

# Современные аспекты диагностики фиброза печени. Клинический случай.

Зав. кафедрой факультетской терапии им. А. Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ, д.мед.н. Моногарова Н.Е.

Ассистент кафедры факультетской терапии им. А. Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ Забазнова Ю.В.

Врач-гастроэнтеролог РКБ «ГБУ им. М.И.Калинина» МЗ ДНР, к.мед.н. Романкова В.С.

Студент 5 курса лечебного факультета №1 ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ Глухов Д.Р.

# Актуальность

---

Фиброз печени (ФП) является серьезной проблемой общественного здравоохранения. По данным ВОЗ, более 70 миллионов человек в мире страдают от хронических заболеваний печени, связанных с фиброзом. Точная диагностика фиброза позволяет своевременно выявлять и лечить это состояние, предотвращая его прогрессирование в цирроз печени.

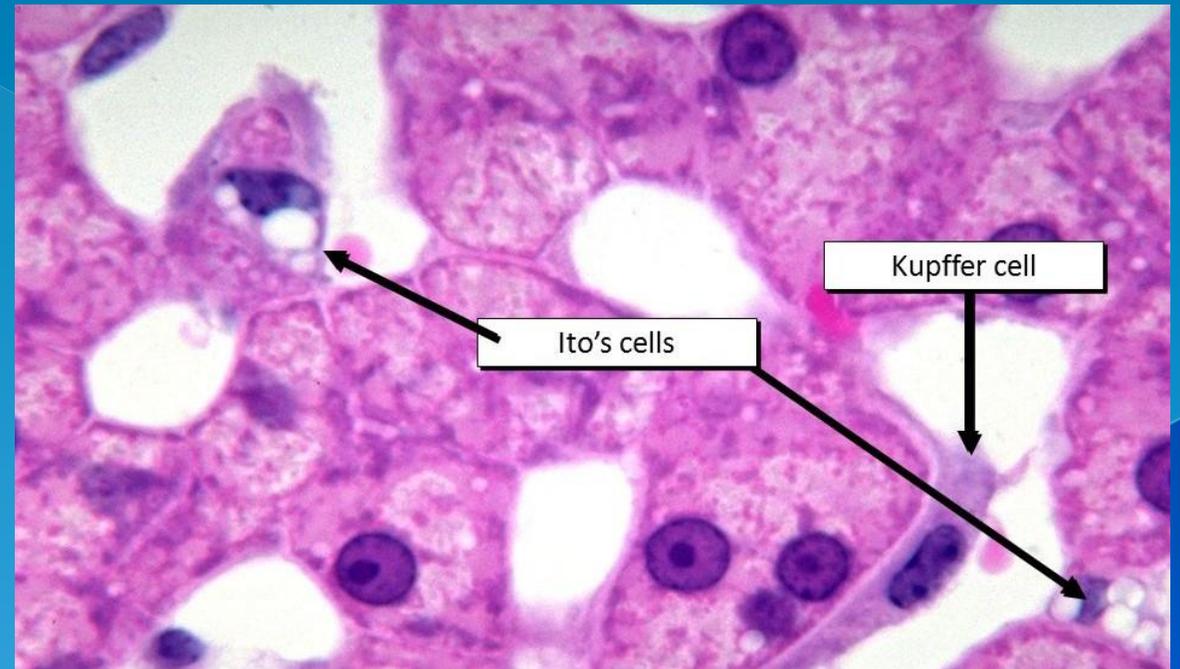
# Определение

---

Фиброз печени – состояние, характеризующееся разрастанием соединительной (коллагеновой) ткани в печени без изменения ее структуры. При фиброзе в печени можно обнаружить неизмененные печеночные дольки, окруженные широкими тяжами фиброзной соединительной ткани. В большинстве случаев фиброз представляет собой сопутствующий морфологический синдром, сопровождающий любое хроническое заболевание печени.

# Патологическая физиология ФП

Пусковым механизмом ФП является активация клеток Ито (звездчатых клеток), накапливающих в норме липиды и жирорастворимые витамины. При повреждении печени в них увеличивается число рецепторов к провоспалительным цитокинам, стимулирующим пролиферацию и фиброгенез ткани печени, таким как TNF -  $\alpha$ , ИЛ -1, ИЛ -6.



