

МОДУЛЬ 4

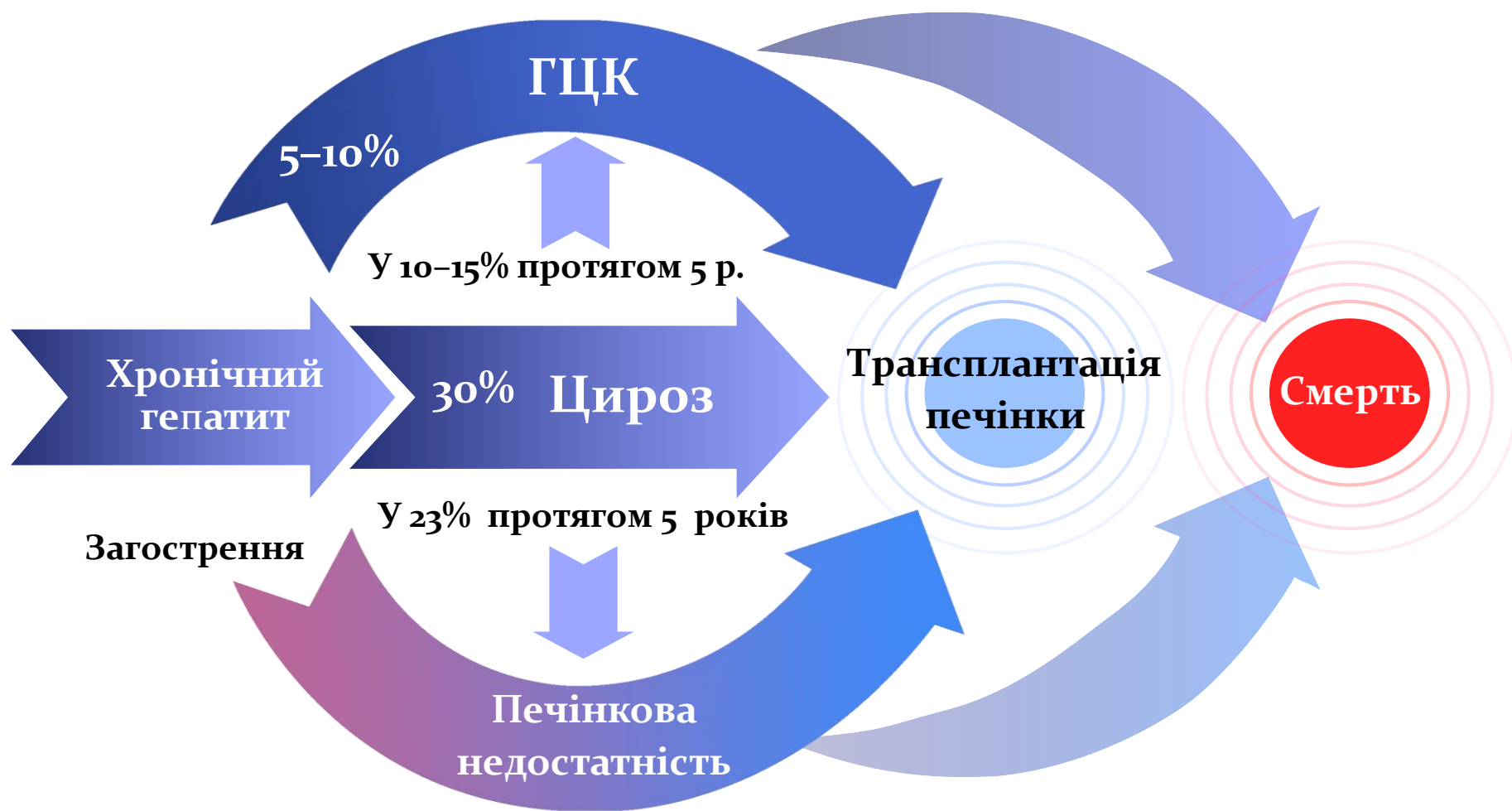
Діагностика вірусних гепатитів В та С

Тема 4.2

Визначення стадії та ускладнення ВГВ та ВГС

Ірина Боброва

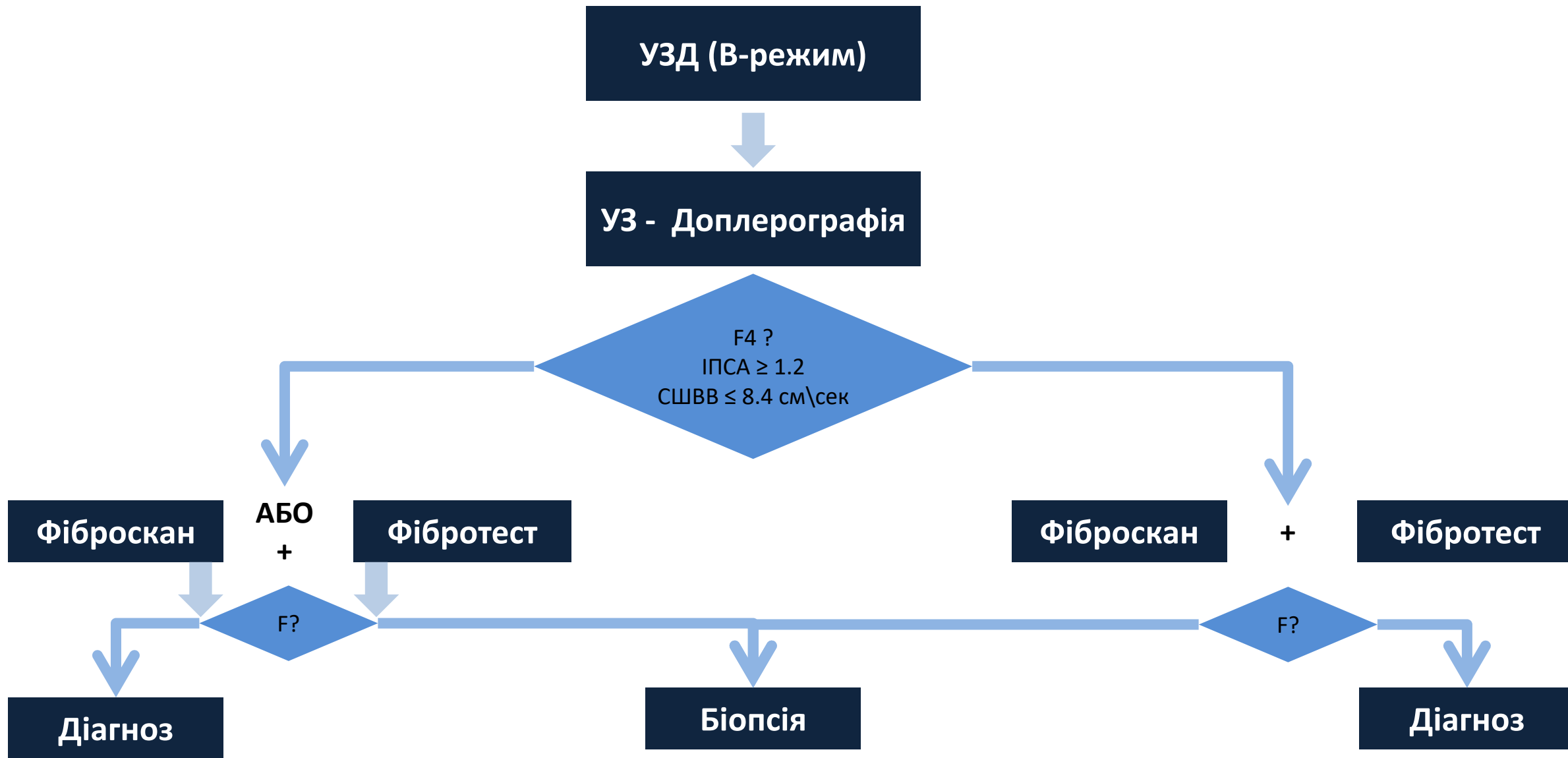
Д.М.Н



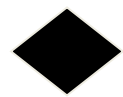
Задачі сучасної діагностики:

- 1 Визначати стадії, прогноз захворювань
- 2 Створювати основу для корекції тактики лікування
- 3 Забезпечувати малоінвазивність, високоінформативність та доступність

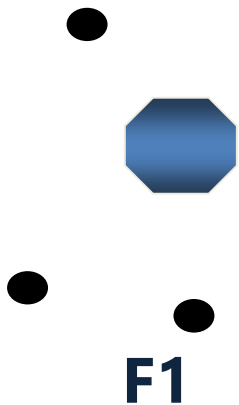
Алгоритм оцінки стадії фіброзу печінки F



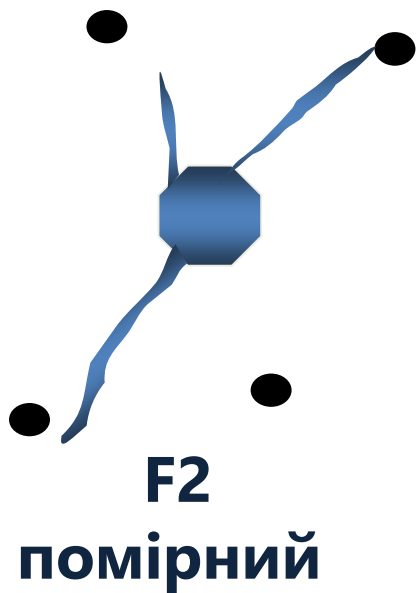
Гістологічна оцінка тканини печінки



F0

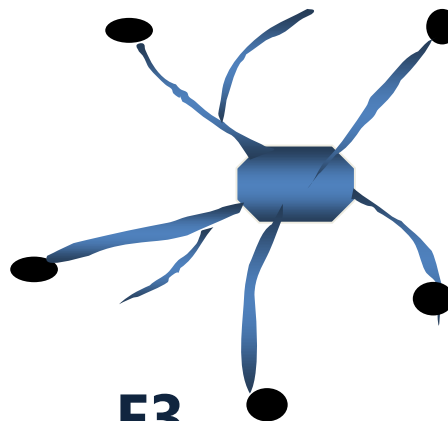


F1



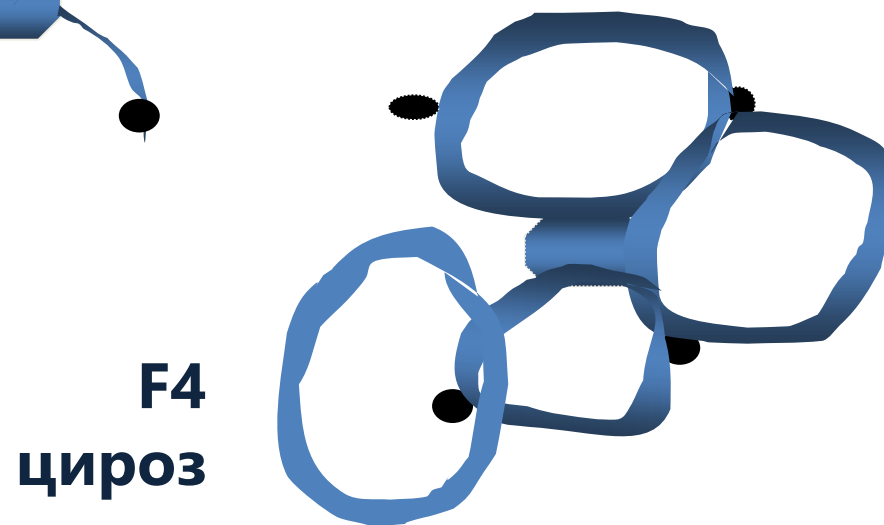
F2

помірний



F3

виражений



F4

цироз

Стадії фіброзу печінки

Загальний вигляд ²	Категорії			Опис. категорії	Вимірювання фіброзу (Ishak)
	Ishak ²	Knodel ^{3,4}	METAVIR ⁵		
	0	0	0	Фіброз відсутній (норма)	1,9%
	1	1	1	Фіброзне розширення портальних трактів з або без коротких фіброзних септ	3,0%
	2	1	1	Фіброзне розширення більшості портальних трактів з або без коротких фіброзних септ	3,6%
	3	3	2	Фіброзне розширення більшості портальних трактів з поодинокими мостовидними портопортальними септами	6,5%
	4	3	3	Фіброзне розширення портальних трактів з вираженими мостовидними і портоцентральною септами	13,7%
	5	3	3	Фіброзне розширення портальних трактів з вираженими мостовидними і портоцентральною септами	24,3%
	6	4	4	Цироз вірогідний	27,8%



Переваги біопсії печінки

- + уточнення етіології хвороби
- + оцінка активності і стадії патологічного процесу за шкалами гістологічної активності та фіброзу печінки
- + диференційна діагностика хронічного та аутоімунного гепатиту, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми
- + прогнозування перебігу захворювання і ефективності терапії
- + оцінка результатів терапії при повторних біопсіях

