



Инновации в применении ¹³C-метацетинового дыхательного теста для оценки степени фиброза печени

Ю.В. Медведев, И.Г. Бакулин, Е.Г. Немцова, С.А. Сайганов, Н.В. Бакулина

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

Цель исследования: разработка алгоритма скрининга и обследования пациентов при помощи ¹³C-метацетинового дыхательного теста (¹³C-МДТ) для оптимизации диагностики заболеваний печени.

Дизайн: групповое исследование типа «серия случаев».

Материалы и методы. Исследовалось применение ¹³C-МДТ у 101 пациента с хроническими диффузными заболеваниями печени (ДЗП) различной этиологии. Проведено обследование всех участников для определения состояния печени: оценка фиброза печени (ФП) — эластометрия, фибротесты, пункционная биопсия печени; лабораторные и инструментальные исследования — клинический и биохимический анализы крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастроудоденоскопия по показаниям. Выполнялся ¹³C-МДТ для характеристики функционального резерва печени, который оценивался по скорости и объему метаболизма субстрата (¹³C-метацетин) в системе цитохрома P450 1A2. Диагностическая емкость теста сравнивалась с таковой существующих методов диагностики.

Результаты. Получены убедительные данные о прогностической значимости ¹³C-МДТ при хронических ДЗП. Значения CUM позволяют прогнозировать риск наличия фиброза: если CUM-10 < 1, то риск наличия фиброза увеличивается в 2,5 раза, если CUM-20 < 2,5, риск тяжелого фиброза возрастает в 6,89 раза, если CUM-30 < 5,65, риск цирроза увеличивается в 23,3 раза (для всех случаев p < 0,01).

Оценена возможность использования ¹³C-МДТ для определения степени ФП с помощью значения кумулятивной дозы за 10-ю, 20-ю и 30-ю минуты теста и с применением разработанной нами формулы оценки степени ФП в первые 30 минут ¹³C-МДТ. Формула основана на впервые нами установленной взаимосвязи между снижением показателей кумулятивной дозы в первые 30 минут теста и риском наличия фиброза и цирроза у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Полученные результаты позволяют сократить время проведения теста с 120 до 30 минут, таким образом, оптимизируется алгоритм диагностики.

Заключение. На основании литературных и собственных данных представляется значимым введение ¹³C-МДТ в клиническую практику. Он сопоставим по эффективности с существующими методами диагностики, при этом лишен присущих им недостатков.

Ключевые слова: ¹³C-метацетиновый дыхательный тест, ¹³C-метацетин, микросомальное окисление, функциональный резерв, фиброз печени, цирроз печени, хронические диффузные заболевания печени.

Вклад авторов: Медведев Ю.В. — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Бакулин И.Г. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Немцова Е.Г. — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи; сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Сайганов С.А. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Бакулина Н.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Медведев Ю.В., Бакулин И.Г., Немцова Е.Г., Сайганов С.А., Бакулина Н.В. Инновации в применении ¹³C-метацетинового дыхательного теста для оценки степени фиброза печени. Доктор.Ру. 2019; 8(163): 6–12. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-6-12



Innovative Use of ¹³C-methacetin Breathing Test to Assess the Rate of Hepatic Fibrosis

Yu.V. Medvedev, I.G. Bakulin, E.G. Nemtsova, S.A. Sayganov, N.V. Bakulina

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41 Kirochnaya Str., St. Petersburg, Russian Federation 191015

Objective: to develop a screening and examination algorithm for patients using ¹³C-methacetin breathing test (13C-MBT) to optimise hepatic disorders diagnostics.

Design: cohort case series study.

Бакулин Игорь Геннадьевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: igor.bakulin@szgmu.ru

Бакулина Наталья Валерьевна — д. м. н., доцент, профессор кафедры терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: Natalya.bakulina@szgmu.ru

Медведев Юрий Викторович — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: yurii.medvedev@szgmu.ru

Немцова Елена Геннадьевна — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: elena.nemtsova@szgmu.ru

Сайганов Сергей Анатольевич — д. м. н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии имени М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: sergey.sayganov@szgmu.ru

Materials and Methods. The use of ^{13}C -MBT in 101 patients with chronic diffuse hepatic disorders (CHD) with various origin was studied. All patients underwent an examination in order to assess their hepatic status: hepatic fibrosis (HF) assessment — elastometry, fibrosis tests, liver needle aspiration; laboratory and imaging examinations — complete and biochemical blood assay, abdomen ultrasound examination, fibrogastroduodenoscopy if indicated. ^{13}C -MBT was performed to assess the functional hepatic reserve; the rate and extent of substrate (^{13}C -methacetin) metabolism in P450 1A2 cytochrome system were analysed. The diagnostic value of the test was compared with that of existing diagnostic methods.

Results. The prognostic value of ^{13}C -MBT in patients with chronic diffuse hepatic disorders was confirmed. CUM values allow forecasting the risk of fibrosis: if $\text{CUM}-10 < 1$, then the risk of fibrosis grows 2.5-fold; if $\text{CUM}-20 < 2.5$, then the risk of severe fibrosis is 6.89-fold higher; and if $\text{CUM}-30 < 5.65$, then the risk of cirrhosis grows 23.3-fold ($p < 0.01$ in all cases).

