

**На правах рукописи**

**Белавина  
Ирина Александровна**

**КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО  
ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

**14.01.04 – внутренние болезни**

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Петрозаводск – 2013

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Петрозаводский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук профессор  
**Дуданова Ольга Петровна**

**Официальные оппоненты:**

**Плоткин Владимир Яковлевич**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней

**Ткаченко Евгений Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней

**Ведущая организация:** Федеральное государственное казенное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны РФ.

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2013 года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 212.232.60 на базе Санкт-Петербургского государственного университета по адресу: 199106, Санкт-Петербург, В.О., 21 линия, д. 8а, Медицинский факультет, актовый зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке имени М.Горького, Санкт-Петербургского государственного университета (199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2013 года

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Напалков А.Н.

## Актуальность исследования

Более 600 млн. населения в мире страдают хроническим гепатитом В (ХГВ), хроническим гепатитом С (ХГС), неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и стеатогепатитом (НАСГ), которые приводят к развитию цирроза (ЦП) и рака печени [ВОЗ, 2009, 2010, 2011]. Диагностика прогрессирующего течения хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) на стадии хронического гепатита (ХГ) с ранней трансформацией в ЦП трудна из-за их частого латентного течения [Апросина З.Г., 1981, Fattovich G, 1997, Gordon S. C. et al., 1998, Niederau C. et al., 1998]. Два ведущих синдрома свидетельствуют о прогрессирующем течении ХГ – печеночно-клеточного воспаления (ПКВ) и портальной гипертензии (ПГ) [Шерлок Ш., 1999, Гарбузенко Д.В., 2001, Ивашкин В.Т., 2002, Пинцани М., 2002, Радченко В.Г., 2005]. Основными показателями ПКВ являются уровень АЛАТ и индекс гистологической активности (ИГА). Повышение трансаминаз при ХГВ отмечается преимущественно в период некротических вспышек при HBeAg-сероконверсии [Серов В.В., 2006, Bahramali G. et al., 2008, Liaw YE. Chu SM, 2009], при ХГС у 45 % больных они не превышают верхнюю границу нормы более чем в 2 раза [Шипов О. Ю., 2000, Майер К.-П., 1999, Inglesby T.V., 1999], а при НАЖБП имеют нормальный уровень у 50% больных [Буеверов А.О., 2007]. Гистологическое исследование печени не может выполняться часто, так как биопсия печени является инвазивным методом и чревата осложнениями. В связи с этим актуальным для оценки прогрессирования ХГ является поиск новых чувствительных маркеров ПКВ, склероза и ПГ. Неоднозначная информация имеется в литературе об альфа-фетопротеине (АФП) как показателе ПКВ и фиброза в печени. При ХГВ выявлена прямая связь между АФП и уровнем АЛАТ, ИГА, гистологическим индексом склероза (ГИС), вирусной нагрузкой, акустической плотностью печени [Fung J., 2008, Chen D.S., 1979, Chen C.H., 2008], при ХГС – между АФП и уровнем аминотрансфераз, ИГА, ГИС, стеатоза [Hu K.-Q., 2004, Di Bisceglie, 2005, Chen C.H., 2008, Tai W.C., 2009]. Мнения исследователей о связи АФП с вирусной нагрузкой и генотипом HCV неоднозначны [Chu C.-W., 2001, Hu K.-Q., 2004, Chen C.H. et al., 2008]. Мало информации об изменении АФП при НАЖБ.

Традиционные методы распознавания ПГ непригодны для ранней диагностики данного синдрома. Косвенные методы оценки фиброза, прежде всего ответственного за формирование ПГ, – фибротест и определение продуктов обмена коллагена в крови отражают любой фиброгенез в другом органе и лимитированы холестаазом [Глушенков Д.В., 2008, Guechot J., 1996, Ferrad G. Et al., 2006]. Эластометрия не распознает фиброз малой степени [Ивашкин В.Т., 2009, Павлов Ч.С., 2009] и неинформативна при ожирении и стеатозе печени. Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) спленопортального кровотока является «золотым стандартом» диагностики ПГ [Seitz K., Wermke W., 1998], но большинство исследователей выявляют нарушение кровотока на стадии ЦП [Piscaglia F. Et al., 1998, Piopulus P., 2007], мало сведений о роли УЗДГ в ранней диагностике ПГ до начала ее клинических проявлений при разных формах ХГ [Камалов Ю.Р., 2008, Piopulus P., 2008], и тем более в зависимости от свойств

гепатотропных вирусов, степени лабораторной и гистологической активности, выраженности стеатоза и фиброза печени [Пашенко И.Г., 2006, Тухбатуллин М.Г., 2007, Павлов Ч.С., 2009, Allan PL, 2000, Siringo S. et al., 2004, A. Mohammadi et al., 2011, Ulsan S. et al., 2011, Solhjoo E. et al., 2011, Piopus P., 2007]. В связи с недостаточной информативностью большинства существующих методов раннего распознавания прогрессирующего течения ХГ и трансформации их в ЦП и противоречивыми сведениями об их диагностической значимости остается актуальной проблема поиска новых неинвазивных и чувствительных способов оценки гепатоцеллюлярного воспаления, склероза, нарушения сосудистой архитектоники печени с формированием портальной гипертензии в комплексной диагностике ХДЗП различной этиологии.

**Целью** исследования явилось определение прогрессирующего течения хронических гепатитов различной этиологии с ранним распознаванием синдромов печеночно-клеточного воспаления и портальной гипертензии до начала ее клинических проявлений.

### **Задачи исследования**

1. Оценить диагностическую значимость определения альфа-фетопротейна в качестве маркера печеночно-клеточного воспаления и склеротических процессов при хронических гепатитах различной этиологии: хроническом гепатите В, хроническом гепатите С и неалкогольном стеатогепатите.

2. Определить диагностическую значимость доплерографического исследования спленопортального кровотока в раннем распознавании портальной гипертензии на доклинической стадии при хронических гепатитах различной этиологии: хронических гепатитах В, С и неалкогольном стеатогепатите.

3. Определить характер и степень нарушения спленопортальной венозной и артериальной гемодинамики в зависимости от этиологического фактора, уровня активности, фиброза и этиологического фактора хронического гепатита на основании сопоставления доплерографических показателей с клинико-лабораторными и морфологическими данными.

4. Выявить наиболее чувствительные доплерографические показатели спленопортального венозного и артериального кровотока, свидетельствующие о нарушении ангиоархитектоники печени, повышении внутривенного сосудистого сопротивления и формирующейся портальной гипертензии до начала ее клинических проявлений.

5. Определить основные патогенетические механизмы и темпы прогрессирования хронического гепатита В, хронического гепатита С и неалкогольного стеатогепатита с использованием традиционных клинико-лабораторных и гистологических и новых методов оценки печеночно-клеточного воспаления, склероза и портальной гипертензии с определением содержания альфа-фетопротейна в крови и доплерографических показателей спленопортального кровотока, дать сравнительную оценку прогрессирующего течения данных форм хронического гепатита.

6. Определить влияние фенотипической, генотипической принадлежности гепатотропных вирусов на течение хронических вирусных гепатитов и влияние степени стеатоза на течение НАСГ.