Недоліки біопсії печінки

- Страх перед процедурою, низький комплаєнс пацієнтів
- Протипокази
- Дискомфорт, ускладнення біопсії або анестезії
- Варіабельність зразків тканини печінки, неоднозначність морфологічної картини
- Інтерпретація є досить суб`єктивною, незважаючи на напівкількісні шкали (Knodell, Ishak, METAVIR)
- Результат готовий не відразу
- Не придатна для регулярного моніторингу лікування
- Вартість

Стандарти діагностики ХГС у дорослих

Група рекомендацій	EASL -2011	EASL -2013	КП Україна-2014
Діагностика перед ПВТ	ПЛР РНК (кільк.), gen.	ПЛР РНК + gen. – чутливість < 15 МО/мл (<12 МО/мл)	ПЛР РНК 50-100 МО/мл, gen.
Біопсія (для оцінки F)	Не обов'язкова, але може рекомендуватися для уточнення діагнозу та прогнозу	Неінвазивні методи на початкових етапах; біопсія в окремих випадках	Бажана фіброеластографія, може рекомендуватися біопсія (METAVIR)

Рекомендації EASL

Біопсія печінки

Еталонний метод для класифікації активності та гістологічного прогресування хвороби.

При ХГС неінвазивні методи можуть використовуватися замість біопсії

Рекомендації EASL

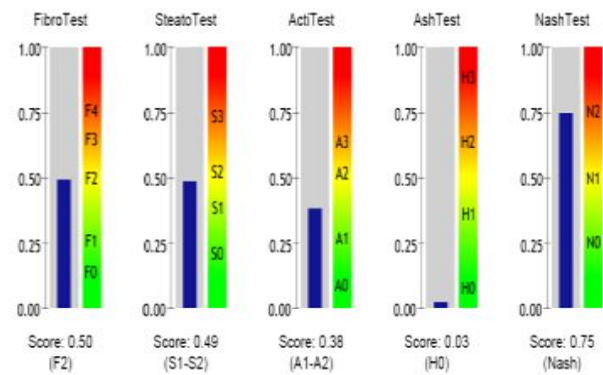
- 1** **Вимірювання жорсткості печінки
(фіброеластометрія)**
- 2** **Аналізи біомаркерів фіброзу (фібротест)**

Неінвазивна оцінка фіброзу печінки

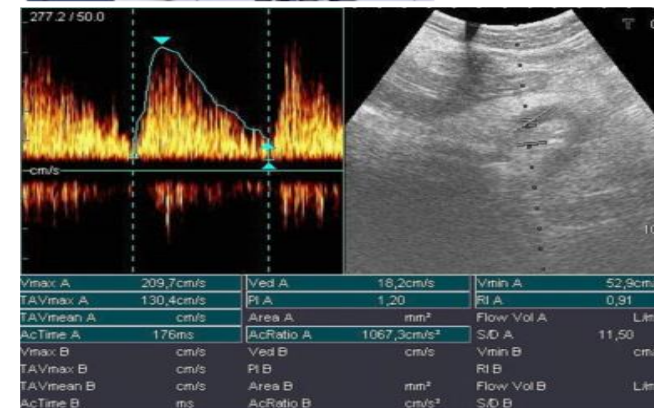
1. Лабораторні показники
2. Сивороткові маркери
3. Методи візуалізації
 - Фіброскан / Еластометрія печінки
 - УЗД в В-режимі, доплерівське дослідження портальної гемодінаміки, КТ черевної порожнини



Фіброскан: Еластометрія-УЗД/Ультрасонографія



Фібро-Акти-тест / ФіброМакс
Еластографія печінки



Плюси неінвазивних методів оцінки фіброзу

- + уточнення етіології хвороби
- + оцінка активності і стадії патологічного процесу за шкалами гістологічної активності та фіброзу печінки
- + диференційна діагностика хронічного та аутоімунного гепатиту, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми
- + прогнозування перебігу захворювання і ефективності терапії
- + оцінка результатів терапії при повторних біопсіях

APRI

Рівень АСТ (МО/л)

АСТ (верхня межа норми) (МО/л)

APRI =

Кількість тромбоцитів ($10^9/\text{л}$)

×100 =

FIB-4

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Вік, р} \times \text{Рівень АСТ(Од/л)}}{\text{Рівень тромбоцитів (10}^3\text{/л)} \times \sqrt{\text{Рівень АЛТ(Од/л)}}} =$$


FIB-4

< 1,45

Негативний
предиктор
на користь F 3-4 ст.

> 3,25

позитивний
предиктор:
F 1-2 ст.

Сироваткові маркери

**FibroTest /
FibroMax**

**β2 - Макроглобулін, Гаптоглобін, Аполіпопротеїн-А1,
Білірубін, ГГТ, АЛТ (АСТ)**

5 тестів:

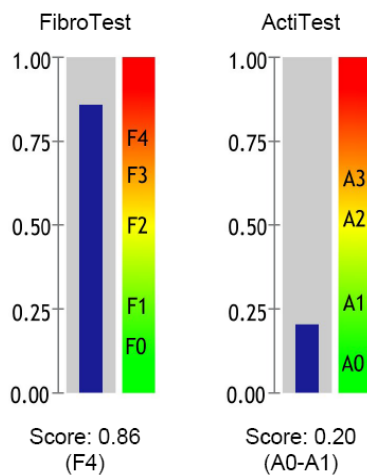
1. **ФіброТест** – діагностика стадії фіброзу у хворих на хронічні вірусні гепатити
2. **АктіТест** – діагностика вираженості некрозо-запальних змін печінки
3. **СтеатоТест** – діагностика стеатозу печінки
4. **НешТест** – діагностика неалкогольного стеатогепатиту
5. **ЕшТест** – діагностика алкогольного гепатиту

FibroTest/ActiTest

Référence interne : DEMO FIBROTEST EGYPT

Etat civil	
Sexe	Masculin
Date de naissance	21/08/1955

Analyse		
Date du prélèvement	06/09/2006	
Alpha2 Macroglobuline (g/l)	3.45	
Apolipoprotéine A1 (g/l)	1.21	
Bilirubine (µMol/l)	15.00	
Haptoglobine (g/l)	0.34	
Gamma GT (UI/l)	86	
ALAT (UI/l)	23	



Précautions d'usage

- Respecter les recommandations analytiques et pré-analytiques de BioPredictive.
- Différer la prescription en cas: Hémolyse aiguë, Hépatite aiguë, Inflammation aiguë, Cholestase extra-hépatique.
- Demander l'avis d'un spécialiste pour l'interprétation en cas d'Hémolyse chronique et Syndrome de Gilbert.
- L'interprétation du Test n'est pas validée chez les transplantés du foie.
- S'il existe une valeur extrême pour l'un des composants, une grande prudence dans l'interprétation des résultats est requise.
- En cas de discordance entre le résultat d'une biopsie et d'un Test, en discuter avec un spécialiste. Les causes peuvent être dues à un défaut du Test ou à un défaut de la biopsie: Par exemple, la biopsie du foie présente une variabilité intrinsèque d'au moins un stade de fibrose dans 33 % des cas.
- Le FibroTest et le SteatoTest sont interprétables pour les hépatites chroniques B et C, les stéatoses alcooliques et non alcooliques du foie.
- Le NashTest est interprétable pour les stéatoses non alcooliques.
- L'AshTest est interprétable pour les stéatoses alcooliques.
- L'ActiTest est interprétable pour les hépatites chroniques B et C.

