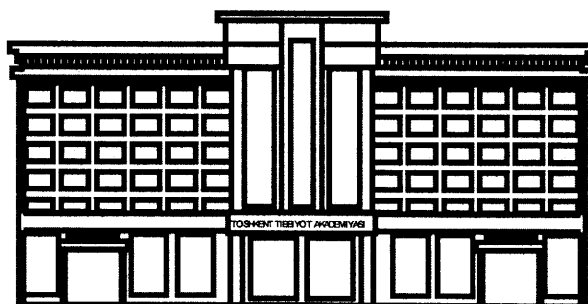


ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2021 №2

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI
АХБОРОТНОМАСИ



ВЕСТНИК
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

ОБЗОРЫ	REVIEWS
Ашрапов Ж.Р., Асадуллаев У.М., Казаков Ш.Ж. К ВОПРОСУ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ	Ashrapov Zh.R., Asadullaev U.M., Kazakov Sh.Zh. ON THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GLIAL BRAIN TUMORS IN CHILDREN 8
Бабаджанов Б.Д., Матмуротов К.Ж., Саттаров И.С., Душамов И.Т., Сайтов Д.Н. СИНДРОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ И СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ	Babajanov B.D., Matmurotov K.Z., Sattarov I.S., Dushamov I.T., Saitov D.N. DIABETIC FOOT SYNDROME: CURRENT VIEWS AND TREATMENT STRATEGY 11
Бойко Е.В., Юсупов Ш.Х., Тилляшайхова Р.М., Хасанов Ш.Т. ИММУНОТЕРАПИЯ, ПРЕДСТАВЛЕННАЯ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА	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
Закирходжаев Ш.Я., Паттахова М.Х. ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ COVID-19	Zakirkhodzhaev Sh.Ya., Pattakhova M.Kh. LIVER DAMAGE IN COVID-19 PATIENTS 21
Кульманова М.У., Иноятова Ф.Х., Хайитов М.С., Нуралиева З.С., Каримжонов М.Р. НЕПРЯМЫЕ И ПРЯМЫЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗИРОВАНИЯ ПЕЧЕНИ	Kulmanova M.U., Inoyatova F.Kh., Khaitov M.S., Nuralieva Z.S., Karimjonov M.R. INDIRECT AND DIRECT LIVER FIBROSING MARKER 24
Мирхамидов Д.Х., Насиров Ф.Р., Касимов С.С., Бахадирханов М.М., Наврузов Э.Р. ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ СТРИКТУРЫ УРЕТРЫ У МУЖЧИН	Mirkhamidov D.Kh., Nasirov F.R., Kasimov S.S., Bakhadirkhanov M.M., Navrusov E.R. PROBLEMS OF TREATMENTS OF URETHRIC STRUCTURE DISEASE IN MEN 33
Муханов Ш.А., Юсупов А.Ф., Гиясова А.О., Мубаракова К.А. МИКРОИМПУЛЬСНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ТРАНСКЛЕРАЛЬНАЯ ЦИКЛОФОТОКОАГУЛЯЦИЯ: ИННОВАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГЛАУКОМЫ	Mukhanov Sh.A., Yusupov A.F., Giyasova A.O., Mubarakova K.A. MIKROIMPULS LASER TRANSCLERAL CYCLOPHOTOACOAGULATION: AN INNOVATION IN THE TREATMENT OF GLAUCOMA 36
Рахматова С.Н., Саломова Н.К. ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	Rakhmatova S.N., Salomova N.K. DAMAGE TO THE CENTRAL AND PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM IN A NEW CORONAVIRUS INFECTION 39
Саидова С.Й., Тешаев Ш.Ж. ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА И ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ	Saidova S.Y., Teshaeв Sh.J. ETIOPATHOGENETIC ASPECTS OF CONGENITAL HEART DEFECTS AND PHYSICAL DEVELOPMENT 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 УЙҚУ АРТЕРИЯЛАРИНИНГ ҚЎШМА АТЕРОСКЛЕРОЗИДА ЭНДОВАСКУЛЯР АМАЛИЁТЛАР	Sunnatov R.D., Mullabaeva G.U., Djafarov S.M., Srivastava S.K., Djalalov F.Z., Aminov S.A., Sabirov S.I., Sabirov A.U. ENDOVASCULAR INTERVENTIONS FOR CONCOMITANT CORONARY AND CAROTID ARTERIES ATHEROSCLEROSIS 45
Турсунова Л.Д., Жаббаров О.О. СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИДА КОМБИНИРЛАНГАН ПРЕПАРАТ САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАННИНГ ҚЎЛЛАНИЛИШИ	Tursunova L.D., Jabbarov O.O. THE USE OF THE COMBINATION DRUG SACUBITRIL/VALSARTAN FOR CHRONIC KIDNEY DISEASE 48
Шайхова Г.И., Ортиков Б.Б., Абдуллаева Д.Г. ПРАВИЛЬНОЕ ПИТАНИЕ ПРИ КОРОНАВИРУСЕ	Shaikhova G.I., Ortikov B.B., Abdullaeva D.G. PROPER NUTRITION FOR CORONAVIRUS 52
Шамсиев Ж.А., Зайниев С.С., Давранов Б.Л. БОЛЕЗНЬ ГИРШПРУНГА У ДЕТЕЙ – ВРОЖДЁННЫЙ ПОРОК РАЗВИТИЯ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА	Shamsiev J.A., Zainiev S.S., Davranov B.L. HIRSCHSPRUNG'S DISEASE IN CHILDREN - A CONGENITAL MALFORMATION OF THE LARGE INTESTINE 59
Эргашев У. Ю., Курязов А. М., Мустафакулов Ф.И., Якубов Д.Р., Минавархуджаев Р.Р. НЕОБХОДИМОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В УЗБЕКИСТАНЕ	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 ФИБРОЗЛАНИШИНИНГ 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., Nuralieva Z.S., Karimjonov M.R.

