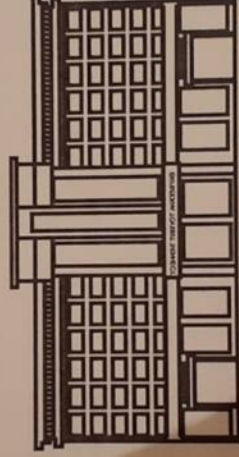


ЎЗБЕКИСТОН RESPUBLIKASI SOFLIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOHKENT TIBBIET AKADEMIYASI

2021 №2

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI
AXBOROTNOMASI



ВЕСТНИК

ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

- Ашрапов Ж.Р., Асадуллаев У.М., Казаков Ш.Ж., К ВОПРОСУ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ 8
- Бабаджанов Б.Д., Матмуратов К.Ж., Саттаров И.С., Душамов И.Т., Сайтов Д.Н. СИНДРОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ И СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ 11
- Бойко Е.В., Юсупов Ш.Х., Тиллялайхова Р.М., Хасанов Ш.Т. ИММУНОТЕРАПИЯ, ПРЕДСТАВЛЕННАЯ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА 15
- Закирходжаев Ш.Я., Паттахова М.Х. ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ COVID-19 21
- Кульманова М.У., Иноятова Ф.Х., Хайитов М.С., Нуралиева З.С., Каримжонов М.Р. НЕПРЯМЫЕ И ПРЯМЫЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗИРОВАНИЯ ПЕЧЕНИ 24
- Мирхамидов Д.Х., Насиров Ф.Р., Касимов С.С., Бахадирханов М.М., Наврузов Э.Р. ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ СТРИКТУРЫ УРЕТРЫ У МУЖЧИН 33
- Муханов Ш.А., Юсупов А.Ф., Тиясова А.О., Мубаракова К.А. МИКРОИМПУЛЬСНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ТРАНСКЛЕРАЛЬНАЯ ЦИКЛОФОТОКОАГУЛЯЦИЯ: ИННОВАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГЛАУКОМЫ 36
- Рахматова С.Н., Саломова Н.К. ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ 39
- Саидова С.И., Тешаев Ш.Ж. ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА И ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ 42
- Суннатов Р.Д., Муллабаева Г.У., Джафаров С.М., Шривастава С.К., Джалалов Ф.З., Аминов С.А., Сабиров С.И., Сабиров А.У. КОРОНАР ВА УЙКУ АРТЕРИЯЛАРИНИНГ ҚЎШМА АТЕРОСКЛЕРОЗИДА ЭНДОВАСКУЛЯР АМАЛИЕТЛАР 45
- Турсунова Л.Д., Жаббаров О.О. СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИДА КОМБИНИРЛАНГАН ПРЕПАРАТ САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАННИНГ ҚЎЛЛАНИЛИШИ 48
- Шайхова Г.И., Ортиков Б.Б., Абдуллаева Д.Г. ПРАВИЛЬНОЕ ПИТАНИЕ ПРИ КОРОНАВИРУСЕ 52
- Шамсиев Ж.А., Зайниев С.С., Давранов Б.Л. БОЛЕЗНЬ ГИРШПРУНГА У ДЕТЕЙ – ВРОЖДЁННЫЙ ПОРОК РАЗВИТИЯ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА 59
- Эргашев У. Ю., Курязов А. М., Мустафакулов Г.И., Якубов Д.Р., Миначаруджеев Р. НЕОБХОДИМОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В УЗБЕКИСТАНЕ 63

CONTENT

REVIEWS

- Ashrapov Zh.R., Asadullaev U.M., Kazakov Sh.Zh. ON THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GLIAL BRAIN TUMORS IN CHILDREN 8
- Babajanov B.D., Matmurotov K.Z., Sattarov I.S., Dushamov I.T., Saitov D.N. DIABETIC FOOT SYNDROME: CURRENT VIEWS AND TREATMENT STRATEGY 11
- Boyko E.V., Yusupov Sh.Kh., Tillyashaikhova R.M., Khasanov Sh.T. IMMUNOTHERAPY PRESENTED IN THE FIRST LINE OF TREATMENT FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA 15
- Zakirkhodzhaev Sh.Ya., Pattakhova M.Kh. LIVER DAMAGE IN COVID-19 PATIENTS 21
- Kulmanova M.U., Inoyatova F.Kh., Khalitov M.S., Nuraliyeva Z.S., Karimjonov M.R. INDIRECT AND DIRECT LIVER FIBROSIS MARKER 24
- Mirkhamidov D.Kh., Nasirov F.R., Kasimov S.S., Bakhadirhanov M.M., Navrusov E.R. PROBLEMS OF TREATMENTS OF URETHRIC STRUCTURE DISEASE IN MEN 33
- Mukhanov Sh.A., Yusupov A.F., Giyasova A.O., Mubarakova K.A. MIKROIMPULS LASER TRANSCLERAL CYCLOPHOTOACOAGULATION: AN INNOVATION IN THE TREATMENT OF GLAUCOMA 36
- Rakhmatova S.N., Salomova N.K. DAMAGE TO THE CENTRAL AND PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM IN A NEW CORONAVIRUS INFECTION 39
- Saidova S.Y., Teshayev Sh.J. ETIOPATHOGENETIC ASPECTS OF CONGENITAL HEART DEFECTS AND PHYSICAL DEVELOPMENT 42
- Sunnatov R.D., Mullabaeva G.U., Djafarov S.M., Srivastava S.K., Djatalov F.Z., Aminov S.A., Sabirov S.I., Sabirov A.U. ENDOVASCULAR INTERVENTIONS FOR CONCOMITANT CORONARY AND CAROTID ARTERIES ATHEROSCLEROSIS 45
- Tursunova L.D., Jabbarov O.O. THE USE OF THE COMBINATION DRUG SACUBITRIL/VALSARTAN FOR CHRONIC KIDNEY DISEASE 48
- Shaikhova G.I., Ortikov B.B., Abdullaeva D.G. PROPER NUTRITION FOR CORONAVIRUS 52
- Shamsiev J.A., Zainiev S.S., Davranov B.L. HIRSCHSPRUNG'S DISEASE IN CHILDREN - A CONGENITAL MALFORMATION OF THE LARGE INTESTINE 59
- Ergashev U.Yu., Kuryazov A.M., Mustafakulov G.I., Yakubov D.R., Minavarkhudjayev P.P. THE NEED AND PROSPECTS FOR THE USE OF STEM CELL TRANSPLANTATION IN UZBEKISTAN 63

НЕПРЯМЫЕ И ПРЯМЫЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗИРОВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Кульманова М.У., Иноятова Ф.Х., Хайитов М.С., Нуралиева З.С., Каримжонов М.Р.