The possible use of ^{13}C -MBT to determine the rate of HF using cumulative dose value in 10, 20, and 30 minutes of the test, and applying our own formula for HF rate assessment within first 30 minutes of ^{13}C -MBT, was assessed. The formula is based on the discovered relation between reduction in the cumulative dose value within first 30 minutes and the risk of fibrosis and cirrhosis in patients with CHD. The data we obtained allow reducing the tests duration from 120 to 30 minutes; thus, the diagnostic algorithm is optimised.

Conclusion. Based on the literary and our own information, ^{13}C -MBT is recommended to be used in clinical practice. It is not less efficient than the existing diagnostic methods; however, it does not have any disadvantages of those methods.

Keywords: ^{13}C -methacetin breathing test, ^{13}C -methacetin, microsomal oxidation, functional reserve, hepatic fibrosis, cirrhosis, chronic diffuse hepatic disorders.

Contribution: Medvedev, Yu.V. — patient selection, examination and management, thematic publications reviewing, a set of clinical material, data processing analysis and interpretation, article preparation; Bakulin, I.G. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Nemtsova, E.G. — patient selection, examination and management, thematic publications reviewing; Sayganov, S.A. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Bakulina, N.V. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Medvedev Yu.V., Bakulin I.G., Nemtsova E.G., Sayganov S.A., Bakulina N.V. Innovative Use of ^{13}C -methacetin Breathing Test to Assess the Rate of Hepatic Fibrosis. Doctor.Ru. 2019; 8(163): 6–12. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-6-12

На сегодняшний день наблюдается значимое увеличение доли пациентов с патологией печени в структуре гастроэнтерологических больных. Нередко отмечаются случаи манифестации болезни сразу с цирротической стадией, протекающей ранее бессимптомно, что возможно объяснить значительным функциональным резервом печени [1–3].

Вирусные гепатиты В и С, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), злоупотребление алкоголем — ведущие причины хронических заболеваний печени (ХЗП). Несмотря на успехи медицины в области лечения инфекционных болезней, сейчас в мире насчитывается более 300 млн человек, являющихся носителями различных вирусов гепатита (среди них 257 млн человек страдают хроническим гепатитом В и около 71 млн — хроническим гепатитом С) [4, 5].

У 25% пациентов с НАЖБП развивается фиброз печени (ФП), у десятой части больных за 10 лет стеатоз печени эволюционирует в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [6]. В свою очередь, НАСГ в 10–25% случаев трансформируется в цирроз печени (ЦП) [7].

Следует отметить тот факт, что у значительного числа больных криптогенным ЦП присутствуют метаболические факторы риска, что свидетельствует о вероятной роли НАЖБП при данной патологии [8, 9]. До 10% трансплантаций связаны с ЦП в исходе НАЖБП [10].

Все пациенты с ХЗП (хроническими гепатитами, НАЖБП и др.) относятся к группе риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [11–13]. ХЗП чаще страдают лица трудоспособного возраста [1, 14], данный факт обуславливает длительные периоды временной нетрудоспособности и инвалидизацию.

Важнейшие задачи здравоохранения в России — повышение эффективности лечения, оптимизация диагностики и профилактики ХЗП. Решение этих задач может способствовать более раннему и успешному лечению и скринингу пациентов с ХЗП.

В клинической практике при ХЗП получили распространение такие методы исследования, как лабораторные тесты (биохимический анализ крови с оценкой ферментов цитолиза, холестаза), различные инструментальные методы (УЗИ

органов брюшной полости, ФГДС, КТ, МРТ), методы оценки степени ФП: пункционная биопсия печени (ПБП), фибротесты, фиброэластометрия; а также расчетные прогностические индексы: APRI, MELD, Child — Pugh.

Сейчас «золотым стандартом» верификации фиброза и уточнения его этиологии и выраженности является ПБП, поскольку используемые до настоящего времени методы исследования не в состоянии дать ответ на вопросы о действительном характере морфологических изменений печени при различных ее поражениях. Широко применяется прижизненное морфологическое исследование ткани печени для определения степени ФП и активности воспаления [15]. Метод обладает высокой специфичностью (до 99%) и чувствительностью (до 85%) [16], но при этом ПБП не дает информацию о функции печени.

К количеству материала при ПБП предъявляются строгие требования, несоблюдение которых может приводить к недостаточно корректным заключениям [17]. Метод является инвазивным, соответственно, способен вызвать осложнения (внутрипеченочную гематому, желчный перитонит, местное метастазирование при прицельной биопсии злокачественных опухолей, внутрибрюшное кровотечение, пневмоторакс) и даже летальный исход [18, 19].

Используемые в практике неинвазивные методы оценки ФП, такие как эластометрия и фибротесты, имеют свои лимитирующие факторы. Для эластометрии таковыми становятся $\text{ИМТ} \geq 28 \text{ кг/м}^2$, активный гепатит, асцит, холестаз, венозный застой в системе воротной вены, недостаточный опыт оператора. Данные ограничения требуют технического совершенствования метода [20, 21].