### **Научная новизна исследования**

Впервые для оценки прогрессирующего течения ХГ различной этиологии использовано определение уровня альфа-фетопротеина и доказана его диагностическая значимость и высокая чувствительность в качестве косвенного маркера печеночно-клеточного воспаления и склероза.

Впервые для оценки прогрессирующего течения ХГ различной этиологии и раннего распознавания портальной гипертензии до начала ее клинических проявлений использованы доплерографические показатели перфузии печени и селезенки и выявлено достоверное снижение данных показателей уже при умеренной активности хронического гепатита.

Впервые показана приоритетная диагностическая значимость определения комплексных сосудистых индексов (КСИ), одновременно отражающих и венозный, и артериальный кровоток печени, в распознавании портальной гипертензии на стадии гепатита до начала ее клинических проявлений.

С использованием комплекса диагностических методов показана зависимость прогрессирования печеночно-клеточного воспаления, склероза и формирования портальной гипертензии при хроническом гепатите В от HBsAg-фенотипа и репликативной активности вируса гепатита В, при хроническом гепатите С – от генотипа вируса гепатита С, при неалкогольном стеатогепатите – от степени стеатоза гепатоцитов и дана сравнительная характеристика прогрессирующего течения данных форм хронического гепатита.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Для диагностики печеночно-клеточного воспаления, ответственного за прогрессирующее течение хронического гепатита В, хронического гепатита С и неалкогольного стеатогепатита наряду с традиционными клинико-лабораторными методами целесообразно использовать определение уровня альфа-фетопротеина.

2. Для ранней диагностики портальной гипертензии до начала ее клинических проявлений при хроническом гепатите В, хроническом гепатите С и неалкогольном стеатогепатите необходимо применять доплерографическое исследование спленопортального кровотока.

3. Допплерографические показатели спленопортального кровотока обладают разной диагностической значимостью в раннем распознавании портальной гипертензии при хронических гепатитах.

4. Использование доплерографического метода оценки спленопортального кровотока позволяет выявить достоверное ухудшение перфузии печени и формирование первых признаков портальной гипертензии при хроническом гепатите В, хроническом гепатите С и неалкогольном стеатогепатите уже при умеренной

активности гепатита задолго до появления клинических симптомов данного синдрома.

5. Использование комплекса традиционных клинико-лабораторных и гистологического, а также новых высокотехнологичных методов оценки уровня альфа-фетопротеина и перфузионных печеночных показателей позволяет улучшить диагностику основных синдромов поражения печени – печеночноклеточного воспаления и портальной гипертензии – и прогнозировать прогрессирующее течение хронического гепатита В, хронического гепатита С и неалкогольного стеатогепатита.

6. Прогрессирующее течение хронического гепатита В зависит от HBsAg-фенотипа и репликативной активности вируса гепатита В, хронического гепатита С – от генотипа вируса, неалкогольного стеатогепатита – от степени стеатоза гепатоцитов. Вирусные гепатиты характеризуются более высокими темпами прогрессирования по сравнению с неалкогольным стеатогепатитом.

### **Теоретическая значимость**

1. Обнаруженная тесная взаимосвязь между выраженностью гепатоцеллюлярного воспаления по данным гистологического исследования, уровнями АлАТ и альфа-фетопротеина свидетельствует о высокой регенераторной активности гепатоцитов на стадии хронического гепатита, что позволяет с одной стороны компенсировать утрату паренхиматозной ткани, с другой способствует нарушению дольковой архитектоники печени.

2. Выявленные ранние признаки формирования портальной гипертензии уже при умеренной активности ХГВ, ХГС и НАСГ позволяют утверждать, что воспалительная гиперемия, обусловленная расширением сосудов под влиянием воспалительных медиаторов, характерная для острых воспалительных процессов, не играет значимой роли в патогенезе хронического медленно текущего некротически-воспалительного процесса в печени, а большее значение имеет нарушение сосудистой архитектоники и редукция сосудистого русла печени вследствие воспалительной инфильтрации, фиброза, сдавления синусоидов гепатоцитами, увеличенными в размерах из-за вакуольной и жировой дистрофии.

### **Практическая значимость**

1. Выявленная высокая диагностическая значимость альфа-фетопротеина в качестве маркера печеночно-клеточного воспаления позволяет включить его в алгоритм распознавания активности хронического гепатита наряду с традиционными лабораторными и гистологическими методами.

2. С целью распознавания портальной гипертензии на ранней доклинической стадии целесообразно выполнять ультразвуковую доплерографию спленопортального кровотока с оценкой следующих показателей, расположенных в порядке убывания их диагностической значимости: комплексных сосудистых индексов (индекса застоя, портальной гипертензии, печеночного сосудистого индекса), показателей венозного кровотока (линейной скорости кровотока в воротной и селезеночной венах) и артериального кровотока (пульсационного индекса, индекса

резистентности селезеночной артерии и пульсационного индекса, индекса резистентности общей печеночной артерии).

3. Предложенные методы определения печеночно-клеточного воспаления и портальной гипертензии рекомендуется включить в стандарты диагностики хронических диффузных заболеваний печени и использовать в стационарах (гепатологических, гастроэнтерологических, терапевтических) и амбулаторной практике для раннего выявления и прогнозирования прогрессирующего течения и контроля эффективности проводимой терапии при хронических гепатитах В, С и неалкогольном стеатогепатите.

4. Информация об особенностях прогрессирования хронических гепатитов различной этиологии позволяет прогнозировать их клиническое течение, развитие осложнений и проводить рациональную терапию с целью профилактики формирования цирроза печени.

### **Реализация и внедрение полученных результатов**

Результаты исследования и практические рекомендации используются в лечебной работе Медицинского центра ОАО «Кондопога», ГБУЗ «Городская поликлиника №2» г. Петрозаводска, НУЗ «ОКБ на ст. Петрозаводск ОАО «РЖД», МУЗ «Больница скорой медицинской помощи» г. Петрозаводска, в преподавании курса гепатологии и гастроэнтерологии на кафедре пропедевтики внутренних болезней и кафедре госпитальной терапии медицинского факультета Петрозаводского государственного университета.

### **Апробация работы**

Основные положения работы докладывались на межвузовской научно-практической конференции «Болезни печени, поджелудочной железы и кишечника в практике терапевта и гастроэнтеролога», Петрозаводск, 2011 г.; на Четырнадцатой Российской конференции «Гепатология сегодня», 16-18 марта 2009 г., г. Москва; на Falk symposium № 171 «Liver and metabolic syndrome». Hannover, October 17—18, 2009 г.; на Falk symposium № 184 «Hepatic and Extrahepatic Targets of Bile Acid Signalling», Vienna, September 14—15, 2012 г.; на Тринадцатой научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренних болезней» ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Минздравсоцразвития России, ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова, МЧС России, 2012 г.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автором выполнено клинико-anamnestическое обследование всех больных ХДЗП, интерпретированы результаты лабораторного, инструментального, морфологического, иммуноферментного, молекулярно-генетического, ультрасонографического исследования. Лично автором выполнялся забор материала для серологического исследования и ПЦР-анализа, подготовка пациентов к пункционной и лапароскопической биопсии печени, статистическая обработка и анализ полученных данных.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 3 статьи – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 166 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 198 источников, в том числе 72 отечественных и 126 зарубежных. Текст иллюстрирован 45 таблицами и 9 рисунками.