# Патологическая физиология ФП

---

При повреждении печени образуются также те цитокины, которые играют главную роль в активации звездчатых клеток:

1. Фактор активации тромбоцитов (ФАТ);
2. Фактор активации плазминогена (ФП);
3. Трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF -  $\beta$  -1).

Под их воздействием звездчатые клетки начинают сами секретировать трансформирующий фактор роста  $\beta$  -1, который способствует миграции их в очаги воспаления и выработке внеклеточного матрикса печени.

# Патологическая физиология ФП

---

В норме соединительнотканый матрикс состоит из двух компонентов: внутриклеточного и внеклеточного.

В состав внутриклеточного матрикса входят: коллаген IV типа, ламинин, фибронектин и др.

В состав внеклеточного матрикса входит коллаген I и III типов, образующие фибрин, а также протеогликаны, гиалуроновая кислота и другие гликоконъюгаты матрикса.

В случае повреждения печени превалируют процессы образования внеклеточного матрикса над его разрушением, что способствует формированию фиброзного рубца. Звездчатые клетки в норме способны выделять ферменты: матриксные металлопротеиназы и коллагеназы, вызывающие распад внеклеточного матрикса (что уменьшается при их возбуждении).

# Патологическая физиология

## ФП

---

Таким образом, клетки Ито обладают двояким действием на матриксную ткань: как стимулируют ее развитие, так и вызывают ее деградацию через синтез металлопротеиназ и коллагеназ.

Следующим последствием избыточной активации клеток Ито является превращение их в миофибробласты и те из них, которые расположены по ходу синусоидов приобретают способность к сокращениям вследствие выделения эндотелина-1, что приводит к нарастанию давления в синусоидах и портального давления.

# Патологическая физиология

## ФП

---

Активация звездчатых клеток под влиянием перечисленных выше этиологических факторов происходит через повышение образования провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь активируют перекисное окисление липидов в клетке, а липидные перекиси и свободные радикалы также являются раздражителями клеток Ито.

Все эти механизмы приводят к избыточному развитию соединительной ткани, т.е. фиброзу печени.

# Факторы риска, связанные с ФП

---

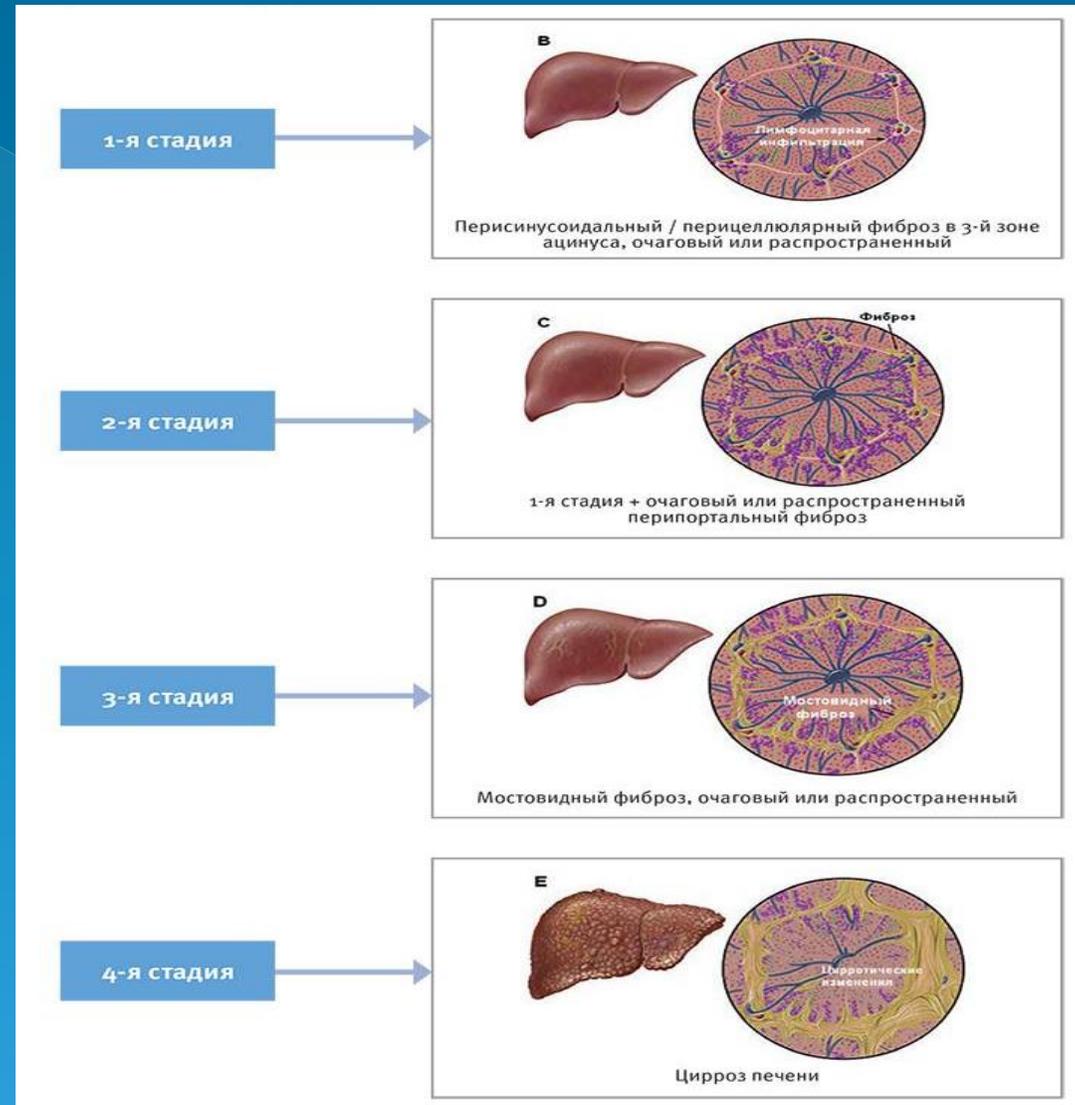
- хронические вирусные инфекции (вирусный гепатит В и С);
- алкогольная болезнь печени;
- неалкогольная болезнь печени;
- аутоиммунные заболевания печени (аутоиммунный гепатит, первичный желчный цирроз);
- генетические факторы (некоторые генетические нарушения, например, гемохроматоз, альфа-1-антитрипсиновый дефицит и кистозный фиброз, могут предрасполагать к развитию фиброза печени).