Сироваткові маркери:

Fibrotest

Fibrometer

HepaScore

Спеціальна шкала для цирозу

Fibrotest

Альфа-2 Макроглобуліни, Гаптоглобін,
АполіпопротеїнА1, Білірубін, GGT, ALT

FibroMeter

A-2M, ALT, AST, GGT, **Протромбіновий індекс,**
Тромбоцити, Сечовина

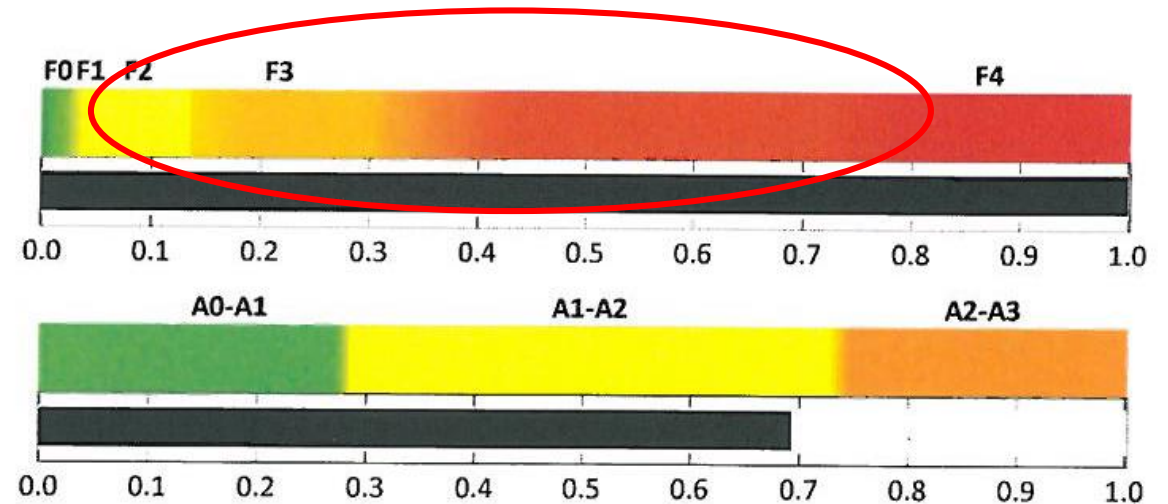
FibroMeter ^{VIRUS} TM

FibroMeter 0,96
Індекс фіброзу

CirrhoMeter 1,00 F4
Індекс цирозу

InflaMeter 0,32 A1/A2
Індекс активності

Шкала FibroMeter і класифікація не відображені, тому в даному випадку, для цього пацієнта, більш точною є шкала CirrhoMeter.