Ташкентская медицинская академия

Сурункали тарқалган жигар касаллиги яллиғланиши ва изчил ривожланувчи фиброзни чақиради, натижада циррозга олиб келади. Патологик жараён турли сабабларга кўра кўзгатилади, жигарнинг изчил шикастланиши хужайралараро моддада бириктирувчи тўқима тўпланишининг ортиб боришига боғлиқ. Мақолада жигар фиброзланиши эрта таъхисининг замонавий жиҳатлари, унинг градациялари муҳокама қилинади. Инвазив бўлмаган ва кам инвазив (бевосита ва билвосита) диагностика усулларига, уларнинг сезгирлигига, ўзига хослигига алоҳида эътибор қаратилган.

Калит сўзлар: жигар циррози, диагностика, биопсия, эластография, бевосита ва билвосита фибротестлар.

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 развитии патологического процесса в ткани печени. Степень фиброза является достаточно чувствительным неспецифическим маркером патологических изменений в печени, происходящих под воздействием различных этиологических факторов [7,13,28]. Согласно прогнозам ВОЗ, в течение следующих 10-20 лет смертность от заболеваний печени возрастет в 2 раза [12,16]. Каждый год более 50 млн человек заражаются вирусами гепатитов, приблизительно у 10% переболевших формируется хронический вирусный гепатит (ХВГ), в 20% случаев ХВГ завершается циррозом, у 5% развивается гепатоцеллюлярная карцинома. По мнению ряда авторов, в настоящее 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, опубликованным в 2017 г., количество смертельных случаев от болезней печени в Узбекистане достигло 7,936, или 4,7% от общей смертности [21]. По мнению авторов, скорректированная на возраст смертность составляет 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 специфических матриксных металлопротеиназ (ММП). Апоптоз поврежденных гепатоцитов стимулирует фиброгенную активность миофибробластов печени, а накопление лимфоцитов или полиморфноядерных клеток активирует клетки Ито, синтезирующие коллаген. Индукторами этих процессов являются продукты некроза гепатоцитов; цитокины, продукты метаболиз-