# Факторы, усугубляющие течение ФП

---

- хронические воспалительные состояния (хронический вирусный гепатит В или С);
- несбалансированное питание;
- ожирение;
- чрезмерное потребление алкоголя;
- сопутствующие заболевания (сахарный диабет, метаболический синдром).

# Стадии фиброза печени



# Стадии фиброза печени по шкалам

## Стадии фиброза печени по шкале Knodell, Метавир и Исхак

Баллы	Knodell	Ishak	METAVIR
0	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует
1	Фиброзное расширение портальных трактов	Фиброзное расширение портальных трактов с или без коротких фиброзных септ	Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ
2	Расширение портальных трактов + портопортальные септы	Фиброзное расширение большинства портальных трактов с или без коротких фиброзных септ	Расширение портальных трактов с единичными портопортальными септами
3	Мостовидный фиброз - портопортальные или портоцентральные септы	Фиброзное расширение большинства портальных трактов с единичными мостовидными портопортальными септами	Многочисленные портоцентральные септы без цирроза
4	Цирроз	Фиброзное расширение портальных трактов с выраженными мостовидными портопортальными и портоцентральными септами	Цирроз
5	-	-	-
6	-	Цирроз, вероятный или достоверный	-

# Диагностика фиброза

---

- Пункционная биопсия печени — «золотой стандарт», инвазивный метод;
- Неинвазивные методы: определение уровней сывороточных маркеров и другие лабораторные тесты, методы визуализации (МРТ, КТ, УЗИ, непрямая ультразвуковая эластография печени);
- Сывороточные маркеры фиброза делятся на прямые и непрямые.

# Прямые маркеры ФП

- фрагменты компонентов печеночного матрикса, вырабатываемые звездчатыми клетками печени в ходе фиброгенеза, и молекулы, участвующие в регулировании прогресса и регресса фиброза.
- Гиалуроновая кислота входит в состав гликозаминогликана экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) (наиболее высокая связь с гистологическими результатами фиброза печени) [11, 12].
- Карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа и аминотерминальный пропептид проколлагена III типа (PIIINP), проколлаген VI типа. В процессе фиброгенеза содержание коллагена I типа увеличивается в несколько раз. PIIINP — важная составляющая соединительной ткани. Его относительная концентрация в базальной мембране выше при печеночном фиброгенезе, что, в свою очередь, сопровождается повышением его уровня в сыворотке крови [11, 13].

