

УДК 616.36-002.155-072-692:[616-052:616.36-002]

Статья поступила в редакцию / Received: 15.04.2018  
Решение о публикации принято / Accepted: 25.05.2018

# НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

## NEW APPROACHES TO THE DIAGNOSIS OF LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Васильев С.Ю.  
Константинов Д.Ю.  
Попова Л.Л.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный  
медицинский университет» Минздрава России

Vasilev SYu  
Konstantinov DYu  
Popova LL

Samara State  
Medical University

**Цель** — разработать метод неинвазивного определения фиброза печени у больных хроническим гепатитом С.

**Материалы и методы.** Комплексно обследовано 446 пациентов с хронической HCV-инфекцией (в возрасте от 18 до 65 лет; мужчины — 52,3%; женщины — 47,7%). Проведен линейный дискриминантный анализ с исключением дискриминирующих переменных, в качестве которых использовали все регистрировавшиеся лабораторные и ультразвуковые показатели, а также возраст пациентов. Результаты обследования 223 пациентов использовали для построения дискриминантной модели, а результаты обследования оставшихся 223 пациентов — для тестирования точности полученной дискриминации.

**Результаты.** Разработана дискриминантная модель для неинвазивного определения степени фиброза печени у больных хроническим гепатитом С, обладающая высокой чувствительностью — 88,0% и специфичностью — 96,2%.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С; фиброз печени; неинвазивная диагностика.

**Aim** — to develop the method of non-invasive determination of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C.

**Materials and methods.** 446 patients with chronic HCV infection (aged from 18 to 65 years; male — 52.3%; female — 47.7%) were comprehensively surveyed. The linear discriminant analysis with the exception of discriminatory variables used by the all registered laboratory and ultrasound indicators, as well as the age of patients was performed. The results of the survey of 223 patients were used to create the discriminant model and the results of a survey of the remaining 223 patients, were used for the testing of the accuracy of the received discrimination.

**Conclusion.** The discriminant model for noninvasive determination of the degree of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C with high sensitivity — 88.0% and specificity is 96.2% is developed.

**Keywords:** chronic hepatitis C; liver fibrosis; non-invasive diagnosis.

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Медико-социальная значимость HCV-инфекции в настоящее время сохраняется на высоком уровне, так как при значительной инфицированности населения хроническим гепатитом С (ХГС) (в мире 130–150 млн человек) каждый год число больных возрастает на 3–4 миллиона [1, 2, 3]. Ежегодно от связанных с гепатитом С болезней печени в мире умирают 350–500 тыс. человек [4, 5, 6]. В России показатель заболеваемости ХГС в 2016 году составил 36,1 на 100 тыс., а в Самарской области 58,0 на 100 тыс., что в 1,5 раза превышает общероссийские показатели [7, 8].

Одним из важных признаков тяжести HCV-инфекции, влияющим на тактику этиотропной терапии, является выраженность фиброза печени [9].

«Золотой стандарт» диагностики фиброза при ХГС — пункционная биопсия печени, однако при применении любой методики ее выполнения она является инвазивным методом и имеет ряд объективных и субъективных ограничений [10].

В настоящее время ни один из известных способов определения стадии фиброза не может считаться оптимальным. Невозможность проведения пункционной биопсии у большинства больных ХГС с цитопенией в связи с высоким риском развития осложнений остро поставила вопрос о необходимости уточнения стадии фиброза с помощью неинвазивных методов обследования [11]. Получившие в последние годы достаточно широкое распространение неинвазивные методы исследования — эластография печени, сывороточные

фибротесты — дороги, они не входят в национальный стандарт обследования, и их специфичность недостаточна [12]. Вместе с тем совершенствование ультразвуковой диагностики — развитие компьютерных технологий, улучшающих разрешающую способность сканеров, появление новых режимов сканирования и программ для обработки эхосигнала — повышает диагностическую ценность ультразвукового исследования (УЗИ).

