

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНЗИЕНТНОЙ ФИБРОЭЛАСТОМЕТРИИ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

Винницкая Е. В., Кейян В. А., Сандлер Ю. Г., Хайменова Т. Ю., Полухина А. В.

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» имени А. С. Логинова ДЗ г. Москвы (Москва, Россия)

ESTIMATION OF EFFICIENCY OF TRANSIT FIBROELASTOMETRY IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH OBESITY

Vinnitskaya E. V., Keiyan V. A., Sandler Yu. G., Khaimenova T. Yu., Polukhina A. V.

Moscow Clinical Research and Practical Center, named after A. S. Loginov Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Для цитирования: Винницкая Е. В., Кейян В. А., Сандлер Ю. Г., Хайменова Т. Ю., Полухина А. В. Оценка эффективности транзитной фиброэластометрии при неалкогольной жировой болезни печени у больных с ожирением. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;152(4): 18–22.

For citation: Vinnitskaya E. V., Keiyan V. A., Sandler Yu. G., Khaimenova T. Yu., Polukhina A. V. Estimation of efficiency of transit fibroelastometry in non-alcoholic fatty liver disease in patients with obesity. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;152(4): 18–22.

Винницкая Е. В. — «Московский клинический научно-практический центр» имени А. С. Логинова ДЗ г. Москвы, Отдел гепатологии, зав отделом, д.м.н.

Кейян В. А. — «Московский клинический научно-практический центр» имени А. С. Логинова ДЗ г. Москвы, Отдел гепатологии, научный сотрудник

Сандлер Ю. Г. — «Московский клинический научно-практический центр» имени А. С. Логинова ДЗ г. Москвы, Отдел гепатологии, старший научный сотрудник, к.м.н.

Хайменова Т. Ю. — «Московский клинический научно-практический центр» имени А. С. Логинова ДЗ г. Москвы, Заведующая отделением хронических заболеваний печени, к.м.н.

Vinnitskaya E. V. — Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A. S. Loginov DH of Moscow, Research Department of Hepatology, Head of Department, MD

Keiyan V. A. — Moscow State Clinical Scientific Practical Center named after A. S. Loginov DH of Moscow, Research Department of Hepatology, researcher

Sandler Yu. G. — Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A. S. Loginov DH of Moscow, Research Department of Hepatology, Senior Researcher, Ph.D

Khaimenova T. Yu. — Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A. S. Loginov DH of Moscow, head of the department of chronic liver diseases, Ph.D

Polukhina A. V. — Moscow State Clinical Scientific Practical Center named after A. S. Loginov DH of Moscow, Research Department of Hepatology, junior researcher

Резюме

Цель исследования: оценить эффективность применения транзитной фиброэластометрии печени (ТФП) в определении стадии фиброза печени (ФП) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и ожирением с использованием XL- и M- датчиков.

Материалы и методы: обследованы 110 пациентов с НАЖБП на разной стадии заболевания, в возрасте от 29 до 82 лет. Средний ИМТ 30.35 ± 5.35 . Диагноз установлен на основании рутинных лабораторных данных, оценки стеатоза по данным УЗИ, стадии фиброза печени на аппарате для неинвазивного определения степени фиброза печени с использованием XL- и M- датчиков, морфологического исследования при проведении пункционной биопсии печени.

Результаты: У пациентов с НАЖБП и ИМТ более $31,5 \text{ кг}\text{см}^2$ при выполнении ТФП M-датчиком число исследований с низкой достоверностью ($IqR >30\%$) составило более 80%. У пациентов с НАЖБП и ИМТ более $31,5 \text{ кг}\text{см}^2$ при выполнении XL-датчиком число исследований с $IqR >30\%$ составило 4%. Чувствительность метода колеблется от 0,73 при стадии ФП F 2–3 по шкале METAVIR и 0,89 при F4, специфичность — 0,7 при F2–3, 0,77 при F4. AUROC в целом 0,8, что говорит о хорошей достоверности метода.

Выводы: пациентам с НАЖБП и ИМТ 30.35 ± 5.36 рекомендуется проводить ТФП с применением XL-датчика. ИМТ $39 \text{ кг}\text{см}^2$ и более является абсолютным ограничением для выполнения ТФП.

Ключевые слова: транзитная фиброэластометрия печени, M-датчик, XL-датчик, фиброз печени, неалкогольная жировая болезнь печени, индекс массы тела

Summary

The purpose of the study: to evaluate the effectiveness of the use of transient liver fibroelastometry (TLF) in the determination of the stage of liver fibrosis (LF) in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and obesity using XL- and M-sensors.