### **Материалы исследования. Клиническая характеристика пациентов**

Обследовано 152 больных ХДЗП в возрасте  $41,51 \pm 9,66$  лет (31– 51). Диагноз устанавливался на основании традиционных клинических, физикальных, лабораторных и инструментальных данных. Среди обследованных преобладали пациенты ХГВ – 67 (44,07%), ХГС было 48 (31,58%), неалкогольным стеатогепатитом – 37 (24,34%) человек. Мужчин было 83 (54,6%), женщин – 69 (45,39%), при ХГВ и ХГС преобладали мужчины – 35 (52,24%) и 33 (68,75%) соответственно, а при НАСГ – женщины – 22 (54,46%). Возраст больных ХГВ составил –  $39,69 \pm 9,1$  лет ( $p > 0,05$ ), ХГС –  $38,11 \pm 9,64$  ( $p > 0,05$ ) и НАСГ –  $46,8 \pm 10,2$  лет ( $p > 0,05$ ); сроки заболевания –  $15,28 \pm 9,8$  года,  $11,83 \pm 9,08$  ( $p > 0,05$ ) и  $15,1 \pm 3,2$  года ( $p > 0,05$ ) соответственно. ХГВ слабой активности (СА) выявлялся у 36 (53,73%), умеренной активности (УА) – у 15 (22,38%) и высокой активности (ВА) – у 16 (23,89%) больных; ХГС СА – у 12 (25%), УА – у 17 (35,45%) и ВА – у 16 (23,89%) больных; НАСГ СА – у 11 (29,73%), УА – у 14 (37,84%) и ВА – у 12 (32,43%) пациентов. Ни у кого из больных ХГВ не выявлялся HBeAg, у 57 (85,07%) определялся HBsAg, у 48 (84,21%) из них – вирусемия. В ткани печени ДНК HBV обнаружена у всех 23 (100%) пациентов, которым была выполнена биопсия печени. Среди больных ХГС 1в генотип HCV выявлялся у 25 (52,09%), 3а генотип – у 23 (47,91%) человек. Вирусемия определялась у 42 (87,5%) пациентов: у 25 (59,5%) – с 1в генотипом и у 17 (40,5%) – с 3а генотипом. Среди 37 больных НАСГ биопсия выполнена у 25 (67,5%) больных с оценкой степени стеатоза (Ст) по Brunt (1999 г.), у остальных Ст оценивался по данным УЗИ, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) печени и уровню АлАТ.

Контрольную группу составили 30 здоровых лиц, мужчин – 14 (46,6%), женщин – 16 (53,3%), в возрасте  $35,29 \pm 10,68$  лет (17 – 58) с ИМТ  $25,1 \pm 2,3$  кг/м<sup>2</sup>.

### **Методы исследования**

Выполнялись традиционные клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования: клинический анализ крови, функциональные печеночные тесты, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, фиброэзофагогастродуоденоскопия. Определялся уровень АФП (тест-системы «Immulite AFP», USA) твердофазным, хемилюминисцентным иммуноанализом, в норме он составил  $0,68 \pm 0,28$  МЕ/мл (0,3-0,9). Методом ИФА определялись маркеры HBV – HBsAg, AbHBs, HBeAg, AbHBe, AbHBcorIg M и G и HCV – AbHCV IgM и IgG к структурным и неструктурным белкам (тест-системы «Ветор-Бест», Ново-сибирск). Всем больным выполнялась полимеразная цепная реакция (ПЦР) в сыворотке крови и 76 (50%) в ткани

печени (тест-системы «АмплиСенс HBV-470S/ВКО-770» и «АмплиСенс HCV-240/ВКО-440», ЦНИИ Эпидемиологии МЗ РФ). Определялся генотип HCV (тест-система «АмплиСенс HCV-Генотип», ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ). УЗДГ печеночного и селезеночного кровотока выполнялась всем пациентам (аппарат Vivid Pro-7, «General Electric», USA), оценивались следующие перфузионные печеночные показатели (ППП): систолическая скорость кровотока (ССК), диастолическая (ДСК) в общей печеночной артерии (ОПА), селезеночной артерии (СА), индекс резистентности (РИ) и пульсационный индекс (ПИ) данных артерий, линейная скорость кровотока (ЛСК) в воротной вене (ВВ) и селезеночной вене (СВ), печеночный сосудистый индекс (ПСИ) = ЛСК ВВ/ ПИ ОПА, печеночный гипертензивный индекс (ПГИ) = (РИ ОПАх0,69)х(РИ САх0,87)/ЛСК ВВ, индекс застоя (ИЗ ВВ) = S (см<sup>2</sup>) ВВ/ ЛСК ВВ. Гистологическое исследование ткани печени с оценкой ИГА (по Knodell) и ГИС (по Metavir) выполнено у 76 (50%) пациентов. МСКТ печени выполнено 20 (13,1%) пациентам (64-срезовый компьютерный томограф Aquilion 64 «Toshiba», Япония) с оценкой плотности печени в НУ.

Статистическая обработка материалов проводилась с использованием пакета Statistica 6.0 с применением следующих методов: t-тест Стьюдента, хи-квадрат, U-тест Манна-Уитни, уровень достоверности составлял <0,05. Корреляционный анализ проводился по методу Пирсона.

### **Результаты собственных исследований.**

#### **Комплексная диагностика прогрессирующего течения ХГВ**

ХГВ характеризовался скудными клиническими проявлениями. Частота симптомов поражения печени в зависимости от активности была следующей: тяжесть в правом подреберье беспокоила при СА 41,7% больных, при УА – 53,3% (p>0,05) и при ВА – 56,2% (p>0,05); слабость – 38,9%, 53,3% и 87,5% (p<0,05) больных соответственно. Увеличение печени выявлялось при СА у 44,4% больных, при УА – у 53,3 (p>0,05), при ВА – у 100% (p<0,05) больных; желтушность кожных покровов и склер – у 5,5%, 13,3% (p>0,05) и 37,5% (p<0,05) больных соответственно; увеличение селезенки – у 0%, 6,66% (p<0,05) и 31,2% (p<0,05) больных; печеночные знаки были только при ВА у 31,2% больных.

Среди лабораторных признаков активности наибольшие изменения отмечались со стороны АФП, АлАТ и ГГТП: АФП составил при СА – 1,13±0,49 МЕ/мл, при УА – 1,32±0,61 МЕ/мл (p>0,05) и при ВА – 4,19±0,43 МЕ/мл (p<0,05) – увеличивался в 3,7 раза; АлАТ – 38,01±8,85 МЕ/л, 57,24±3,51 МЕ/л (p<0,05) и 127,5±7,62 МЕ/л (p<0,05) – возрастала в 3,3 раза; ГГТП – 21,41±6,26 Ед/л, 55,67± 6,55 (p<0,01), 58,63±5,85 Ед/л (p<0,01) соответственно – возрастала в 2,6 раза. Уровень ИГА при ХГВ СА составил 4,5±0,89 балла, при УА – 8,5±0,79 (p<0,01), при ВА – 13,5±0,9 (p<0,01); ГИС – 1,14±0,80 балла, 2,25±0,35 (p<0,01) и 2,95±0,30 балла (p<0,01) соответственно. Наибольшей при ХГВ была частота отклонения от нормы АФП, который увеличивался при СА у 83,3% больных, при УА – у 100% (p>0,05) и при ВА – у 100% (p>0,05); на втором месте стояла АлАТ, которая возрастала у 19,4% больных, 75% (p<0,01) и 100% (p<0,05)

соответственно и ГТП – у 26,2%, 73,3% ( $p<0,05$ ) и 75% ( $p<0,05$ ) больных соответственно.