### ЦЕЛЬ

Разработать метод неинвазивного определения фиброза печени у больных ХГС на основании доступных для большинства лечебных учреждений РФ клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на кафедре инфекционных болезней СамГМУ. Среди амбулаторных пациентов Самарского областного гепатологического центра и стационарных больных, находившихся на лечении в Клинике инфекционных болезней СамГМУ за период 2009—2017 г., обследовано 446 пациентов с хронической HCV-инфекцией. Возраст пациентов — от 18 до 65 лет. Половой состав: мужчины — 52,3%; женщины — 47,7%.

В исследование не были включены пациенты с авириемией HCV, острыми вирусными гепатитами, коинфекцией (HBV, ВИЧ, семейство герпес-вирусов), декомпенсированным циррозом печени, желчекаменной болезнью, сахарным диабетом, аутоиммунным и токсико-аллергическим поражением печени, болезнями накопления, метаболическим синдромом, психическими, онкологическими и лимфопролиферативными заболеваниями, системными заболеваниями соединительной ткани, беременностью и лактацией.

Обследование пациентов проводилось согласно принятым в РФ рекомендациям по гепатиту С и включало клиническое обследование (анамнестические и физикальные данные), лабораторное (общеклинический анализ крови и мочи; биохимическое, серологическое, молекулярно-биологическое) и инструментальное (УЗИ органов брюшной полости, эластометрия и пункционная биопсия печени, фиброгастроуденоскопия).

Полученные данные подвергали линейному дискриминантному анализу, используя пошаговый его алгоритм с исключением дискриминирующих переменных, в качестве которых использовали все зарегистрировавшиеся лабораторные и ультразвуковые показатели, а также возраст пациентов. Целью дискриминантного анализа являлось построение функций классификации, позволяющих по оптимальному

Дискриминирующая переменная	Wilks' $\lambda$	Partial $\lambda$	F	p	Толерантность
Возраст, лет	0,056	0,891	8,594	2,084×10 <sup>-5</sup>	0,758
Абсолютное содержание тромбоцитов, ×10 <sup>9</sup> /л	0,076	0,650	37,680	1,591×10 <sup>-19</sup>	0,674
Тимоловая проба, ед.	0,059	0,845	12,869	9,438×10 <sup>-8</sup>	0,898
Относительное содержание альбумина крови, %	0,056	0,883	9,284	8,595×10 <sup>-6</sup>	0,911
Толщина правой доли печени, мм	0,056	0,881	9,459	6,873×10 <sup>-6</sup>	0,565
Длина селезенки, мм	0,051	0,967	2,354	0,073	0,054
Ширина селезенки, мм	0,053	0,939	4,526	0,004	0,043
Площадь сечения селезенки, мм <sup>2</sup>	0,053	0,940	4,500	0,004	0,020
Отношение суммы площадей сечений правой и левой долей печени к площади сечения селезенки	0,058	0,850	12,322	1,861×10 <sup>-7</sup>	0,489
Диаметр селезеночной вены, мм	0,058	0,854	11,992	2,804×10 <sup>-7</sup>	0,747

Таблица 1. Характеристики переменных дискриминантной модели неинвазивного определения степени фиброза печени у пациентов с ХГС

набору дискриминирующих переменных отнести каждое новое наблюдение к одному из классов, отражающих ту или иную степень фиброза печени. В соответствии с указанным алгоритмом на первом этапе анализа все переменные были включены в дискриминантную модель, а затем на каждом шаге устранялись те из них, которые вносили малый вклад в задачу диагностики степени фиброза. В качестве определяющего фактора для включения или исключения переменных из модели использовали значения соответствующих F-статистик. Помимо F-статистик каждой из переменных на каждом шаге алгоритма оценивали такие показатели, как  $\lambda$  дискриминантной модели в целом;  $\lambda$  каждой из переменных дискриминантной модели; частные статистики  $\lambda$  каждой из переменных модели; F-статистики дискриминантной модели в целом и толерантность каждой переменной дискриминантной модели. Математико-статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы STATISTICA 6.0.