ма алкоголя, перекисного окисления липидов и избыточное содержание железа в ткани печени. Цитокины, хемокины, факторы роста и ангиогенеза, пероксисомальные активирующие пролиферацию рецепторы, белки острой фазы, каспазы и компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы служат важными регуляторами фиброза и исследуются как потенциальные мишени антифибротической терапии [12,39]. В связи с этим расшифровка механизмов ФП и выявление точек приложения для антифибротической терапии, а также лабораторный мониторинг фиброзирования печени при хронических гепатитах является актуальной задачей гепатологии.

Лабораторная диагностика ЦП и мониторинг пациентов осуществляются на основании Российских и европейских клинических рекомендаций: «Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений 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 дальнейшего мониторинга больных применяются клинические, инструментальные, морфологические, лабораторные (общеклинические, биохимические, иммунологические, молекулярно-биологические) тесты. Стратегическими направлениями применения лабораторных тестов при ЦП являются: 1) определение функции печени; 2) определение степени гистологической активности некротически-воспалительного процесса и склероза печени [16,18]. Они включают инвазивные, малоинвазивные и неинвазивные методы определения фиброза печени (рис. 1).

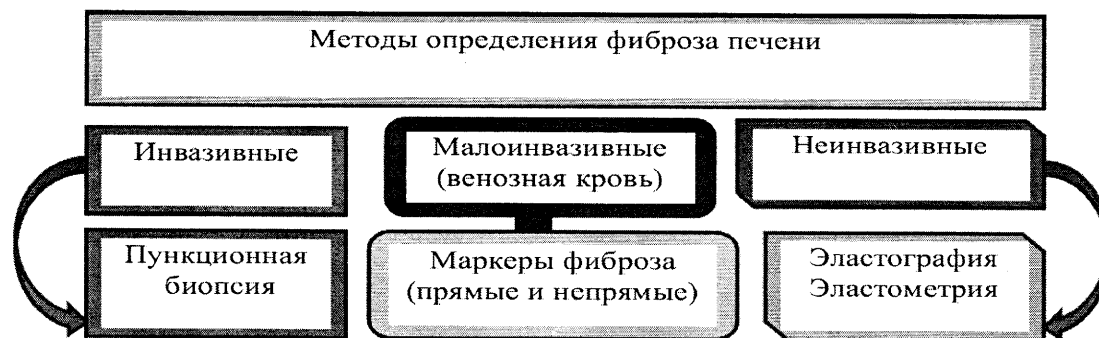


Рис. 1. Методы определения фиброза печени.

Биопсию 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 Short 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.

Обзоры

Морфологическая диагностика выраженности фиброза [15]

Таблица 1

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

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

Критерии гистологической активности	Балл
Перипортальные, мостовидные некрозы гепатоцитов	От 0 до 10
Внутридольковые 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 образцах, полученных из одного органа, достигающими 40%, высокой вариабельностью результатов, нехваткой 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].

Сравнительная оценка полуколичественных методов оценки фиброза печени [13]

Балл	Knodel	Ishak	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	Мастовидный фиброз (порто-портальный или порто-центральный)	Фиброзное расширение большинства трактов с единичными порто-портальными септами	Многочисленные септы
4	Цирроз	Фиброзное расширение портальных трактов с порто-портальными и порто-центральными септами	Цирроз
5	-	Многочисленные септы с единичными узлами (неполный 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. Диагностическую 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 составляют 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 эндосонографии позволяет улучшить раннюю диагностику фиброзного процесса печени при гепатите и стеатозе [14]. Магнитно-резонансная эластография позволяет выявить различия в плотности печени у пациентов со стадией фиброза F0. ДЧ и ДС 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 непрямо́й эластометрии 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 внедрен 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 высокая: 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-