По мере роста активности ХГВ ухудшались перфузионные показатели печени, особенно КСИ, свидетельствующие о редукции сосудистой системы печени: ИЗ при СА составил  $0,035\pm 0,005$ , при УА –  $0,039\pm 0,004$  ( $p<0,05$ ), при ВА –  $0,051\pm 0,003$  ( $p<0,01$ ) – возрастал в 1,46 раза; ПГИ –  $1,0\pm 0,2$ ,  $1,14\pm 0,15$  ( $p<0,05$ ) и  $1,43\pm 0,09$  ( $p<0,05$ ) соответственно – возрастал в 1,4 раза; ПСИ –  $14,43\pm 2,09$ ,  $13,25\pm 1,72$  ( $p<0,05$ ) и  $11,68\pm 1,34$  ( $p<0,01$ ) – снижался в 1,2 раза. В меньшей степени ухудшался венозный кровоток: Д ВВ составил  $9,77\pm 0,77$  мм,  $10,43\pm 0,62$  ( $p>0,05$ ) и  $11,61\pm 0,82$  ( $p<0,01$ ) соответственно – увеличивался в 1,1 раза; снижалась ЛСК ВВ –  $22,58\pm 2,65$  см/сек,  $20,92\pm 1,04$  ( $p<0,05$ ) и  $19,98\pm 1,64$  ( $p<0,05$ ) соответственно – уменьшалась в 1,1 раза. Увеличивались индексы ОПА и СА: ПИ ОПА при СА составил  $1,61\pm 0,12$ , при УА –  $1,64\pm 0,13$  ( $p>0,05$ ), при ВА –  $1,71\pm 0,08$  ( $p<0,01$ ) – рост в 1,06 раза; РИ ОПА –  $0,64\pm 0,05$ ,  $0,67\pm 0,02$  ( $p<0,01$ ) и  $0,68\pm 0,06$  ( $p<0,05$ ) соответственно – рост в 1,06 раза; РИ СА –  $0,61\pm 0,06$ ,  $0,65\pm 0,04$  ( $p<0,01$ ) и  $0,69\pm 0,06$  ( $p<0,01$ ) соответственно – рост в 1,1 раза.

По частоте ухудшения среди ППП на первом месте стоял ПГИ, который увеличивался при СА у 30,5% больных, при УА – у 86,6% ( $p<0,05$ ), при ВА у – 100% ( $p<0,05$ ) больных; ИЗ ВВ – у 30,5%, 86,6% ( $p<0,05$ ) и 100% ( $p<0,05$ ) больных; ПСИ снижался у 27,7%, 80% ( $p<0,05$ ) и 81,25% ( $p<0,05$ ) больных.

Лабораторные и перфузионные показатели были тесно связаны с гистологическими. АФП достоверно коррелировал с ИГА –  $r=0,73$  ( $p<0,01$ ) и ГИС –  $r=0,61$  ( $p<0,05$ ). Связи АлАТ с ИГА были ниже: –  $r=0,58$  ( $p<0,05$ ), с ГИС –  $r=0,51$  ( $p<0,05$ ). Более частое и значительное увеличение АФП, чем АлАТ, и более тесная связь АФП с гистологическими показателями доказывает приоритетную роль АФП в оценке печеночно-клеточного воспаления по сравнению с АлАТ.

С ИГА коррелировали: ИЗ –  $r=0,60$  ( $p<0,05$ ), ПГИ –  $r=0,58$  ( $p<0,05$ ), ПСИ –  $r=-0,55$  ( $p<0,05$ ). С ГИС коррелировали: ПГИ –  $r=0,54$  ( $p<0,05$ ), ИЗ –  $r=0,56$  ( $p<0,05$ ), ПСИ –  $r=-0,53$  ( $p<0,05$ ).

Таким образом, частота увеличения уровня АФП и КСИ превышала частоту увеличения традиционных печеночных тестов, а уровни данных показателей достоверно коррелировали с гистологическими показателями активности и склероза, а также между собой, что подтверждало их большую диагностическую значимость по сравнению с традиционными клинико-лабораторными тестами в оценке прогрессирующего течения ХГВ и формирующейся портальной гипертензии на ранней доклинической стадии.

Отмечалась зависимость течения ХГВ от репликативной активности вируса. Среди больных ХГВ вiremия выявлялась у 48 (84,2%), не было таковой – у 19 (15,8%) ( $p<0,05$ ) пациентов. Сроки заболевания при вiremии были в 2,6 раза меньше и составили  $6,66\pm 3,31$  года против  $17,5\pm 6,48$  года ( $p<0,05$ ) у больных без вiremии. Уровень АФП и АлАТ были выше при вiremии: АФП –  $3,03\pm 0,64$  МЕ/мл против  $1,9\pm 0,58$  МЕ/мл ( $p<0,05$ ) без вiremии, АлАТ –  $95,4\pm 6,8$  МЕ/л против  $60,0\pm 6,6$  МЕ/л ( $p<0,05$ ) соответственно. ИГА был выше при вiremии –  $8,84\pm 0,89$  балла против  $8,17\pm 0,84$

( $p > 0,05$ ) у больных без вирусемии, ГИС, напротив, выше при отсутствии вирусемии –  $2,05 \pm 0,4$  против  $1,92 \pm 0,6$  балла ( $p > 0,05$ ) при вирусемии, что, вероятно, было связано с большими сроками заболевания.

Среди ППП наибольшая динамика отмечалась со стороны КСИ, которые были хуже у больных с вирусемией, чем без таковой: ИЗ –  $0,051 \pm 0,005$  против  $0,037 \pm 0,004$  ( $p < 0,05$ ), ПГИ –  $1,31 \pm 0,09$  против  $1,06 \pm 0,05$  ( $p < 0,05$ ), ПСИ –  $12,5 \pm 0,2$  против  $13,3 \pm 0,11$  ( $p > 0,05$ ), а также РИ ОПА –  $0,68 \pm 0,03$  против  $0,62 \pm 0,04$  ( $p < 0,05$ ) у больных без вирусемии.

Таким образом, комплекс методов диагностики позволил выявить более выраженное печеночно-клеточное воспаление и нарушение ангиоархитектоники печени с формированием портальной гипертензии у больных ХГВ с вирусемией.