Результаты обследования 223 пациентов использовали для построения дискриминантной модели, а остальные данные, включавшие результаты обследования оставшихся 223 пациентов, — для тестирования точности дискриминации.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный дискриминантный анализ антропометрических, лабораторных и инструментальных данных выявил, что наиболее адекватной в аспекте определения степени фиброза печени является дискриминантная модель. В нее включаются следующие дискриминирующие переменные: возраст, абсолютное содержание тромбоцитов, тимоловая проба, относительное содержание альбумина крови, толщина правой доли печени (ТПД), длина селезенки (ДС), ширина селезенки (ШС), площадь сечения селезенки (SC), отношение суммы площадей сечений правой и левой долей

Малоинвазивная оценка	Гистологическая стадия фиброза				Всего
	1	2	3	4	
1	58	3	0	0	61
2	6	29	2	0	37
3	1	6	63	1	71
4	0	0	6	48	54
Итого	65	38	71	49	223

**Таблица 2.** Результаты тестирования точности дискриминантной модели неинвазивного определения степени фиброза печени у пациентов с хронической HCV-инфекцией

печени к площади сечения селезенки (СП/SC); диаметр воротной вены DvP.

Указанная модель в целом являлась статистически значимой ( $\lambda=0,496$ ;  $F=36,683$ ,  $p<0,00001$ ). Остальные оценки качества дискриминантной модели приведены в **таблице 1**.

Разработанная дискриминантная модель неинвазивного определения степени фиброза печени у больных хронической HCV-инфекцией содержит следующие 4 функции:

$$KF_1 = -804,037 - 0,081 \times X_1 + 0,118 \times X_2 - 2,465 \times X_3 + 2,118 \times X_4 - 0,402 \times X_5 + 11,552 \times X_6 + 25,894 \times X_7 - 0,188 \times X_8 + 17,412 \times X_9 - 1,634 \times X_{10};$$

$$KF_2 = -834,181 - 0,037 \times X_1 + 0,105 \times X_2 - 1,861 \times X_3 + 2,142 \times X_4 - 0,299 \times X_5 + 11,607 \times X_6 + 26,217 \times X_7 - 0,190 \times X_8 + 17,456 \times X_9 - 1,003 \times X_{10};$$

$$KF_3 = -854,774 + 0,071 \times X_1 + 0,048 \times X_2 - 1,806 \times X_3 + 1,926 \times X_4 - 0,181 \times X_5 + 11,837 \times X_6 + 26,774 \times X_7 - 0,194 \times X_8 + 15,941 \times X_9 - 0,536 \times X_{10};$$

$$KF_4 = -877,644 + 0,184 \times X_1 + 0,003 \times X_2 - 1,803 \times X_3 + 1,815 \times X_4 - 0,101 \times X_5 + 11,913 \times X_6 + 26,843 \times X_7 - 0,194 \times X_8 + 13,969 \times X_9 + 0,977 \times X_{10};$$

где KF1 – значение функции классификации первой стадии фиброза; KF2 – значение функции классификации второй стадии фиброза; KF3 – значение функции классификации третьей стадии фиброза; KF4 – значение функции классификации 4 стадии фиброза печени (ЦП); X1 – возраст, лет; X2 – абсолютное содержание тромбоцитов,  $\times 10^9/\text{л}$ ; X3 – тимоловая проба, единиц; X4 – относительное содержание альбумина крови, %; X5 – ТПД, мм; X6 – ДС, мм; X7 – ШС, мм; X8 – SC, мм<sup>2</sup>; X9 – СП/SC; X10 – DvP, мм. При этом искомая

Показатель	Гистологическая стадия фиброза			
	1	2	3	4
Чувствительность	0,892	0,763	0,887	0,980
Специфичность	0,981	0,957	0,947	0,966
Прогностическая ценность положительного результата	0,951	0,784	0,887	0,889
Индекс точности	0,888			

**Таблица 3.** Точечные оценки показателей диагностической значимости дискриминантной модели неинвазивного определения степени фиброза печени у пациентов с хронической HCV-инфекцией

Показатель	Гистологическая стадия фиброза							
	1		2		3		4	
Чувствительность	0,791	0,956	0,598	0,886	0,790	0,950	0,891	0,999
Специфичность	0,946	0,996	0,917	0,981	0,899	0,977	0,926	0,987
Прогностическая ценность положительного результата	0,863	0,990	0,618	0,902	0,790	0,950	0,774	0,958
Индекс точности	0,839				0,926			

**Таблица 4.** 95% двусторонние интервальные оценки показателей диагностической значимости дискриминантной модели неинвазивного определения степени фиброза печени у пациентов с хронической HCV-инфекцией

стадия фиброза печени соответствовала индексу функции классификации с наибольшим значением.