ЖИГАР ФИБРОЗЛАНИШНИНГ БИЛВОСИТА ВА БЕВОСИТА МАРКЕРЛАРИ

Кульманова М.У., Иноятова Ф.Х., Хайитов М.С., Нуралиева З.С., Каримжонов М.Р.

INDIRECT AND DIRECT LIVER FIBROSING MARKERS

Kulmanova M.U., Inoyatova F.Kh., Khaitov M.S., Nurallieva Z.S., Karimjonov M.R.

Ташкентская медицинская академия

Сурункали тарқалган жигар касаллиги эллаглинини ва изчил ривожланувчи фибрози чакрлари, на-
тижада цирроза олиб келади. Патологик жараён турли сабабларга кўра кўзатилади, жигарнинг изчил
ишқастланиши ҳужайраларга модада бириктирувчи туқма тулланишининг ортқи боришига боғлиқ.
Моқолада жигар фиброзилашиш эрта таъхисининг замонавий усуллари, унинг градиациялари мувоқафа
қилинади. Инвазия бўлмаган ва кам инвазия (бевосита ва билвосита) диагностика усулларига, уларнинг сез-
гирлигига, ўзига хослигига алоҳида эътибор қаратилади.

Калит сўзлар: жигар циррози, диагностика, биопсия, эластография, бевосита ва билвосита фиброзе-
стлар.

*Chronic diffuse liver disease causes inflammation and progressive development of fibrosis, eventually leading to
cirrhosis. The pathological process is triggered by various reasons; progressive liver damage depends on the growing
deposition of coarse connective tissue in the extracellular matrix. The article discusses modern aspects of early
diagnosis of liver fibrosis, its gradation. Particular attention is paid to non-invasive and minimally invasive (direct and
indirect) diagnostic methods, their sensitivity, specificity.*

Key words: liver cirrhosis, diagnostics, biopsy, elastography, direct and indirect fibrotests.

Фиброз печени (ФП) – ключевое звено в раз-
витии патологического процесса в тка-
ни печени. Степень фиброза является достаточно
чувствительным неспецифическим маркером пато-
логических изменений в печени, происходящих под
воздействием различных этиологических факторов
[7,13,28]. Согласно прогнозам ВОЗ, в течение после-
дующих 10-20 лет смертность от заболеваний пече-
ни возрастает в 2 раза [12,16]. Каждый год более 50
млн человек заражаются вирусами гепатитов, при-
близительно у 10% переболевших формируется хро-
нический вирусный гепатит (ХВГ), в 20% случаев ХВГ
завершается циррозом, у 5% развивается гепатоцел-
люлярная карцинома. По мнению ряда авторов, в на-
стоящее время в мире насчитывается примерно 200
млн больных хроническими заболеваниями печени,
около 30% из них приходится цирроз печени (ЦП)
[1,16]. Согласно последним данным ВОЗ, опублико-
ванным в 2017 г., количество смертельных случаев от
болезней печени в Узбекистане достигло 7936, или
4,7% от общей смертности [21]. По мнению авторов,
скорректированная на возраст смертность составля-
ет 32,38 на 100 тыс. населения, по этому показателю
Узбекистан занимает 27-е место в мире [21].

В норме обмен коллагена в экстрацеллюлярном
матриксе (ЭЦМ) является регулируемым процессом
и избыточного накопления коллагена не происходит,
вследствие его протеолиза под воздействием спец-
ифических матричных металлопротеиназ (ММП).
Апоптоз поврежденных гепатоцитов стимулирует фи-
брогенную активность миофибробластов печени, а на-
копление лимфоцитов или полиморфноядерных кле-
ток активирует клетки Ито, синтезирующие коллаген.
Индукторами этих процессов являются продукты не-
кроза гепатоцитов: цитохены, продукты метаболиз-

ма алкоголя, перекисного окисления липидов и избы-
точное содержание железа в ткани печени. Цитокины,
хемокины, факторы роста и ангиогенеза, пероксисо-
мальные активирующие пролиферацию рецепторы,
белки острой фазы, каспазы и компоненты ренин-ан-
гиотензин-альдостероновой системы служат важны-
ми регуляторами фиброза и исследуются как потенци-
альные мишени антифибротической терапии [12,39].
В связи с этим расшировка механизмов ФП и выяв-
ление точек приложения для антифибротической те-
рапии, а также лабораторный мониторинг фибрози-
рования печени при хронических гепатитах является
актуальной задачей гепатологии.

Лабораторная диагностика ЦП и мониторинго-
вание пациентов осуществляются на основании
Российских и европейских клинических рекоменда-
ций: «Клинические рекомендации Российского об-
щества по изучению печени и Российской гастроэн-
терологической ассоциации по лечению осложненной
цирроза печени» [10]; «EASL Clinical Practice Guidelines
for the management of patients with decompensated
cirrhosis» [30]; «EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines:
Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity
and prognosis» [31]. Для верификации диагноза и даль-
нейшего мониторингования больных применяются
клинические, инструментальные, морфологические,
лабораторные (общеклинические, биохимические,
иммунологические, молекулярно-биологические) те-
сты. Стратегическими направлениями применения
лабораторных тестов при ЦП являются: 1) определе-
ние функции печени; 2) определение степени гистоло-
гической активности некротически-воспалительного
процесса и склероза печени [16,18]. Они включают ин-
вазивные, малоинвазивные и неинвазивные методы
определения фиброза печени (рис. 1).

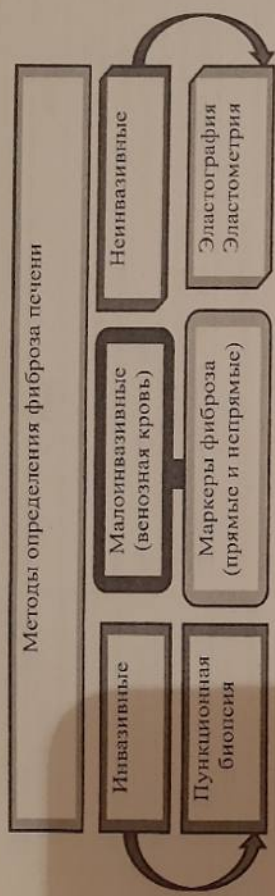


Рис. 1. Методы определения фиброза печени.