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 повышение активности 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 средне выраженное повышение в зависимости от степени нарушения внутриспеченочной 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 заболеваний 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

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 непрямые, свидетельствующие о печеночной недостаточности. Прямые маркеры фиброза характеризуют метаболизм внеклеточного матрикса (фиброгенез и фибринолиз) или изменения в стеллатных клетках, которые доминируют в профиброзных клетках (табл. 6). К прямым методам оценки фиброза печени относят гиалурионовую кислоту (ГК) – полисахарид, присутствующий в ЭЦМ, уровень которого возрастает в сыворотке пациентов с фиброзом печени [20,23]; карбокситерминальный пептид проколлагена I типа, аминокислотерминальный 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; матриксные ММП – семейство ферментов, расщепляющих белки клеточного матрикса; тканевой ингибитор ММП-1 (TIMP-1), опосредованно способствующий синтезу белков матрикса; YKL-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].

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
γ-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 аминокислотерминального 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 аминокислотерминальный домены проколлагена IV типа) коррелируют со степенью ФП (коллаген IV типа более 110 мг/мл – F2, более 130 мг/мл – F3).

<p>Коллаген</p> <ul style="list-style-type: none"> - карбокситерминальный пептид проколлагена I типа - аминотерминальный пептид проколлагена III типа - коллаген IV типа и его фрагменты (карбокситерминальный и аминотерминальные пептиды) <p>Гликопротеины и полисахариды</p> <ul style="list-style-type: none"> - гиалуриновая кислота - ламинин и его фрагменты - YKL-40 <p>Коллагеназы и их ингибиторы</p> <ul style="list-style-type: none"> - металлопротеиназа - тканевые ингибиторы металлопротеиназ <p>Цитокины</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 неколлагеновым 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 ММП-1 и ММП-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_2 -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 уровней ГК и непрямым маркерам 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, регулируемые или секретируемые печенью, например: а) аполипопротеин А1 (апоА1) (с повышением стадии фиброза сывороточный уровень АпоА1 снижается), б) α_2 -макроглобулин (А2М) (повышенный А2М – 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) γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП) – повышение активности наблюдается при цитолизе, холестазае, интоксикации алкоголем, опухолевом росте в печени и воздействии гепатотоксичных препаратов 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, апоА1, А2М и гаптоглобина. Как известно, А2М – белок острой фазы, активирующий звездчатые клетки и ассоциированный с ФП; гаптоглобин характеризуется отрицательной ассоциацией с ФП; ГГТ – признак ФП, обусловленный действием эпидермального фактора роста; апоА1 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 печени в клинической практике были предложены расчетные прогностические индексы по непрямым марке-