# Прямые маркеры ФП

- Металлопротеиназы (ММП) образуют семейство структурно связанных между собой протеолитических ферментов, которые участвуют в деградации ЭЦМ и базальной мембраны, увеличение их уровня наблюдается при различных заболеваниях печени. Тканевые ингибиторы ММП-1 (ТИМП-1) — это секретируемые белки, взаимодействующие с ММП и модулирующие их активацию и функционирование. ТИМП-1 контролирует активность большинства ММП, в то время как ТИМП-2 специфически ингибирует ММП-2. ТИМП-зависимое ингибирование деградации ЭЦМ может способствовать развитию фиброза печени. Повышение уровня ТИМП наблюдается при хронических заболеваниях печени [14].

# Непрямые маркеры ФП

---

- тромбоциты, АСТ, МНО,  $\gamma$ -глутамилтрансфераза (ГГТ), билирубин, альбумин, холестерин — показатели, которые отражают функциональное состояние печени, но не имеют прямой связи с уровнем отложения внеклеточного матрикса и косвенно позволяют судить о стадии фиброза.

# Диагностические индексы (панели)

- комбинации сывороточных тестов, используемых для диагностики ФП
- FibroTest ( $\alpha$ 2-макроглобулин, гаптоглобин, ГГТ, аполинопротеин (АpoA1), билирубин, пол, возраст);
- FibroSpect ( $\alpha$ 2-макроглобулин, гиалуроновая кислота и ТИМП-1);
- Hepascore (билирубин, ГГТ, гиалуроновая кислота,  $\alpha$ 2-макроглобулин, возраст, пол);
- FibroMeter (количество тромбоцитов, протромбиновый индекс (ПИ), АСТ, гиалуроновая кислота,  $\alpha$ 2-макроглобулин, мочевины, возраст);

# Эластография (эластометрия)

---

Правильнее употреблять термин «эластометрия», так как в процессе исследования анализируется среднее значение показателей эластичности печени, а не визуальное изображение органа.

*Компрессионная (статическая) эластография* оценивает деформацию тканей, соотношение величин деформации в разных участках области исследования. Компрессия производится линейным датчиком, что позволяет обеспечить деформацию тканей. Менее упругий, мягкий объект уменьшится в объеме сильнее, чем более упругий.

# Эластография

Динамическая эластография основана на сдвиговых волнах — поперечных упругих волнах, которые распространяются в основном в твердых телах. В мягких биологических тканях при определенных условиях они также могут возникать в силу особых (резиноподобных) свойств биологических тканей, обусловленных вязкостью. Смещение частиц среды и сопутствующая этому деформация среды происходят в поперечном направлении относительно направления распространения волны. Если в направлении излучения ультразвукового датчика создать в узкой области давление определенного уровня, то в поперечном направлении возникает и начинает распространяться сдвиговая волна. Скорость будет возрастать пропорционально упругости ткани. Существуют механический (аппарат Фиброскан, Echosens, Франция) и электронный (аппараты Aixplorer, SuperSonic Imagine, Франция, и Ultima, фирма «Радмир», Украина) способы генерации данных волн.

# Фиброэластометрия

---

Непрямая ультразвуковая эластография печени — это пульс-Эхо-УЗ-методика оценки характера, скорости распространения колебаний для определения эластичности ткани печени.

Особенности исследования:

Проводится натощак. УЗ-датчик располагают над правой долей печени через межреберье, аппарат производит механическую вибрацию, которая генерирует упругие поперечные волны, распространяющиеся через ткань. Скорость волн измеряется и выражается в кПа, при этом она прямо коррелирует с упругостью ткани. Чем больше плотность ткани, тем быстрее распространяется поперечная волна.

# Фиброэластометрия

## Преимущества:

- легкость выполнения исследования;
- отсутствие ограничения трудоспособности пациентов;
- минимальные временные и материальные затраты.

