

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**



**МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЫРАЖЕННОСТИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: УО «Гомельский государственный
медицинский университет», учреждение «Гомельская областная инфекционная
клиническая больница»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, доц. В. М. Мицура, Д. В. Терешков

Гомель 2019

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Д. Л. Пиневиц
25.04.2019

Регистрационный № 045-0419

**МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЫРАЖЕННОСТИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: УО «Гомельский государственный
медицинский университет», учреждение «Гомельская областная инфекционная
клиническая больница»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, доц. В. М. Мицура, Д. В. Терешков

Гомель 2019

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

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Биохимический анализатор с возможностью определения аспаратаминотрансферазы (АСТ).
2. Гематологический анализатор для подсчета форменных элементов крови, включая тромбоциты (Тр);
3. Коагулометр, позволяющий определять международное нормализованное отношение (МНО);
4. Изделия медицинского назначения, которые стандартно используются для взятия крови (перчатки, шприцы и др.).

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

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

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Хронический вирусный гепатит В без δ -агента (В18.1) с целью малоинвазивного определения выраженности фиброза печени (стадии F2-F4).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Отсутствуют.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Метод основан на расчете индекса выраженности фиброза печени (ВФП), предложенного ранее как индекс цирроза университетом Гетеборг (GUCI), включающего не прямые маркеры фиброза печени, — АСТ, МНО, количество Тр.

Метод включает следующие этапы:

1. Взятие проб биологического материала (кровь) и биохимический, общий, клинический анализ крови и коагулограммы осуществляется общепринятыми методами.
2. Расчет индекса ВФП производится по следующей формуле:

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

3. Интерпретация результатов.

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

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

4. Принятие решения.

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

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

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

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

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

В Республике Беларусь отмечена тенденция к снижению регистрации заболеваемости ВГВ-инфекцией с 79,5 в 1996 г. до 15,0 зарегистрированных случаев на 100000 населения в 2017 г., среднемноголетний уровень заболеваемости составил 31,2 случая на 100000 населения в год, темп ежегодного снижения — 7,4 %. Однако, несмотря на явное снижение общей заболеваемости всеми формами ВГВ-инфекции, наблюдается рост регистрации хронических форм с 5,7 в 2002 г. до 10,0 в 2017 г. случаев на 100000 населения, среднегодовой темп прироста составил +3,3 %.

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

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

Традиционно для оценки выраженности фиброза печени используется биопсия печени. Несмотря на то, что биопсию печени считают «золотым стандартом» при оценке заболеваний печени, этот метод имеет и существенные недостатки. Биопсия печени является дорогим и инвазивным исследованием с риском потенциально опасных для жизни осложнений (летальность после выполнения процедуры достигает 0,1 %). Изменения в печени обычно неоднородны и выражены в различной степени, поэтому оценка фиброза на основании исследования небольшого фрагмента печеночной ткани может быть неточной. Имеет значение и опыт морфолога, что не позволяет исключить наличие субъективного фактора. Данные ограничения не позволяют использовать

биопсию для оценки прогрессирования фиброза печени и эффективности проводимой терапии, а также для массового скрининга. В связи с этим растет интерес к использованию неинвазивных методов оценки выраженности печёночного фиброза, которые потенциально дают более развернутую оценку поражения печени и могут использоваться вместо биопсии или как дополнение к ней. Кроме того, они являются более безопасными, дешёвыми и привлекательными для пациентов, чем биопсия.

Неинвазивные методы исследования фиброза печени базируются на двух разных подходах: «биологический» — количественное определение биомаркеров в сыворотке и «физический» — измерение плотности ткани печени (эластография). В настоящее время накоплены убедительные данные о возможности использования неинвазивных методов для оценки степени фиброза печени у пациентов с ХГВ. Определение комплекса биомаркеров или комбинация анализа крови с эластографией повышает точность диагностики фиброза и уменьшает необходимость выполнения биопсии печени.

Биомаркеры фиброза обычно разделяют на прямые и непрямые, они могут быть использованы по отдельности или в комбинации. К прямым маркерам фиброза относят продукты синтеза и распада печеночного матрикса (гиалуроновая кислота, гликопротеины, коллагены, матриксные металлопротеиназы и др.). Однако указанные маркеры не являются строго специфичными для печени, а определение их в периферической крови имеет высокую стоимость. Непрямые сывороточные маркеры — это показатели функции печени, которые не отражают напрямую метаболизм внеклеточного матрикса. В указанную группу входят: аланинаминотрансфераза (АЛТ), АСТ, γ -глутамилтрансфераза (ГГТ), билирубин, альбумин, холестерин (ХС), аполиipoprotein A1, гаптоглобин, количество тромбоцитов (Тр), протромбин (ПТИ), а также МНО.

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

В настоящее время в Республике Беларусь эластография печени производится лишь в некоторых лечебных учреждениях республиканского и областного уровня, оказывающих специализированную медицинскую помощь, а FibroTest доступен в некоторых частных медицинских лабораториях и имеет высокую стоимость. Поэтому представляют интерес методы неинвазивной

диагностики фиброза у пациентов с ХГВ, основанные на показателях, исследуемых в любой клинической лаборатории.

Определение выраженности фиброза печени на основе непрямых маркеров фиброза позволит врачам на любом этапе оказания медицинской помощи отбирать пациентов с целью дообследования (фиброэластография, а в спорных или неясных случаях — биопсия печени) и своевременного назначения противовирусной терапии. Перспективным является использование информативных не инвазивных методик, имеющих невысокую стоимость. Данные методы должны основываться на реальной оценке лабораторных показателей и рассчитанных на их основе индексов у пациентов с ХГВ в белорусской популяции на современном этапе.