рам (Fibrotest®, FibroSpectII®, 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)
<p>Fibrotest® (Biopredictive, Paris, France) патентованная формула: α2- макроглобулин, ГГТ, апоА1, гаптоглобин, общий билирубин, возраст и пол Forns Index = 7,811 – 3,131 x ln(тромбоциты) + 0,781 x ln(ГГТ) + 3,467 x ln (возраст) – 0,014 x (холестерин) ACT: Тромбоциты (APRI) = ACT (/ULN)/тромбоциты (10⁹ /л) x 100; где: ULN – верхний предел рефератного интервала</p> <p>FibroSpectII® (Prometheus Laboratory Inc, San Diego, USA) патентованная формула: α2-макроглобулин, гиалуроно-вая кислота и TIMP-1 MP₃ = 0,5903 x log(PIIINP [ng/ml]) – 0,1749 x log(MMP-1 [ng/ml])</p> <p>Enhanced Liver Fibrosis score® (ELF) (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) патентованная формула: возраст, гиалу-роновая кислота, MMP-3 and TIMP-1 Fibrosis Probability Index (FPI) = 10,929 + (1,827 x Ln[ACT]) + (0,081 x возраст) + (0,768 x последний прием алкоголя*) + (0,385 x HOMA-IR) - (0,447 x холестерин)</p> <p>Hepascore® (PathWest, University of Western Australia, Australia) патентованная формула билирубин, ГГТ, α2- макро-глобулин, гиалуроновая кислота, возраст и пол Fibrometer® (Echosens, Paris, France) патентованная формула: тромбоциты, ПТИ, ACT, α2-макроглобулин, гиалуро-новая кислота, мочевины и возраст Lok index = -5,56 – 0,0089 x тромбоциты (10³/мм³) + 1,26 x ACT/АЛТ отношение = 5,27 x МНО Goteborg University Cirrhosis Index (GUCI) = ACT x протромбин - МНО x 100/тромбоциты Viraher-C model = -517 + 0,20 x раса + 0,07 x возраст в годах + 1,19 ln(ACT)] – 1,76 ln(тромбоциты [10³/мл]) + 1,38 ln(ЩФ) Fibroindex = 1,738 – 0,064 x (тромбоциты [10⁴/мм³]) + 0,005 x (ACT)] + 0,463 x (гамма-глобулин [г/дл]) HALT-C model = -3,66 – 0,00995.x тромбоциты (10³/мл) + 0,008 x TIMP-1 в сыворотке + 1,42 x log(гиалуроновая кис-лота)</p>
Вирусный гепатит В (HBV)
<p>Hui score = 3,148 + 0,167 x ИМТ + 0,088 x билирубин – 0,151 x альбумин • 0,019 x тромбоциты Zeng score = -13,995 + 3,220 log(α-2-макроглобулин) + 3,096 log(возраст) + 2,254 log(ГГТ) + 2,437 log(гиалуроновая кис-лота)</p>
ВИЧ-инфекция (HIV) + HCV
<p>FIB-4 = возраст (г) x ACT/тромбоциты [10⁹ /л] x (АЛТ) 1/2 SHASTA index = -3,84 + 1,70 (1 если гиалуроновая кислота 41-85 нг/мл, 0 в другом случае) + 3,28 (1 если гиалуроно-вая кислота > 85 ng/ml, 0 в другом случае) + 1,58 (альбумин < 3,5 г/дл, 0 в другом случае) + 1,78 (1 если ACT > 60 МЕ/л, 0 в другом случае)</p>
NAFLD
<p>NAFLD Fibrosis Score (NFS) = (-1,675 + 0,037 x возраст(г) + 0,094 x ИМТ (кг/м²) + 1,13 x НГН/диабет(да = 1, нет = 0) + 0,99 x ACT/АЛТ - 0,013 x тромбоциты (10⁹/л) - 0,66 x альбумин [г/дл]) BARD score (ИМТ ≥ 28 = 1; ACT/АЛТ ≥ 0,8 = 2; диабет = 1; значение шкалы ≥ 2, отношение шансов для продвинуто-го цирроза = 17)</p>

Непрямые маркеры фиброза используются не в качестве одиночных тестов, а в комбинации. Широко известны комбинированные панели, такие как APRI, Hepascore, FIB4, FibroIndex, Forns'score, Fibrotest, ActiTest [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 ACT (верхняя граница нормы) к количеству тромбоцитов [40]:

$$APRI = \frac{AcT}{40 \text{ ЕД/л}} \times 100$$

$$AcT (40 \text{ ЕД/л}) \times \text{тромбоциты} (10^9/\text{л}).$$

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].