Биопсия печени называют золотым стандартом, так как, кроме стадии, степени и индекса фиброза, морфологически можно оценить апоптоз, состояние желчных протоков, некрозы и дистрофии гепатоцитов, изменение синусоидов и наличие воспалительного инфильтрата [17,19]. В отличие от биопсии, при трепанобиопсии печени используется специальная игла (автоматическая биопсионная машина Bard Magnum или полуавтоматическая Colt Shot и др.), состоящая из внутренней и наружной частей [6,17,19]. Трепанобиопсия печени является золотым стандартом, позволяющим получать качественный биопсийный материал печени для дальнейшего заключения патоморфологов. Для этого разработаны стандартизированные системы градации ФП: METAVIR (табл. 1), индекс гистологической активности (ИГА) по Knodell (табл. 2) и модифици-

рованный ИГА по Ishak, в которой используется полуколичественный гистологический индекс активности (балльная оценка разных компонентов повреждения). Степень активности хронического гепатита определяется тяжестью, выраженностью и глубиной некровоспалительного процесса. Степени активности: A0 – активность отсутствует, A1 – минимальная активность, A2 – умеренная активность, A3 – высокая активность [8]. ИГА воспалительного процесса является суммой значений каждого из трех критериев, соответствует различной степени активности воспалительного процесса в печени. В клинической практике используется популярная система оценки фиброза Metavir, в соответствии с которой портальный фиброз обозначается как F1, септальный – F2, мостовидный – F3, цирроз – F4.

Таблица 1
Морфологическая диагностика выраженности фиброза [15]

Нет фиброза	Стадия фиброза		Ishak 0
	METAVIR	Knodell (IV)	
Портальный фиброз нескольких портальных трактов	F0	0	0
	F1	1	1
Портальный фиброз большинства портальных трактов	F1	1	2
	F2	3	3
Несколько мостовидных фиброзных септ	F3	3	4
	F4	4	5
Много мостовидных фиброзных септ	F4	4	6
Неполный цирроз			
Полностью сформировавшийся цирроз			

Таблица 2
Определение индекса гистологической активности (ИГА) [15]

Критерии гистологической активности	Балл
Перипортальные, мостовидные некрозы гепатоцитов	От 0 до 10
Внутридолевые очаговые некрозы и дистрофия гепатоцитов	От 0 до 4
Воспалительная инфильтрация в портальных трактах	От 0 до 4

Сравнительная оценка полуколичественных методов оценки фиброза печени представлена в таблице 3.

Однако широкое внедрение биопсии печени в клиническую практику ограничивается в связи со значительными различиями результатов в различных областях, полученных из одного органа, достигающими 40%, высокой вариабельностью результатов, высокой квалифицированных специалистов, способных объективно описать и дать количественную оценку гистологическим признакам, инвазивным характером процедуры, опытом врача, выполняющего биопсию, частыми отказами пациентов от биопсии из-за страха перед ее проведением, возможными осложнениями (около 30% пациентов испытывают боль) и тяжелыми последствиями (смертность до 0,17%) [1].

Балл	Knode	Ишак	METAVIR
0	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
1	Расширение портальных трактов в результате фиброза	Фиброзное расширение части трактов с фиброзными септами или без них	Фиброз портальных трактов без образования септ
2		Фиброзное расширение большинства трактов с фиброзными септами или без них	Фиброз портальных трактов с единичными септами
3	Массивный фиброз (портально-портальный или портально-центральные)	Фиброзное расширение большинства трактов с единичными портально-портальными септами	Многочисленные септы
4	Цирроз	Фиброзное расширение портальных трактов с портально-портальными и портально-центральными септами	
5		Многочисленные септы с единичными узлами (неполный цирроз)	Цирроз
6		Цирроз (вероятный или определенный)	

Широкое применение нашли инструментальные методы исследования, обладающие информативностью, доступностью в амбулаторных условиях, способными оценивать динамику ФП, неинвазивностью, безболезненностью и отсутствием осложнений.

К ним можно отнести ультразвуковую эластографию (УЗЭ) печени с помощью специализированного аппарата Fibroscan (Echosens, Франция) (табл. 4). Теоретической предпосылкой к разработке эластографии явился клинический опыт трактовки уплотнения печени при пальпации в пользу выраженного фиброза печени или цирроза печени [5]. На сегодняшний день существует два основных направления УЗЭ печени: статическая и динамическая (эластометрия) эластография. Принцип метода статической эластографии основан на определении плотности ткани, которая прямо пропорциональна стадии фиброза, и позволяет оценивать эластичность печени. Динамическая эластография позволяет определять эластичность на участке печеночной ткани, в 500 раз превышающей объем биоптата, эластичность ткани оценивается в числовых выражениях. Однако его невозможно использовать во время беременности, при наличии асцита и выраженной подкожной клетчатке. Динамическую точность эластографии повышают возраст больного менее 50 лет, индекс массы тела менее 25 кг/м², отсутствие стеатоза. Диагностическая ценность (ДЦ), чувствительность (ДЧ) и специфичность (ДС) данного метода при стадии ФП >F2 составляет соответственно 86, 70-79 и 78-84% (AUROC 0,84-0,87), при циррозе печени - 90, 83-87 и 81-91% (AUROC 0,92-0,95) [11].

Применение компрессионной эластографии при эндосонаграфии позволяет улучшить раннюю диагностику фиброзного процесса печени при гепатите и стеатозе [14]. Магнитно-резонансная эластография позволяет выявлять различия в плотности печени у пациентов со стадией фиброза F0, F1 и F2 данного метода при любой стадии фиброза составляет соответственно 87-100 и 86-100% (AUROC 0,95

- 0,99) [38]. Однако он не нашел широкого применения в связи с высокой стоимостью исследования.

Таблица 4
Интерпретация результатов эластографии печени [15]

Гистологические данные	Результаты неинвазивной эластографии печени на аппарате «FibroScan»	
	размах значений, кПа	диагностическая точность, %
Стадия фиброза по METAVIR		
F0	1,5-5,8	88,6
F1	5,9-7,2	87,2
F2	7,3-9,5	93,2
F3	9,6-12,4	90,9
F4	более 12,4	95,5

В 2009 г. в клиническую практику был введен ARFI (Acoustic radiation force impulse) [33] с применением специального УЗИ-сканера Siemens Acuson (Siemens, Германия). Принцип метода основан на скорости распространения ультразвуковой волны в ткани печени. ДЧ и ДС данного метода при ≥F2 составляет 74 и 83% (AUROC 0,85), цирроза печени - 87 и 87% (AUROC 0,93) [27]. Предложенная в 2011 г. эластография сдвиговой волны (Real Time Shear Wave Elastography, SWE) с помощью специализированного ультразвукового сканера Aixplorer system (SuperSonic Imagine, Франция) основана на измерении скорости распространения поперечной механической сдвиговой волны в ткани печени, что позволяет судить о его эластичности [25]. Точность данного метода в диагностике умеренного фиброза и цирроза высока: AUROC 0,88-0,95 и 0,97-0,98. Однако низкая чувствительность эластографии на стадиях фиброза F0-F1 диктует необходимость проведения биопсии печени или использования других тестов с целью уточнения стадии фиброза.