Фибротест — специальный биохимический анализ крови, основанный на измерении уровней маркеров фиброза, воспаления и стеатоза (общего билирубина, АЛТ, $\alpha 2$ -макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина А1, γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) в крови пациента, — относится к малоинвазивным методам диагностики ФП и оценки некро-воспалительной активности в печени. Острый гепатит (любой этиологии) и внепеченочный холестаз являются состояниями, лимитирующими применение исследования.

Метод не может считаться достоверным при наличии у пациента хронических воспалительных заболеваний соединительной ткани, например ревматизма, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, склеродермии, а также при наследственных гипербилирубинемиях по типу синдрома Жильбера и гемолитической анемии [20, 21].

При невозможности выполнить ПБП в связи с противопоказаниями, недостоверностью результатов эластометрии при наличии у пациента ожирения или асцита в качестве альтернативы рассматриваются фибротесты. При комбинации неинвазивных тестов (эластометрии в сочетании с фибротестом) можно рассчитывать на высокие показатели чувствительности и специфичности, сопоставимые с показателями ПБП [21–23]. Данные методы также не позволяют оценить микросомальное окисление печени.

Ни один из используемых методов диагностики, зарегистрированных на территории Российской Федерации, не дает информацию о состоянии метаболизма и дезинтоксикации в печени. Для современной гепатологии актуально наличие высокочувствительного и специфичного метода, способного определять минимальные отклонения в функциональной активности печени.

В качестве альтернативы существующим методам выступает ¹³С-метацетиновый дыхательный тест (¹³С-МДТ). Метод был впервые описан Р. Krumbiegel и соавт. в 1985 году [24]. С тех пор он считается полезным инструментом определения степени повреждения и функционального резерва печени. ¹³С-МДТ обладает высокой чувствительностью (до 92,6%) и специфичностью (до 84,1%) при определении ЦП, по данным Kibion — Wagner [25], способен оценить скорость и объем метаболизма в системе цитохрома Р450 в печени.

В основе дыхательного теста лежит оценка количества выделяемой метки метаболизируемого субстрата в выдыхаемом воздухе. Субстрат после перорального приема всасывается, проходит через кровоток, затем проходит деметилирование в печени, затем в виде ¹³СО₂ выводится через легкие. Метаболическую функцию печени определяют по объему и скорости выведения субстрата [26, 27]. Ряд европейских клиник применяют ¹³С-МДТ для количественной оценки функционального резерва печени при циррозе [28, 29].

Настоящее исследование направлено на обоснование использования данного метода в России.

Цель исследования: разработка алгоритма скрининга и обследования пациентов при помощи ¹³С-МДТ для оптимизации диагностики заболеваний печени.

Для достижения поставленной цели нужно было решить две задачи:

- оценить клинико-диагностические особенности применения ¹³С-МДТ при заболеваниях печени различной этиологии в зависимости от степени фиброза, наличия цирроза и активности воспаления;
- оценить возможность оптимизированного применения метода для характеристики функционального резерва печени и его прогностическую значимость при ХЗП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России в Санкт-Петербурге. Больных отбирали из числа обратившихся амбулаторно в консультативно-диагностические центры и в гастроэнтерологическое отделение стационара:

- 2016–2017 гг. — работа с литературой по теме исследования, освоение методики выполнения ¹³С-МДТ;

- 2016–2018 гг. — отбор пациентов;
- 2018 г. — статистический анализ полученных данных, представление результатов работы на профильных российских и международных конференциях.

В исследовании включено 101 пациент с ХЗП различной этиологии (рис. 1), из них 55 мужчин и 46 женщин, средний возраст составил 48 ± 14 года.

В зависимости от установленной степени фиброза больные были разделены на пять групп (рис. 2, 3).

Выполнялись сбор жалоб и анамнеза (наследственность, образ жизни, характер питания) и физикальное обследование

Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от этиологии заболеваний печени, n (%)

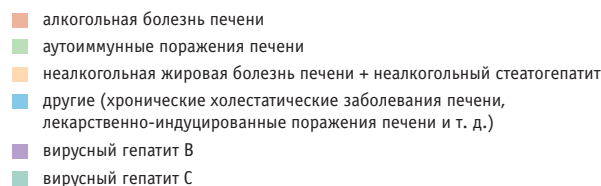


Рис. 2. Группы пациентов с хроническими заболеваниями печени в зависимости от степени фиброза

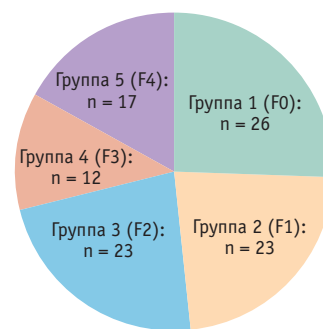
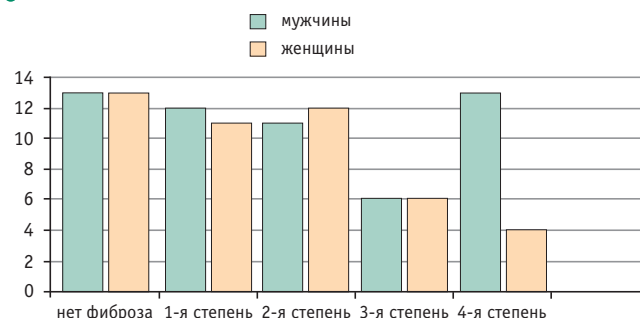


Рис. 3. Распределение включенных в исследование пациентов с хроническими заболеваниями печени по полу в зависимости от степени фиброза



больных для определения состояния пищеварительной системы. Использовались лабораторные методы — клинический анализ крови (тромбоциты, лейкоциты, гемоглобин), биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза (ЩФ), общий билирубин и его фракции, креатинин), коагулограмма (МНО, выявление коагулопатии); УЗИ органов брюшной полости (структура печени и ее размеры, наличие асцита, портальной гипертензии), ФГДС (исключение портальных гастропатий, варикозного расширения вен пищевода); эластометрия печени, или фибротест, или результаты ранее выполненной биопсии печени для оценки степени ФП, а также ¹³C-МДТ (изучаемый метод).