### **Комплексная диагностика прогрессирующего течения ХГС**

ХГС характеризовался более быстрыми темпами прогрессирующего течения по сравнению с ХГВ. Чаще всего больные предъявляли жалобы на слабость: 66,6% больных СА, 76,5% ( $p > 0,05$ ) УА и 84,21% ( $p > 0,05$ ) пациентов ВА, а также на тяжесть в правом подреберье – 50%, 76,5% ( $p < 0,05$ ) и 78,9% ( $p > 0,05$ ) больных соответственно. Только при ХГС ВА отмечались артралгии у 26,3% больных и снижение веса – у 21,04% больных. Увеличение печени выявлялось у 50% больных СА, 58,8% ( $p > 0,05$ ) УА и у всех 100% ( $p < 0,05$ ) больных ВА; желтушность кожных покровов и склер – у 8,3%, 17,6% ( $p > 0,05$ ) и 42,1% ( $p < 0,05$ ) больных; увеличение селезенки – у 0%, 11,7% ( $p < 0,05$ ) и 31,6% ( $p < 0,05$ ) больных; пальмарная эритема и телеангиэктазии – у 0%, 5,8% и 21,05% ( $p < 0,05$ ) больных соответственно. Среди лабораторных показателей наиболее значимо изменялись АФП, АлАТ и ГГТП. Уровень АФП составлял при СА  $1,41 \pm 0,76$  МЕ/мл, при УА –  $1,65 \pm 0,31$  МЕ/мл ( $p > 0,05$ ) и при ВА –  $6,7 \pm 0,46$  МЕ/мл ( $p < 0,01$ ) – увеличивался в 4,7 раза; АлАТ –  $40,05 \pm 8,31$  МЕ/л,  $112,55 \pm 7,44$  МЕ/л ( $p < 0,01$ ) и  $169,6 \pm 7,62$  МЕ/л ( $p < 0,05$ ) – увеличивался в 3,9 раза; ГГТП –  $25,7 \pm 12,35$  Ед/л,  $55,45 \pm 5,7$  Ед/л ( $p < 0,05$ ) и  $82,5 \pm 9,33$  ( $p < 0,05$ ) соответственно – увеличивался в 3,2 раза. Частота отклонения от нормы АФП составляла при СА ХГС – 100%, при УА – 100% и при ВА – 100%; АлАТ – 25%, 82,4% и 100%, ГГТП – 25%, 76,5% и 78,9%.

ИГА при ХГС СА составил  $5,09 \pm 0,17$  балла, при УА –  $8,64 \pm 0,56$  ( $p < 0,05$ ), при ВА –  $11,4 \pm 0,67$  ( $p < 0,01$ ); ГИС –  $1,1 \pm 0,22$  балла,  $1,21 \pm 0,38$  ( $p < 0,05$ ) и  $2,75 \pm 0,50$  ( $p < 0,01$ ) соответственно.

Все перфузионные показатели при ХГС СА были достоверно лучше таковых при ВА, при этом наибольшая динамика отмечалась со стороны КСИ: ИЗ при СА составил  $0,037 \pm 0,009$ , при УА –  $0,038 \pm 0,001$  ( $p > 0,05$ ), при ВА –  $0,062 \pm 0,002$  ( $p < 0,05$ ) – увеличивался в 1,7 раза; ПГИ –  $0,98 \pm 0,31$ ,  $1,27 \pm 0,23$  ( $p < 0,05$ ) и  $1,77 \pm 0,38$  ( $p < 0,05$ ) соответственно – увеличивался в 1,8 раза; ПСИ –  $14,20 \pm 1,81$ ,  $12,47 \pm 1,14$  ( $p < 0,05$ ) и  $9,71 \pm 1,04$  ( $p < 0,05$ ) соответственно – снижался в 1,5 раза. Менее значимо падали ЛСК ВВ и СВ: ЛСК ВВ при СА составила  $23,16 \pm 1,31$  см/сек, при УА –  $20,95 \pm 1,31$  ( $p > 0,05$ ) и при ВА –  $16,32 \pm 2,51$  ( $p < 0,01$ ) – снижалась в 1,4 раза; ЛСК СВ –  $23,80 \pm 1,61$  см/сек,  $23,06 \pm 1,14$  ( $p > 0,05$ ) и  $17,63 \pm 1,86$  ( $p < 0,01$ ) соответственно снижалась в 1,3 раза.

Показатели артериальной динамики (ПИ и РИ ОПА, ПИ и РИ СА) по мере роста активности от СА до ВА ухудшались в меньшей степени – в 1,1-1,26 раза.

Наибольшей среди ППП была частота отклонения от нормы КСИ: ПГИ увеличивался при СА у 33,3% больных, при УА – у 100%, при ВА – у 100% больных; ИЗ – у 33,3%, 88,2% и 100% больных соответственно; ПСИ снижался у 25%, 88,2% и 100% больных. Реже изменялись маркеры венозной перфузии: ЛСК ВВ снижалась при СА у 16,7% больных, при УА – у 41,6% и при ВА – у 68,4% больных; ЛСК СВ – у 8,33%, 41,7% и 78,9% больных соответственно.

Таким образом, максимальной по мере роста активности ХГС была частота увеличения АФП, АлАТ, ГГТП и КСИ, потому именно они могут служить предикторами прогрессирующего течения ХГС, косвенно отражающими процессы воспаления, фиброза, перестройки внутрипеченочной сосудистой сети и развивающейся портальной гипертензии, еще не проявляющейся клинически.

Диагностическую значимость АФП в оценке ПКВ и перфузионных печеночных показателей в оценке формирующейся ПГ при ХГС подтверждали тесные корреляционные связи их с гистологическими индексами. Так, АФП коррелировал с ИГА –  $r=0,80$  ( $p<0,01$ ), с ГИС –  $r=0,57$  ( $p<0,05$ ); менее тесной была связь АлАТ с ИГА –  $r=0,64$  ( $p<0,05$ ), с ГИС –  $r=0,53$  ( $p<0,05$ ). ГГТП только при ВА коррелировала с ИГА –  $r=0,68$  ( $p<0,05$ ) и ГИС –  $r=0,65$  ( $p<0,05$ ). Таким образом, диагностическая значимость АФП в качестве маркера печеночно-клеточного воспаления и склероза была выше, чем АлАТ.

ППП тесно коррелировали с гистологическими и лабораторными тестами. С ИГА коррелировали ИЗ –  $r=0,76$  ( $p<0,01$ ), ПГИ –  $r=0,73$  ( $p<0,01$ ), ПСИ –  $r=-0,70$  ( $p<0,05$ ), ЛСК ВВ –  $r=-0,57$  ( $p<0,05$ ), ЛСК СВ –  $r=-0,59$  ( $p<0,05$ ); с ГИС коррелировали ПГИ –  $r=0,70$  ( $p<0,05$ ), ИЗ –  $r=0,66$  ( $p<0,05$ ), ПСИ –  $r=-0,67$  ( $p<0,05$ ), ЛСК ВВ –  $r=-0,55$  ( $p<0,05$ ).

С АФП коррелировали ПГИ –  $r=0,62$  ( $p<0,05$ ), ИЗ –  $r=0,60$  ( $p<0,05$ ), ПСИ –  $r=-0,58$  ( $p<0,05$ ). С АлАТ коррелировали: ПГИ –  $r=0,52$  ( $p<0,05$ ), ИЗ –  $r=0,57$  ( $p<0,05$ ), ПСИ –  $r=-0,56$  ( $p<0,05$ ). С ГГТП коррелировали: ИЗ –  $r=0,58$  ( $p<0,05$ ), ПГИ –  $r=0,54$  ( $p<0,05$ ), ПСИ –  $r=-0,58$  ( $p<0,05$ ).