Materials and methods: 110 patients with NAFLD were examined at different stages of the disease at the age of 29 to 82 years. The average BMI is 30.35 ± 5.35 . The diagnosis is based on standard laboratory and instrumental data, assessment of the degree of steatosis depending on the stage of ultrasound and liver fibrosis on device for noninvasive determination of the degree of liver fibrosis and using XL and M sensors, using a puncture liver biopsy.

Results: In patients with NAFLD and BMI more than 31.5 kg/cm^2 , when performing an M-sensor study, the number of studies with $\text{IQR} > 30\%$ (with low reliability) was more than 80%. In patients with NAFLD and BMI more than 31.5 kg/cm^2 when performing an XL-sensor, the number of studies with $\text{IQR} > 30\%$ was 4%. The sensitivity of the method ranges from 0.73 at the stage of F 2–3 on the METAVIR scale and 0.89 at F4, the specificity from 0.7 at F2–3 to 0.77 at F4. AUROC as a whole 0,8 that speaks about good reliability of a method.

Conclusions: patients with NAFLD and BMI 30.35 ± 5.36 recommended to perform TLF using an XL-sensor. A BMI of 39 kg/m^2 or more is an absolute limitation for performing TLF.

Key words: transient fibroelastometry of the liver, M-sensor, XL-sensor, liver fibrosis, non-alcoholic fatty liver disease, body mass index

Актуальность

В настоящее время НАЖБП вызывает особый интерес в связи с широкой распространенностью во всем мире. Так, по данным международных исследователей количество пациентов с НАЖБП в США с 2014 года возросло с 52 до 75 миллионов человек [1,2]. В Российской Федерации еще в 2007 году по данным исследования DIREG 1 было показано, что распространенность НАЖБП среди пациентов, приходящих на амбулаторный прием к врачам общей практики, составляет 27%. В последующем было проведено масштабное эпидемиологическое исследование на территории Российской Федерации с 2007 по 2015 гг., DIREG 2, показавшее, что выявляемость и распространенность НАЖБП за 7-летний период выросла и достигла 37,3 на 100000 [3,4].

По данным ресурса PubMed (88 ссылок, 14 РКИ, 19 когортных исследований, 7 мета-анализов) до 66% пациентов старше 50 лет, страдающих нарушением углеводного обмена и/или ожирением имеют неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) с выраженным фиброзом печени (ФП) [5]. Понимание роли печени в поддержании углеводного гомеостаза определяет ее ключевое значение в развитии инсулинорезистентности (ИР) и патогенетических механизмов фиброгенеза при НАЖБП [6].

Среди пациентов НАЖБП риск прогрессирования заболевания до стадии ЦП составляет около 20% [7–9]. В период с 2004 по 2009 г. в США зафиксирован ежегодный рост гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) на фоне НАЖБП до 9%, в то время как ГЦК у пациентов с вирусным гепатитом В (доказанным фактором риска ГЦК) развивается в 9,4% случаев [10]. Эти данные указывают на необходимость проведения скрининга НАЖБП с целью ранней диагностики и лечения.

При многообразии имеющихся методических рекомендаций отсутствуют четкие алгоритмы по

проведению обоснованного скрининга фиброза печени при НАЖБП у пациентов с ожирением.

ТФП представляет собой метод определения стадии фиброза, который впервые был зарегистрирован и рекомендован для клинического применения во Франции в 2003 году, нашел широкое распространение во всем мире, в том числе и в России. Однако данные эффективности данного метода для определения стадии ФП у больных НАЖБ и, в особенности, у больных с ожирением, не однозначны.

Факторы, влияющие на достоверность определения эластичности печени, которые следует учитывать, весьма многообразны, их можно разделить на две группы. [11, 12–14]:

При обследовании пациента с ожирением большое значение для правильной оценки эластичности печени приобретает выбор датчика.

Любой датчик аппарата для неинвазивного определения степени фиброза печени состоит из ультразвукового трансдьюсера (преобразователя) и электродинамического вибратора, который, генерируя вибрацию, создает упругие сдвиговые волны. Эти волны распространяются по коже, подкожной жировой клетчатке, последовательно достигая ткани печени. Во время распространения сдвиговой волны с контролируемой частотой в 50 Гц, трансдьюсер направляет ультразвуковую волну для определения показателя эластичности печени, которая измеряется в килопаскалях (кПа).