Критерий включения: установленный ранее диагноз ХЗП на основании комплексного обследования в соответствии с существующими стандартами (клинико-лабораторные анализы, генетические маркеры, УЗИ, эластометрия, фибротест (АктиТест), биопсия печени и т. д.).

Критерии исключения: острый гепатит любой этиологии, ВИЧ-инфекция в стадии СПИД, возраст менее 18 и более 80 лет, тяжелые коморбидные патологии.

Все участники подписывали бланк добровольного информированного согласия на проведение всех необходимых процедур и манипуляций, а также согласие на обработку персональных данных. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» (протокол № 10 от 09.11.2016 г.). Решение: планируемое исследование «Клинико-диагностическое значение ¹³C-метацетинового дыхательного теста при хронических заболеваниях печени» соответствует этическим нормам, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями».

¹³C-МДТ выполняется натошак. Препарат (¹³C-метацетин) применяется перорально с фиксированной дозировкой 75 мг на одно исследование в сухом виде, растворяется в 200 мл воды. Измеряется изотопный состав углерода в углекислоте выдыхаемого воздуха, что дает информацию о скорости печеночного метаболизма. Забор образцов выдыхаемого воздуха в 10 металлизированных пакетов производится в течение 2 часов — 1 раз перед приемом препарата, затем через каждые 10 минут в первый час исследования и через каждые 20 минут в течение второго часа. Исследование проводится на инфракрасном газовом анализаторе Iris, Германия. Результаты каждого исследования представляются в виде зависимостей скорости вывода экзогенной углеродной метки (PDR) от времени и суммарной доли выведенной метки от времени.

¹³C-МДТ проводили согласно стандартной схеме. Учитывались такие показатели теста, как кумулятивная доза (СУМ) ¹³C (отражает объем метаболизированного субстрата, измеряется в процентах), доза в час (dose/h) (процент от введенной дозы метацетина) и дельта над исходным уровнем (DOV), выраженная в промилле, в течение 120 минут. С помощью ¹³C-МДТ у пациентов с ХЗП оценивали микросомальное окисление в печени, степень фиброза. Далее параметры ¹³C-МДТ сравнивали с клинико-лабораторными параметрами больных.

ПБП в ходе исследования не выполнялась, учитывались результаты ПБП, сделанной ранее. При отсутствии ПБП использовали другие методы определения степени ФП: фибротест, Фибромакс (стандартные методы расчета по формулам компании BioPredictive); эластометрию печени с функцией оценки стеатоза по скорости затухания ультра-

звуковой волны (CAP). Эластометрия выполнялась на аппарате FibroScan 502 Touch.

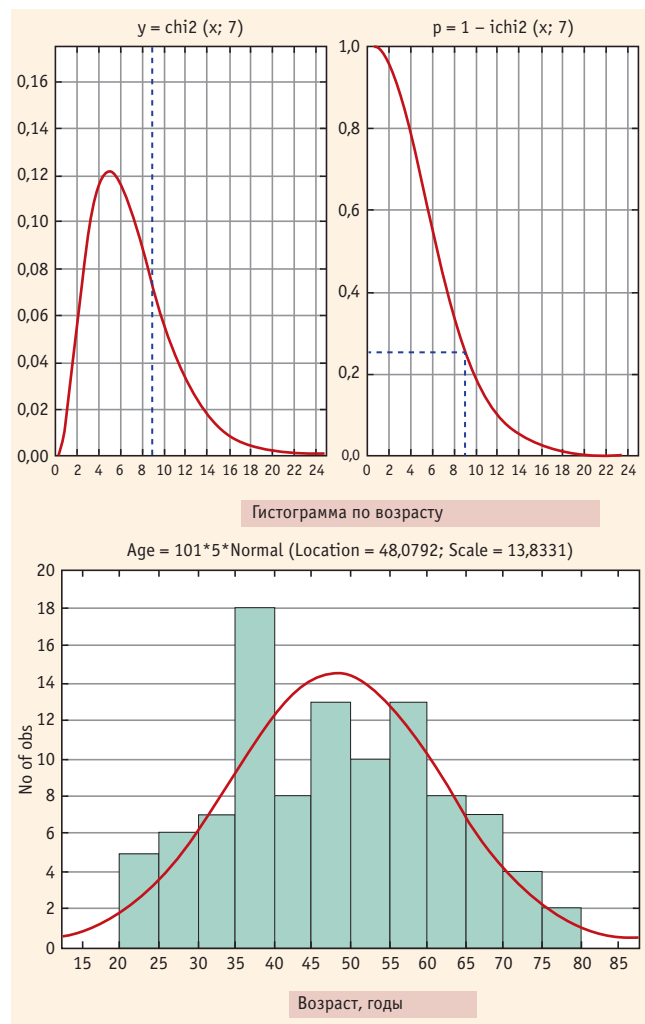
Размер выборки предварительно не рассчитывался. Использовались средние значения, медианы, сравнение двух независимых групп по одному признаку (критерий Стьюдента, критерий Манна — Уитни, χ^2 , точный критерий Фишера). Группы сопоставляли с помощью вариантного анализа (ANOVA) Кендалла, гамма, логистического регрессионного анализа.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 10. Распределение соответствовало распределению χ^2 (рис. 4) (Chi-Square = 8,97; степеней свободы 7, p = 0,25). Нормальным считалось распределение при p > 0,05. Парное сравнение групп производили с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок; статистически значимыми считались различия при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Между первыми тремя группами (пациенты без фиброза, F1, F2) значимых различий в показателях ¹³C-МДТ не было, однако тенденция к появлению таких различий при больших выборках наблюдалась. Установлены статистически значимые различия между группой без ФП (группа 1) и с фиброзом 3-й степени (группа 4) по показателям DOB-40 (p = 0,019), DOB-80 (p = 0,020), DOB-100 (p = 0,028).

