

Применение эластографии как альтернатива инвазивной диагностики патологии печени у больных сахарным диабетом

Д.м.н., проф. Л.В. Журавлева

Харьковский национальный медицинский университет МОЗ Украины

Представляя собой значимую проблему здравоохранения, сахарный диабет (СД) является одним из четырех приоритетных неинфекционных заболеваний, принятие мер в отношении которых запланировано на уровне мировых лидеров. В течение последних нескольких десятилетий число случаев и распространенность СД неуклонно росли. Согласно данным IDF 2017 года, СД страдали 422 миллиона взрослых во всем мире по сравнению с 108 миллионами в 1980 году. Прогнозируется, что к 2030 году заболевание войдет в десятку причин смертности во всем мире.

В Украине диабет занимает третье место по распространенности после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. За последние десять лет распространенность СД в Украине увеличилась в полтора раза, и по состоянию на 1 января 2015 года в стране зарегистрированы 1 198 047 больных, что составляет около 2,9% от всего населения.

Хронические заболевания печени являются существенной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Наиболее распространенными этиологиями хронических заболеваний печени являются хроническая инфекция вируса гепатита В (HBV), хроническая инфекция вируса гепатита С (HCV), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и злоупотребление алкоголем. Хронические заболевания печени могут приводить к фиброзу печени, что является следствием хронического повреждения клеток печени. Конечной стадией фиброза печени является цирроз, который имеет потенциальные осложнения, включающие портальную гипертензию, печеночную недостаточность и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Имеются данные о том, что, когда основной этиологический фактор устраняется, фиброз печени может регрессировать или стабилизироваться. Точное определение стадии фиброза печени может быть полезным для

мониторинга эффективности лечения, прогрессирования заболевания и установления прогноза.

Патология печени на фоне СД ведёт к ухудшению краткосрочной и долговременной компенсации углеводного обмена, ухудшению липидного профиля, увеличивает риск развития кардиоваскулярных событий, ухудшает прогноз. Часто СД у больных сочетается с НАЖБП, которая может быть как причиной, так и следствием диабета. Однако у больных с СД, так же как у людей без диабета, могут развиваться и другие хронические заболевания печени, которые требуют регулярного контроля морфологических изменений в печени с целью мониторинга эффективности лечения и/или прогрессирования заболевания.

До недавнего времени выраженность морфологических изменений в печени в основном оценивали с помощью пункционной биопсии, которая является эталонным стандартом для определения стадии фиброза печени и классификации некровоспалительных изменений с использованием различных полуколичественных систем оценки. Наиболее часто используемые системы оценки включают в себя шкалу METAVIR при хронических инфекциях HBV или HCV и шкалу Brunt при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ). Все данные системы (за исключением шкалы Ishak) варьируются от F0 до F4, где F0 означает отсутствие фиброза, F1 - слабовыраженный фиброз; F2 - умеренный фиброз; F3 - выраженный фиброз и F4 - цирроз. Несмотря на свои сильные стороны, биопсия печени имеет несколько недостатков: биопсия печени является относительно инвазивной и связана с развитием ряда осложнений (примерно в 3% случаев), таких как боль и кровотечение, которые уменьшают количество пациентов и ограничивают применение метода для повторных исследований, мониторинга результатов лечения и прогрессирования заболеваний. Кроме того, биопсия позволяет анализировать лишь небольшую часть печени, около 1/50 000-й части от общей паренхимы, приводя к возможным диагностическим ошибкам. Наконец, биопсия печени не содержит динамической информации о скорости прогрессирования заболевания. Все эти

ограничения делают биопсию печени несовершенным методом. Важным моментом этих ограничений является трудность проверки неинвазивных тестов с использованием биопсии в качестве эталонного стандарта, поскольку недостатки, присущие биопсии могут приводить к неверной интерпретации результатов.

У больных с СД даже малое хирургическое вмешательство может вызвать каскад нежелательных последствий, в том числе, регулярное выполнение биопсии является нежелательным. С учетом этого, особый интерес представляет изучение альтернативных неинвазивных методов диагностики морфологических изменений в печени.

В настоящее время используются такие неинвазивные методы оценки состояния печени, как сывороточные маркеры и ультрасонографическая и магниторезонансная (МР) визуализация. Маркеры сыворотки включают простые показатели, такие как количество тромбоцитов, FIB-4 и более сложные запатентованные системы оценки, такие как FibroTest / FibroSure (BioPredictive, Франция), FibroMeter (Echosens, Франция). Несмотря на то, что они просты в выполнении, эти тесты имеют ограниченную точность в выявлении промежуточных стадий фиброза и, как правило, считаются менее точными, чем эластографические методы.