В клинической практике у взрослых пациентов используют, как правило, два типа датчиков- M и XL. Выбор датчика диктуется типом строения пациента, параметрами грудной клетки, толщиной подкожно-жирового слоя.

Проведение исследования только в режиме M позволяет проводить диагностику пациентов в возрасте от 14 лет. С учетом межреберного пространства датчик имеет средний размер трансдьюсера

Таблица 1.
Факторы, оказывающие влияние на эффективность ТФЭ.

Факторы, зависящие от индивидуальных особенностей пациента	Факторы, зависящие от работы оператора
1. Холестаз, цитоллиз (вызывают микрогидродинамические изменения в исследуемой среде).	1. Несоблюдение методики исследования, а именно локации, угла наклона датчика.
2. Полнокровие паренхимы печени, при осмотре сразу после физической нагрузки, быстрой ходьбы, состоянии максимального полнокровия; венозный застой; тромбозы.	2. Недостаточный опыт исследователя (выполнение оператором менее 700 манипуляций).
3. Асцит.	3. Использование M и S датчиков у пациентов с ожирением.
4. Избыточное напряжение межреберных мышц.	4. Несоблюдение своевременного и регулярного технического обслуживания оборудования, калибровки датчиков.
5. Конституциональные особенности пациента (узкие межреберные промежутки с недостаточным расстоянием между ребрами для фокусировки датчика, ротированная осанка).	
6. Очаговые поражения печени.	

Таблица 2.
Характеристика M- и XL-датчиков

Тип датчика	M	XL
Частота ультразвуковой волны	3.5 МГц	2.5 МГц
Глубина измерений (от края кожи)	25–65 мм	35–75 мм
Исследуемый участок (площадь)	3 см ²	3 см ²
Окружность грудной клетки	от 75 до 110 см	более 110 см
Толщина кожной складки	не более 2.5 см	2.5–3.5 см

Таблица 3.
Сравнительная оценка эффективности транзитной фиброэластометрии печени датчиками M и XL

n (%)	Стадия фиброза/ Тип датчика						NV*
	F (0–1)		F 2–3		F- 4		
	XL	M	XL	M	XL	M	
100 (100)	11 (11%)	3 (3%)	71 (71%)	31 (31%)	18 (18%)	27 (27%)	39 (39)

Примечание:

*- поp valid, невалидные (неполучившиеся) исследования при применении M-датчика.

Таблица 4.
Сравнительный анализ эффективности ТФЭ M и XL-датчиком в сравнении с ПБП.

	Всего пациентов n (%)	F 2–3 n (%)	F4 n (%)
ТФЭ M-датчиком n (%)	30 (100)	3 (10)	27 (90)
ТФЭ XL-датчиком n (%)	30 (100)	12 (40)	18 (60)
ПБП n (%)	30 (100)	14 (46,7)	16 (53,3)

и алгоритм, который адаптирован для измерения печени у пациентов астенического и нормостенического типа телосложения, в том числе с узкими межреберными промежутками. В таблице 2 отражена сравнительная характеристика параметров датчиков.

Как видно из таблицы 2, XL- датчик имеет ряд преимуществ с точки зрения получения достоверных результатов уже по техническим

характеристикам, поскольку разрабатывался для пациентов с избыточно развитой подкожной клетчаткой и повышенной массой тела.

Цель исследования: оценить эффективность применения ТФЭ при определении ФП у пациентов с НАЖБП и ожирением; выявить ограничения и возможности диагностики различных стадий ФП при использовании XL- и M- датчиков.

Материалы и методы

За период 2015–2017 гг. в Московском клиническом научно-практическом центре имени А. С. Логинова ДЗМ комплексно обследованы 110 пациентов НАЖБП (мужчины составили 33%; женщины –77%) в возрасте от 29 до 82 лет (средний возраст 53.9 ± 12.7). В исследование не включались больные с положительными

маркерами HBsAg и/или a-HCV. Диагноз установлен на основании рутинных лабораторно-инструментальных данных, оценки стеатоза печени по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП). 30 пациентам проведено морфологическое исследование ткани печени. Всем пациентам проводился скрининг

ФП с помощью ТФП на аппарате для неинвазивного определения степени фиброза печени с применением XL-датчик и М-датчиков. Пациентам со стадией F-4 по шкале METAVIR оценивали признаки портальной гипертензии, синдрома гепатодепрессии, гиперспленизма. Таким больным – они составили 30 чел. (33,3%) – выполнена биопсия печени.

