалкогольний стеатогепатит
сГр	сантигрей
УЗД	ультразвукове дослідження
УЛНА	учасники ліквідації наслідків аварії
ХГ	хронічний гепатит
ХДЗП	хронічні дифузні захворювання печінки
ЧАЕС	Чорнобильська атомна електростанція
ШОЕ	швидкість осадження еритроцитів
APRI	Aspartat platenet ratio index – аспартатамінотрансфераза-тромбоцитарний індекс
AUROC	
ІЛ	інтерлейкін
НВV	хронічний вірусний гепатит В
НСV	хронічний вірусний гепатит С
РІ	індекс пульсації судин
РІ	індекс резистентності
TNF	фактор некрозу пухлини

ВСТУП

Основний шлях прогресування хронічних дифузних захворювань печінки (ХДЗП), незалежно від етіологічного фактора, що приводить до її пошкодження - це процес фіброгенезу. Завершальна стадія фіброзу печінки, яка клінічно маніфестується цирозом печінки та його ускладненнями (печінкова недостатність і портальна гіпертензія) або раком печінки, багато в чому зумовлює несприятливий життєвий прогноз і короткі терміни виживання цієї категорії хворих. Початок фіброзу печінки зазвичай підступний: більшість пов'язаних з ним симптомів проявляється тільки після розвитку цирозу. У більшості пацієнтів прогресування в цироз спостерігається після 15-20 років перебігу захворювання. Декомпенсований цироз асоціюється з високою летальністю і єдиний ефективний метод терапії - це трансплантація печінки.

Тому актуальним для сучасної медицини є проблема діагностики та виявлення ранніх початкових стадій фіброзу печінки для своєчасного призначення терапевтичних засобів, які спрямовані на зменшення темпів його прогресування та попереджають розвиток цирозу і раку печінки.

Розробкою діагностичних критеріїв ранньої неінвазивної діагностики фіброзних змін печінки займаються провідні наукові установи усього світу. В своїй роботі ми орієнтувалися на світові досягнення в цьому питанні, а також на особисті спостереження та дослідження осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС.

Методичні рекомендації призначені для лікарів загальноклінічної практики, гастроентерологічних відділень, лікувально-профілактичних закладів, де проходять обстеження та лікування постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, а також для впровадження в практику експертних комісій по встановленню причинного зв'язку захворювань та інвалідності з роботами по ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС.

В Україні методичні рекомендації видаються вперше.

1. ВІДМІННОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНИХ ДИФУЗНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ У ПОСТРАЖДАЛИХ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС

Дослідження проведені в осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, показали, що найбільш частою патологією гепатобіліарної системи були стеатогепатоз та неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) (рис. 1).

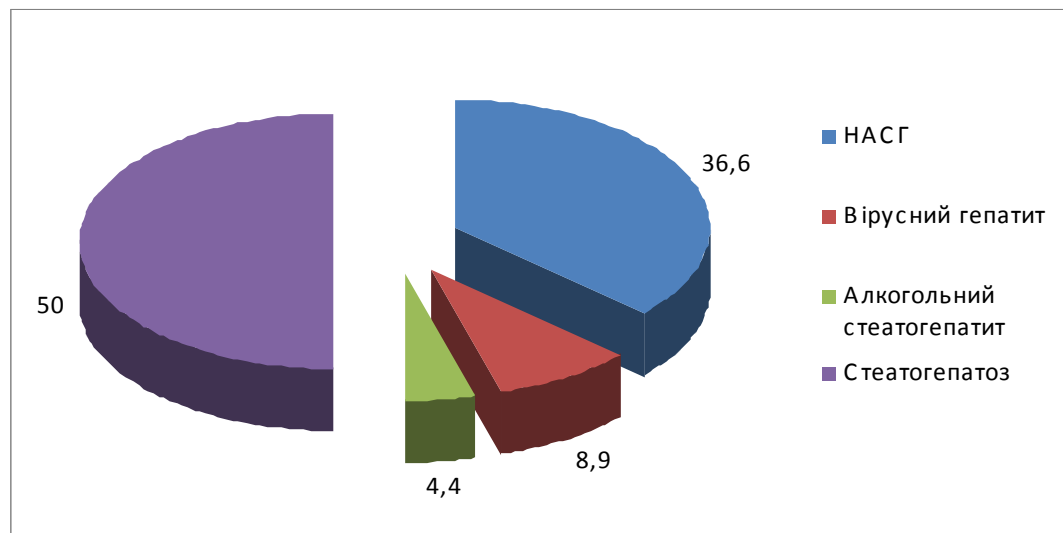


Рис. 1 Структура ХДЗП у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС

В більшості випадків початок розвитку захворювання не фіксований. Зміни структури печінки (збільшення розмірів, підвищення ехогенності) при рутинному ультразвуковому дослідженні (УЗД), незначне підвищення показників амінотрансфераз (АсТ та АлТ) не привертають уваги лікарів. Клінічна картина невиразна, в основному, це прояви антеро-вегетативного синдрому, який пояснюють втому або іншими хворобами, тому захворювання печінки не діагностується та не лікується протягом багатьох років, що призводить до погіршення з поступовим розвитком фіброзу та цирозу. При ретроспективному дослідженні амбулаторних карт пацієнтів стає зрозумілим, що патологія печінки у них виникла близько 15-20 років тому і формування фіброзу через такий час є абсолютно закономірним.

За сучасними уявленнями НАСГ є проявом метаболічного синдрому, складовими якого є також ожиріння, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба. В осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, стеатогепатоз, скоріш за все,

є етіологічним чинником метаболічного синдрому, який розвивається при порушеннях ліпідного обміну. На момент виявлення захворювання печінки (10-20 років тому) у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС в більшості випадків не зафіксовано таких складових метаболічного синдрому як гіпертонічна хвороба, ожиріння, цукровий діабет, що в подальшому формувалися на тлі стеатогепатозу або стеатогепатиту.