Ограничения — аппарат-зависимые факторы, оказывающие влияние на качество и достоверность получаемых данных:

- избыточная масса тела, слой подкожно-жировой клетчатки;
- узкие межреберные промежутки;
- наличие асцита, приводящее к невозможности распространения механической волны на ткань печени через слой жидкости;
- повышение внутрибрюшного давления (метеоризм, напряжение пресса, тесная одежда на животе, гастростаз и обильный прием пищи);
- быстрые смещения органа (близость некоторых участков печени к сердцу, аорте, диафрагме)

# Фиброэластометрия

Транзиторная эластография (Fibroscan, EchoSens, Париж, Франция) - один из наиболее валидированных методов измерения жесткости печени для определения стадии фиброза, обладает отличной эффективностью при выявлении прогрессирующего фиброза или цирроза в качестве альтернативы биопсии печени, единственный эластографический метод, включенный в международные рекомендации по постановке диагноза фиброза печени. Идет разработка новых приборов несколькими производителями ультразвука. Визуальная транзиторная эластография (ViTE) от Mindray отличается от транзиторной эластографии тем, что позволяет одновременно комбинировать двумерную визуализацию и транзиторную эластографию на одном зонде, а также включает двухконтурный механизм контроля качества для повышения стабильности дыхания пациента, оснащение тремя эластичными технологиями: ViTE, звуковой сенсорной эластографией и звуковой сенсорной количественной оценкой.

---

# Клинический случай



Пациент А., 46 лет

Жалобы: боли в правом подреберье, усиливающиеся после приема пищи и физической нагрузки; повышение температуры тела до  $37,3^{\circ}\text{C}$ ; периодические высыпания на теле; частые боли в коленных суставах.

Анамнез: считает себя больным около 2–3 недель, когда после погрешностей в стал отмечать боли в правом подреберье.

Данные объективного исследования: повышенного питания. Общее состояние – удовлетворительное. ЧСС – 72 уд/мин, АД – 140/80 мм.рт.ст. Температура тела  $37,2^{\circ}\text{C}$ . Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в подложечной области, в эпигастрии, точке желчного пузыря. Отрезки толстого кишечника обычных пальпаторных свойств, безболезненные. Печень +2 см ниже края реберной дуги, край закруглен, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет.

## Биохимический анализ крови

- повышена глюкоза – 8,19 Ммоль/л.
- повышена АСТ – 61 ед/л.
- повышена АЛТ – 96 ед/л.



## Маркеры вирусных гепатитов

- антитела HBsAg – отрицательный.
- антитела HCV – отрицательный.

Маркеры ANA, AMA – отрицательные.

## Биохимические маркеры фиброза печени

- альфа-2-макроглобулин - 2,05 г/л.
- гаптоглобин - 0,53 г/л.
- аполиipoprotein A-1 - 1,15 г/л. (чуть ниже нормы).
- билирубин общий - 10,6 мкмоль/л.
- ГГТ - 79 ед/л. (выше нормы).

Анализы показали степень фиброза по шкале METAVIR соответствующую F1-F2.



## УЗИ органов брюшной полости

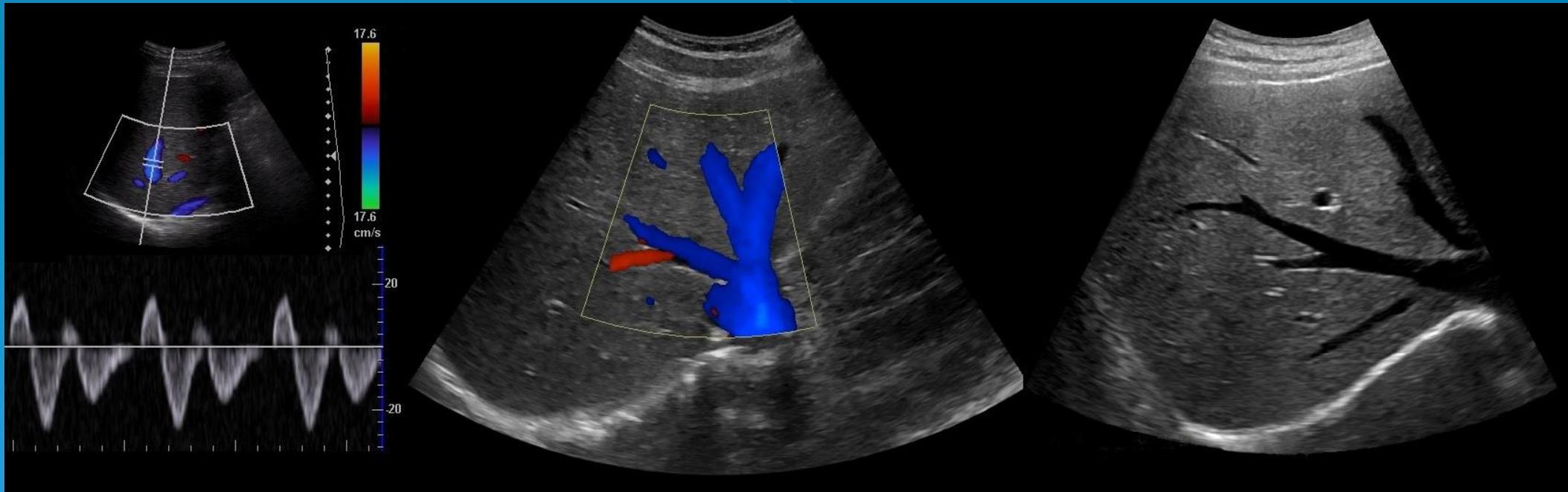
Печень увеличена: правая доля 16.5 см, левая – 10.0 см, контур ровный, край острый. Структура паренхимы неоднородная – зернистая, отмечается сглаженность сосудистого рисунка и гашение ультразвука к периферии. Эхогенность высокая. Печеночные вены нормальные, портальная вена расширена – 1.5 см. Стенки внутрипеченочных желчных протоков повышенной эхогенности, диаметр их не расширен, холедох не расширен. Желчный пузырь нормальных размеров, деформация пузыря: в области шейки – перетяжка и перегиб, стенки местами утолщены, повышенной эхогенности, в просвете – густая желчь. Селезенка не увеличена. Левая и правая почки в норме, поджелудочная железа без особенностей.