В последние годы широкое применение нашли малоинвазивные методы диагностики фиброза печени [3,7]. Они основаны на определении биохимиче-

крови. При циррозе характерно повышение в крови Д-димеров и продуктов деградации фибриногена, а также тромбоцитопения.

В последние годы появились лабораторные подходы, указывающие на наличие фиброза [4,6]. Среди них выделяют прямые маркеры, отражающие метаболизм внеклеточного матрикса, и не прямые, свидетельствующие о печеночной недостаточности. Прямые маркеры фиброза характеризуют метаболизм внеклеточного матрикса (фибронексин и фибринолиз) или изменения в стелатных клетках, которые доминируют в профиброзных клетках (табл. 6). К прямым методам оценки фиброза печени относят галактонозную окислоту (ГКО) – полисахарид, присутствующий в ЭЦМ, уровень которого возрастает в сыворотке пациентов с фиброзом печени [20,23]; карбокситерминальный пептид проколлагена III типа – продукт расщепления коллагена, предложен в качестве сывороточного маркера фиброза печени еще в 1979 г.; коллаген IV и VI типов, участвующий в формировании стромы паренхиматозных органов и клеточного матрикса; матричные ММП – семейство ферментов, расщепляющих белки клеточного матрикса; трансовой ингибитор ММП-1 (TIMP-1), опосредованно способствующий синтезу белков матрикса; UKI-40 – гликопротеин, участвующий в расщеплении ЭЦМ; ламинин и пепсин-резистентный фрагмент ламинина – основные неколлагеновые гликопротеины, которые взаимодействуют с фибробластами или клетками эндотелия; сывороточный уровень которых увеличивается при хронических заболеваниях печени независимо от этиологии и отражает наличие перисинусоидального фиброза [20,37,39].

ских показателей в сыворотке крови больных. Это связано с тем, что при циррозе печени нарушаются все ее функции, что влечет за собой развитие многочисленных патологических синдромов с изменением соответствующих лабораторных показателей (табл. 5). Однако интерпретация полученных лабораторных данных довольно сложна, необходимо учитывать нарушение синтетической функции печени, цитолиз и значительное уменьшение количества гепатоцитов [8].

При циррозах повышается активность трансаминаз может быть незначительным или совсем отсутствовать, что связано с угнетением процессов биосинтеза белка в печени, в том числе и печеночных ферментов, а также уменьшением количества гепатоцитов. АСТ>АЛТ при циррозе печени возрастает, так как активность АЛТ связана с пиридоксальфосфатом, содержание которого снижено при циррозе печени. Для ферментативных маркеров холестаза (ЩФ, ГГТП, 5-нуклеотидаза) при циррозе характерно незначительное или среднее выраженное повышение в зависимости от степени нарушения внутрипеченочной динамики желчи в связи со склеротической и регенеративной деформацией структуры ткани печени. ГГТП рассматривается как косвенный маркер фиброза. Лучшим маркером выраженности холестаза при хронических заболеваниях печени и циррозе выступает уровень билирубина. Прогностическое значение этого показателя доказано и нашло отражение в модели для заболеланий печени в терминальной стадии (MELD). Основным критерием печеночно-клеточной недостаточности является концентрация в крови альбумина, синтезирующегося исключительно в печени приблизительно по 15 г ежедневно, и факторов свертывания

Таблица 5

Клиническая трактовка лабораторных показателей при циррозе печени [9]

Лабораторный показатель	Уровень в крови	Клиническая интерпретация
Билирубин общий и конъюгированный	↑	Некрозы гепатоцитов, холестаз
АЛТ и АСТ	↑	Некрозы гепатоцитов
АЛТ и АСТ	N	Уменьшение количества гепатоцитов, не исключается наличие некрозов
ЩФ, ГГТП, холестерин	↑	Холестаз на уровне внутри и внепеченочных желчных протоков
ЩФ, ГГТП, холестерин	↓ или N	Холестаз в сочетании с паренхиматозными поражениями печени
ГГТП	↑	Гепатоцеллюлярный холестаз. Токсические поражения печени
Альбумины, протромбиновый индекс	↓	Гепатоцеллюлярная недостаточность
У-глобулины	↑	Иммунные (аутоиммунные) нарушения
Сывороточное железо, ферритин	↑	Некрозы гепатоцитов (гемохроматоз, вторичное накопление железа в печени)

Уровень карбокситерминального пептида проколлагена I типа увеличивается в крови у больных на стадии ЦП (алкогольного) и не изменяется при стеатогепатите. Изменение уровня аминотерминального пептида проколлагена III типа в сыворотке крови коррелирует со стадией ФП при алкогольной болезни печени и первичном билиарном циррозе. Он так-

же отражает выраженность некротических изменений в ткани печени и сопоставим с ИГА. Динамика изменения сывороточного уровня коллагена IV типа и его фрагментов (карбокситерминальный и аминотерминальный домены проколлагена IV типа) коррелирует со степенью ФП (коллаген IV типа более 110 мг/мл – F2, более 130 мг/мл – F3).

Классификация прямых серологических маркеров фиброза печени [13]

Коллаген
- карбокситерминальный пептид проколлагена I типа
- аминотерминальный пептид проколлагена III типа
- коллаген IV типа и его фрагменты (карбокситерминальный и аминотерминальный пептиды)
Гликопротеины и полисахариды
- гиалурионовая кислота
- ламинин и его фрагменты
- YKL-40
Коллагеназы и их ингибиторы
- металлопротеиназа
Цитокины
- трансформирующий фактор роста- β
- фактор роста тромбоцитов

Повышение уровня ГК в сыворотке крови наблюдается при заболеваниях печени различной этиологии при наличии ФП: менее 60 мг/л – отсутствие фиброза, 85 мг/л – выраженный фиброз (ДЧ 64,5% и ДС 91,2%), 110 мг/л – ЦП (ДЧ 79,2% и ДС 89,4%), а также коррелирует со степенью воспалительных изменений в печени. Ламинин и его резистентный фрагмент являются основным неколлагенным гликопротеином, сывороточный уровень их увеличивается при хронических диффузных заболеваниях печени, что указывает на наличие перисинусоидального фиброза. Доказана прямая связь между уровнем ламинина и индексом Child Turcotte Pugh, YKL-40 (хондрекс, семейство хитиназ) является фактором роста фибробластов, его уровень коррелирует со стадией ФП. Повышенные уровни MMP-1 и MMP-2 в сыворотке крови определяются только на стадии ЦП, тогда как увеличение содержания TIMP-1 обнаруживается уже на ранних стадиях ФП и коррелирует с ИГА. Европейское общество изучения ФП предлагает совместное определение аминотерминального пептида проколлагена III типа, TIMP-1 и ГК (алгоритм ELF) (ДС – 90%, ДЧ – 95%).