Розвиток НАСГ в осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, має радіаційну складову. Опромінення, на відміну від інших пошкоджуючих чинників, пригнічує процеси внутрішньоклітинної і тканинної репарації печінки, що призводить у майбутньому до розвитку дистрофічних процесів. При аналізі біохімічних показників функціонального стану печінки УЛНА в залежності від отриманої дози опромінення було визначене достовірне збільшення активності АсТ ($p < 0,001$), АлТ ($p < 0,05$), зменшення рівня білірубіну ($p < 0,05$) та бета-ліпопротеїдів ($p < 0,001$) при поглинених дозах > 50 сГр в порівнянні з дозами < 5 сГр, був виявлений зв'язок активності патологічного процесу із дозою опромінення, а саме пряма кореляція між активністю ГГТП ($r = 0,6$; $p < 0,02$), АлТ ($r = 0,4$; $p < 0,02$), концентрацією глюкози сироватки крові ($r = 0,5$; $p < 0,03$). Це підтверджує внесок радіаційного фактору в розвиток ХДЗП в осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС. Можливо, це є відстроченим ефектом радіаційного ураження клітин печінки у віддалений період після аварії на ЧАЕС.

2. ОСНОВНІ КЛІНІЧНІ СИНДРОМИ ПРОГРЕСУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ ТА ЇХ ОЦІНКА У ПОСТТРАВМАТИЧНИХ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС

Синдром печінкової недостатності – симптомокомплекс, що характеризується порушенням однієї чи багатьох функцій печінки внаслідок гострого або хронічного ураження її паренхіми. Розрізняють гостру і хронічну печінкову недостатність і три її стадії: I стадію – початкову (компенсована), II стадію – виражену (декомпенсована) і III стадію – термінальну (дистрофічна). Термінальна стадія печінкової недостатності закінчується печінковою комою. Є певна послідовність у появі симптомів, які формують недостатність органу – гепатоцелюлярну недостатність.

Виділяють малу печінкову недостатність або гепатодепресивний синдром (гепатодепресія), при якому розвиваються різні порушення функцій печінки, але без розвитку енцефалопатії. Ознаками гепатодепресивного синдрому є зменшення вмісту в сироватці крові загального білка, альбумінів, фібриногену, протромбіну, зменшення вмісту V та VII факторів згортання крові (проакцелерину, проконвертину), холестерину, зниження активності холінестерази; гіпербілірубінемія (переважно за рахунок збільшення вільного білірубіну).

Симптоми, перебіг печінкової недостатності залежать від характеру ураження печінки, гостроти перебігу процесу.

Морфологічною основою синдрому печінково-клітинної недостатності є дистрофічні зміни гепатоцитів з мезенхімальною реакцією. Виразність змін різна: від незначних до маніфестуючих, при яких розвивається вогнищевий некроз гепатоцитів. Клінічні прояви: зменшення ваги, зниження тургору, сухість і пігментація шкіри, склер, гінекомастія, судинні зірочки на шкірі, зменшення або збільшення розмірів печінки, нерідко - спленомегалія, асцит, набряки, геморагічний діатез.

У межах синдрому печінково-клітинної недостатності за ознакою переважного ураження комплексу функцій виділяють кілька форм: печінково-клітинна жовтяниця, із порушенням білково-синтетичної функції, геморагічний діатез.

Печінково-клітинна жовтяниця. В основі її розвитку лежить порушення захоплення вільного білірубіну печінковою клітиною, пов'язане зі зміною самих гепатоцитів. Печінка залишається нормальних розмірів або може бути збільшена. У крові підвищується вміст зв'язаного (в основному) та вільного білірубіну; виділення уробіліну з сечею і стеркобіліна з калом зменшено. У сечі з'являються жовчні пігменти. На відміну від холестазу при печінково-клітинній жовтяниці немає підвищення рівня холестерину, фосфоліпідів і бета-ліпопротеїдів у крові, є диспропорція жовчних кислот (за рахунок збільшення холієвої). Ці явища пов'язані з порушенням синтетичної функції печінки. Клінічно проявляється жовтяницею, іноді з бруднуватим відтінком через надмірне відкладення меланіну і заліза, шкірним свербіжем, подряпинами, вуграми, іноді кропив'янкою, іноді скупченням жиру - ксантоматоз склер і повій. Переважне *порушення білково-синтетичної функції*. В основі знаходиться зниження синтезу білків, що є коферментами та виконують транспортну, пластичну функції (альбумін, нуклеїнові з'єднання). Клінічно синдром характеризується зниженням маси тіла, онкотичного тиску плазми і міжклітинної рідини, що сприяє розвитку асцити і набряків. Біохімічні зміни: зменшення вмісту альбумінів, амінного азоту, зміна амінокислотного спектру сироватки крові з підвищенням вмісту аланіну, тирозину, цистеїну, аргініну, аспарагінової кислоти, зниженням лізину, глютамінової кислоти, таурину, валіну.

Геморагічний діатез. Ґрунтується на зниженні синтезу факторів, що згортають кров, підвищенні їх споживання і призводить до розвитку дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) і тромбоцитопенії. Остання пов'язана з гіперспленізмом і ДВЗ-синдромом. Клінічно у хворих визначаються синці та крововиливи, носові, маткові, гемороїдальні кровотечі

та масивні кровотечі з верхніх відділів травного тракту. Біохімічні зміни: зниження кількості протромбіну, проконвертину, фібриногену, плазміногену, підвищення вмісту плазміну (недостатня інактивація печінкових активаторів плазміну), подовження часу зсідання та часу кровотечі, зниження часу рекальцифікації, посилення фібринолітичної активності.

Порушення антитоксичної функції печінки. Порушується інактивація, зв'язування, знежирення, виведення хімічних сполук, виникає гіперестрогенізм. Проявляється судинними зірочками, червоними "печінковими долонями" (пальмарна еритема), гінекомастією та імпотенцією у чоловіків, аменореєю у жінок, випадінням волосся. Слід зазначити, що описані прояви гіперестрогенізму притаманні хворим з ожирінням і не завжди пов'язані з патологією печінки.