# Клинический случай

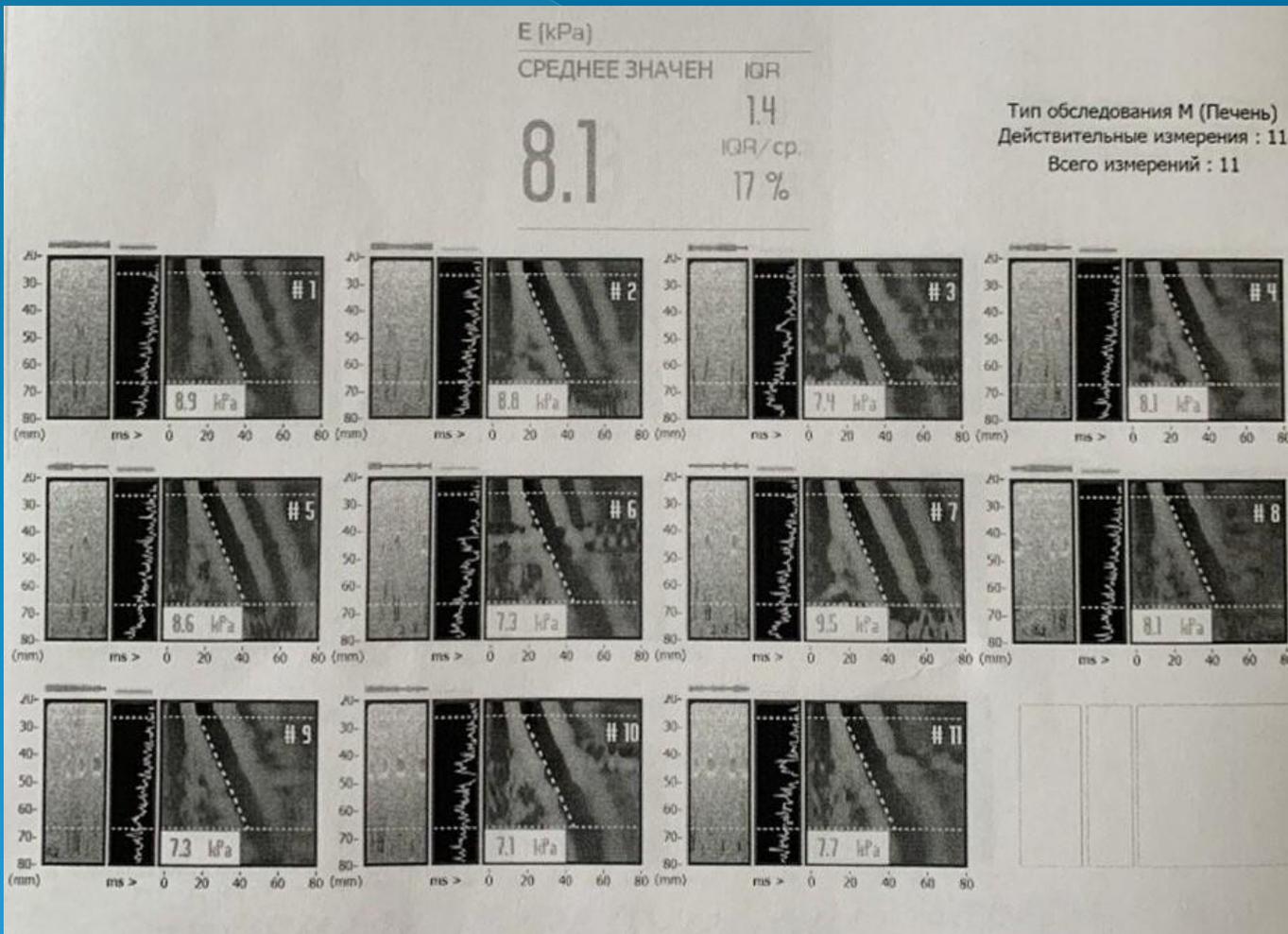
## УЗИ сосудов печени

Воротная вена визуализируется, не расширена. Стенки повышенной эхогенности, внутренний контур ровный, просвет гомогенный. Линейная скорость кровотока в ней – 23.0 см/с. Правая печеночная вена – скорость 30.0 см/с, средняя – 28.0 см/с, левая – 26 см/с, кровотоки четырехфазный. При исследовании кровотока в