С целью определения диагностической значимости разработанных классифицирующих функций было выполнено тестирование точности неинвазивного способа определения стадии фиброза печени. Для этого у 223 пациентов с ХГС, данные обследования которых не подвергались дискриминантному анализу, степень фиброза печени была определена тремя способами: тестируемым, методом эластометрии и с помощью гистологического исследования биоптата печени, послужившего «золотым стандартом». Результаты тестирования точности неинвазивного в сравнении с гистологическим методом определения стадии фиброза печени приведены в **таблице 2**.

Итоговые точечные оценки базовых показателей диагностической значимости приведены в **таблице 3**.

Итоговые интервальные оценки базовых показателей диагностической значимости приведены в **таблице 4**.

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Разработанный способ неинвазивного определения степени фиброза печени является универсальным и подходит как для пациентов с ХГС без патологии крови, так и для больных с цитопеническими синдромами. Для доказательства данного факта мы провели сравнение точности определения фиброза печени у пациентов с цитопенией разработанным в настоящем исследовании методом с эластометрией и биопсией.

В связи с наличием абсолютных и/или относительных противопоказаний, а также частым отказом пациентов от инвазивной процедуры пункционная биопсия печени с целью гистологической верификации фиброза проведена только у 22 больных ХГС среди пациентов, результаты обследования которых использовались для тестирования созданной нами модели.

Метод определения фиброза печени	F1	F2	F3	F4
Биопсия	1	3	10	8
Малоинвазивный	1	3	9	9
Эластометрия	0	1	9	12

**Таблица 5.** Данные о выраженности фиброза печени у больных ХГС с цитопенией (n=22) по результатам биопсии, эластометрии и неинвазивного метода (абс.)

В таблице 5 показано, что если сравнить данные о выраженности фиброза печени разработанным малоинвазивным методом и эластометрией с пункционной биопсией, то эластометрия обладает более низкой точностью. Например, по данным биопсии и разработанного метода, умеренный фиброз печени (F2) встречался у 3 пациентов с цитопенией, а по результатам эластометрии у тех же больных выявлялся выраженный фиброз или цирроз печени (F3 – F4).

## ■ ВЫВОДЫ

Дискриминантная модель неинвазивного определения степени фиброза печени обладает высокой чувствительностью – 88,0% и специфичностью – 96,2%. Это позволяет без проведения биопсии печени по данным о возрасте пациента, общего, биохимического анализов крови и ультразвукового исследования органов брюшной полости с точностью до 83,2–92,6% определять стадию фиброза печени у больных хроническим гепатитом С. ■