Зміни з боку ретикуло-ендотеліальної системи: гепато- і спленомегалія, полілімфаденопатія, імунологічні зміни та наростання титру антитіл - при загостренні цирозу; збільшення привушних слинних залоз; трофічні порушення; контрактура Дюпюїтрена (переродження тканини долонного апоневрозу в фіброзну), контрактура пальців.

Суттєве значення має оцінка активності процесу та ступеня вираженості *мезенхімально-запальних змін* в органі. Морфологічною основою активності є цитоліз і дистрофічні зміни гепатоцитів, які виявляються по зростанню рівня індикаторних і органоспецифічних ферментів крові. Оскільки в більшості випадків спостерігається вогнищеве ураження гепатоцитів, то відсутній паралелізм між ступенем змін індикаторних і органоспецифічних ферментів (альдолази, амінотрансфераз, лактатдегідрогенази, малатдегідрогенази), що відображають вираженість деструктивних змін паренхіми печінки. Вогнищевість уражень, аж до розвитку невеликих ділянок некрозу, не обов'язково супроводжується змінами показників функціональних печінкових проб, тому що решта паренхіми забезпечує нормальну функціональну активність печінки. Клінічно активність процесу проявляється лихоманкою, збільшенням і болісністю печінки, збільшенням селезінки. У клінічному

аналізі крові відзначається: лейкопенія, еозинофілія, збільшення ШОЕ. Біохімічними ознаками активності процесу є гіпергамаглобулінемія, зміна осадових проб, підвищення активності амінотрансфераз, рівня деяких біологічно активних речовин, які в нормі руйнуються в печінці (гістамін, серотонін, кініни, катехоламіни).

Цитолітичний синдром у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС із НАСГ характеризувався, в основному, мінімальним підвищенням активності АлТ (середня ступінь активності АлТ зареєстрована тільки в 14,5% хворих, висока ступінь активності не виявлена в жодного). В середньому показник активності АлТ становив $(65,9 \pm 4,3)$ Од/л, АсТ був дещо нижчим - $(56,4 \pm 3,2)$ Од/л. Збільшення активності процесу в печінці в більшості випадків були пов'язані із загостренням супутніх захворювань шлунково-кишкового (пептична виразка, загострення гастродуоденіту) та біліарного тракту (дискінезії жовчовивідних шляхів та жовчно-кам'яна хвороба). Холестатичний синдром проявлявся помірною гіпербілірубінемією (15,5%) та не супроводжувався підвищенням активності лужної фосфатази. Зміни ліпідного обміну (гіперхолестеринемія та гіпербеталіпопротеїнемія) визначалися у 24,7 % УЛНА із НАСГ. Пригнічення білковосинтетичної функції виявлено не було. Треба відзначити, що скарги на болі або дискомфорт в животі та правому підребер'ї, диспепсичні прояви мали не всі обстежені особи. Часті скарги на слабкість, підвищену втому, зниження працездатності хворі не зв'язували із захворюванням печінки. Таким чином, мінімальні клінічні прояви, невиразність біохімічних змін перетворюють НАСГ в УЛНА в серйозну проблему переходу цих захворювань в фіброз та цироз печінки.

Показниками тяжкості процесу є також *порушення органної гемодинаміки печінки*. Розвиток симптомів портальної гіпертензії при печінковій недостатності є ознакою важкості стану і залежить від зміни мікроциркуляції в органі у відповідь на пошкодження паренхіми і розвиток фіброзу. Клінічні прояви портальної гіпертензії: спленомегалія, розширення вен стравоходу і шлунку (з можливими кровотечами з них), асцит, поява на

шкірі передньої грудної та черевної стінки розширених підшкірних вен, "голова медузи" навколо пупка. З портальною гіпертензією тісно пов'язаний симптомокомплекс гиперспленізму, що виражається класичної тріадою: тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія. Важливо наголосити, що діаметр портальної вени у досліджених хворих на ХДЗП був у межах нормальних величин (8 – 14) мм, в середньому дорівнював $(10,1 \pm 0,15)$ мм. Доплерографічною ознакою портальної гіпертензії може бути збільшення просвіту ворітної вени понад 13 мм. У хворих на цироз печінки діаметр ворітної вени не перевищував 13 мм, лише у 2-ох з них цей показник становив 14 мм. У постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС із ХДЗП визначалося зниження кровопостачання в судинах як в системі загальної печінкової артерії, так і портальної вени. Значне зниження артеріального кровотоку сприяє розвитку дистрофічних та фіброзних змін в печінці. Зниження кровотоку в системі портальної вени, збільшення діаметру нижньої порожнистої вени свідчить про підвищення судинного опору, що при відсутності інших ознак портальної гіпертензії може бути раннім симптомом розвитку фіброзу.

Треба зазначити, що у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС із ХДЗП, за винятком хворих із цирозом печінки, за клінічними проявами спостерігається перша стадія печінково-клітинної недостатності, коли порушення функції печінки з'являються під впливом провокуючих факторів: прийом алкоголю, гепатотоксичних медикаментозних препаратів, загострення супутньої патології шлунково-кишкового тракту, вираженим погіршенням загального стану внаслідок виникнення або прогресування патології інших систем організму. Симптоми печінково-клітинної недостатності з'являються вже при вираженому фіброзі та набувають чітко окреслених рис при цирозі печінки на стадіях суб- / декомпенсації. Тому особливої уваги потребує пошук навіть поодиноких та, на перший погляд, незначних відхилень показників стану гепатобіліарної системи. До таких треба віднести вперше визначені зміни загального аналізу крові (зниження гемоглобіну, тромбоцитів, еритроцитів, лейкоцитів, підвищення ШОЕ), котрі при цьому знаходяться в

межах фізіологічної норми; зміни біохімічних показників (зниження холестерину, бета-ліпопротеїдів, незначна білірубінемія); виникнення цитолітичного синдрому, збільшення коефіцієнта Рітиса. Також слід звертати увагу на наявність контрактури Дюпюїтрена, судинних зірочок на шкірі, пальмарної ерітеми, виявлення фіброзних змін в інших органах.

3. МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ФІБРОЗНИХ ЗМІН ПЕЧІНКИ ТА ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ФІБРОТЕСТІВ

З метою вивчення активності фіброгенезу в печінці запропоновано ряд панелей біохімічних показників (АсАТ, АлАТ, ЛФ, ГГТП, загальний білірубін та ін.) і гострофазних білків (альфа-2-макроглобулін, гаптоглобін, феритин та ін.), а також показників загального аналізу крові та коагулограми. Дискримінантні функції, виведені на базі змін рівня цих показників, відображають активність запального процесу в тканині органа і порушення його синтетичної функції і таким чином дозволяють опосередковано оцінювати стадію фіброзу. В нашому дослідженні ми намагались використовувати найбільш доступні методи дослідження, які надають можливість виконання навіть в скринінговому порядку.

До непрямих маркерів фіброзу відносять рутинні біохімічні показники:

- загальний білірубін – зростання його рівня є проявом печінково-клітинної недостатності. Підвищення рівня загального білірубіну за рахунок прямої фракції - це наслідок цитолізу гепатоцитів, що частіше всього спостерігається при фіброзі 3-4 стадії;

- ГГТП – найбільш високі концентрації – ознака фіброзу, обумовлена ушкодженням канальцевої системи печінки. Стійке підвищення ГГТП свідчить про важкий процес в печінці – цироз;

- АлТ – найбільш чутливий та специфічний індикатор гепатоцелюлярного ушкодження (запалення та некрозу) клітин, знаходиться в цитоплазмі гепатоцита, тому підвищення АлТ корелює зі ступенем цитолізу останнього;

- АсТ – значне підвищення свідчить про некроз гепатоцита, який супроводжується розпадом клітинних органел;

- ЛФ – підвищення її активності свідчить про холестаза будь-якого генезу. Ізольоване зростання рівня ЛФ є несприятливою прогностичною ознакою і може свідчити про розвиток гепатоцелюлярної карциноми;

- загальний білок та білкові фракції (особливо, альбуміни) - зниження показників свідчать про значні порушення білковосинтетичної функції печінки;

- підвищені значення тимолової проби свідчать про диспротеїнемію, яка характерна для хронічних уражень печінки, та про ступінь вираженості мезенхімально-запальних змін в органі.

Найбільш популярним на сьогодні у світі є застосування Fibrotest для неінвазивної діагностики фіброзу печінки. Спочатку Fibrotest розроблявся для хворих HCV і HBV, а потім став застосовуватися і при інших нозологічних формах хронічних захворювань печінки.

Fibrotest включає 5 біохімічних показників: альфа-2-макроглобулін, гаптоглобін, аполіпопротеїн А1, ГГТП, загальний білірубін:

- альфа-2-макроглобулін - один з найбільш багатофункціональних білків крові гострої фази, інгібітор ендопептидаз, синтезується в підшлунковій залозі. Альфа-2-макроглобулін – це високомолекулярний глікопротеїн, що складається з чотирьох ідентичних субодиниць. У нативному стані він здатний приєднувати і транспортувати багато відомих цитокінів (IL, інтерферони, TNF, стимуліни, інгібін і фактори росту). Кожна його субодиниця містить також «пастку» для будь-якого з протеолітичних ферментів. При цьому протеїнази, перебуваючи в «пастці», зберігають свою активність. Період напіввиведення такого комплексу із системи кровообігу не перевищує 1-2 хвилини, і в цей період протеїнази продовжують виконувати свої функції. Це дає можливість альфа-2-макроглобуліну регулювати значну частину функцій організму, пов'язаних з системою крово- і лімфообігу. У печінці здійснюється метаболізм альфа-2-макроглобуліну, який активує зірчасті клітини і таким чином стимулює фіброгенез;

- гаптоглобін - глікопротеїн плазми крові, що специфічно зв'язує гемоглобін, синтезується в печінці. Гаптоглобін відноситься до білків гострої фази. Підвищення його рівня в крові відбувається внаслідок стимуляції

інтерлейкіну клітин печінки. Характеризується негативною асоціацією із фіброзом печінки;

- аполіпропротеїн А1 синтезується печінкою і відповідає за транспорт холестерину. Входить до складу екстрацелюлярного матриксу, і його рівень знижується із зростанням стадії фіброзу;

- загальний білірубін утворюється при розпаді гемоглобіну в клітинах ретикулоендотеліальної системи, особливо активно в селезінці, а також у купферовских клітинах печінки. Підвищення його рівня слугує проявом печінково-клітинної недостатності;

ГГТП - чутливий, але неспецифічний індикатор пошкодження жовчних каналців. Найбільш високі концентрації виявляються в епітеліальних клітинах жовчних каналців - ознака фіброзу, обумовленого ураженням каналцієвої системи печінки.

За цими величинами з урахуванням віку і статі пацієнта розраховується показник, що дозволяє із високою чутливістю і специфічністю визначити стадію фіброзу (табл. 1).

Таблиця 1 – Оцінка стадії фіброзу за показниками Fibrotest

Fibrotest	Стадія фіброзу	Характеристика стадії фіброзу за даними морфологічного дослідження біоптатів
0,75 – 1,0	F4	цироз
0,73 – 0,74	F3 – F4	множинні порто-центральні септи
0,59 – 0,72	F3	
0,49 – 0,58	F2	наявність порто-портальних септ
0,32 – 0,48	F1 – F2	
0,28 – 0,31	F1	періпортальний фіброз
0,22 – 0,27	F0 – F1	
0,00 – 0,21	F0	відсутність фіброзу

Треба зазначити, що даний тест запатентовано, тому він виконується тільки в спеціалізованих сертифікованих лабораторіях і є коштовним, що обмежує його використання в звичайній лікарській практиці.