Принципы эластографии

Эластография, впервые предложенная Ophir et. al., представляет собой неинвазивную оценку механических свойств ткани, таких как эластичность, которая отражает устойчивость к деформации ткани при воздействии напряжения. Термин употребляется с начала 90-ых годов XX века, в широкой клинической практике эластография стала доступна с 2010 года. В методах количественной эластографии напряжение осуществляется с помощью распространения поперечной волны, которая генерируется кратковременно, например, с помощью одного механического импульса или динамически, например, посредством непрерывного применения акустических волн.

Количественные методы эластографии включают в себя транзистентную эластографию (ТЭ) и методы импульсного воздействия акустической волны (ARFI), такие как точечная сдвиговая эластография (pSWE) и 2D-поперечно-волновая эластография (2D SWE). Система FibroScan (Echosens, Франция) стала первой коммерчески доступной системой ТЭ, введенной в Европе в 2003 году и одобренной в США Управлением по контролю за продуктами и лекарствами в 2013 году. Аппарат FibroScan обеспечивает механический импульс 50 Гц, а затем измеряет скорость распространения генерируемой волны. Номенклатура эластичности ARFI в литературе не стандартизирована. Хотя pSWE и 2D SWE используют ARFI для генерации сдвиговых волн, pSWE часто упоминается как эластичность ARFI в опубликованных исследованиях. Чтобы избежать путаницы, в данной лекции мы используем ARFI для описания метода генерации волн и ссылаемся на соответствующие реализации, такие как pSWE и 2D SWE.

Надежность и ошибки эластографических методов

Метод транзистентной эластографии

Частота ошибочных результатов и надежность ТЭ оценивалась при исследовании 13 369 обследований с использованием М-режима. Методика оказалась ошибочной в 3,1% случаев; однако в еще 15,8% случаев были получены ненадежные измерения. Индекс массы тела был идентифицирован как существенный фактор, способствующий неудачным и/или ненадежным результатам. Введение режима XL улучшило надежность ТЭ у пациентов с НАЖБП. Например, при исследовании 276 пациентов достоверные измерения были получены у 73% пациентов при режиме XL по сравнению только с 50% пациентов, обследованных в М-режиме.

Методы pSWE и 2D SWE

Надежность pSWE и 2D SWE сравнивалась у 79 пациентов с измерениями, проведенными тремя специалистами функциональной диагностики. Частота неудач была низкой для обоих методов (5% для 2D SWE и 1% для pSWE). Имеются еще данные, свидетельствующие о том, что опыт

специалиста, выполняющего исследование, влияет на показатели pSWE, поэтому для проведения эластографии требуется соответствующая подготовка специалиста.

Магниторезонансная эластография

Частота ошибок при МР-эластографии низкая. Неудачные результаты значительно связаны с отложением железа, наличием выраженного асцита и увеличением индекса массы тела. Недавний метаанализ 274 пациентов пришел к выводу, что изменение жесткости 22% или более, измеренное на одном и том же участке с использованием того же оборудования, означало истинное изменение жесткости с достоверностью 95%.

Чтобы стать широко распространенным методом диагностики и определения стадии фиброза, МР-эластография должна давать согласованные результаты независимо от используемой системы МР.

Таким образом, МР-эластография и 2D SWE, по-видимому, обеспечивают самый высокий уровень успешных измерений.

Хронические инфекции HBV и HCV

Знание стадии фиброза печени при хронических инфекциях HBV и HCV необходимо для прогнозов и принятия последующих решений, связанных с лечением. Благодаря сочетанию мощных противовирусных препаратов прямого действия, недавно разработанных для лечения хронической инфекции HCV, и недавнему увеличению использования неинвазивных тестов для постановки стадии фиброза печени, предложенными экспертами Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), при инфекции HCV снизилась частота применения биопсии печени. Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) в руководстве по хронической инфекции HBV указывает на пользу ТЭ для неинвазивной диагностики стадии фиброза.