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лобзин Ю.В., Кузнецов Н.И., Романова Е.С. Рекомбинантный ИЛ-1β в комплексной терапии хронического гепатита С. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2014;4:52–55. [Lobzin JuV, Kuznecov NI, Romanova ES. Recombinant IL-1β in the complex therapy of chronic hepatitis C. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2014;4:52–55. (In Russ.).]
2. Михайлов М.И., Малинникова Е.Ю., Потемкин И.А. Эпидемиология вирусных гепатитов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2013;1:78–85. [Mihajlov MI, Malinnikova EJu, Potemkin IA. Epidemiology of viral hepatitis. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii.* 2013;1:78–85. (In Russ.).]
3. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection [Electronic resource]. *World Health Organization.* [website]. – April 2016:133. Access mode: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>. Title screen. (Accessed 15.09.17).
4. Ingram K, Rosen HR, Zaman A et al. Assessment of FIBROSpect II to detect hepatic fibrosis in chronic hepatitis C Patients. *Am. J. Med.* 2007;120(3), № 280:e9–14.
5. Hatzakis A, Chulanov V, Gadano AC et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm – volume 2. *J. Viral. Hepat.* 2015;Vol. 22. Suppl. 1:26–45.
6. World Health Assembly (Sixty-ninth, May 2016) [Electronic resource]. Access mode: <http://www.who.int/mediacentre/events/2016/wha69/en/>. Title screen. (Accessed 1.08.17).
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия в Самарской области в 2016 году. Государственный доклад. ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области». Самара, 2016:216. [O sostojanii sanitarno-jepidemiologičeskogo blagopoluchija v Samarskoj oblasti v 2016 godu. FBUZ «Centr gijigieny i jepidemiologii v Samarskoj oblasti», Samara, 2016:209. (In Russ.).]
8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017:220. [O sostojanii sanitarno-jepidemiologičeskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2016 godu. Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka, Moskva 2017:220. (In Russ.).]
9. Попова Л.Л., Константинов Д.Ю. Сравнительная характеристика данных ультразвукового и гистологического исследования при определении стадии фиброза у больных хроническим гепатитом С. *Уральский медицинский журнал.* 2008;14(54):84–89. [Popova LL, Konstantinov DJu. Comparative characteristics of ultrasound and histological data in determination of the stage of fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Ural'skij medicinskij zhurnal.* 2008;14(54):84–89. (In Russ.).]
10. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: методология и практика сегодня. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии., колопроктологии.* 2006;16(4):65–78. [Pavlov ChS, Ivashkin VT. Liver biopsy: methodology and practice today. *Ros. zhurn. gastrojenterol., gepatol., koloproktol.* 2006;16(4):65–78. (In Russ.).]
11. Чуланов В.П., Пименов Н.Н. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра. *Терапевтический архив.* 2015;11:5–10. [Chulanov VP, Pimenov NN. Chronic hepatitis C as a public health problem in Russia today and tomorrow. *Terapevtičeskij arhiv.* 2015;11:5–10. (In Russ.).]
12. Малова Е.С., Еремина О.Ф., Юшук Н.Д. Метаанализ неинвазивных способов определения стадии фиброза печени у больных хроническими гепатитами В и С. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2010;8:119–125. [Malova ES, Eremina OF, Jushhuk ND. Metaanalysis of non-invasive methods of identification of the liver fibrosis stage in chronic hepatitis B and C patients. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2010;8:119–125. (In Russ.).]

### Участие авторов

Концепция и дизайн исследования: Васильев С.Ю., Попова Л.Л., Константинов Д.Ю.

Сбор и обработка материалов, написание текста: Васильев С.Ю.

Редактирование: Попова Л.Л., Константинов Д.Ю.

Конфликт интересов отсутствует.

### ■ Автор для переписки

Васильев Сергей Юрьевич

Адрес: ул. Авроры, 117а, кв. 45,

г. Самара, Россия, 443074.

E-mail: inf-samgmu@yandex.ru

Тел. +7 (917) 104 85 45.

### ■ Corresponding Author

Vasiliev Sergey Yurievich

Address: av. 45, 117a Aurora st.,

Samara, Russia, 443074.

E-mail: inf-samgmu@yandex.ru

Tel. +7 (917) 104 85 45.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Васильев С.Ю.** — ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии СамГМУ.  
E-mail: inf-samgmu@yandex.ru

**Константинов Д.Ю.** — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии СамГМУ.  
E-mail: dk.samgmu@mail.ru

**Попова Л.Л.** — д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии СамГМУ.  
E-mail: ll\_popova@mail.ru

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Vasiliev SY** — assistant of the department of Infectious Diseases with the course of epidemiology of Samara State Medical University.  
E-mail: inf-samgmu@yandex.ru

**Konstantinov DY** — PhD, associate professor of the Department of Infectious Diseases with the course of epidemiology of Samara State Medical University.  
E-mail: dk.samgmu@mail.ru

**Popova LL** — PhD, professor of the Department of Infectious Diseases with the course of epidemiology of Samara State Medical University.  
E-mail: ll\_popova@mail.ru