Комбинация ГК, TIMP-1 и непрямого маркера ФП α_1 -МГ – диагностическая панель FibroSpect (Prometheus Inc., США), позволяет минимальный фиброз (F0 – F1) дифференцировать от значимого (F2 – F4). В диагностике ФП хорошо зарекомендовал себя индекс SHASTA, рассчитываемый на основании уровня ГК и непрямого маркера ФП – АСТ и альбумина. Прямые сывороточные маркеры ФП позволяют оценить ответ на противовирусную терапию и прогноз заболевания. Однако прямые маркеры ФП имеют определенные ограничения: при выраженной воспалительной реакции сывороточные показатели ЭЦМ могут давать ложные результаты, а их уровень может увеличиваться и при воспалительных заболеваниях другой локализации.

Могут применяться и не прямые маркеры фиброза: аминотрансферазы АЛТ и АСТ (наиболее чувствительный и специфичный индикатор гепатоцеллюлярного повреждения (воспаление и некроз

гепатоцитов); соотношение уровней АСТ/АЛТ (коэффициент Де Ритиса) [34]; молекулы, синтезируемые, регулируемыми или секретируемыми печенью, например: а) аполипопротеин А1 (apoA1) (с повышением стадии фиброза сывороточный уровень apoA1 снижается), б) α_2 -макрोगлобулин (A2M) (повышенный A2M – маркер тяжести воспалительного процесса в печени), в) количество тромбоцитов (показатель тяжести фиброза), г) холестерин, билирубин и гаптоглобин (положительный реактант острой фазы, имеет отрицательную связь с фиброзом печени), д) у-глутамилтранспептидаза (ГГТП) – повышение активности наблюдается при цитолизе, холестазае, интоксикации алкоголем, опухолью в печени и др. [37]. К непрямым маркерам также относятся гаптоглобин, ферритин, факторы свертывания и др.), некоторые другие лабораторные показатели (тромбоциты, протромбиновый индекс).

Для уточнения диагностической силы различных лабораторных тестов было разработано несколько индексов, основанных на комбинации не прямых маркеров ФП. Наиболее распространенными являются диагностические панели тестов FibroTest (BioPredictive, Франция) и FibroSure (Labcorp, США), включающие определение уровней ГГТП, общего билирубина, apoA1, A2M и гаптоглобина. Как качественные клетки и ассоциированный с ФП, гаптоглобин характеризуется отрицательной ассоциацией с ФП, ГГТ – признак ФП, обусловленный действием эпидермального фактора роста; apoA1 является составной частью ЭЦМ, и его уровень снижается с ростом степени ФП, а повышение уровня билирубина указывает на проявления печеночно-клеточной недостаточности. Из представленных показателей с учетом возраста больного и пола вычисляется индекс, позволяющий при высокой ДЧ и ДС определить стадию ФП. Для повышения специфичности биохимического определения степени фиброза лечения в клинической практике были предложены расчетные прогностические индексы по непрямым марке-

рам (FibroTest®, FibroSpect®), Enhanced Liver, Fibrosis score®, Hepascore®, Fibrometer® (табл. 7). Благодаря применению FibroTest число необходимых биопсий печени сокращается на 46%.

Таблица 7

Доступные биомаркеры сыворотки для неинвазивной оценки фиброза печени при хронических заболеваниях печени [1]

Вирусный гепатит С (HCV)	
FibroTest® (BioPredictive, Paris, France) патентованная формула: $\alpha 2$ -макрглобулин, ГГТ, апоА1, гаптоглобин, общий билирубин, возраст и пол	
Forns Index = $7,811 - 3,131 \times \ln(\text{тромбоциты}) + 0,781 \times \ln(\text{ГГТ}) + 3,467 \times \ln(\text{возраст}) - 0,014 \times (\text{холестерин})$	
АСТ, Тромбоциты (APRI) = $\text{АСТ} (\text{U/LN}) / \text{тромбоциты} (10^9 / \text{л}) \times 100$; где: ULN – верхний предел рефератного интервала	
FibroSpect® (ProtonBiochem Laboratory Inc, San Diego, USA) патентованная формула: $\alpha 2$ -макрглобулин, гиауруоновая кислота и TIMP-1	
MP ₁ = $0,5903 \times \log(\text{PIIINP} [\text{ng/ml}]) - 0,1749 \times \log(\text{MMP-1} [\text{ng/ml}])$	
Enhanced Liver Fibrosis score® (ELF) (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) патентованная формула: возраст, гиауруоновая кислота, MMP-3 and TIMP-1	
Fibrosis Probability Index (FPI) = $10,929 + (1,827 \times \ln(\text{АСТ})) + (0,081 \times \text{возраст}) + (0,768 \times \text{последний прием алкоголя}) + (0,305 \times \text{НОМА-IR}) - (0,447 \times \text{холестерин})$	
Hepascore® (PathWest, University of Western Australia, Australia) патентованная формула билирубин, ГГТ, $\alpha 2$ -макрглобулин, гиауруоновая кислота, возраст и пол	
FibroMeter® (Echovens, Paris, France) патентованная формула: тромбоциты, ПТИ, АСТ, $\alpha 2$ -макрглобулин, гиауруоновая кислота, мочевина и возраст	
Lok index = $-5,56 - 0,0089 \times \text{тромбоциты} (10^9 / \text{мм}^3) + 1,26 \times \text{АСТ} / \text{АЛТ} \text{ отношение} = 5,27 \times \text{МНО}$	
Gateborg University Cirrhosis Index (GUCI) = АСТ x протромбин - МНО x 100 / тромбоциты	
Gatebor-C model = $-5,17 + 0,20 \times \text{раса} + 0,07 \times \text{возраст в годах} + 1,19 \ln(\text{АСТ}) - 1,76 \ln(\text{тромбоциты} [10^9 / \text{мл}]) + 1,38 \ln(\text{ЩФ})$	
Fibroindex = $1,738 - 0,064 \times (\text{тромбоциты} [10^9 / \text{мм}^3]) + 0,005 \times (\text{АСТ}) + 0,463 \times (\text{гамма-глобулин} [\text{г/дл}])$	
NAFL-C model = $-3,66 - 0,00995 \times \text{тромбоциты} (10^9 / \text{мл}) + 0,008 \times \text{TIMP-1 в сыворотке} + 1,42 \times \log(\text{гиауруоновая кислота})$	
Вирусный гепатит В (HBV)	
Non score = $3,148 + 0,167 \times \text{HMT} + 0,088 \times \text{билирубин} - 0,151 \times \text{альбумин} + 0,019 \times \text{тромбоциты}$	
Zeng score = $-13,995 + 3,220 \log(\alpha 2\text{-макрглобулин}) + 3,096 \log(\text{возраст}) + 2,254 \log(\text{ГГТ}) + 2,437 \log(\text{гиауруоновая кислота})$	
FIB-4 = $\text{возраст} (\text{г}) \times \text{АСТ} / \text{тромбоциты} (10^9 / \text{л}) \times (\text{АЛТ}) 1/2$	
SIESTA index = $-3,84 + 1,70 (1 \text{ если гиауруоновая кислота } 41\text{-}85 \text{ нг/мл, } 0 \text{ в другом случае}) + 3,28 (1 \text{ если гиауруоновая кислота } > 85 \text{ нг/мл, } 0 \text{ в другом случае}) + 1,58 (\text{альбумин} < 3,5 \text{ г/дл, } 0 \text{ в другом случае}) + 1,78 (1 \text{ если АСТ } > 60 \text{ МЕ/л, } 0 \text{ в другом случае})$	
ВИЧ-инфекция (HIV) + HCV	
NAFLD	
NAFLD Fibrosis Score (NFS) = $(-1,675 + 0,037 \times \text{возраст} (\text{г}) + 0,094 \times \text{HMT} (\text{нг/мл}) + 1,13 \times \text{HГП} / \text{диабет} (\text{да} = 1, \text{ нет} = 0) + 0,99 \times \text{АСТ} / \text{АЛТ} - 0,013 \times \text{тромбоциты} (10^9 / \text{л}) - 0,66 \times \text{альбумин} (\text{г/дл}))$	
BARO score (HMT ≥ 28 = 1; АСТ/АЛТ $\geq 0,8$ = 2; диабет = 1; значение шкалы ≥ 2 , отношение шансов для продвижения цирроза = 17)	