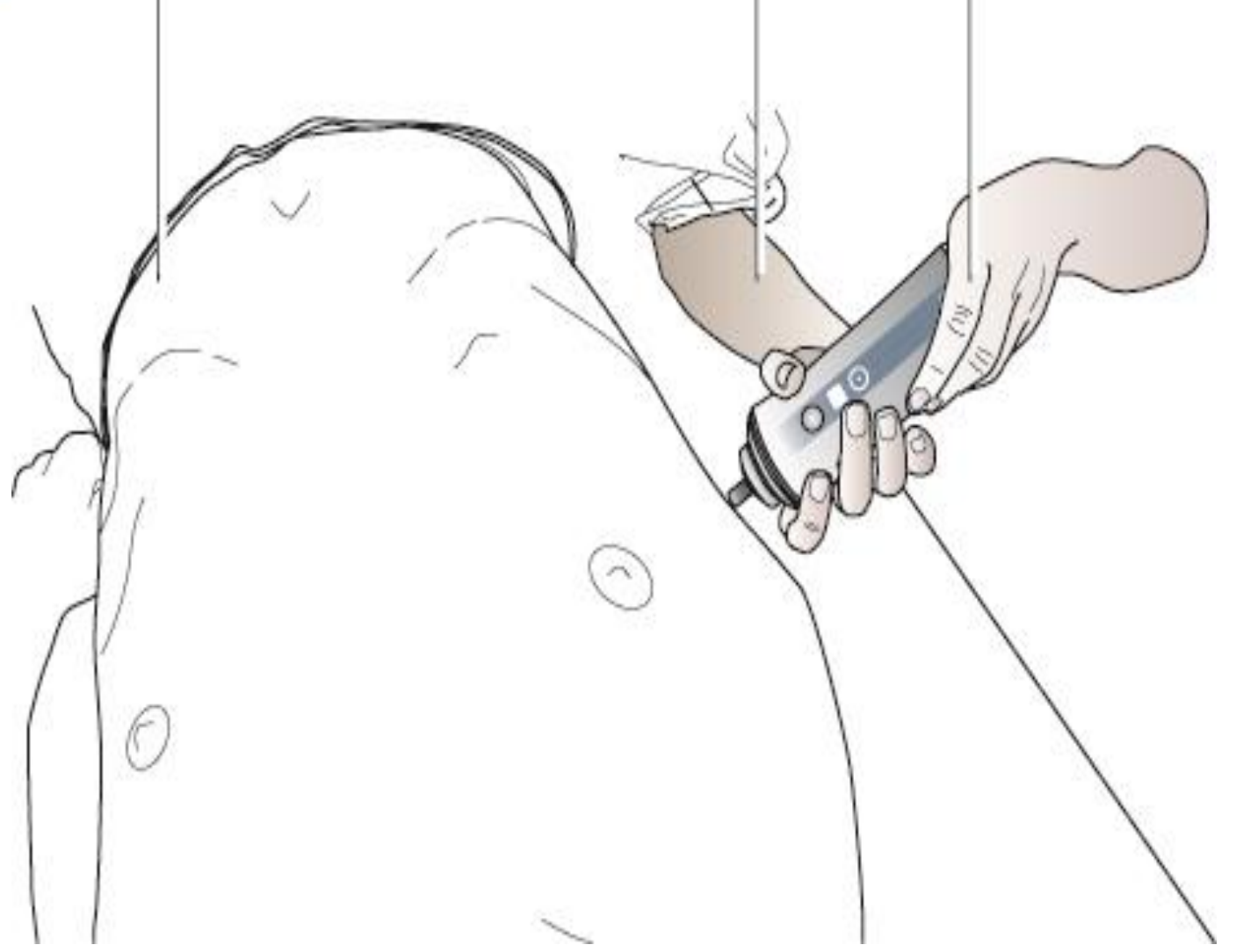
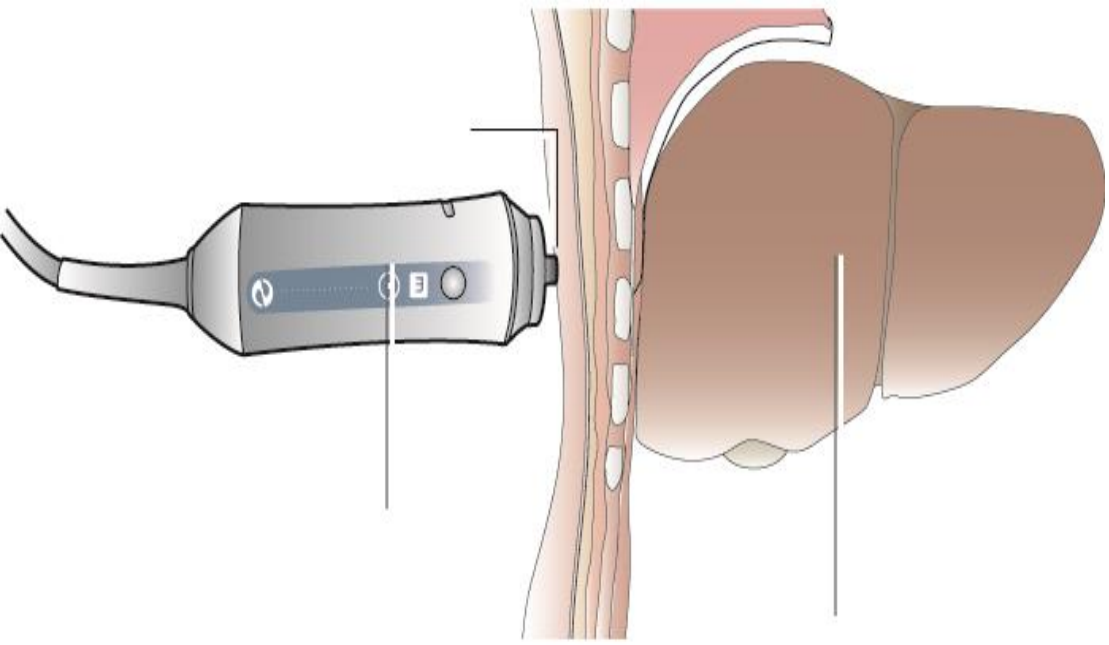


	Fibrotest А л ь ф а – 2 М а к р о г л о б у л і н и, Г а п т о г л о б і н, А п о А1, Б і л і р у б і н, Г Г Т, А Л Т	FibroMeter А2М, АЛТ, АСТ, ГГТ, Протромбіновий індекс, Тромбоцити, Сечовина
Параметри, що можуть дати хибнопозитивні результати	АЛТ (запальні хвороби, гострий гепатит) Білірубін (Синдром Жильбера, гемоліз) Гаптоглобін (гемоліз) Аполіпопротеїн А1 (голодування)	АСТ-АЛТ (запальні захворювання, гострий гепатит) Протромбіновий індекс (антикоагулянтна терапія)
Параметри, що можуть дати хибнонегативні результати	Гаптоглобін Аполіпопротеїн А1 (запальні захворювання, гострий гепатит)	-
Хвороби, що впливають на результати	Запальні хвороби, гострий гепатит, Синдром Жильбера Гемоліз (побічний ефект рибавіріну),	Запальні хвороби, гострий гепатит, ниркова недостатність

