

**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  $\delta$ -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,  $\gamma$ -глутамилтрансфераза (ГГТ), билирубин, альбумин, холестерин (ХС), аполипопротеин А1, 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.