Непрямые маркеры фиброза используются не в качестве одиночных тестов, а в комбинации. Широко известны комбинированные панели, такие как APRI, Hepascore, FIB4, FibroIndex, Forns's score, Fibrotest, ActTest [22,35,36].

Индекс APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index) – простой и доступный для использования в большинстве медицинских учреждений показатель. APRI рассчитывается как отношение АСТ (верхняя граница нормы) к количеству тромбоцитов [40]:

$$\text{APRI} = \frac{\text{АСТ}(\text{ЕД/л}) \times 100}{\text{АСТ}(40 \text{ ЕД/л}) \times \text{тромбоциты} (109/\text{л})}$$

Многочисленные исследования показывают умеренную диагностическую точность APRI в диагностике фиброза печени [40]. Чувствительность и специфичность в отношении значительного фиброза (F2-F4) у пациентов с хроническим гепатитом С составляет соответственно 78-88 и 63-76% [29].

Непрямые маркеры фиброза используются не в качестве одиночных тестов, а в комбинации. Широко известны комбинированные панели, такие как APRI, Hepascore, FIB4, FibroIndex, Forns's score, Fibrotest, ActTest [22,35,36].

Индекс APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index) – простой и доступный для использования в большинстве медицинских учреждений показатель. APRI рассчитывается как отношение АСТ (верхняя граница нормы) к количеству тромбоцитов [40]:

$$\text{APRI} = \frac{\text{АСТ}(\text{ЕД/л}) \times 100}{\text{АСТ}(40 \text{ ЕД/л}) \times \text{тромбоциты} (109/\text{л})}$$

Многочисленные исследования показывают умеренную диагностическую точность APRI в диагностике фиброза печени [40]. Чувствительность и специфичность в отношении значительного фиброза (F2-F4) у пациентов с хроническим гепатитом С составляет соответственно 78-88 и 63-76% [29].

Обзоры

болезней чувствительность метода составила 64-81%, специфичность - 60-93% [26].

$$[z=4,467 \times \log_{10}[\text{Alpha2M}(\text{g/L})] - 1,357 \times \log_{10}[\text{Haptoglobin}(\text{g/L})] + 1,017 \times \log_{10}[\text{GGT}(\text{IU/L})] + 0,0281 \times [\text{Age}] + 1,737 \times \log_{10}[\text{BIL}(\text{mmol/L})] - 1,184 \times [\text{Apolipoprotein}(\text{g/L})] + 0,301 \times \text{B-5,54}]$$

В недавно опубликованном исследовании сообщается о разработке нового комбинированного теста, названного Soorscore [22,36]. Индекс Soorscore включает в себя как прямые, так и непрямые маркеры фиброза: А2М, апоА1, АСТ, коллаген IV а также новый маркер - остеопротегрин. Авторы исследования сообщают, что у пациентов с хроническим гепатитом С по диагностической точности в отношении стадии фиброза Soorscore превосходит ультразвуковую эластографию, фибротест и Hepascore [32].

$$[\text{Soorscore} = 1/(1+\exp((1,856 + 1,216 \times \ln \text{A2M}(\text{g/L}) + 0,007 \times \text{C-IV}(\text{g/L}) 1,047 \times \text{ApoA1}(\text{g/L}) + 0,451 \times \ln \text{OPG}(\text{g/L}) + 0,005 \times \text{AST}(\text{IU/L}) + 0,005 \times \text{Age} + 0,231 \times \text{Sex}(M=1, F=0)))))]$$

В последние годы достигнут большой прогресс в неинвазивной диагностике ФП как при помощи прямых маркеров, в частности ГП, так и с использованием «печеночных панелей», включающих различные непрямые показатели, в том числе соотношение АСТ/АЛТ. Динные пункционной биопсии печени сравнивали с результатами эластографии, панелью Фибротест, которая содержит 5 непрямым маркерам (А2М, апоА1, гаптоглобин, ГТТТ, билирубин) и тестом выраженного ФП ELF (Enhanced Liver Fibrosis test), включающего 3 прямых маркера фиброза (ГК, аминоктерминальный пропептид коллагена 3-го типа, TIMP-1)

$$[-7,412 + 0,681 \ln(\text{ГК}) + 0,775 \ln(\text{амино-терминальный пропептид коллагена 3-го типа}) + 0,494 \ln(\text{TIMP-1})]$$

Таблица 8
Пороговые значения тромбоцитов, альбумина и ФНО-α для дифференциации стадий ФП при ХГС

Стадия ФП (F)	Предикторы прогрессирования ФП		ФНО-α, пг/мл
	Тромбоциты, *10 ⁹ /л	Альбумин, г/л	
F0 от F1-2	282	47,3	1,9
F1-2 от F3-4	200	44,1	2,8

Таки образом, отсутствие ФП (F0) при ХГС диагностируется при количестве тромбоцитов в крови более или равно 282х10⁹/л, уровне альбумина в сыворотке более или равно 47,3 г/л и значении ФНО-α менее или равно 1,9 пг/мл. Стадия F1-2 устанавливается при количестве тромбоцитов в крови более или равно 200х10⁹/л и менее 282х10⁹/л, уровне альбумина более или равно 44,1 г/л и менее 47,3 г/л и значении ФНО-α более 1,9 пг/мл и менее или равно 2,8 пг/мл. Стадия F3-4 верифицируется при количестве тромбоцитов в крови менее 200х10⁹/л, уровне альбумина менее 44,1 г/л и значении ФНО-α более 2,8 пг/мл.

