

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



Метод определения выраженности фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Учреждение «Гомельская областная инфекционная клиническая больница»

АВТОРЫ:

д.м.н., доцент Мицура В.М., Терешков Д.В.

Гомель, 2019

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен метод определения выраженности фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В (далее – ХГВ) на основе расчета индекса, включающего показатели не прямых маркеров фиброза.

Область применения

Метод определения выраженности фиброза печени (стадии F2-F4 по классификации METAVIR) может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на определение показаний к противовирусной терапии и проведение динамического мониторинга прогрессирования фиброза у пациентов с ХГВ.

Инструкция предназначена для врачей-инфекционистов, врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей иных специальностей, оказывающих медицинскую помощь пациентам с ХГВ в стационарных и (или) амбулаторных условиях, и (или) условиях отделений дневного пребывания.

Показания к применению: хронический вирусный гепатит В без дельта-агента (В18.1) с целью малоинвазивного определения выраженности фиброза печени (стадии F2-F4).

Противопоказания к применению: нет.

Перечень необходимых изделий медицинской техники и изделий медицинского назначения

1. Биохимический анализатор с возможностью определения аспартатаминотрансферазы (АСТ);
2. Гематологический анализатор для подсчета форменных элементов крови, включая тромбоциты (Тр);
3. Коагулометр, позволяющий определять международное нормализованное отношение (МНО);

4. Изделия медицинского назначения, которые стандартно используются для взятия крови (перчатки, шприцы и др.).

Технология осуществления метода

Метод основан на расчете индекса выраженности фиброза печени (далее – индекс ВФП), предложенного ранее как индекс цирроза университетом Гётеборг (GUCI), включающего непрямые маркеры фиброза печени, – АСТ, МНО, количество Тр.

Метод включает следующие этапы.

1. Взятие проб биологического материала (кровь) и проведение биохимического, общего клинического анализов крови и коагулограммы осуществляется общепринятыми методами.

2. Расчет индекса ВФП проводится по следующей формуле:

$$\frac{\text{АСТ (Ед/мл)} / \text{верхняя граница нормы АСТ(Ед/мл)} * \text{МНО} * 100}{\text{Тр (10}^9\text{/л)}}$$

3. Интерпретация результатов

Если показатель индекса ВФП $\geq 0,7$, имеется высокая вероятность наличия выраженного фиброза печени (стадия F2-F4).

Если показатель индекса ВФП $< 0,7$, вероятность наличия выраженного фиброза печени (стадия F2-F4) низкая.

4. Принятие решения

При показателе индекса ВФП $< 0,7$ – продолжить диспансерное наблюдение пациента с ХГВ при отсутствии иных критериев для назначения противовирусной терапии.

При показателе индекса ВФП $\geq 0,7$ – оценить выраженность фиброза печени другим методом (фиброэластометрия печени, биопсия печени) и направить пациента к врачу-инфекционисту с целью определения показаний для назначения противовирусной терапии.

Объем необходимых исследований, а также показания к проведению противовирусной терапии изложены в инструкции по применению № 116-1114 «Метод лечения хронического вирусного гепатита В», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь (2014 г.).

ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЫРАЖЕННОСТИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В

Несмотря на наличие эффективных систем скрининга, вакцинопрофилактики и противовирусной терапии, инфекция, вызванная вирусом гепатита В (ВГВ), остаётся глобальной проблемой здравоохранения. Около 2 миллиардов человек во всем мире имеют маркеры перенесенной или текущей инфекции, вызванной ВГВ, а более 257 миллионов человек (3,5% мировой популяции) являются хроническими носителями поверхностного антигена ВГВ (HBsAg) с высоким риском прогрессирования заболевания печени, развития цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака. Согласно имеющимся прогнозам, при отсутствии мер число людей, живущих с ВГВ, в ближайшие 40–50 лет сохранится на существующем высоком уровне; при этом в период с 2015 по 2030 год от этого заболевания умрут 20 миллионов человек [1].

В Республике Беларусь отмечена тенденция к снижению регистрации заболеваемости ВГВ-инфекцией с 79,5 в 1996 году до 15,0 зарегистрированных случаев на 100 000 населения в 2017 году, среднемноголетний уровень заболеваемости составил 31,2 случая на 100 000 населения в год, темп ежегодного снижения -7,4%. Однако, несмотря на явное снижение общей заболеваемости всеми формами ВГВ-инфекции, наблюдается рост регистрации хронических форм с 5,7 (2002 г.) до 10,0 (2017 г.) случаев на 100 000 населения, среднегодовой темп прироста составил +3,3% [2].