ТЭ Техника

В нескольких ранних исследованиях сообщалось об отличной диагностической эффективности ТЭ для выявления выраженного фиброза и цирроза при хронической инфекции HCV. Аналогичные результаты были

впоследствии сообщены другими исследованиями при хронических инфекциях HCV и HBV, хотя в некоторых случаях эффективность ТЭ снижалась по сравнению с маркерами сыворотки из-за высокой доли ненадежных результатов. Несколько метаанализов подтвердили отличную диагностическую точность ТЭ для диагностики цирроза, более эффективную, чем для выявления умеренного фиброза. Рекомендовано использовать комбинацию ТЭ и сывороточных маркеров для диагностики умеренного фиброза при хронической инфекции HCV.

Методы ARFI стали доступными позже, чем ТЭ, поэтому они менее изучены, причем данные применения при хронических инфекциях HBV и HCV демонстрируют высокую точность методов для постановки стадии фиброза печени. Например, в исследовании 274 пациентов с хроническим HCV была зарегистрирована высокая специфичность 91-94% для диагностики стадии F3-F4 соответственно.

Метод 2 D SWE

Двумерный SWE также является высокоточным методом при хронических инфекциях HBV и HCV однако менее изучен, чем pSWE и ТЭ. Было обнаружено, что 2 D SWE является эквивалентным, если не лучшим, диагностическим инструментом, чем ТЭ, для пациентов, инфицированных HCV.

MP-эластография

Учитывая ограниченную доступность и недавнее начало клинического применения метода MP-эластографии, доступно ограниченное количество опубликованных данных по сравнению с ТЭ и pSWE с меньшим количеством проспективных исследований и отсутствие исследований, включая когорты валидации. Согласно опубликованным исследованиям по хронической инфекции HCV или HBV, MP- эластография показала превосходную точность диагностики фиброза или цирроза печени, с для F2-F4, F3-F4, и F4 (95-99%, 94-100% и 92-100% соответственно).

Рекомендации EASL.

- Для исключения цирроза все пациенты HCV должны быть исследованы при помощи ТЭ, если она доступна. При отсутствии ТЭ могут быть использованы сывороточные факторы.
- Пациенты с HCV и диагностированным циррозом (при помощи неинвазивного метода), не нуждаются в подтверждении диагноза путем биопсии и должны пройти скрининг на портальную гипертензию и наличие ГЦК.
- При хроническом гепатите В ТЭ является лучшим методом выявления фиброза печени и цирроза, чем сывороточные биомаркеры.
- При гепатите В у пациентов с активной вирусемией (ДНК HBV > 2000 МЕ/мл) и нормальной АЛТ, для выявления фиброза печени лучше всего использовать ТЭ.
- У неактивных носителей (HBeAg негативный, низкая вирусная нагрузка (ДНК HBV < 2000 МЕ/мл) и нормальная АЛТ) ТЭ может применяться для исключения фиброза и цирроза. Биопсию печени следует проводить только в сомнительных случаях, после проведения ТЭ.
- Среди пациентов с повышенным уровнем АЛТ, показатели плотности печени должны интерпретироваться с осторожностью, а у пациентов с очень высокими уровнями АЛТ ТЭ проводить не следует.

НАЖБП и НАСГ

НАЖБП становится широко распространенной проблемой во всем мире из-за увеличения распространенности ожирения и СД. Было показано, что фиброз печени является самым сильным предиктором осложнений у пациентов с НАЖБП, что мотивирует необходимость поиска надежных неинвазивных методов выявления фиброза печени и будет представлять большой интерес для врачей и с точки зрения общественного здравоохранения.

Метод ТЭ

Эксперты EASL для контроля НАЖБП рекомендуют ТЭ как неинвазивный метод оценки и мониторинга фиброза печени, в то время как биопсия печени по-прежнему рекомендуется для подтверждения развития

фиброза и цирроза. Использование ТЭ у пациентов с НАЖБП является сложной задачей из-за ненадежности метода у пациентов с избыточным весом или ожирением при использовании стандартного М-режима. Диапазон недостоверных значений большой, сообщается о 3,8-50% пациентах, у которых метод был ненадежен и /или неудачен. Мета-анализ эффективности ТЭ с использованием М-режима при НАЖБП (n=854) показал объединенную чувствительность и специфичность 79% и 75% для F2-F4, 85% и 82% для F3-F4 и 92 % и 92% для стадии F4. Как и при хронических инфекциях HBV или HCV, ТЭ более точна при выраженной стадии фиброза. Введение XL-режима привело к более надежным результатам, чем при М-режиме у пациентов с избыточным весом или ожирением.