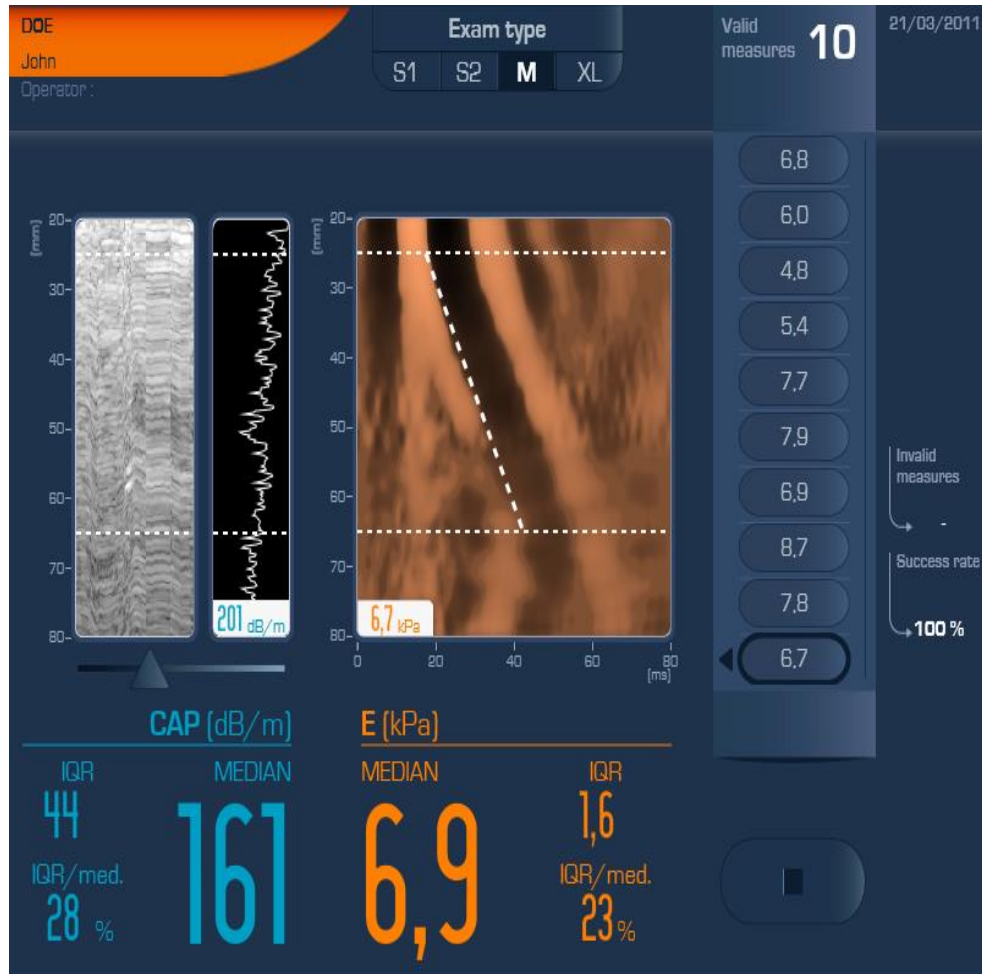
Методи візуалізації

FibroScan® дослідження

- Просте у виконанні та використанні
- Виключно для печінки
- Неінвазивне
- Швидке (~ 5 хв.)
- Вірогідне і точне
- Новий датчик XL probe на 70% підвищує якість у пацієнтів із великою масою тіла (30 – 40 кг/м²)



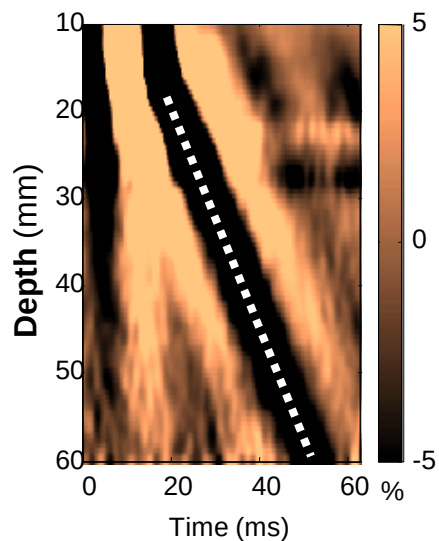
FibroScan®



Інтерпретація результатів – шкала Metavir (Фіброскан / Фіброеластометрія / Еластографія)

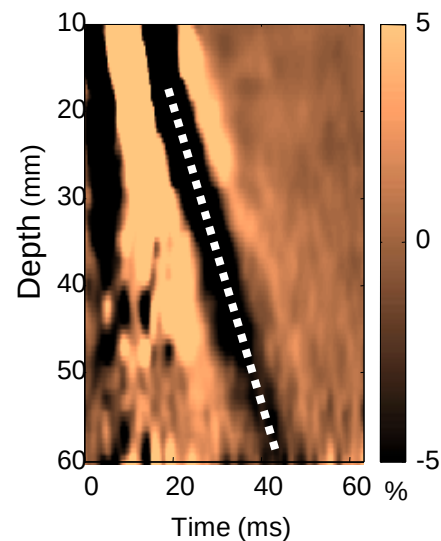
Ступені фіброзу - F	Одиниці вимірювання – кілоПаскалі (кПа)	Гістологічні зміни
F0 – фіброзу немає	≤ до 5,8 кПа	Відсутність портального фіброзу
F1 – початковий фіброз	5,9 – 7,2 кПа	Незначний портальний фіброз без септ (відсутні порушення цитоархітекτονіки печінкових часточок)
F2 – помірний фіброз	7,3 – 9,5 кПа	Помірний портальний фіброз з окремими септами (поодинокі порушення цитоархітекτονіки печінкових часточок)
F3 – виражений фіброз	9,6 – 12,5 кПа	Значний портальний фіброз, багато септ, але без ознак цирозу
F4 – цироз печінки	≥ 12,6 кПа і більше.	Цироз

Зсувно-хвильове вимірювання жорсткості печінки



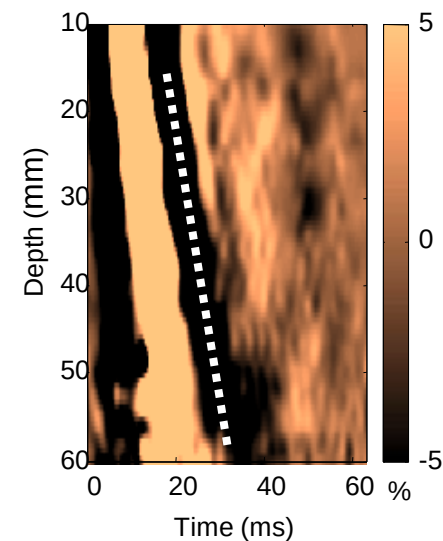
$V_s = 1.0 \text{ m/s}$

$E = 3.0$
kPa



$V_s = 1.6 \text{ m/s}$

$E = 7.7$
kPa



$V_s = 3.0 \text{ m/s}$

$E = 27.0$
kPa

УЗ-техніка з функцією еластометрії

(зсувно-хвильова еластографія)

Виробники

- **Aixplorer® (Supersonic Imaging SA, Aix-en-Provence, Франція)**
- **Acuson S3000® (Siemens, Німеччина)**
- **Epiq (Philips, Нідерланди),**
- **Ultima PA Expert® (Радмір, Україна)**
- **Soneus P7 (Ultrasonix / Ультрасайн, Україна)**