L.A. Adams и соавт. [24] разработали индекс Hepascore, который рассчитывается с использованием четырех биохимических показателей: ГК, общего билирубина, ГГТП, А2М, а также возраста и пола [35].

$$\text{Hepascore} = y/(1+y)$$

$$y = \exp [-4,185818 - (0,0249 \times \text{age}) + (0,7464 \times \text{sex}) + (1,0039 \times \text{A2M}) + (0,0302 \times \text{HA}) + (0,0691 \times \text{bilirubin}) - (0,0012 \times \text{GGT})].$$

Фибротест – метод неинвазивной диагностики стадии фиброза печени и активности воспаления, разработанный французской компанией BioPredictive [36]. Фибротест рассчитывается на основании шести непрямых маркеров: А2М, гаптоглобин, апоА1, ГГТП, общий билирубин и АЛТ. Метод признан рациональной альтернативой биопсии печени у пациентов с хроническими болезнями печени. При различных этиологических вариантах за-

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

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

В недавно опубликованном исследовании сообщается о разработке нового комбинированного теста, названного Coorscore [22,36]. Индекс Coorscore 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 Coorscore превосходит ультразвуковую эластографию, фибротест и Hepascore [32].

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

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

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

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 ГК, которая позволяет стратифицировать минимальный фиброз при ХГ и выраженный – при переходе заболевания в стадию ЦП с диагностической чувствительностью, равной 80%, и диагностической специфичностью (ДС) – 80% по сравнению с биопсией при точке разделения 183,5 нг/мл [19]. Уравнение множественной регрессии выглядит следующим образом:

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

где: ИФ – индекс фиброза, 3,79 – константа, 0,0056, 0,0855 и 0,0352 – коэффициенты показателей, Тр – тромбоциты ($10^9/\text{л}$), 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. Таким образом, ФП при ХГС исключается при значении количества тромбоцитов более $282 \times 10^9/\text{л}$ (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.

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

Стадия ФП (F)	Предикторы прогрессирования ФП		Альбумин, г/л	ФНО- α , пг/мл
	тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$			
F0 от F1-2	282		47,3	1,9
F1-2 от F3-4	200		44,1	2,8

Таким образом, отсутствие ФП (F0) при ХГС диагностируется при количестве тромбоцитов в крови более или равном $282 \times 10^9/\text{л}$, уровне альбумина в сыворотке более или равном 47,3 г/л и значении ФНО- α менее или равном 1,9 пг/мл. Стадия F1-2 устанавливается при количестве тромбоцитов в крови более или равном $200 \times 10^9/\text{л}$ и менее $282 \times 10^9/\text{л}$, уровне альбумина более или равном 44,1 г/л и менее 47,3 г/л и значении ФНО- α более 1,9 пг/мл и менее или равном 2,8 пг/мл. Стадия F3-4 верифицируется при количестве тромбоцитов в крови менее $200 \times 10^9/\text{л}$, 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).

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 FibroIndex позволяют рассчитывать отсутствие значительно фиброза с вероятностью более 90% на основании следующих параметров: холестерин, тромбоциты, протромбиновое время, ГГТП, тромбоциты, АСТ, γ -глобулины. Лимитируют использование данных тестов признаки холестаза и наличие выраженного цитолиза, 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 гепатобиопсии.

Таблица 9
Интерпретация результатов Фибро Тест

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.

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

Таблица 10

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

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 – Коновалова). Серологические тесты являются оптимальными для диагностики ФП при инфицировании 2-м или 3-м генотипом ВГС, когда, согласно международным согласительным документам, 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: А2М, гаптоглобин, апоА1, ГГТП, общий билирубин, на основании математического анализа которых определяется индекс, соответствующий определенной стадии фиброза. Биопрогностический тест «ФиброМакс» является сочетанием пяти неинвазивных тестов: FibroTest и ActiTest, SteatoTest, NashTest, AshTest. FibroTest диагностирует ФП, SteatoTest диагностирует стеатоз печени, ActiTest оценивает вирусную некротическую 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 эластометрии печени и FibroTest [13]. В клинике Мейо

(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 ортотопической 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:

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

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-На Гипонатриемия разведения является важным прогностическим фактором у пациентов с ЦП и связана, главным образом, 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-На 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 (Δ MELD). 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

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).

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 (Fibrotest, Fibrometer, Hepascore 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.

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., Каримжонов 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 косвенным) методам диагностики, их чувствительность, специфичность.

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