У багатьох роботах обговорюється цінність такого непрямого методу визначення пошкодження клітини, як рівень коефіцієнта Рітіса (АсТ/АлТ). Співвідношення цих індикаторних печінкових ферментів показові, оскільки відображають глибину ураження гепатоцитів. АлТ є цитоплазматичним ферментом і підвищується першим при гепатоцелюлярному пошкодженні. АсТ локалізується в мітохондріях, і підвищення його рівня відбувається при більш глибоких ураженнях печінкової клітини. Описані дослідження діагностичної цінності цього показника при вірусних гепатитах В і С, первинному біліарному цирозі, алкогольній хворобі печінки, аутоімунному гепатиті. Думки вчених щодо діагностичної цінності цього показника відрізняються. Так, деякі дослідники називають коефіцієнт надійним маркером фіброзу і цирозу печінки при хронічному гепатиті С. Показано, що високий коефіцієнт АсТ/АлТ достовірно асоційований з варикозом вен стравоходу і асцитом. І навпаки, деякі дослідження виявляють недостатню чутливість коефіцієнта АсТ/АлТ для діагностики фіброзу при первинному біліарному цирозі і хронічних вірусних гепатитах. У постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС із ХДЗП спостерігається інверсія співвідношення АсТ к АлТ, що свідчить про розвиток фіброзу.

Також в клінічній практиці використовується дискримінаційна лічильна шкала Wapacini, яка заснована на трьох показниках: протромбіновому часі, який виражено в МНВ; співвідношенні АлТ до АсТ; кількості тромбоцитів за загальним аналізом крові (табл. 2).

Ще одним із найбільш визнаних в світі за простотою дослідження тестів є тест APRI, який використовує тільки два параметри - АсТ і кількість тромбоцитів. Тест розроблений на основі обстеження більше 100 пацієнтів із ХГ С та підтверджений біопсійним матеріалом.

Таблиця 2 – Дискримінаційна лічильна шкала Vonacini

Параметр	Кількість балів						
	0	1	2	3	4	5	6
МНВ	<1,1	1,1-1,4	>1,4	-	-	-	-
АлТ/АсТ	>1,7	1,2-1,7	0,6-1,19	<0,6	-	-	-
тромбоцити (10 ⁹ /л)	>340	280-340	220-279	160-219	100-159	40-99	<40
Інтерпретація результатів							
Бали	Ступінь фіброзу						
0-3	слабкий (незначний) фіброз						
4-6	помірний фіброз						
7 і більше	цироз						

В систематичному обзорі 22 досліджень, які присвячені APRI і в яких прийняло участь 4266 пацієнтів, середня AUROC цього тесту для діагнозу вираженого фіброзу склала 0,82 (95% ДІ 0,79-0,86). Формула розрахунку:

$$APRI = \text{АсТ} \times 100 / ((\text{верхня межа АсТ}) \times \text{тромбоцити (10}^9\text{/л)}).$$

В осіб, які пройшли Fibrotest, ми також провели тест APRI та обрахували середні значення та його граничні коливання (табл.3).

Таблиця 3 – Середні значення та граничні коливання тесту APRI у пацієнтів, які пройшли FibroTest, за стадіями фіброзу печінки

Стадія фіброзу за даними FibroTest	Показники тесту APRI	
	середні значення	граничні значення
F0	0,41±0,03	0,16-0,49
F 1-3	0,53±0,18	0,5-0,74
F 4	0,93±0,18	0,75-1,2

В групу осіб з відсутністю фіброзу печінки (F0) увійшли пацієнти з показниками за тестом APRI 0,16 – 0,49; в групу некласифікованого фіброзу (F1-3) - з показниками 0,5 – 0,74; в групу вираженого фіброзу (F4) - з показниками 0,75 та вище. За показниками тесту APRI всі хворі на стеатогепатоз потрапили в групу відсутності фіброзних змін (F0), а хворі на цироз печінки - в групу вираженого фіброзу (F4), що підтвердило можливість використання даного тесту.

Необхідно зазначити, що в наведених тестах використовуються данні рутинного загального, біохімічного аналізу крові та коагулограми. Результати тестів можуть свідчити про розвиток фіброзу навіть у випадках, коли значення цих показників не виходять за межі фізіологічної норми. Часто зміни аналізів, що вважаються патологічними, з'являються вже при вираженому фіброзі (F3- F4), або цирозі печінки.

Для отримання максимуму інформації нами використовувались в дослідженні всі зазначені тести і за отриманими результатами були розроблені критерії оцінки клініко-функціонального стану гепатобіліарної системи для ранньої неінвазивної діагностики фіброзних змін печінки у хворих на ХДЗП, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС.

4. КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ДЛЯ РАННЬОЇ НЕІНВАЗИВНОЇ ДІАГНОСТИКИ ФІБРОЗНИХ ЗМІН ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХДЗП, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС

За результатами аналізу клінічних і лабораторних ознак у осіб із встановленим діагнозом цирозу печінки були відібрані найбільш специфічні та інформативні діагностичні критерії захворювання. Вони включали зміни наступних показників: біохімічних маркерів, системи крові (за загальним аналізом крові), ехосонографії, печінкового кровотоку. Також вивчалась наявність контрактури Дюпюїтрена, розширених вен стравоходу. За цими ж критеріями були оцінені особи із ХДЗП (табл. 3).