Фиброз печени длительное время протекает бессимптомно, нередко пациенты обращаются за медицинской помощью только при развитии цирроза и его осложнений. В настоящее время известно, что фиброз печени является обратимым процессом. Терапия хронического гепатита В (ХГВ) направлена в первую очередь на ослабление действия этиологического фактора или его устранение. Такой подход позволяет прекратить повреждение печени и прогрессирование фиброза и даже добиться обратного развития выраженного фиброза [3].

Одним из важных критериев для принятия решения о начале противовирусной терапии при хроническом гепатите В (ХГВ) является информация о стадии фиброза печени. Противовирусная терапия рекомендуется, если имеется фиброз печени 2 стадии (F2) и выше [4,5].

Традиционно для оценки выраженности фиброза печени используется биопсия печени. Несмотря на то, что биопсию печени считают «золотым стандартом» при оценке заболеваний печени, этот метод имеет и существенные недостатки. Биопсия печени является дорогим и инвазивным исследованием, с риском потенциально опасных для жизни осложнений (летальность после выполнения процедуры достигает 0,1%). Изменения в печени обычно неоднородны и выражены в различной степени, поэтому оценка фиброза на основании исследования небольшого фрагмента печёночной ткани может быть неточной. Имеет значение и опыт морфолога, что не позволяет исключить наличие субъективного фактора. Данные ограничения не позволяют использовать биопсию для оценки прогрессирования фиброза печени и эффективности проводимой терапии, а также для массового скрининга. В связи с этим растёт интерес к использованию неинвазивных методов оценки выраженности печёночного фиброза, которые потенциально дают более развёрнутую оценку поражения

печени и могут использоваться вместо биопсии или как дополнение к ней. Кроме того, они являются более безопасными, дешёвыми и привлекательными для пациентов, чем биопсия [4,6,7,8].

Неинвазивные методы исследования фиброза печени базируются на двух разных подходах: «биологический» (основан на количественном определении биомаркеров в сыворотке) и «физический», который базируется на измерении плотности ткани печени (эластография). В настоящее время накоплены убедительные данные о возможности использования неинвазивных методов для оценки степени фиброза печени у пациентов с ХГВ. Определение комплекса биомаркёров или комбинация анализа крови с эластографией повышает точность диагностики фиброза и уменьшает необходимость проведения биопсии печени [6,9].

Биомаркеры фиброза обычно разделяют на прямые и непрямые, они могут быть использованы по отдельности или в комбинации. К прямым маркерам фиброза относят продукты синтеза и распада печеночного матрикса (гиалуроновая кислота, гликопротеины, коллагены, матриксные металлопротеиназы и другие). Однако указанные маркёры не являются строго специфичными для печени, а определение их в периферической крови имеет высокую стоимость. Непрямые сывороточные маркёры – это показатели функции печени, которые не отражают напрямую метаболизм внеклеточного матрикса. В указанную группу входят: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), билирубин, альбумин, холестерин (ХС), аполипопротеин А1, гаптоглобин, количество тромбоцитов (Тр), протромбин (ПТИ), а также международное нормализованное отношение (МНО) [7,8,10].

В настоящее время предложены различные шкалы и индексы, которые можно использовать для оценки стадии фиброза печени на основании определения непрямых сывороточных маркёров. Большая часть индексов разработана и используется у пациентов с хроническим гепатитом С [6,8,9]. Наиболее известными из них являются: коэффициент де Ритиса (соотношение АСТ/АЛТ) [11], индекс APRI (АСТ, Тр) [4,12], индекс FIB-4 (АСТ, АЛТ, Тр, возраст) [13,14]. Некоторые индексы и шкалы для определения фиброза печени включают в себя показатели протромбинового времени или МНО: индексы King's score (АСТ, МНО, Тр, возраст) [15,16,17], GUCI (АСТ, МНО, Тр) [6,15], а также шкала eLIFT, которая учитывает сумму баллов по возрасту, полу, АСТ, ГГТ, Тр и протромбиновому времени [18]. Для диагностики фиброза печени у пациентов с ХГВ предложен S-index, который учитывает значения ГГТ, Тр и альбумина [19]. Подсчет индексов может быть основан и на сложных запатентованных формулах (например, тесты FibroTest, Fibrometer, ELF) [6,9].