УЛЬТРАЗВУКОВА СКАНУЮЧА СИСТЕМА SONEUS P7 ФІРМИ ULTRASIGN

ЕКСПЕРТНА
НЕІНВАЗИВНА
ДІАГНОСТИКА
ДИФУЗНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ
ПЕЧІНКИ

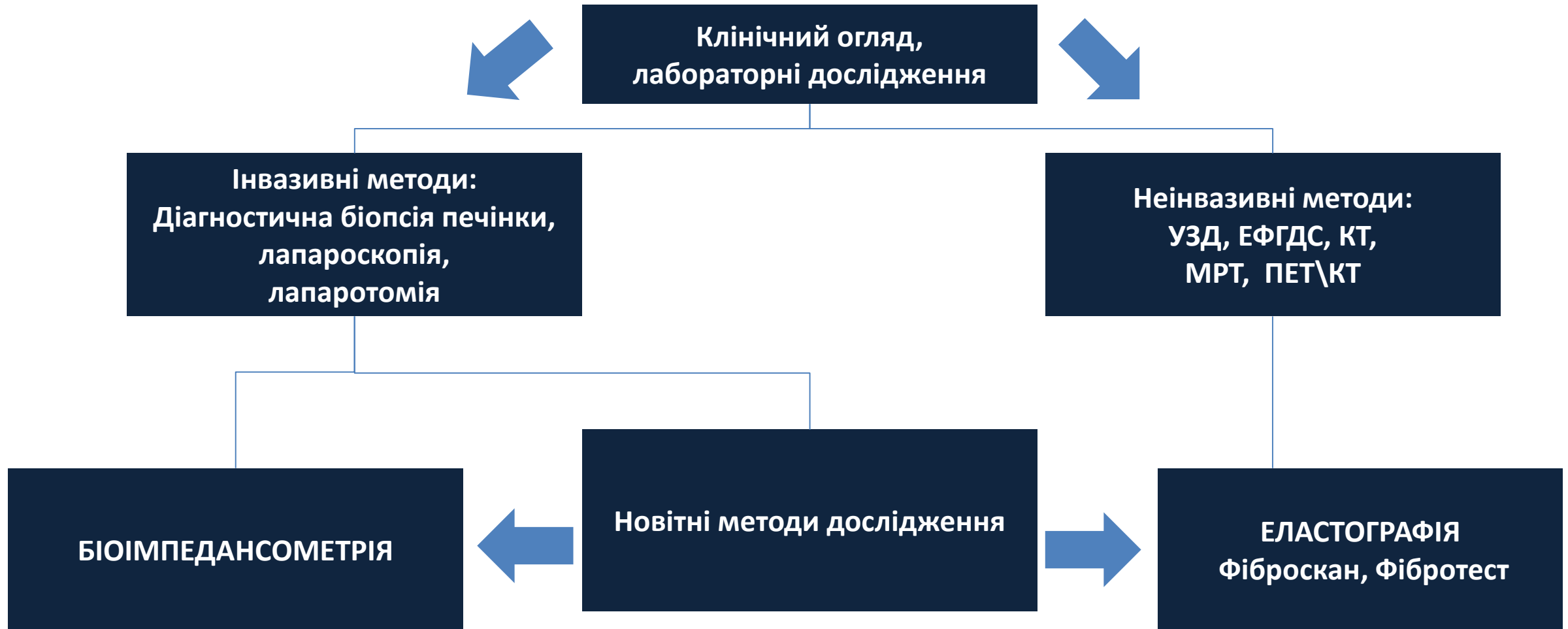


Біоімпедансометрія

**інструментальний метод діагностики, заснований на
вимірюванні електричної провідності різних тканин
людини**

Дозволяє оцінювати не тільки ступінь фіброзу печінки, але і
гістологічну активність процесу

Алгоритм обстеження при захворюваннях печінки



обстежено

2113

осіб загальної популяції з
неалкогольною жировою хворобою
печінки

267

FibroTest

733 + 192

Fibrosis score

235

FibroMeter

541

FIB-4

145

APRI

у 6-7%

**дорослої популяції діагностується фіброз
печінки, асоційований з неалкогольною
жировою хворобою печінки.**

Класифікація цирозу печінки за Чайлд-П'ю

Параметри	1 бал	2 бали	3 бали
Білірубін мкмоль/л (мг%)	< 34 (2,0)	34—51 (2,0—3,0)	> 51 (3,0)
Альбумін г/л	> 35	28-35	< 28
Протромбіновий час (сек) або Протромбіновий індекс (%)	1—4 > 60	4—6 40—60	>6 < 40
Асцит	Немає	М'який, легко піддається лікуванню	Напружений, погано піддається лікуванню
Печінкова енцефалопатія	Немає	Легка (I—II)	Тяжка (III—IV) (рефрактерна)

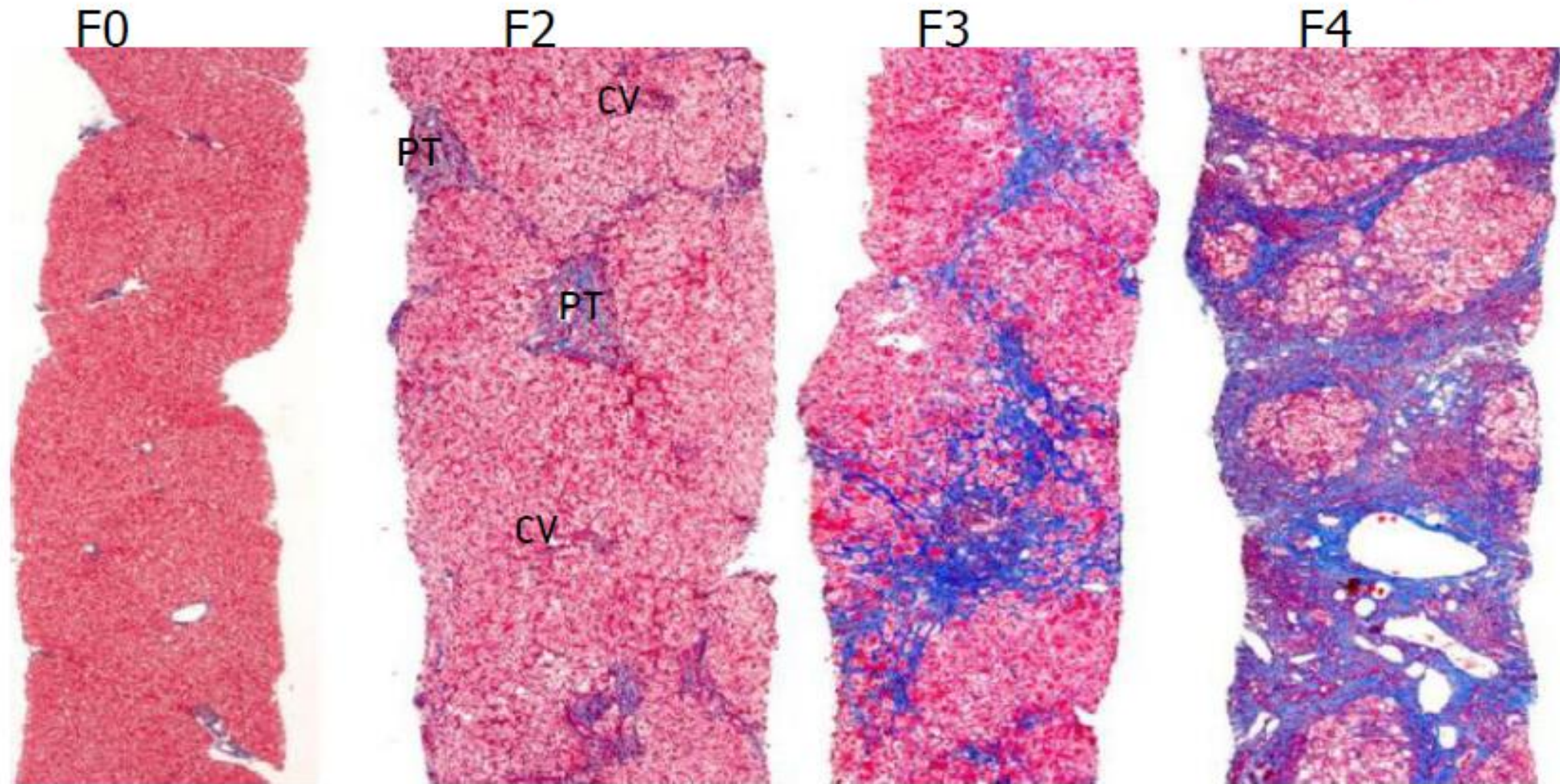
Градація цирозу печінки за системою Child-Turcott-Pugh (CTP) – остання ред. AASLD-Feb 2016