Рис. 4. Распределение выборки по возрасту



Между пациентами групп без фиброза и с фиброзом 4-й степени (ЦП) и больными групп F1 и F4 выявлены статистически значимые различия по всем параметрам ¹³C-МДТ (значения p представлены в таблице 1).

У участников групп F1 и F3 существенно различались показатели дозы в час на 40-й минуте теста (p = 0,025) и дельта над исходным уровнем на 40-й минуте (p = 0,016), у пациентов с F2 и F3 — CUM от 30-й до 120-й минуты теста, доза в час на 20-й, 30-й, 50-й минуте, DOB-20. У больных групп F2 и F4 значимо различались все показатели ¹³C-МДТ, кроме дозы в час на 80-й и 120-й минуте, DOB-80, DOB-120 (см. табл. 1).

В ходе исследования сравнивались также уровни тромбоцитов, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, альбумина сыворотки, билирубина общего, билирубина непрямого, креатинина, МНО (табл. 2).

Далее с помощью статистического алгоритма «дерево решений» (decision tree analysis statistics), вариантного анализа (ANOVA) были выделены пороговые значения кумулятивной дозы в первые 30 минут теста. Если CUM-10 < 1, то риск наличия фиброза увеличивается в 2,5 раза, если CUM-20 < 2,5, риск тяжелого фиброза возрастает в 6,89 раза, если CUM-30 < 5,65, риск цирроза увеличивается в 23,3 раза (для всех случаев p < 0,01). На основании этих данных нами была разработана формула для оценки ФП в первые 30 минут ¹³C-МДТ, базирующаяся на впервые нами установленной взаимосвязи между снижением показателей кумулятивной дозы в первые 30 минут теста и риском наличия фиброза и цирроза у пациентов с ХЗП.

Затем была изобретена формула для определения степени фиброза:

$$N = 1a + 2b + 10c,$$

где N — сумма баллов; a, b и c — коэффициенты (%), рассчитываемые из CUM-10, CUM-20 и CUM-30.

При этом если CUM-10 < 1%, то a = 1; если CUM-10 ≥ 1%, то a = 0; если CUM-20 < 2,5%, то b = 1; а если CUM-20 ≥ 2,5%, то b = 0; если CUM-30 < 5,65%, то c = 1; если CUM-30 ≥ 5,65%, то c = 0. При N = 0 определяют степень ФП как F0, при N = 1–3 — как F1-2, при N = 10–13 — как F3-4. Предполагаемая чувствительность метода — 74%, специфичность — 85%.

Были построены и проанализированы графики распределения степени ФП в зависимости от тяжести дисфункции печени (ДП). ДП определялась относительно референтных интервалов показателя DOB (значение DOB-20, время достижения DOB_{max}, соответствие этих данных референтным значениям). В норме максимальное значение DOB должно

Таблица 1

Сравнение показателей ¹³C-метацетинового дыхательного теста (¹³C-МДТ) пациентов в зависимости от степени фиброза (p value)

Показатели	F0–F4	F1–F4	F2–F4	F3–F4
CUM-10	0,002	0,024	0,001	0,104
CUM-20	0,001	0,006	< 0,001	0,062
CUM-30	< 0,001	0,001	< 0,001	0,036
CUM-40	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,030
CUM-50	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,028
CUM-60	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,016
CUM-80	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,026
CUM-100	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,031
CUM-120	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,030
Dose/h-10	0,003	0,025	0,001	0,112
Dose/h-20	< 0,001	0,001	< 0,001	0,028
Dose/h-30	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,031
Dose/h-40	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,054
Dose/h-50	< 0,001	< 0,001	0,001	0,033
Dose/h-60	0,002	< 0,001	0,017	0,078
Dose/h-80	0,003	0,005	0,064	0,263
Dose/h-100	< 0,001	0,002	0,012	0,163
Dose/h-120	0,014	0,017	0,251	0,345
DOB-10	0,002	0,021	0,002	0,108
DOB-20	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,037
DOB-30	< 0,001	< 0,001	0,001	0,065
DOB-40	< 0,001	< 0,001	0,001	0,100
DOB-50	< 0,001	< 0,001	0,003	0,064
DOB-60	0,001	0,001	0,019	0,133
DOB-80	0,003	0,013	0,078	0,472
DOB-100	< 0,001	0,003	0,015	0,225
DOB-120	0,010	0,034	0,195	0,464