Таким образом, значимый подъем АФП и ухудшение КСИ по мере роста активности ХГС, более высокая частота увеличения данных показателей при всех степенях активности ХГС, чем традиционных лабораторных показателей НВС, а также тесная связь АФП и КСИ с гистологическими индексами активности, склероза и с лабораторными показателями воспаления свидетельствуют о приоритетной диагностической роли АФП и КСИ в оценке прогрессирующего течения ХГС и формирующейся портальной гипертензии на стадии ее доклинических проявлений.

Выявлялась зависимость клинического течения ХГС от генотипа вируса. Субъективные симптомы поражения печени чаще выявлялись при 1в генотипе, чем при 3а: астенический синдром – у 88% против 65,2% ( $p<0,05$ ), тяжесть в правом подреберье – у 76% против 65,2% ( $p>0,05$ ), артралгии – у 16% против 4,34% ( $p<0,05$ ) соответственно. Объективные симптомы также наблюдались чаще при 1в генотипе, чем

при 3а: увеличение печени – у 84% против 60,8% ( $p<0,05$ ), желтуха – у 52% против 0%, увеличение селезенки у 24% против 0%, телеангиэктазии у 20% против 0% и пальмарная эритема у 14,28% против 0% больных соответственно. Уровень АФП, АлАТ также изменялись больше при 1в генотипе, чем при 3а: АФП –  $4,9\pm 0,48$  МЕ/мл против  $1,88\pm 0,18$  ( $p<0,05$ ) МЕ/мл, АлАТ –  $115,37\pm 9,98$  МЕ/л против  $95,94\pm 7,86$  ( $>0,05$ ); но показатели холестаза были ниже при 1в генотипе, чем при 3а: ГГТП –  $48,04\pm 6,94$  Ед/л против  $63,32\pm 1,29$  ( $p<0,05$ ), ЩФ –  $195,26\pm 18,72$  Ед/л против  $235,51\pm 35,79$  ( $p>0,05$ ). ИГА был выше при 1в генотипе, чем при 3а:  $9,15\pm 0,53$  балла против  $7,4\pm 0,40$  ( $p<0,05$ ), как и ГИС –  $1,80\pm 0,41$  балла против  $1,59\pm 0,34$  ( $p>0,05$ ) соответственно.

Достоверно хуже при 1в генотипе, чем при 3а были КСИ: ИЗ –  $0,058\pm 0,004$  против  $0,033\pm 0,003$  ( $p<0,05$ ), ПГИ –  $1,59\pm 0,40$  против  $1,1\pm 0,21$  ( $p<0,05$ ) и ПСИ –  $10,68\pm 1,17$  против  $13,55\pm 1,49$  ( $p<0,05$ ); а также показатели венозного кровотока: ЛСК ВВ –  $17,78\pm 1,50$  см/сек против  $22,47\pm 1,58$  см/сек ( $p<0,05$ ), ЛСК СВ –  $19,4\pm 1,77$  см/сек против  $23,69\pm 1,34$  ( $p<0,05$ ); в меньшей степени была разница в артериальных показателях: ПИ ОПА –  $1,70\pm 0,11$  против  $1,62\pm 0,10$  ( $p<0,05$ ), ПИ СА –  $1,63\pm 0,06$  против  $1,52\pm 0,01$  ( $p<0,05$ ).

При 1в генотипе выявлялись более тесные связи между АФП и гистологическими и лабораторными показателями, чем таковые при 3а генотипе: коэффициент корреляции между АФП и ИГА составлял –  $r=0,85$  ( $p<0,01$ ) против –  $r=0,70$  ( $p<0,05$ ) при 3а генотипе; между АФП и ГИС –  $r=0,75$  ( $p<0,01$ ) против –  $r=0,52$  ( $p<0,05$ ); между АФП и АлАТ –  $r=0,67$  ( $p<0,05$ ) против –  $r=0,56$  ( $p<0,05$ ) соответственно. При 1в генотипе отмечались более тесные связи между КСИ и гистологическими и лабораторными показателями: коэффициенты корреляции ПГИ, ИЗ, ПСИ с ИГА составили  $r=0,88$  ( $p<0,01$ ),  $r=0,83$  ( $p<0,01$ ),  $r=-0,67$  ( $p<0,05$ ) против  $r=0,80$  ( $p<0,01$ ),  $r=0,72$  ( $p<0,05$ ),  $r=-0,62$  ( $p<0,05$ ) при 3а генотипе. То же касалось связей ПГИ, ИЗ, ПСИ с ГИС, которые при 1в генотипе составили –  $r=0,68$  ( $p<0,05$ ),  $r=0,66$  ( $p<0,05$ ),  $r=-0,63$  ( $p<0,05$ ) против  $r=0,66$  ( $p<0,05$ ),  $r=0,60$  ( $p<0,05$ ),  $r=-0,53$  при 3а генотипе.

Теснее коррелировали КСИ с АФП при 1в генотипе: корреляции ПГИ, ИЗ и ПСИ с АФП при 1в генотипе составили –  $r=0,76$  ( $p<0,05$ ),  $r=0,73$  ( $p<0,01$ ),  $r=-0,72$  ( $p<0,01$ ) против  $r=0,58$  ( $p<0,05$ ),  $r=0,68$  ( $p<0,05$ ),  $r=-0,57$  ( $p<0,05$ ) при 3а генотипе. Связи КСИ с АлАТ были слабее, чем с АФП, но также были больше при 1в генотипе, чем при 3а. Корреляции ПГИ, ИЗ и ПСИ с АлАТ при 1в генотипе составили  $r=0,64$  ( $p<0,05$ ),  $r=0,67$  ( $p<0,05$ ),  $r=-0,68$  ( $p<0,05$ ) соответственно против  $r=0,51$  ( $p<0,05$ ),  $r=0,50$  ( $p<0,05$ ),  $r=-0,56$  ( $p<0,05$ ) при 3а генотипе.

Таким образом, при 1в генотипе перфузионные показатели были хуже и теснее коррелировали с гистологическими и лабораторными тестами воспаления и склероза, чем при 3а генотипе, что свидетельствовало о более интенсивных параллельно идущих процессах паренхиматозной деструкции, сосудистой перестройки и формирования портальной гипертензии при 1в генотипе, чем при 3а. Вероятно, это было обусловлено и большими сроками инфекции при 1в генотипе, и более сильными иммуногенными свойствами 1в генотипа.

## Комплексная диагностика прогрессирующего течения НАСГ

НАСГ отличался более мягким течением, чем ХГВ и тем более ХГС. Субъективные симптомы были слабо выражены: тяжесть в правом подреберье беспокоила 5,4% больных СА, 35,7% ( $p<0,05$ ) УА и 50% ( $p<0,05$ ) пациентов ВА; слабость – 0%, 0% и 25% больных соответственно. Других жалоб не было. Увеличение печени выявлялось у 5,4% больных СА, 64,28% ( $p<0,05$ ) УА и 100% ( $p<0,05$ ) больных ВА; увеличение селезенки – у 0%, 7,14% ( $p<0,05$ ) и 25% ( $p<0,05$ ) больных соответственно. «Печеночные» знаки не выявлялись.