Статистический анализ проведен с помощью модулей для математических вычислений и анализа данных Statistica 6.0.

Результаты исследования

Из общей группы (n=110) в подгруппе пациентов с ИМТ 38,8 кг/см² и более (n=10) при выполнении ТФП печени с применением как М, так и XL-датчика, валидных измерений не получено, пациенты были исключены из дальнейшего обследования.

При выполнении ТФП печени n=100 с помощью М-датчика у пациентов с ИМТ от 31,5 до 38,7 кг/м² количество валидных измерений составило 61%, причем в 84% достоверность исследования была крайне низкой (IQR > 30%), что не позволило нам рассматривать полученные данные в качестве достоверных и информативных.

При выполнении ТФП печени с помощью XL-датчика в этой же группе пациентов количество валидных измерений составило 100%, исследование с низкой достоверностью зафиксировано только в 4% случаев.

Проведена сравнительная оценка эффективности применения М и XL датчиков в определении степени фиброза печени у 100 пациентов. (Табл. 3).

Стадия фиброза F4 по METAVIR, которая может соответствовать стадии цирротической трансформации, выявлена по данным ТФП XL-датчиком в 18%, а при использовании М датчика в 44,3% случаев. Пациенты, у которых на основании клинических данных нельзя было исключить возможную трансформацию в ЦП – n=30 чел. – была проведена биопсия печени, морфологическая оценка НАЖБП по шкале NALF с определением степени стеатоза (S) и стадии фиброза (F). Также в этой группе проведена сравнительная оценка стадии фиброза при использовании датчиков М и XL – типа. Фиброз печени на клинически значимой стадии (F2–3) определился у 14 человек (46,7%) по данным биопсии и у 12 (40%) – по результатам ТФП XL – датчиком, М- датчиком у 3 пациентов (10%). F4 по METAVIR по результатам ПБП у 16 пациентов (53,3%), у 18 (60%) – по результатам ТФП XL – датчиком, М- датчиком у 27 пациентов (90%)

Данные сравнения метода ТФП и ПБП на примере 30 пациентов представлены в таблице 4.

Следует отметить, что в случаях гипердиагностики F4 датчиком XL (по данным морфологического

Проведена сравнительная оценка чувствительности, специфичности и эффективности ТФП в оценке фиброза печени с применением М и XL-датчиков с помощью аппарата для неинвазивного определения степени фиброза печени.

Корреляционный анализ проводился с помощью множественной логистической регрессии. Наличие F0–1 расценивали как отсутствие фиброза; F2–4 – как клинически значимый (продвинутый) фиброз; при F4 констатировали выраженный фиброз печени, свидетельствующий о циррозе печени (ЦП).

исследования степень фиброза F2) имели высокий уровень АЛТ более 6 норм.

У пациентов с НАЖБП и ИМТ более 31,5 кг/см² при выполнении исследования М-датчиком число измерений с IqR >30% (с низкой достоверностью) составило 82%. У пациентов с НАЖБП и ИМТ более 31,5 кг/см² при выполнении исследования XL-датчиком число исследований с IqR >30% (с низкой достоверностью) – 4,1%. Таким образом, для пациентов с ИМТ от 31,5 до 38,8 кг/см² исследование с применением датчика XL является достоверным и информативным, в отличие от данных, полученных М- датчиком, что позволило далее опираться только на показания XL-датчика.

При подсчете коэффициентов корреляции, определяющих корреляцию между ФП и ИМТ оказалось, что с результатами ТФП имеется слабая корреляция, что свидетельствует о возможной статистической взаимосвязи влияния ожирения на достоверность определения стадии ФП (коэффициент корреляции r- 0,299 (p-value 0.003).

На определение стадии фиброза при морфологическом исследовании ожирение (ИМТ) влияния не оказывает: r-0.069 (p-value 0.004).

При оценке диагностической эффективности эластометрии печени XL-датчиком AUROC составил в целом 0,8, т. е достоверность метода хорошая. При оценке качества ТФП М-датчиком AUROC составил 0,53, что свидетельствует о неудовлетворительной достоверности метода.

Точность метода XL-датчиком в отношении пациентов со стадией F2–3 составила 0.7925, чувствительность – 0.7314, специфичность – 0.6860. Точность М-датчика у пациентов составила 0.6935, чувствительность – 0.6514, специфичность – 0.5461.