Примечание: p — вероятность ошибки первого рода; DOB-10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120 — дельта над исходным уровнем на 10-й, 20-й, 30-й, 40-й, 50-й, 60-й, 80-й, 100-й и 120-й минутах выполнения ¹³C-МДТ; Dose/h-10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120 — доза в час на 10-й, 20-й, 30-й, 40-й, 50-й, 60-й, 80-й, 100-й и 120-й минутах; CUM-10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120 — суммарная концентрация ¹³CO₂ к исходу 10-й, 20-й, 30-й, 40-й, 50-й, 60-й, 80-й, 100-й и 120-й минуты выполнения ¹³C-МДТ.

Таблица 2

Сравнение лабораторных показателей в исследуемых группах (p value)

Лабораторные показатели	F0–F1	F0–F2	F0–F3	F0–F4	F1–F2	F1–F3	F1–F4	F2–F3	F2–F4	F3–F4
Тромбоциты	0,763	0,031	0,243	0,035	0,080	0,361	0,081	0,953	0,496	0,650
Аланинаминотрансфераза	0,381	0,254	0,030	0,006	0,891	0,067	0,032	0,075	0,035	0,535
Аспартатаминотрансфераза	0,686	0,222	0,050	< 0,001	0,493	0,080	< 0,001	0,118	0,001	0,940
γ-глутамилтранспептидаза	0,474	0,384	0,691	0,003	0,199	0,111	0,002	0,667	0,029	0,045
Щелочная фосфатаза	0,359	0,109	0,041	0,001	0,703	0,399	0,011	0,511	0,009	0,076
Альбумин	0,348	0,335	0,002	0,007	1,000	0,027	0,079	0,020	0,055	0,782
Билирубин общий	0,968	0,448	0,597	0,006	0,394	0,543	0,007	0,967	0,022	0,094
Билирубин не прямой	0,131	0,958	0,548	0,251	0,003	0,038	< 0,001	0,203	0,039	0,016
Креатинин	0,961	0,112	0,972	0,448	0,219	0,992	0,550	0,132	0,195	0,638
Международное нормализованное отношение	0,479	0,651	0,023	< 0,001	0,664	0,106	0,002	0,025	< 0,001	0,100

быть выше 20,8 промилле, оно достигается к 10–20-й минуте исследования, затем снижается по экспоненте.

Распределение степеней фиброза в зависимости от тяжести нарушений микросомального окисления представлено на рисунке 5.

Исходя из приведенных показателей можно сделать вывод, что с увеличением тяжести ДП возрастает количество участников с фиброзом 3–4-й степени. Следует отметить, что у всех обследованных пациентов с ХЗП выявлено угнетение функционального резерва различной степени. Далее были определены степени фиброза по формуле, описанной выше (рис. 6).

На основании вышеприведенной информации можно считать созданную нами формулу эффективным методом диагностики ФП 3-й степени и ЦП (F4). При помощи данного метода возможно неинвазивно определять степень ФП. Таким образом, исключается риск осложнений, сопровождающих ПБП: внутрибрюшного кровотечения, внутрипеченочной гематомы, пневмоторакса, желчного перитонита; также исключаются местное метастазирование при прицельной биопсии злокачественных опухолей, летальный исход.

При использовании описанной формулы сокращается время проведения ¹³С-МДТ. Возможность пройти тест амбулаторно, отсутствие необходимости высококвалифицированных специалистов для его выполнения, субъективности оценки результатов и увеличение комплаентности пациентов к обследованию позволяют нам считать этот метод оценки ФП перспективным для практикующих гастроэнтерологов и врачей других специальностей.

За время проведения исследования нежелательные явления, связанные с выполнением ¹³С-МДТ, не зафиксированы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Получены убедительные данные о прогностической значимости ¹³С-МДТ при хронических диффузных заболеваниях печени. Исходя из этого разрабатывается алгоритм оказания медицинской помощи больным ХЗП и модель донозологической диагностики и скрининга с применением ¹³С-МДТ. Введение в клиническую практику нового метода оценки функции печени, ее функционального резерва позволит существенно улучшить диагностику у пациентов с ХЗП.