Параметри	1 бал	2 бали	3 бали	Одиниці
Загальний білірубін *	<34	34-50	>50	мкмоль/л
Альбумін	>35	28-35	<28	г/л
<u>МНВ (міжнародне нормалізоване відношення) або ПТЧ (протромбіновий час)</u>	<1,7 <4	1,71-2,30 4-6	>2,30 >6	Од / Секунди подовження
Асцит	Немає	Ненапружений / Підлягає медичній терапії	Напружений / Рефрактерний до лікування	Немає одиниць вимірювання
Печінкова енцефалопатія**	Немає або латентна	I-II ступінь (підлягає медичній терапії)	III-IV ступінь (або рефрактерна до лікування)	- « -

Оцінка виживання хворих

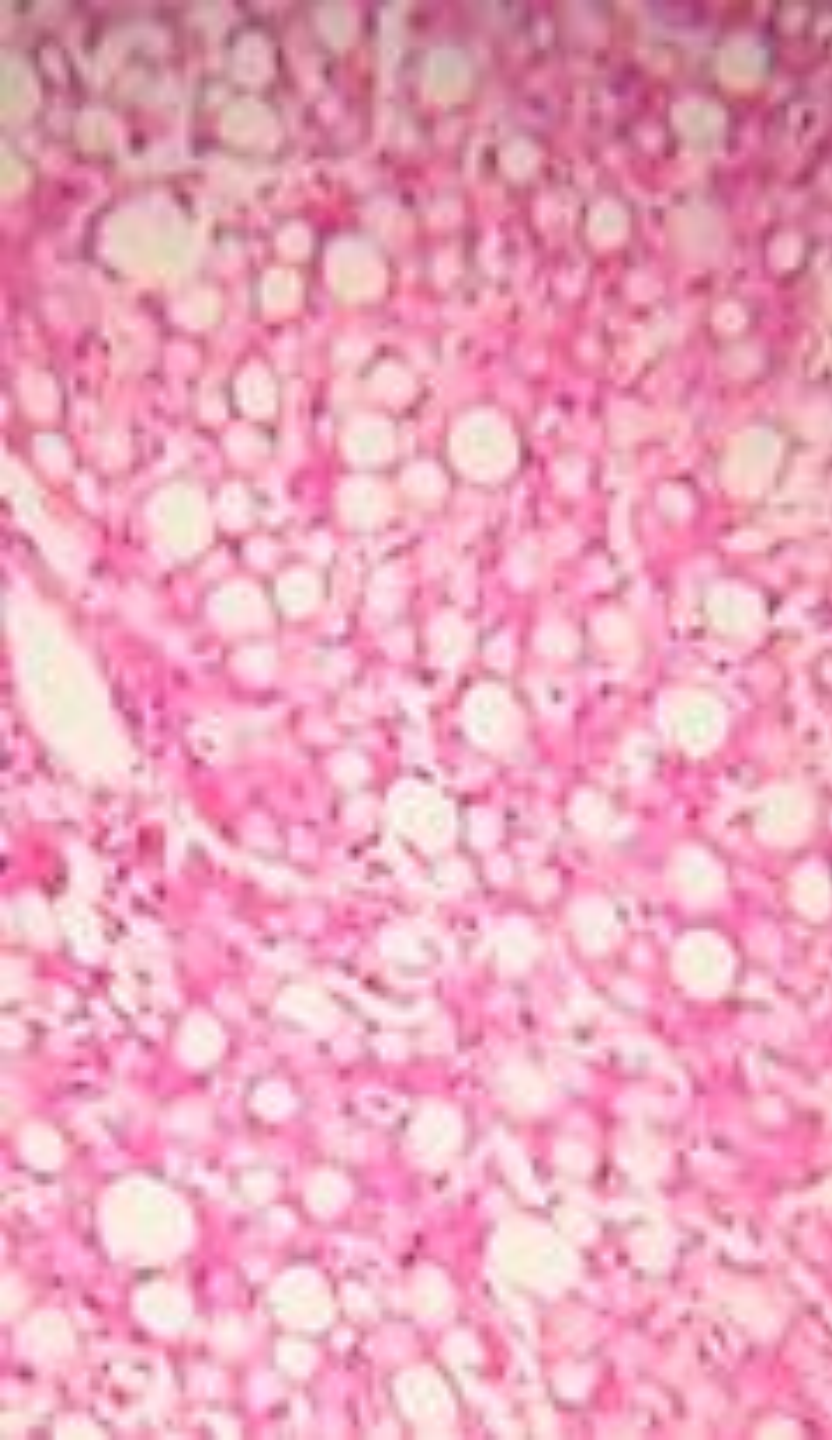
Клас по Чайлд-Пью	Бали	Дворічне виживання, %
A	5–6	85
B	7–9	57
C	10–15	35

Фіброз у випадку хронічного гепатиту



Висновки:

- Неінвазивні тести є альтернативою біопсії у пацієнтів з хворобами печінки, в тому числі з протипоказами до інвазивних методів дослідження
- Вони виключають можливість помилки при локальному дослідженні біоптату, отриманого при пункції з однієї точки печінки
- Тести допомагають виявити патологію печінки, а надалі оцінювати в динаміці ефективність терапії
- За допомогою тестів можна швидко оцінювати морфологічний стан печінки протягом доби



«Хвороба – це дія, що складається з низки актів, перший з яких розігрується у похмурій тиші тканин при вимкнених вогнях. Коли ж з`являється біль або інші відчуття – це майже завжди наступний акт»

Рене Леріш