Показатели фиброза FibroTest®, APRI и NAFLD являются наиболее широко используемыми и проверенными тестами (табл. 9).

И.А. Булатовой [2] для оценки развития ФП предложена математическая модель. Автор установила, что чувствительность тестов для диагностики выраженного фиброза (цирроза) составила при эластографии 80%, с помощью теста ELF - 76%, при исследовании Фибротест - 67% [26]. Среди прямых лабораторных маркеров ФП большой информативностью обладает ГП, которая позволяет стратифицировать минимальный фиброз при ХГ и выраженный - при переходе заболевания в стадию ШП с диагностической чувствительностью, равной 80%, и диагностической специфичностью (ДС) - 80% по сравнению с биопсией при точке разделения 183,5 пг/мл [19]. Уравнение множественной регрессии выглядит следующим образом:

$$\text{ИФ} = 3,79 - 0,0056 \cdot \text{Гр} + 0,0855 \cdot \text{ФНО-}\alpha - 0,0352 \cdot \text{Альбумин}$$

где: ИФ - индекс фиброза, 3,79 - константа, 0,0056, 0,0855 и 0,0352 - коэффициенты показателя, Гр - тромбоциты (10⁹/л), ФНО-α - фактор некроза опухоли альфа сыворотки крови (пг/мл), альбумин - альбумин сыворотки крови (г/л).

Значение индекса фиброза в интервале от 0 до 0,5 включительно свидетельствует об отсутствии фиброза (стадия F0), значение индекса фиброза в интервале от 0,6 до 2,5 соответствует умеренной стадии фиброза (F1-2), индекс фиброза более 2,5 диагностирует выраженную стадию (F3-4) при ХГС. Таки образом, ФП при ХГС исключается при значении количества тромбоцитов более 282х10⁹/л (ДЧ - 100%, ДС - 77,8%), альбумина более 47,3 г/л (ДЧ - 96%, ДС - 73,3%) и ФНО-α менее 1,9 пг/мл (ДЧ - 100%, ДС - 73,3%). Пороговые значения тромбоцитов, альбумина и ФНО-α для дифференциации стадий ФП на модели ХГС представлены в таблице 8.

Результаты этих тестов могут быть переведены в стандартные, наиболее часто используемые шкалы гистологических индексов - METAVIR, Knodell и Ishak. Тесты Фибромакс, Forns, FIB-4, APRI, GUCI и Fibrolindex позволяют рассчитывать отсутствие значительного фиброза с вероятностью более 90% на основании следующих параметров: холестерин, тромбоциты, протромбиновое время, ГТТТ, тромбоциты, АСТ, γ-глобулины. Лимитируют использование данных тестов признаки холестаза и наличие выраженного цирроза, отрицательно влияющие на диагностическую значимость тестов, и в ряде случаев - высокая стоимость исследования (табл. 10). Кроме того, не во всех случаях данные тесты позволяют сделать окончательное заключение о степени фиброза без гистопатологии.

Таблица 9
Интерпретация результатов фибро Теста

Результаты Фибро Теста	METAVIR	Knodell	Ishak
0,00-0,21	F0	F0	F0
0,22-0,27	F0-F1	F0-F1	F1
0,28-0,31	F1	F1	F2
0,32-0,48	F1-2	F1-F3	F2-3
0,49-0,58	F2	F1-F3	F3
0,59-0,72	F3	F3	F4
0,73-0,74	F3-4	F3-F4	F5
0,75-1,00	F4	F4	F6

Оценить наличие ФП, особенно на стадии ЦП, позволяют рутинные лабораторные тесты, отражающие нарушение функции печени. Сывороточный уровень АЛТ отражает воспаление печени, однако

высокая воспалительная активность всегда сопровождается фиброгенезом. Поэтому высокий уровень АЛТ характеризуется высокими показателями специфичности и чувствительности в отношении гистологических признаков как активности, так и ФП. Уровень АСТ имеет более сильную корреляционную связь с ФП, чем уровень АЛТ. Соотношение АСТ/АЛТ >1 является достоверным показателем выраженной стадии ФП (в том числе ЦП). Соотношение АСТ/АЛТ >1,16 с ДЧ 81,3% и ДС 55,3% прогнозирует наличие ЦП, который в течение 1-го года приведет к летальному исходу. Другими непрямыми серологическими маркерами являются протромбиновое время и протромбиновый индекс, отражающие синтетическую функцию печени и являющиеся ранними признаками ЦП, коррелируя с наличием и степенью варикозного расширения вен пищевода.

Таблица 10

Преимущества и недостатки неинвазивных методов диагностики фиброза у пациентов с хроническим заболеванием печени

Преимущества	Недостатки
Хорошая воспроизводимость	Неспецифичны для печени
Высокая применимость (95%)	Невозможно различить промежуточные стадии фиброза
Доступны (незаявленные тесты)	Стоимость и ограниченная доступность (для патентованных тестов)
Хорошо проверены	Ограничения для использования (гемолиз, синдром Жильбера, воспаление и др.)
Могут выполняться в амбулаторных условиях	

Важность использования сывороточных маркеров ФП очевидна у больных, у которых для верификации диагноза не требуется проведение биопсии печени (наследственный гемохроматоз, первичный склерозирующий холангит, болезнь Вильсона – Коножалова). Серологические тесты являются оптимальными для диагностики ФП при инфицировании 2-м или 3-м типом ВГС, когда, согласно международным рекомендациям, для определения показаний к противовирусной терапии проведение биопсии печени необязательно. Большое преимущество сывороточных маркеров ФП – возможность мониторинга длительного динамического наблюдения за степенью ФП, что определяет необходимость их внедрения в широкую клиническую практику.