Таблиця 3 – Клініко-діагностичні критерії фіброзу печінки у хворих на ХДЗП

Ознака	Цироз печінки (%)	ХДЗП (%)	p
1	2	3	4
пальмарна ерітема	11,1	2,2	-
контрактура Дюпюїтрена	22,2	19,7	-
підвищення білірубіну	61,1	13,9	<0,001
підвищення ГГТП	61,1	40,9	-
підвищення АлТ	66,7	56,9	-
підвищення АсТ	83,3	48,9	<0,001
АсТ/АлТ > 1	77,8	24,8	<0,001
підвищення лужної фосфатази	27,7	0,7	<0,01
зниження альбуминів	100	3,6	<0,001
зниження загального білку	5,6	0,7	-
підвищення тимолової проби	61,1	8,0	<0,001
зниження холестерину	35,7	7,0	<0,001
підвищення альфа-2-макроглобуліну	100	16,0	<0,001

Продовження табл.3			
1	2	3	4
зниження гаптоглобіну	100	19,7	<0,001
зниження аполіпопротеїну А-1	100	25,5	<0,001
зниження Нв	55,6	5,8	<0,001
зниження лейкоцитів	16,7	6,6	<0,001
підвищення моноцитів	11,1	3,6	-
зниження тромбоцитів(<280)	94,4	63,5	<0,001
зниження тромбоцитів(<190)	22,2	3,6	<0,05
гепатомегалія за даними УЗД	88,9	84,7	-
спленомегалія	66,7	6,6	<0,001
підвищення ехогенності печінки	100	89,1	-
зниження швидкості воротної вени	72,2	66,4	-
підвищення RI	38,9	13,1	<0,05
підвищення PI	55,6	26,3	<0,05
варикозно розширені вени стравоходу	83,3	8,7	<0,001
фіброз в інших органах	100	52,3	<0,01

На основі отриманих даних нами визначені критерії ранньої неінвазивної діагностики фіброзних змін печінки.

Критерії оцінки клініко-функціонального стану гепатобіліарної системи для ранньої неінвазивної діагностики фіброзних змін печінки

1. Фізикальне дослідження:

- виявлення контрактури Дюпюїтрена, контрактури пальців, судинні зірочки, візуалізація підшкірних вен передньої грудної та черевної стінки, наявність геморою.

2. Лабораторні маркери фіброзу:

а) біохімічні показники – підвищення білірубіну, АсТ, ЛФ, зниження альбуміну, підвищення тимолової проби, зниження холестерину, коефіцієнт Рітиса більше 1

б) гострофазні білки (фібротест) – підвищення альфа-2-макроглобуліну, зниження гаптоглобіну та аполіпопротеїну А-1

в) загальний аналіз крові - зниження лейкоцитів, тромбоцитів, гемоглобіну

г) коагулограма – підвищення МНВ, зниження протромбінового індексу. У зв'язку з тим, що синтез факторів протромбінового комплексу відбувається у клітинах печінки, зниження протромбінового індексу може слугувати показником змін функціонального стану печінки при її захворюваннях та є ранньою ознакою розвитку фіброзних змін.

3. Розрахункові фібротести – Fibrotest (від 0,25 і вище), APRI (від 0,5 та вище), дискримінаційна шкала Wonacini (від 3 балів та вище).

4. Методи візуалізації:

а) стандартне УЗД органів черевної порожнини в режимі двомірної візуалізації (2D-режим або сірошкальна ехографія) - збільшення розмірів печінки, підвищення ехогенності паренхіми, розширення воротної вени – признаки патологічних змін, які відбуваються в печінці; при цирозі – зміна контуру, поява бугорчастості, неоднорідність паренхіми за рахунок чередування ділянок із різною ехогеністю (вузли), збільшення селезінки, підвищення її акустичної щільності, розширення селезінкової вени. Треба зазначити, що поява змін розміру селезінки (в динаміці спостереження) у хворого із ХДЗП повинна насторожувати в плані можливого розвитку фіброзних змін печінки, навіть якщо розміри селезінки не виходять за межі фізіологічної норми

б) доплеровське дослідження судин печінки - гемодинамічні показники кровотоку в печінці: зниження швидкості кровотоку по воротній вені, підвищення PI (пульсаційного індексу) та RI (індексу резистентності) в загальній печінковій артерії

в) ЕГДФС з прицільним оглядом дистального стравоходу та кардіального відділу шлунка - виявлення наявності варикозно розширених вен.

5. Оцінка наявності та вираженості фіброзу в інших органах (легені, серце, щітоподібна залоза, підшлункова залоза) – на основі вивчення УЗД або рентгенографії цих органів.

Треба зазначити, що всі вище перелічені критерії визначення фіброзу печінки не є строго специфічними, тому інтерпретація отриманих даних повинна ґрунтуватися на оцінці результатів комплексу методів. Виявлення сукупності декількох із перелічених ознак можуть свідчити про розвиток фіброзу печінки та є підставою для подальшого цілеспрямованого обстеження (проведення еластометрії печінки, фібротестів, біопсії печінки) для своєчасної діагностики ранніх стадій процесу.

5. МЕТОДОЛОГІЯ РАННЬОЇ НЕІНВАЗИВНОЇ ДІАГНОСТИКИ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ ІЗ ХДЗП, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС ТА ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

На сьогодні актуальним є своєчасне виявлення дифузних хвороб печінки у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС осіб, які досить часто мають субклінічний перебіг, та їх прогресування зазвичай закінчується цирозом печінки і печінковою недостатністю. Проведені клінічні дослідження показали, що в структурі ХДЗП переважають хворі на стеатогепатоз та НАСГ. Зловживання алкоголем та вірусна етіологія захворювання виявляються значно рідше - у 4,6 % та 8,6 % обстежених відповідно.

Розвиток ХДЗП в осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, окрім інших чинників розвитку патології печінки, має радіаційну складову. Активність запального процесу в печінці у цих хворих корелює із рівнем поглиненої дози опромінення, що може бути розцінено як відстрочений ефект радіаційного ураження клітин печінки у віддалений період після аварії на ЧАЕС.

У постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС із НАСГ за клінічними проявами спостерігається перша стадія печінково-клітинної недостатності, коли порушення функції печінки з'являються під впливом провокуючих факторів: прийом алкоголю, гепатотоксичних медикаментозних препаратів, загострення супутньої патології шлунково-кишкового тракту, вираженим погіршенням загального стану внаслідок приєднання або прогресування патології інших систем організму (гнійних процесів, серцево-судинної або легенево-серцевої недостатності, ниркової недостатності). Симптоми печінково-клітинної недостатності з'являються вже при вираженому фіброзі та набувають чітко окреслених рис при цирозі печінки на стадіях суб- / декомпенсації. Тому особливої уваги потребує пошук навіть поодиноких та, на перший погляд, незначних відхилень показників стану гепатобіліарної системи. До таких треба віднести вперше визначені зміни загального аналізу

крові (зниження гемоглобіну, тромбоцитів, еритроцитів, лейкоцитів, підвищення ШОЕ), котрі при цьому знаходяться в межах фізіологічної норми; зміни біохімічних показників (зниження холестерину, бета-ліпопротеїдів, незначна гіпербілірубінемія); виникнення цитолітичного синдрому, збільшення коефіцієнта Рітиса. Також слід звертати увагу на наявність контрактури Дюпюїтрена, судинних зірочок на шкірі, пальмарної еритеми. Значне зниження артеріального кровотоку в печінці сприяє розвитку дистрофічних та фіброзних змін. Зниження кровотоку в системі портальної вени, збільшення діаметру печінкових вен, нижньої порожнистої вени свідчить про підвищення судинного опору, що при відсутності інших ознак портальної гіпертензії може бути раннім симптомом розвитку фіброзу. У постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС із ХДЗП визначалося зниження кровопостачання в судинах системи загальної печінкової артерії, так і портальної вени. Важливо наголосити, що хворих на цироз печінки діаметр ворітної вени не перевищував 13 мм, лише у двох становив 14 мм.

Таким чином, у хворих із ХДЗП, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, у віддалені строки після опромінення, виявлення сукупності декількох із наступних ознак: гіпербілірубінемії, підвищеної активності АсТ, АсТ/АлТ >1, підвищеної тимолової проби, зниженого рівня гемоглобіну, кількості тромбоцитів, лейкоцитів, зміни рівнів гострофазних білків, можуть свідчити про розвиток фіброзу печінки та є підставою для подальшого цілеспрямованого обстеження (проведення еластометрії печінки, фібротестів, біопсії печінки) для своєчасної діагностики ранніх стадій процесу.

Серед відомих у світі розрахункових фібротестів в осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС із ХДЗП, можливе використання найбільш доступних за простотою виконання та дешевизною тестів: APRI та шкали Bonacini для первинної скринінгової оцінки наявності/відсутності фіброзних змін печінки. У постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС із ХДЗП стадія фіброзу F1-3 визначалася у 17,1%, F4 – у 18% хворих.

За результатами проведеної роботи з урахуванням перебігу ХДЗП на основі критеріїв оцінки клініко-функціонального стану гепатобіліарної системи для ранньої неінвазивної діагностики фіброзних змін печінки у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС був розроблений власний алгоритм диференціальної діагностики відсутності/наявності фіброзу печінки (рисунок 2).