Метод pSWE

Предварительное исследование у пациентов с НАЖБП показало, что pSWE очень хорошо справляется с диагностикой стадий F3-F4 и F4 фиброза. В последующих исследованиях сообщалось о такой же высокой точности при диагностике фиброза и дифференцировке НАСГ от простого стеатоза.

2D SWE

2D SWE менее достоверно проверен, чем pSWE и ТЭ у пациентов с НАЖБП. Недавно проспективное исследование пациентов с НАЖБП (n = 291) оценило 2D SWE, pSWE и ТЭ с использованием М-режима. При учете ненадежных результатов все методы имели аналогичный объем успешных измерений (80%, 77% и 81% для 2D SWE, ТЕ и pSWE соответственно). Двумерный SWE лучше, чем pSWE, для диагностики умеренного фиброза (стадия F2).

MP-эластография

Имеются также данные о том, что MP-эластография может дифференцировать НАСГ и простой стеатоз у пациентов с НАЖБП, но это требует дополнительного подтверждения.

Рекомендации EASL

- У больных НАЖБП скрининг фиброза печени рекомендуется проводить тем пациентам, у которых диагностирован метаболический синдром или СД 2 типа и у которых есть высокий риск фиброза печени.
- В качестве средств первой линии для выявления пациентов с выраженным фиброзом или циррозом печени могут применяться неинвазивные методы оценки жесткости печени, в том числе сывороточные биомаркеры и ТЭ.
- Наблюдение за прогрессированием фиброза у пациентов с НАЖБП методом ТЭ должно проводиться с интервалом в 3 года

Заболевания печени других этиологий

ТЭ также применялась при изучении аутоиммунных заболеваний печени с хорошими диагностическими результатами, хотя в нескольких исследованиях сообщалось, что острое воспаление в результате аутоиммунного гепатита (АИГ) может влиять на жесткость печени. Было также показано, что ТЭ является точным методом постановки фиброза при первичном билиарном циррозе (ПБЦ), первичном склерозирующем холангите (ПСХ) и алкогольной болезни печени (АБП).

Методы pSWE применялись при аутоиммунных заболеваниях печени и алкогольной болезни печени (АБП) в небольшом количестве исследований. Метод 2D SWE также применялся при АБП, с аналогичной точностью в сравнении с ТЭ.

В диагностике АИГ и ПСХ отмечалась высокая диагностическая точность МР-эластографии, однако до сих пор этот метод не применялся при изучении АБП.

МР-эластография является наиболее надежной методикой у пациентов с избыточным весом или с ожирением, с высокой точностью для постановки фиброза, хотя опубликованные данные по-прежнему ограничены.

Рекомендации EASL

- Пациентам с ПБЦ или ПСХ можно проводить неинвазивную оценку фиброза методом ТЭ.

- ТЭ У пациентов с АБП может быть использована для исключения выраженного фиброза или цирроза.
- Наблюдение за прогрессированием фиброза печени у больных с ПБЦ и ПСХ также следует проводить при помощи ТЭ.
- У пациентов с ПСХ должны быть исключены стриктуры общего желчного протока или первичных печеночных протоков, поскольку обструктивный холестаз влияет на показатели жесткости печени.
- Пока недостаточно оснований для рекомендаций по использованию неинвазивных тестов при АИГ.

Эластографические методы превратились в точные методы количественной неинвазивной диагностики фиброза печени в широком диапазоне этиологий. Интерпретация результатов должна учитывать факторы, влияющие на изменения жесткости, технические ограничения. МР-эластография обладает несколько большей диагностической точностью, чем методы ТЭ и ARFI, обеспечивая при этом измерение жесткости на большей площади печени. Однако этот метод требует более широкой проверки, а высокая стоимость и ограниченная доступность могут снижать применение метода во всем мире. Методы ARFI показали аналогичную диагностическую способность в сравнении с ТЭ, и уместно предположить, что после получения достаточных данных для полной проверки методов ARFI они также станут рекомендуемым неинвазивными методами для диагностики фиброза печени. Появление передовых методов, таких как трехмерная МР-эластография, может повысить точность диагностики фиброза и стеатоза при заболеваниях печени, хотя требуется больше данных.

Таким образом, метод эластографии имеет значительный потенциал при диагностике НАЖБП и других причин стеатоза и фиброза печени у больных с ожирением, сахарным диабетом, о чём необходимо помнить клиницистамю