В ходе исследования получены результаты, позволяющие сократить проведение теста с 120 минут до 30 без потери диагностической эффективности. Рассчитанные в нашей выборке чувствительность и специфичность метода равны 74% и 85% соответственно, что не расходится с литературными данными [27–29]. Тенденция к появлению различий между больными с минимальными степенями фиброза требует проведения исследования на большей выборке. Эти результаты позволяют не только утверждать, что ¹³С-МДТ может быть внедрен в клиническую практику в Российской Федерации, но и предполагать возможности сокращения затрат на проведение теста при дальнейшем совершенствовании методики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие хронических заболеваний печени (ХЗП) существенно повышает риск развития таких серьезных социаль-

Рис. 5. Распределение степеней фиброза печени в зависимости от тяжести нарушения микросомального окисления ($p < 0,05$ по критерию Фишера)

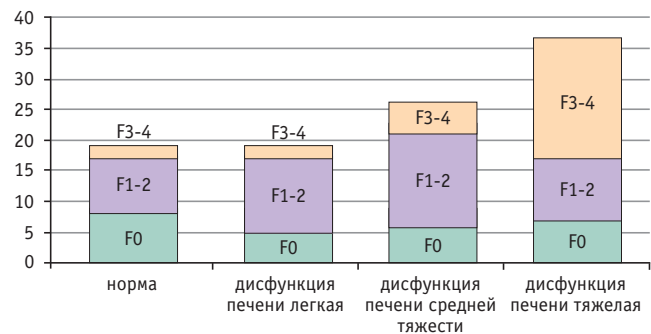
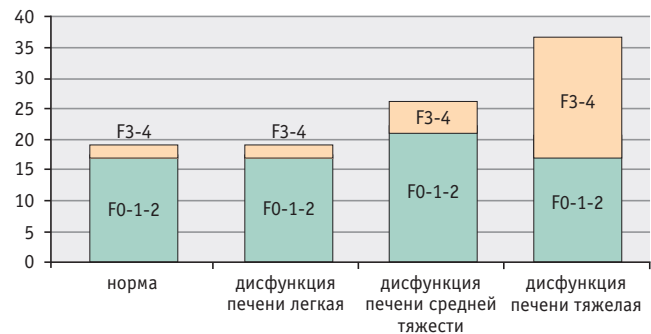


Рис. 6. Распределение смоделированной (согласно формуле) степени фиброза в зависимости от тяжести дисфункции печени ($p < 0,01$ по критерию Фишера)



но значимых заболеваний, как цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, и влияет на продолжительность и прогноз жизни больных. Растущая распространенность гепатитов (вирусных, алиментарно-токсических, аутоиммунных), неалкогольной жировой болезни печени, ожирения, метаболического синдрома, связанных с ними патологий, таких как СД 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания, а также трудности диагностики и отсутствие достоверных высокоинформативных тестов для оценки функционального резерва при заболеваниях печени свидетельствуют об актуальности данной проблемы.

На основании литературных данных и полученных собственных результатов представляется значимым введение ¹³С-метацетинового дыхательного теста (¹³С-МДТ) в клиническую практику, так как он сопоставим по эффективности с существующими методами диагностики, при этом лишен присущих им недостатков, поскольку является неинвазивным, безопасным, репрезентативным и простым в исполнении. ¹³С-МДТ с успехом могут применять терапевты, врачи семейной медицины, гастроэнтерологи, инфекционисты. Его можно проводить и амбулаторно, и в стационаре, использовать для скрининга лиц без клинических проявлений ХЗП и для оценки эффекта терапии в динамике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Estes C., Razavi H., Loomba R., Younossi Z., Sanyal A.J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018; 67(1): 123–33. DOI: 10.1002/hep.29466

2. Woodhouse C.A., Patel V.C., Singanayagam A., Shawcross D.L. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018; 47(2): 192–202. DOI: 10.1111/apt.14397