селезеночной вене определяется типичная кривая венозного потока, линейная скорость кровотока в ней – 18.0 см/с. Выводы: В портальной, печеночных и селезеночной венах не выявлено гемодинамически значимых нарушений кровотока.



# Клинический случай

## Результат эластографии



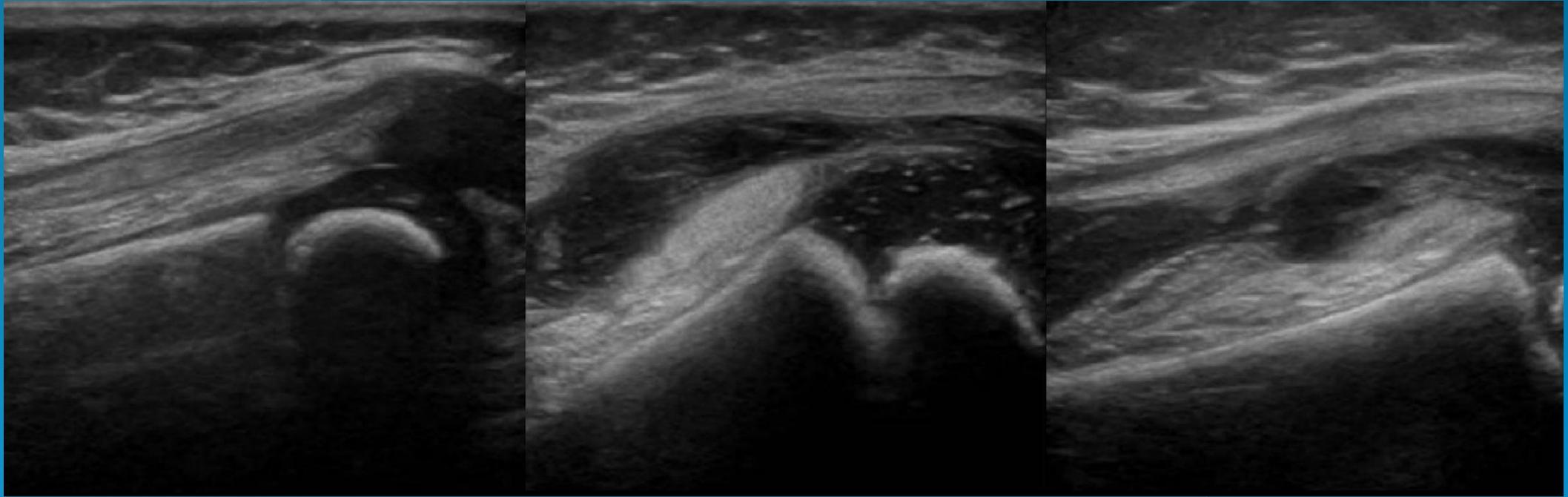
Согласно данным  
эластографии стадия  
фиброза соответствует  
стадии F2.