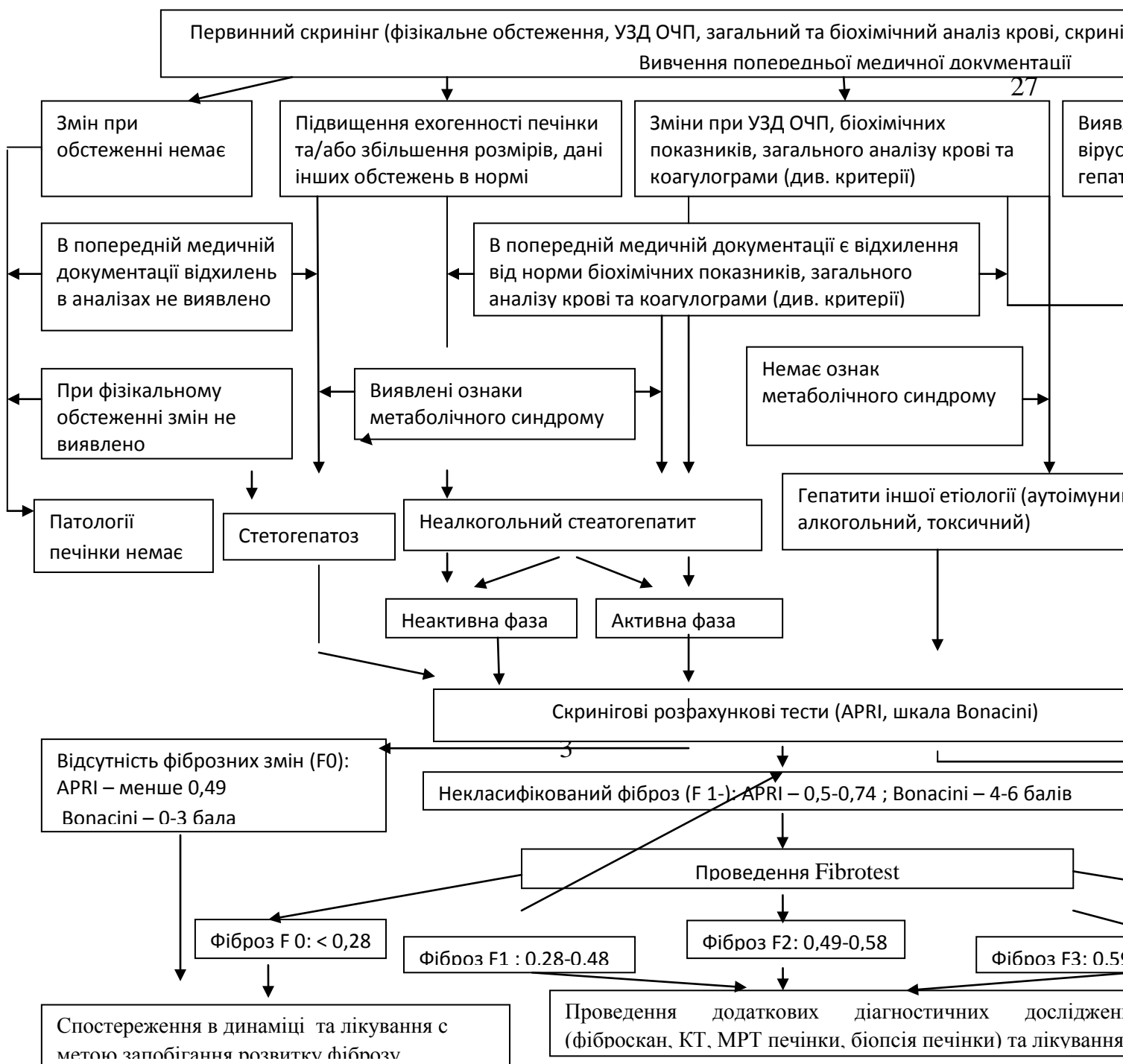


Рисунок 2. Діагностичний алгоритм відсутності/наявності фіброзу печінки у хворого на ХДЗП та подальша тактика курації

ВИСНОВКИ

Ураження печінки при НАСГ є одним із проявів метаболічного синдрому, характерною ознакою якого є системний запальний процес. При цьому фіброгенез є закономірною стадією розвитку і може спостерігатися в різних органах організму, тому у хворих із ХДЗП слід враховувати наявність фіброзних змін в інших органах (легенях, серці, щитоподібній залозі та ін.).

Тактика спостереження та курації хворих на ХДЗП, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, повинна включати:

1. Вивчення попередньої медичної документації хворого, що є принциповим моментом у визначенні строків розвитку патології та характеру перебігу захворювання, динаміки змін УЗД органів черевної порожнини, загального, біохімічного аналізу крові та коагулограми.
2. Використання всіх доступних методів дослідження: УЗД органів черевної порожнини, ЕГДФС, доплерографії судин печінки, при необхідності КТ органів черевної порожнини, МРТ органів черевної порожнини, сцинтиграфії печінки. Особливої уваги заслуговують не тільки наявні зміни печінки, селезінки, а і зміни в порівнянні із попередніми дослідженнями, навіть коли вони не виходять за рамки нормативних величин.
3. Виявлення змін показників крові у загальному, біохімічному аналізах та коагулограмі. У хворого із дифузним захворюванням печінки насторогу щодо появи фіброзних змін обумовлює виявлення зростання рівня білірубіну, лужної фосфатази, підвищення АлТ, АсТ та ГГТП вище фізіологічної норми, коефіцієнта Рітиса більше одиниці та зниження альбумінів, холестерину сироватки крові. Ранньою ознакою розвитку фіброзу може бути підвищення МНВ та зниження протромбінового індексу. У загальному аналізі крові при підозрі щодо фіброзних змін печінки, слід звертати увагу не стільки на зниження рівня еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів та гемоглобіну нижче нормативних, скільки на

їх зниження у конкретного пацієнта в порівнянні з попередніми аналізами.

4. Використання найбільш доступних розрахункових фібротестів (APRI та шкали Bonacini) для попереднього визначення наявності фіброзних змін печінки. При виявленні фіброзних змін - $F > 0$, проводити подальше цілеспрямоване дослідження - Fibrotest, еластометрію та при необхідності біопсію печінки.

ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Саркісова, Е. О. Неалкогольний стеатогепатит як предиктор розвитку фіброзу в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС [Текст] / Е. О. Саркісова, О. В. Гасанова // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. – 2010. – Вип.15. – К.: ДІА, 2010. – С. 236–255.
2. Патологія органів системи травлення в осіб, які зазнали впливу малих доз іонізуючого випромінювання [Текст] / Е. О. Саркісова, О. В. Гасанова, А. А. Гасанов та ін. // Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: 1986 - 2011 / За редакцією А. М. Сердюка, В. Г. Бебешка, Д. А. Базика – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2011. – С. 614–633.
3. Фадеенко, Г. Д. Факторы прогрессирования фиброза печени [Текст] / Г. Д. Фадеенко, Н. А. Кравченко, Н. В. Ярмыш // Сучас. гастроентерологія. – 2007. – №1. – С. 74–80.
4. Бабак, О. Я. Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения [Текст] / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, Н. А. Кравченко // Сучас. гастроентерологія. – 2009. – № 2. – С. 5–17.
5. Особливості метаболічних порушень та зміни маркерів фіброзу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу на тлі метаболічного синдрому [Текст] / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, К. О. Просоленко, І. В. Шуть // Сучас. гастроентерологія. – 2009. – № 5 (49). – С.18–21.
6. Возможность клинико-лабораторной оценки фиброза печени в условиях поликлиники [Текст] / О. Н. Минушкин, С. И. Леонтьев, Л. В. Масловский, И. В. Зверков // Тер. архив. – 2007. – Т.79, №1. – С. 19–23.
7. Павлов, Ч. С. Современные возможности эластометрии, фибро- и актитета в диагностике фиброза печени [Текст] / Ч. С. Павлов, Д. В. Глушенков, В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т.18. – №4. – С.43–52.

8. Noninvasive biomarkers for the screening of fibrosis, steatosis and steatohepatitis in patients with metabolic risk factors: FibroTest-FibroMax experience [Text] / M. Munteanu [et al.] // J. Gastrointest. Liver Dis. – 2008. – Vol. 17. – P. 187–191.
9. Чувствительность и специфичность фибротеста у больных ХГС/ХГВ на разных стадиях фиброза печени [Текст] // Гепатология сегодня: Матер. тринадцатой Российской конф. – М., 2008.
10. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease [Text] / Shah A. G. [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 7. – P. 1104–1112.
11. Бабак, О. Я. Сывороточные биомаркеры и фибротесты в диагностике фиброза печени: недостатки и перспективы / О. Я. Бабак, Н. А. Кравченко // Сучас. гастроентерологія. – 2012. – №3. – С. 71–80.