В январе 2008 г. Министерство здравоохранения Франции утвердило FibroTest в качестве достоверной неинвазивной методики диагностики гепатита С в прогрессирующей стадии. FibroTest включает 5 биохимических показателей: АЗМ, гаптоглобин, апоА1, ГГТ, общий билирубин, на основании математического анализа которых определяется индекс, соответствующий определенной стадии фиброза. Биологический тест «ФиброМакс» является сочетанием пяти неинвазивных тестов: FibroTest и ActiTest, SteatoTest, NashTest, AshTest. FibroTest диагностирует ФП, SteatoTest диагностирует стеатоз печени, ActiTest оценивает вирусную некропалитарную активность, AshTest диагностирует тяжелый алкогольный стеатогепатит, NashTest диагностирует неалкогольный стеатогепатит.

В клинической практике для повышения чувствительности и специфичности неинвазивной оценки выраженности ФП очень часто сочетают проведение эластографии печени и FibroTest [13]. В клинике Мейо

Обзоры

(США) была разработана классификация тяжести состояния пациентов с терминальными заболеваниями печени MELD (Model for End-Stage Liver Disease), которая во всем мире сначала стала активно применяться для определения очередности выполнения ортопечеческой трансплантации печени, а в дальнейшем начала широко использоваться и для объективной оценки тяжести состояния больного и прогнозирования течения заболевания. Расчет этого показателя осуществляется по формуле:

$$\text{MELD} = 10 \times [0,957 \ln (\text{креатинин} / 88,4)] + 0,378 \ln (\text{общий билирубин} / 17,1) + 1,12 (\text{MHO}) + 6,43,$$

где: креатинин — в мкмоль/л; билирубин — в мкмоль/л.

Классификация MELD обладает большой достоверностью при прогнозировании летального исхода в течение 3-х месяцев у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. MELD-Na (Гипонатриемия) является важным прогностическим фактором у пациентов с ЦП и связанным с ним синдромом, с развитием гепаторенального синдрома и асцита. Причем уровень натрия сыворотки крови четко коррелирует с риском летального исхода независимо от значения MELD. Снижение концентрации натрия крови на 1 единицу в пределах от 140 до 125 ммоль/л повышает значение MELD на 1,05 балла. Внедрение в практику работы трансплантационных центров шкалы MELD-Na позволило сократить летальность реципиентов в листе ожидания на 7%. При использовании данного индекса следует учитывать вариабельность уровня натрия в крови, в частности его изменения под влиянием терапевтических препаратов (диуретики, агонисты рецепторов вазопрессина, коллоиды и кристаллоиды).

MELD-XI. Немаловажное значение в расчетной формуле MELD играет показатель МНО. Но данная переменная подвержена большим вариациям при ее определении в лабораториях, в результате чего разница при расчете в некоторых случаях составляет более 7 баллов. Уровень МНО также не информативен для пациентов, которые получают антикоагулянты (например, в случае тромбоза портальной вены или при болезни Бадда - Киари). Во избежание данной погрешности при расчете было предложено использовать шкалу MELD-XI, которая не учитывает значение МНО. Эта модификация включает в себя уровень билирубина и креатинина сыворотки крови. При этом данные переменные имеют иные коэффициенты, в отличие от классической шкалы MELD. Однако следует подчеркнуть, что широкого практического применения данная шкала не нашла.

Delta MELD (ΔMELD). Изменения значения MELD во времени также имеет прогностическую ценность. Быстрое повышение MELD может быть ассоциировано с развитием неблагоприятного исхода заболевания, нежели снижение или стабильный уровень MELD. Для учета изменения состояния потенциального реципиента рядом авторов было предложено

Таблица 11
Сравнительная характеристика двух прогностических шкал [1]

Критерии для сравнения	Child - Pugh	MELD
Количество показателей	5	3
Количественная оценка	3/5	3/3
Выбор показателей	Эмпирический	Статистический
Влияние максимальных показателей	Нет	Есть
Log трансформация	Нет	Есть
Влияние субъективной оценки	Есть	Нет

Таким образом, как видно из приведенных данных, современные неинвазивные методы диагностики фиброза значительно уменьшили потребность в биопсии. Они позволили сократить количество биопсий печени у пациентов до 70%. Результаты сравнения различных панелей диагностики фиброза печени (Fibrotect, Fibrometer, Fibroscan и другие) для дифференциации стадий фиброза (F2, F3, F4) показали чувствительность 70-81%, специфичность – 60-87%. Однако многие лабораторные панели обладают ограниченной диагностической значимостью на ранних стадиях фиброза, большинство существующих панелей и формул запатентованы, выполнение их требует наличия определенных реактивов, что ограничивает их широкое использование в практической медицине. Поэтому дальнейшая разработка диагностических тестов и панелей, эффективных на ранних стадиях процесса и позволяющих внедрить их в практическое здравоохранение, является актуальной проблемой современной гепатологии и клинико-лабораторной диагностики.

использовать регулярный пересчет баллов по MELD, особенно в спорных случаях у пациентов с идентичным значением MELD, состоящих в листе ожидания трансплантации. Однако данный подход не является общепринятым.

MELD-gender. Показатель MELD у женщин, погибших от ЦП, меньше, чем у погибших мужчин. Для его расчета используются показатели креатинина крови, билирубина и МНО, которые у мужчин и женщин достоверно различаются. В частности, у женщин уровень креатинина ниже (средний показатель у женщин – 0,9, у мужчин – 1,0 мг/дл), а соответственно и более низкий MELD (женщины – 16,5, мужчины – 17,2). Исходя из этого, при одинаковом показателе MELD женщины имеют более высокий риск летального исхода. Поэтому предложено рассчитывать индекс MELD-gender, который учитывает пол и возраст реципиента, а также оценивает почечную функцию с помощью скорости клубочковой фильтрации.

Таким образом, каждая из используемых в настоящее время шкал для оценки тяжести декомпенсации ЦП (Child-Pugh и MELD) имеет свои недостатки и преимущества (табл. 11).

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции

**НЕПРЯМЫЕ И ПРЯМЫЕ МАРКЕРЫ
ФИБРОЗИРОВАНИЯ ПЕЧЕНИ**

Кульманова М.У., Иноятова Ф.Х., Хайитов М.С., Нуралиева З.С., Каримжанов М.Р.

Хронические диффузные заболевания печени вызывают воспаление и прогрессирующее развитие фиброза, который со временем приводит к циррозу. Патологический процесс запускают различные причины, прогрессирующее поражение печени зависит от нарастающего отложения грубой соединительной ткани в межклеточном матриксе. Рассматриваются современные аспекты ранней диагностики фиброзирования печени, его градации. Особое внимание уделено неинвазивным и малоинвазивным (прямым и непрямым) методам диагностики, их чувствительность, специфичность.

Ключевые слова: цирроз печени, диагностика, биопсия, эластография, прямые и непрямые фибротесты.