## Рентгенологическое исследование пищевода, желудка, 12- перстной кишки

Пищевод свободно проходим, контуры его волнистые, складки слизистой извиты, на рельефе псевдополипозные тени. Кардия свободно проходима, функция кардии ослаблена. Желудок обычной формы, размеров, положения, складки слизистой прослеживаются во всех отделах, отечны, на рельефе – слизь. Контуры четкие, гладкие. Перистальтика волнами средней глубины, эвакуация своевременная, порциями. Луковица 12-п. кишки завернута за тень антрального отдела, пальпации и компресии не доступна, содержит газ. При исследовании пищеводно-желудочного перехода в положении по Тренделленбургу: при натуживании в области пищеводного отверстия диафрагмы отмечается умеренный гастроэзофагеальный рефлюкс с грыжеподобным выпячиванием, пролабированием в него складок слизистой желудка.

# Клинический случай

## УЗИ правого и левого коленного суставов



Диагноз: Остеоартроз, безузелковый вариант, споражением коленных суставов, с частыми рецидивирующими синовитами.

## Консультация ревматолога

Д-з: Остеоартроз, безузелковый вариант, с поражением коленных ставов, с частыми рецидивирующими синовитами. Р-но: Снизить массу тела. При болях в суставах – найз 1 табл. 2 раза в день + омес 20мг утром. Диклак гель 2раза в день на суставы. Артра 1 табл. 2 раза в день 1 месяц, затем 1 табл. 1 раз в день 3 месяца. Флебодиа 600мг 1 табл. 1 раз в день.

# Клинический случай

## Консультация эндокринолога

DS: Сахарный диабет тип 2 (целевой уровень гликозилир. Hb < 6.5%, глюкоза натощак < 6.5 ммоль/л, через 2 часа после еды < 8 ммоль/л). Узловой зоб 1 ст., эутиреоз. Ожирение 2 ст., алиментарно-конституциональное, стабильная стадия. Рек-но: режим, стол без сахара. Учитывая заболевания ЖКТ прием ЛССП не показан. Контроль УЗИ щитовидной железы, ТТГ 1 р в 6 мес. Наблюдене эндокринолога по м/жит.



Консультация аллерголога

Д-з: Хроническая рецидивирующая

крапивница. Рекомендовано

Атаракс 25 мг 1 раз в день

3 месяца.



# Клинический случай

## Окончательный диагноз

Основной: Хронический криптогенный + стеатогепатит со слабовыраженной биохимической активностью, без нарушения билирубинообразующей функции печени, с признаками портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода, дилатация портальной вены до 1.5 см), фиброз печени стадия F2.

Сопутствующий: Хронический холецистит в стадии обострения. Хронический гастродуоденит, фаза обострения. Скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Сахарный диабет тип 2 (целевой уровень гликозилированного Hb < 6.5%, глюкоза натощак < 6.5 ммоль/л, через 2 часа после еды < 8 ммоль/л).

Узловой зоб 1 ст., эутиреоз. Ожирение 2 ст., алиментарно-конституциональное, стабильная стадия. Остеоартроз, безузелковый вариант, с поражением коленных суставов, с частыми рецидивирующими синовитами. Хроническая рецидивирующая крапивница.

## Лечение

На сегодняшний день лечение фиброза базируется на нивелировании этиологического фактора, если это не генетически обусловленная патология печени, а также воздействие на патогенетические звенья этиологических факторов. Поэтому назначается следующая терапия:

1. Гепатопротекторная терапия (октолипен, гептрал);
2. Витамины группы В;
3. Диета: стол №5, 9 по Певзнеру.



## Итоги лечения пациента

На фоне проведенного лечения состояние пациента улучшилось: уменьшились болевой и диспептический синдромы. Температура тела нормальная. В контрольном биохимическом анализе крови отмечается нормализация уровня АСТ, АЛТ, а также стабилизация уровня аполипопротеина А-1 и гамма – глутамилтрансферазы.

# Выводы

В настоящее время в литературе все больше обсуждаются методы диагностики фиброза печени, а также непрерывно разрабатываются все более инновационные неинвазивные методики. Поэтому в настоящее время с новыми технологиями малоинвазивной дифференциальной диагностики все более массовым становится использование биохимических маркеров и эластографического исследования в качестве основных методов диагностирования фиброза печени на любых его стадиях.



**Спасибо за  
внимание!**