В настоящее время в Республике Беларусь проведение эластографии печени возможно лишь в некоторых лечебных учреждениях республиканского и областного уровня, оказывающих специализированную медицинскую помощь, а FibroTest доступен в некоторых частных медицинских лабораториях и имеет высокую стоимость. Поэтому представляют интерес методы неинвазивной диагностики фиброза у пациентов с ХГВ, основанные на показателях, выполняемых в любой клинической лаборатории.

Определение выраженности фиброза печени на основе непрямых маркеров фиброза позволит врачам на любом этапе оказания медицинской помощи отбирать пациентов с целью дообследования (фиброэластография, а в спорных или неясных случаях – биопсия

печени) и своевременного проведения противовирусной терапии. Перспективным является использование информативных неинвазивных методик, имеющих невысокую стоимость. Данные методы должны основываться на реальной оценке лабораторных показателей и рассчитанных на их основе индексов у пациентов с ХГВ в белорусской популяции на современном этапе.

Литература

1. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017
2. Распространенность и динамика заболеваемости различными формами гепатит В вирусной инфекции в Республике Беларусь / В.М. Мицура, А.Н. Волченко, Д.В. Терешков, В.В. Запольская // Клиническая инфектология и паразитология. – 2018. – Том 7. – № 3. – С.370–380.
3. Hepatic fibrosis: Concept to treatment / С. Trautwein [et al.] // J. Hepatology. – 2015. – Vol. 62. – P. 15–24.
4. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: WHO, 2015 – 166 p.
5. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection // J Hepatology. – 2017. – Vol. 67. – P. 370–398.
6. EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // J. Hepatology. – 2015. – Vol. 63. – P. 237–264.
7. Шифф, Ю. Введение в гепатологию / Ю. Шифф, М. Соррел, У. Мэддрей; пер. с англ. под ред. В.Т. Ивашкина [и др.] – М. : ГЭОТАР, 2011. – 704 с.

8. Шептулина, А.Ф. Неинвазивная диагностика фиброза печени: роль сывороточных маркёров / А.Ф. Шептулина, Е.Н. Широкова, В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол. – 2015. – №2. – С.28–40.
9. Castera, L. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C / L. Castera // Hepatol. Int. – 2011. – Vol. 5. – P. 625–634.
10. Фёдоров, П.Н. Лабораторные маркёры фиброза печени / П.Н. Фёдоров, Н.А. Беляков // Мед. академический журнал. – 2014. – Том 14. – №1. – С.16–23.
11. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. / E. Giannini [et al.] // Arch Intern Med. – 2003. – Vol. 163. – P. 218–224.
12. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / C.-T. Wai [et al.] // Hepatology. – 2003. – Vol. 38. – P. 518–526.
13. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection / R.K. Sterling [et al.] // Hepatology. – 2006. – Vol. 43. – №6 – P. 1317–1325.
14. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection, comparison with liver biopsy and Fibrotest / A. Vallet-Pichard [et al.] // Hepatology. – 2007. – Vol. 46. – №1 – P. 32–36.
15. Selected noninvasive markers in diagnosing liver diseases / M. Gudowska [et al.] // Laboratory Medicine. – 2016. – Vol. 47. – №1 – P. 67–72.
16. King's Score: an accurate marker of cirrhosis in chronic hepatitis C / T. Cross [et al.] // European J Gastroenterol Hepatol. – 2009. – Vol. 21. – №7 – P. 730–738.
17. Marpaung, Y.A. Accuracy of liver fibrosis degree based on King's score to Fibroscan in chronic hepatitis B / Y.A. Marpaung, J. Sembiring, L.H.

Zain // Indonesian J Gastroenterol Hepatol Digestive Endoscopy. – 2016.
– Vol. 17. – №1 – P. 10–15.

18. A stepwise algorithm using an at-a-glance first-line test for the non-invasive diagnosis of advanced liver fibrosis and cirrhosis / J. Boursier [et al.] // J Hepatology. – 2017. – Vol. 66. – P. 1158–1165.
19. Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B / K. Zhou [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 25. – P. 1569 – 1577.