Уровень АлАТ при СА составил  $45,2\pm 1,3$  МЕ/л, при УА –  $86,5\pm 9,8$  МЕ/л ( $p<0,05$ ), при ВА –  $105,8\pm 9,4$  МЕ/л ( $p<0,05$ ) – увеличивался в 2,3 раза; АФП –  $1,2\pm 0,56$  МЕ/мл,  $1,31\pm 0,32$  МЕ/мл ( $p>0,05$ ) и  $2,9\pm 0,62$  МЕ/мл ( $p<0,05$ ) – увеличивался в 2,4 раза; ГГТП –  $36,8\pm 2,4$  Ед/л,  $47,3\pm 5,4$  Ед/л ( $p<0,05$ ) и  $57,9\pm 3,5$  ( $p<0,05$ ) соответственно – увеличивался в 1,5 раза. Прогрессировала дислипидемия: содержание холестерина при СА составило  $5,95\pm 0,6$  ммоль/л, при УА –  $6,7\pm 0,4$  ( $p>0,05$ ) и при ВА –  $7,5\pm 0,6$  ( $p<0,05$ ) – увеличивалось в 1,26 раза.

Частота отклонения от нормы АФП и ГГТП превышала частоту повышения АлАТ: АФП увеличивался при СА – у 90,9% больных, при УА – у 100% и при ВА – у 100%; ГГТП – у 27,7%, 92,8% и 100% больных; АлАТ – у 18,2%, 55,4% и 77,8% больных, холестерин – у 86,6%, 100% и 100% больных соответственно. Уровень АФП теснее коррелировал со степенью стеатоза, чем АлАТ, ГГТП и холестерин с таковым: –  $r=0,74$  ( $p<0,05$ ),  $r=0,57$  ( $p<0,05$ ),  $r=0,56$  ( $p<0,05$ ) и  $r=0,55$  ( $p<0,05$ ) соответственно.

Динамика ухудшения основных перфузионных печеночных показателей при НАСГ по мере роста активности была менее выраженной, чем при ХГВ и ХГС, но как и при вирусных гепатитах в первую очередь ухудшались КСИ: ИЗ при СА составлял  $0,036\pm 0,01$ , при УА –  $0,043\pm 0,005$  ( $p>0,05$ ) и при ВА –  $0,044\pm 0,003$  ( $p<0,05$ ) – возрастал в 1,22 раза; ПГИ –  $1,06\pm 0,2$ ,  $1,28\pm 0,1$  ( $p>0,05$ ) и  $1,40\pm 0,2$  ( $p<0,05$ ) – возрастал в 1,32 раза; ПСИ –  $13,7\pm 0,7$ ,  $12,4\pm 1,8$  ( $p>0,05$ ) и  $11,67\pm 1,2$  ( $p<0,05$ ) – снижался в 1,17 раза. Меньше изменялись показатели венозного кровотока: ЛСК ВВ при СА составляла  $21,4\pm 3,1$  см/сек, при УА –  $19,6\pm 2,2$  ( $p>0,05$ ) и при ВА –  $19,5\pm 3,7$  ( $p<0,05$ ) – снижалась в 1,1 раза; ЛСК СВ –  $23,5\pm 3,1$  см/сек,  $20,5\pm 2,2$  ( $p>0,05$ ) и  $19,1\pm 3,7$  ( $p<0,05$ ) соответственно – снижалась в 1,1 раза. Еще меньше изменялись показатели артериального кровотока: ПИ и РИ ОПА и СА возрастали в 1,08-1,1 раза ( $p<0,05$ ).

По частоте отклонения ППП от нормы при НАСГ, как и при ХГС и ХГВ, на первом месте стояли КСИ: ИЗ повышался при СА у 27,7% больных, при УА – у 64,3% и при ВА – у 83,3% ( $p<0,05$ ) больных; ПГИ – у 27,7%, 64,3% и 83,3% ( $p<0,05$ ) больных соответственно; ПСИ снижался у 18,2%, 62,3% и 83,3% ( $p<0,05$ ) больных соответственно; ЛСК ВВ снижалась у 9,1%, 45,4% и у 66,6% ( $p<0,05$ ) больных и ЛСК СВ – у 9,1%, 55,4% и у 66,6% ( $p>0,05$ ) больных соответственно.

ППП тесно коррелировали со степенью стеатоза: ИЗ –  $r=0,78$  ( $p<0,01$ ), ПГИ –  $r=0,81$  ( $p<0,01$ ), ЛСК ВВ –  $r=-0,69$  ( $p<0,05$ ), ЛСК СВ –  $r=-0,67$  ( $p<0,05$ ). Меньше были связи с лабораторными маркерами цитолиза и холестаза. Так, с АФП коррелировали: ПГИ –

$r=0,54$  ( $p<0,05$ ), ИЗ –  $r=0,57$  ( $p<0,05$ ), ПСИ –  $r=-0,57$  ( $p<0,05$ ); с АлАТ коррелировали ИЗ –  $r=0,50$  ( $p<0,05$ ), ПСИ –  $r=-0,51$  ( $p<0,05$ ); с ГГТП коррелировал ИЗ –  $r=0,53$  ( $p<0,05$ ); с холестерином – ИЗ –  $r=0,52$  ( $p<0,05$ ), ПСИ –  $r=-0,51$  ( $p<0,05$ ).

Таким образом, наибольшей отрицательной динамике при НАСГ по мере роста его активности подвергался уровень АФП, ГГТП, холестерина и КСИ, эти показатели тесно коррелировали со степенью стеатоза и маркерами цитолиза, что подтверждало их диагностическое значение в оценке прогрессирующего печеночно-клеточного воспаления и формирующегося синдрома портальной гипертензии.

### **Выводы**

1. При хроническом гепатите В, С и неалкогольном стеатогепатите альфа-фетопротеин обладает большей диагностической значимостью как маркер печеночно-клеточного воспаления, чем АлАТ.

2. Допплерографические перфузионные печеночные показатели достоверно ухудшаются у больных ХГВ, ХГС и НАСГ по сравнению с таковыми у здоровых лиц, начиная с умеренной активности гепатита задолго до появления клинических симптомов портальной гипертензии, что подтверждает их диагностическую роль в раннем распознавании формирующейся портальной гипертензии при хронических гепатитах.

3. Среди перфузионных печеночных показателей, свидетельствующих о формировании портальной гипертензии, наибольшей отрицательной динамике по мере роста активности хронического гепатита подвергались комплексные сосудистые индексы – портальный гипертензивный индекс, индекс застоя и печеночный сосудистый индекс, в меньшей степени ухудшались показатели венозного и тем более артериального кровотока.

4. Применение комплекса традиционных диагностических методов и современных высокотехнологичных способов оценки печеночно-клеточного воспаления с использованием альфа-фетопротеина и оценки ранней портальной гипертензии с определением доплерографических показателей спленопортального кровотока позволило выявить наибольшие темпы прогрессирующего течения ХГС с признаками формирования портальной гипертензии через 12 лет течения заболевания, средние – при ХГВ – через 16 лет и минимальные – при НАСГ – через 18 лет течения заболевания.

5. Более высокие темпы прогрессирования при ХГС были связаны с принадлежностью вируса гепатита С к 1в генотипу, при ХГВ – с HBsAg-позитивным фенотипом вируса гепатита В и наличием виремии, а при неалкогольном стеатогепатите – с высокой степенью стеатоза печени.