3. Cholanckeril G., Ahmed A. Alcoholic liver disease replaces hepatitis C virus infection as the leading indication for liver transplantation in the United States. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16(8): 1356–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.11.045
4. World Health Organization. Global hepatitis report 2017. World Health Organization; 2017. 83 p.
5. Isakov V., Zhdanov K., Kersey K., Massetto B., Knox S.J., Svarovskaia E. et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin in treatment naïve patients with genotype 1 and 3 HCV infection: results from a Russian Phase IIIb study. *Antivir. Ther.* 2016; 21(8): 671–8. DOI: 10.3851/IMP3065
6. Adams L.A., Ratziu V. Non-alcoholic fatty liver — perhaps not so benign. *J. Hepatol.* 2015; 62(5): 1002–4. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.005
7. Wree A., Broderick L., Canbay A., Hoffman H.M., Feldstein A.E. From NAFLD to NASH to cirrhosis — new insights into disease mechanisms. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10(11): 627–36. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.149
8. Комшилова К.А., Трошина Е.А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция. Ожирение и метаболизм. 2015; 12(2): 35–9. [Komshilova K.A., Troshina E.A. Ozhirenie i nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: metabolicheskije riski i ikh korrektsiya. Ozhirenie i metabolizm. 2015; 12(2): 35–9. (in Russian)]. DOI: 10.14341/OMET2015235-39
9. European Association For The Study Of The Liver (EASL); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASO-EASO Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obes. facts.* 2016; 9(2): 65–90. DOI: 10.1159/000443344
10. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю. Неалкогольный стеатозепатит: лечение с позиций доказательной медицины. Эффектив. фармакотерапия. 2011; 6: 30–4. [Ermolova T.V., Ermolov S.Yu. Nealkogol'nyi steatogepatit: lechenie s pozitsii dokazatel'noi meditsiny. Effektiv. farmakoterapiya. 2011; 6: 30–4. (in Russian)]
11. Niederau C. NAFLD and NASH. In: Mauss S., Berg T., Rockstroh J., eds. *Hepatology: clinical textbook*. Sydney: Flying Publisher; 2015: 510–24.
12. Cholanckeril G., Patel R., Khurana S., Satapathy S.K. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: current knowledge and implications for management. *World J. Hepatol.* 2017; 9(11): 533–43. DOI: 10.4254/wjh.v9.i11.533
13. Machado M.V., Diehl A.M. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2016; 150(8): 1769–77. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.066
14. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015; 386(9995): 743–800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4
15. Хроленко П.В., Дьяконова Е.Ю., Сурков А.Н., Гусев А.А., Прудникова Т.А., Бекин А.С. и др. Современные возможности эндоскопической биопсии у детей с хроническими болезнями печени. *Педиатр. фармакология.* 2018; 15(3): 238–47. [Khrolenko P.V., D'yakonova E.Yu., Surkov A.N., Gusev A.A., Prudnikova T.A., Bekin A.S. i dr. Sovremennye vozmozhnosti endokhirurgicheskoi biopsii u detei s khronicheskimi boleznyami pecheni. *Pediatr. farmakologiya.* 2018; 15(3): 238–47. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v15i3.1904
16. Sumida Y., Nakajima A., Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(2): 475–85. DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.475
17. Fryer E., Wang L.M., Verrill C., Fleming K. How often do our liver core biopsies reach current definitions of adequacy? *J. Clin. Pathol.* 2013; 66(12): 1087–9. DOI: 10.1136/jclinpath-2013-201440
18. Kose S., Ersan G., Tatar B., Adar P., Sengel B.E. Evaluation of percutaneous liver biopsy complications in patients with chronic viral hepatitis. *Eurasian J. Med.* 2015; 47(3): 161–4. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2015.107
19. Potretzke T.A., Saling L.J., Middleton W.D., Robinson K.A. Bleeding complications after percutaneous liver biopsy: do subcapsular lesions pose a higher risk? *Am. J. Roentgenol.* 2018; 211(1): 204–10. DOI: 10.2214/AJR.17.18726
20. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., Ротин Д.Л. Новый неинвазивный метод оценки стеатоза при хронических заболеваниях печени. *Терапевт. архив.* 2016; 88(2): 49–57. [Bakulin I.G., Sandler Yu.G., Keiyan V.A., Rotin D.L. Novyi neinvazivnyi metod otsenki steatoza pri khronicheskikh zabolevaniyakh pecheni. *Tерапевт. arkhiv.* 2016; 88(2): 49–57. (in Russian)]
21. Бакулин И.Г., Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., Родионова С.В. Оценка фиброза печени у пациентов с сахарным диабетом. *Фарматека.* 2016; 2(315): 43–8. [Bakulin I.G., Vinnitskaya E.V., Sandler Yu.G., Keiyan V.A., Rodionova S.V. Otsenka fibroza pecheni u patsientov s sakharnym diabetom. *Farmateka.* 2016; 2(315): 43–8. (in Russian)]
22. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., Винницкая Е.В., Драпун С.В. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? *Доктор.Ру.* 2015; 12(113): 57–64. [Bakulin I.G., Sandler Yu.G., Keiyan V.A., Vinnitskaya E.V., Drapun S.V. Otsenka steatoza pecheni s pomoshch'yu neinvazivnogo metoda: mif ili real'nost'? *Doktor.Ru.* 2015; 12(113): 57–64. (in Russian)]
23. Бакулин И.Г., Медведев Ю.В. ¹³C-метацетиновый дыхательный тест при оценке функционального резерва печени. *Фарматека.* 2016; s5-16: 71–80. [Bakulin I.G., Medvedev Yu.V. ¹³C-metatsetinovyi dykhatel'nyi test pri otsenke funktsional'nogo rezerva pecheni. *Farmateka.* 2016; s5-16: 71–80. (in Russian)]
24. Krumbiegel P., Günther K., Faust H., Möbius G., Hirschberg K., Schneider G. Nuclear medicine liver function tests for pregnant women and children 1. Breath tests with ¹⁴C-methacetin and ¹³C-methacetin. *Eur. J. Nucl. Med.* 1985; 10(3-4): 129–33. DOI: 10.1007/bf00252720
25. Kibion — Wagner Ref. no. Br-115-01/April 2013. URL: <http://www.kibion.com/> (дата обращения — 15.09.2019).
26. Gorowska-Kowolik K., Chobot A., Kwiecien J. ¹³C Methacetin breath test for assessment of microsomal liver function: methodology and clinical application. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2017; 2017: 1–5. DOI: 10.1155/2017/7397840
27. Suha A.A. Analysis of breath allows for noninvasive identification and quantification of diseases and metabolic dysfunction: Dissertation Im Fachbereich Physik der Freien Universität Berlin. Berlin; 2015. 26 p.
28. Stravitz R.T., Ilan Y. Potential use of metabolic breath tests to assess liver disease and prognosis: has the time arrived for routine use in the clinic? *Liver Int.* 2017; 37(3): 328–36. DOI: 10.1111/liv.13268
29. Fierbinteanu-Braticevici C., Papacocea R., Tribus L., Cristian B. Role of ¹³C methacetin breath test for non-invasive staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Indian J. Med. Res.* 2014; 140(1): 123–29. **D**