В отношении пациентов со стадией F4 точность при применении XL-датчика составила 0.9194, чувствительность 0.8925, а специфичность – 0.7943; при применении М датчика: точность – 0.7915, чувствительность 0.7531, специфичность – 0.7433

Заключение

1. Сравнительная оценка эффективности транзитной эластометрии печени с применением М- и XL-датчиков показала более высокую достоверность применения последнего при определении фиброза печени у больных с НАЖБП.
2. Фиброэластометрия печени может применяться для скрининга и динамического наблюдения ФП у пациентов с НАЖБП и ожирением.
3. ИМТ 38,8 кг/м² и более вероятно является абсолютным ограничением для выполнения

транзиентной эластографии, в том числе с применением XL-датчика.

4. При соблюдении правил выполнения метода и учете ряда искажающих результатов данных,

фиброэластометрия печени XL-датчиком может применяться у вышеуказанной группы больных и является доступным, достоверным и удобным методом.

Литература | Reference

1. Wong RJ, Liu B, Bhuket T. Significant burden of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis in the US: a cross-sectional analysis of 2011–2014 National Health and Nutrition Examination Survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Nov;46 (10):974–980. <https://doi.org/10.1111/apt.14327>
2. Rich NE, Oji S, Mufti AR1, Browning JD1, Parikh ND2, Odewole M1, Mayo H3, Singal AG4. Racial and Ethnic Disparities in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Prevalence, Severity, and Outcomes in the United States: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Sep 29. pii: S1542–3565 <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.09.041>
3. Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. НАЖБП. Современный взгляд на проблему. *Лечащий врач* 2010; 5(5):57–61.
Drapkina O. M., Smirin V. I., Ivashkin V. T. NAFLD: modern insight of the issue. Lechashchy vrach, 2010; 5(5):57–61 (In Russ.)
4. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К., Цуканов В.В., Ушакова Т.И. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2016, № 6, с 31–41.
V. T. Ivashkin, O. M. Drapkina, I. V. Mayev, A. S. Trukhmanov, D. V. Blinov, L. K. Palgova, V. V. Tsukanov, T. I. Ushakova. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 25(6):31–41
5. Rinella M. E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA* 2015. V.313. P. 2263–2273. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.5370>
6. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Кейян В.А., Родионова С.В., Ротин Д.Л. Сахарный диабет и НАЖБП: грани сопряженности. *Терапевтический архив* 2017 Т 89, № 2, с 59–65. doi: 10.17116/terarkh201789259–65
Bakulin I. G., Sandler Yu.G., Vinnitskaya E.V., Keyan V. A., Rodionova S. V., Rotin D. L. Diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: The verges of contingency. Therapeutic archive 2017;89(2):59–65.
7. Wong VW, Wong GL, Choi PC, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010;59:969–74. <http://doi/10.1002/hep4.1134/full>
8. Ascha M.S., Hanouneh I. A., Lopez R., et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 1972–8. <https://dx.doi.org/10.4254%2Fwjh.v9.i7.385>
9. Bhala N., Angulo P., van der Poorten D., et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology* 2011;54:1208–16. <https://doi.org/10.1002/hep.24491>
10. Younossi Z.M., Otgonsuren M., Henry L., Venkatesan C., Mishra A., Erario M., Hunt S. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with Hepatocellular Carcinoma (HCC) in the United States from 2004–2009. *Hepatology* 2015 Aug 14. <http://doi.org/10.1002/hep.28123>
11. David Sherman; Phillip Lung, Philip Shorvon. Virtual Touch Quantification Elastography for Non-invasive Assessment of Liver Disease and Its Complications. What the Clinical Needs to Know. *Frontline Gastroenterology*, 2017;8(1): 37–44. <https://dx.doi.org/10.1136%2Fflgastro-2016-100729>
12. Постнова Н.А., Борсуков А.В., Морозова Т.Г. и др. Компрессионная эластография печени: методика, особенности получения эластограмм, анализ ошибок и артефактов // *Радиология-практика*. 2015. № 2 (50). С. 45–54.
Postnova NA, Borsukov AV, Morozova TG et al. Compression liver elastography: a technique, peculiarities of obtaining elastograms, analysis of errors and artifacts. Radiology-practice. 2(50). Pp. 45–54.
13. Castera L., Forns X., Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J. Hepatol.* 2008. – V. 48. – P. 835–847. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.02.008>
14. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Noninvasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // *Journal of Hepatology*. 2015. – Vol. 63. – P. 237–264. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>