### **Практические рекомендации**

1. Для оценки активности воспалительного процесса при хронических гепатитах В, С и неалкогольном стеатогепатите наряду с определением аланинаминотрансферазы необходимо определять уровень альфа-фетопротеина, обладающего высокой диагностической значимостью в качестве маркера печеночно-клеточного воспаления.

2. С целью раннего распознавания портальной гипертензии на доклинической стадии при хронических гепатитах различной этиологии целесообразно выполнять доплерографическое исследование спленопортального кровотока с оценкой комплексных сосудистых индексов, следующие пограничные значения которых могут служить предикторами скорого появления клинических симптомов портальной гипертензии: уровень портального гипертензивного индекса  $> 1,4$ ; индекса застоя  $> 0,044$ ; печеночного сосудистого индекса  $< 9,7$ .

3. Для прогноза течения хронического гепатита В обязательным является оценка фенотипической принадлежности вируса гепатита В, хронического гепатита С – генотипической принадлежности вируса гепатита С и неалкогольного стеатогепатита – степени стеатоза печеночной ткани при гистологическом, ультразвуковом и томографическом исследовании.

4. Выявленные ранние признаки нарушения внутриорганный печеночного кровотока уже при умеренной активности некротически-воспалительного процесса в печени позволяют рекомендовать назначение препаратов, снижающих давление в воротной вене, на стадии гепатита умеренной активности до начала появления клинических симптомов портальной гипертензии.

#### **Список научных трудов по теме диссертации:**

1. *Белавина И. А.* Лапароскопическая прицельная биопсия печени в диагностике хронических вирусных гепатитов / И.А. Белавина, О. П. Дуданова, В. Е. Соболев // Мед. акад. журнал. — 2007. — Т. 7, № 3 (приложение № 10). — С. 35—38.
2. *Дуданова О.П.* Морфологические изменения и показатели кровотока в печени при хронических вирусных гепатитах / О. П. Дуданова, И. А. Белавина, Л. С. Цымлякова, В. Е. Соболев // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2008. — Т. 28, № 1. — С. 26. — Тез. 86. — [Материалы XIII Российской конференции «Гепатология сегодня». Москва, 17—19 марта 2008 г.].
3. *Белавина И. А.* Роль комплексной медицинской информационной системы в мониторинге состояния органов пищеварения у работников промышленного предприятия / И.А. Белавина, О. П. Дуданова // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 5 (приложение № 32). — С. 180. — Тез. № 683. — [Материалы Четырнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели. Москва, 6—8 октября 2008].
4. *Дуданова О.П.* Состояние печеночного кровотока при хронических вирусных гепатитах в зависимости от вида и сроков вирусной инфекции / О. П. Дуданова, И. А. Белавина, Л. С. Цымлякова, О. Н. Федосеева // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2009. — Т. 9, № 1 (приложение № 33). — С. 32. — Тез. № 109. — [Материалы Четырнадцатой Российской конференции «Гепатология сегодня». Москва, 16—18 марта 2009].
5. *Белавина И. А.* Уровень альфа-фетопротейна у больных хроническими гепатитами различной этиологии / И. А. Белавина, О. П. Дуданова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2009. — № 2—3. — М 9. — Тез. № 29. — [Материалы XI

Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург — Гастро-2009»].

6. *Дуданова О.П.* Состояние спленопортального кровотока при хронических вирусных гепатитах В и С / О. П. Дуданова, И. А. Белавина, Л. С. Цымлякова, О. Н. Федосеева // Клиническая медицина. — 2009. — № 10. — С. 50—55.

7. *Дуданова О.П.* Артериальная и венозная перфузия печени при хроническом вирусном гепатите В / О. П. Дуданова, И. А. Белавина // Материалы X научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренних болезней»: сборник научных трудов. — СПб., 2009. — С. 59—61.

8. *Dudanova O.* Venous and arterial hepatic perfusion in patients with nonalcoholic fatty liver disease / O. Dudanova, I. Belavina // Falk symposium № 171 «Liver and metabolic syndrome». Hannover, October 17—18. — 2009. — Hannover, 2009. — Abstract, posterabstract № 45.

9. *Дуданова О.П.* Особенности спленопортального кровотока у больных неалкогольной жировой болезнью печени / О. П. Дуданова, И. А. Белавина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — № 5. — С. 14—19.

10. *Белавина И. А.* Роль альфа-фетопротеина в оценке печеночно-клеточного воспаления и склероза при хроническом гепатите С, обусловленном разными генотипами вируса / И.А. Белавина, О.П.Дуданова // Тезисы докладов к совм. курсу послед. образования для врачей и молодых специалистов «Заболевания органов пищеварения, ранняя диагностика рака и метаболический синдром». Москва, 20—21 марта 2012 г. — М., 2012. — С. 10—11.

11. *Белавина И. А.* Альфа-фетопроtein как маркер некротически-дистрофического и склеротического процессов при HBeAg-негативном хроническом гепатите В в зависимости от HBsAg-статуса / И.А. Белавина, О. П. Дуданова // Тезисы докладов к совм. курсу послед. образования для врачей и молодых специалистов «Заболевания органов пищеварения, ранняя диагностика рака и метаболический синдром». Москва, 20—21 марта 2012 г. — М., 2012. — С. 9—10.

12. *Белавина И. А.* Нарушение спленопортального кровотока у больных хроническим гепатитом В / И. А. Белавина, О. П. Дуданова // Материалы Тринадцатой научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренних болезней» / ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Минздравсоцразвития России, ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова, МЧС России. — СПб., 2012. — С. 95—96.

13. *Белавина И. А.* Значение определения фетального гликопротеина в комплексной диагностике прогрессирующего течения хронического гепатита С / И.А. Белавина, О. П. Дуданова // Материалы Четырнадцатого Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург — Гастро-2012». Петербург, 14—16 мая // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2012. — № 2—3. — С. 29.

14. *Dudanova O.* Efficacy of ursodeoxycholic acid in treatment of nonalcoholic fatty liver disease / O. Dudanova, I. Belavina // Falk symposium № 184 «Hepatic and Extrahepatic

Targets of Bile Acid Signalling». Vienna, September 14—15, 2012. — Vienna, 2012. — Abstract, posterabstract № 21.

15. *Белавина И. А.* Роль альфа-фетопротеина в комплексной диагностике прогрессирующего течения хронических вирусных гепатитов В и С / И. А. Белавина, О. П. Дуданова // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2012. — № 3. — С. 57—62.

### Список сокращений

АФП	– альфа-фетопротеин
ВА	– высокая активность (хронического гепатита)
ГГТП	– гаммаглутамилтранспептидаза
ИЗ	– индекс застоя
ПКВ	– печеночно-клеточное воспаление
КСИ	– комплексные сосудистые индексы
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
НАСГ	– неалкогольный стеатогепатит
НВС	– некротически-воспалительный синдром
ППП	– перфузионные печеночные показатели
ПГИ	– печеночный гипертензивный индекс
ПСИ	– печеночный сосудистый индекс
ПЦР	– полимеразно-цепная реакция
СА	– слабая активность (хронического гепатита)
УА	– умеренная активность
УЗДГ	– ультразвуковая доплерография
ХГВ	– хронический гепатит В
ХГС	– хронический гепатит С