



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

# Фиброз печени: методы диагностики и возможности оценки при сердечной недостаточности

А.А. Балашова<sup>1</sup>, О.С. Аришева<sup>1</sup>, И.В. Гармаш<sup>1</sup>, Н.Н. Теребилина<sup>2</sup>,  
В.Ю. Баронец<sup>2</sup>, Ж.Д. Кобалава<sup>1</sup>, В.С. Моисеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Медицинский институт Российского университета дружбы народов

<sup>2</sup> ФГБУ "Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского"  
Минздрава Российской Федерации, Москва

**Цель.** Оценка изменений плотности печени с помощью непрямой эластометрии и прямых маркеров фиброза у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) III-IV функционального класса (NYHA) на фоне стандартной терапии.

**Материал и методы.** В исследование было включено 35 пациентов (8 женщин) в возрасте  $66,0 \pm 11,6$  лет, госпитализированных с декомпенсацией ХСН (III-IV функционального класса по NYHA). Длительность ХСН составляла от 0,4 до 13 лет (в среднем  $6,2 \pm 2,8$  года), фракция выброса (ФВ) левого желудочка по данным эхокардиографии —  $35,8 \pm 12,9\%$ . Всем пациентам проводили непрямую эластометрию на аппарате FibroScan® для оценки плотности печени и определяли прямые маркеры фиброза (N-терминальный пропептид проколлагена III [PIIINP], матричную металлопротеиназу-9 [ММП-9] и ламинин) при поступлении и на фоне стандартной терапии по поводу ХСН.

**Результаты.** У всех пациентов на момент госпитализации медиана плотности печени составила  $26,3 [19-48]$  кПа, что соответствует 4 степени фиброза по шкале METAVIR. Плотность печени достоверно снизилась на фоне терапии до  $16,6 [11-21,8]$  кПа ( $p < 0,01$ ), но не достигла нормы. Снижение плотности печени достоверно коррелировало со снижением массы тела ( $p < 0,05$ ) и регрессом отечно-асцитического синдрома ( $p < 0,05$ ). При поступлении все лабораторные маркеры фиброза были достоверно выше нормы и не менялись при лечении ХСН.

**Заключение.** Повышение плотности печени при ХСН, вероятно, связано не только с фиброзом, но и с задержкой жидкости. В пользу этого свидетельствует отсутствие динамики лабораторных маркеров фиброза после лечения. Таким образом, применение эластометрии для оценки фиброза у пациентов с ХСН ограничено.

**Ключевые слова.** Хроническая сердечная недостаточность, эластометрия, маркеры фиброза.

**Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (3), 7-12.**

**Ф**иброз — это накопление соединительной ткани в паренхиме печени вплоть до цирроза, который, по сути, представляет собой выраженную стадию фиброза с нарушением дольковой структуры и архитектоники органа. Цирроз печени (ЦП) определяет плохой жизненный прогноз, риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и снижение выживаемости пациентов. Прогрессирование фиброза печени, как на начальных стадиях, так и на стадии выраженного фиброза, не сопровождается клиническими симптомами. Первые признаки заболевания печени могут появиться только на стадии декомпенсации цирроза печени, когда возможности лечения крайне ограничены. Раннее выявление и установление стадии фиброза позволяют своевременно начать терапию, направленную на уменьшение темпов его прогрессирования и профилактику развития ЦП и ГЦК [1,2].

В настоящее время разработаны неинвазивные методы оценки фиброза печени, в том числе лабораторные маркеры и инструментальные методы, основанные на

Адрес: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, Городская клиническая больница №64

измерении плотности печени (непрямая ультразвуковая эластометрия, измерение скорости кровотока в портальной системе, магнитно-резонансная эластография и т.д.). Наиболее широкое распространение получили непрямая ультразвуковая эластометрия печени и определение лабораторных маркеров фиброза. Основные достоинства неинвазивных методов заключаются в безопасности, быстром получении результата, возможности проследить за динамикой процесса, удобстве применения в качестве скрининга, использовании в амбулаторных условиях.

Однако кроме фиброза на эластичность печени могут оказывать влияние и другие факторы, в частности венозный застой при нарушении кровообращения. Данных о плотности печени при сердечной недостаточности в настоящее время недостаточно.

Целью работы было провести динамическую оценку плотности печени, измеренной методом неинвазивной эластометрии, и прямых маркеров фиброза у пациентов с декомпенсацией ХСН III-IV функционального класса (NYHA) на фоне стандартной терапии.

### Материал и методы

В исследование было включено 35 пациентов (8 женщин) в возрасте  $66,0 \pm 11,6$  лет, госпитализированных с декомпенсацией ХСН (III-IV функционального класса по NYHA). Длительность ХСН составляла от 0,4 до 13,0 лет (в среднем  $6,2 \pm 2,8$  года). Артериальная гипертензия в анамнезе имела у 28 (80%) пациентов, ишемическая болезнь сердца – у 26 (74%), инфаркт миокарда в анамнезе – у 20 (57%), инсульт – у 2 (5%). Фракция выброса (ФВ) левого желудочка по данным эхокардиографии составила  $35,8 \pm 12,9\%$ . До начала лечения отеки имелись у 30 (85,7%) пациентов, пастозность нижних конечностей – у 5 (14,3%), одышка – у 33 (94,3%), влажные хрипы в легких – у 31 (88,6%).

Всем пациентам проводили непрямую эластометрию на аппарате FibroScan® для оценки плотности печени и определяли прямые маркеры фиброза (N-терминальный пропептид проколлагена III [PIIINP], матричную металлопротеиназу-9 [ММП-9] и ламинин) при поступлении и на фоне стандартной терапии по поводу ХСН. Анализ проводили с использованием коммерческих ИФА наборов в лаборатории биохимии Научно-исследовательского института наркологии, филиала ФГБУ ФМИЦПН МЗ РФ им. В.П. Сербского.

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 8.0 с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Большинство параметров не имели правильного распределения, поэтому все параметры исходно считали распределенными ненормально. Для них рассчитывали медиану и определяли интерквартильный размах (Ме [25%-75%]). Для оценки статистической достоверности различий между группами применяли непараметрические критерии Манна-Уитни (для несвязанных групп) и Вилкоксона (для связанных групп). Статистически значимыми считали результаты при значениях  $p < 0,05$ .

### Результаты

У всех пациентов отмечались высокие показатели плотности печени по данным эластометрии. При поступлении медиана плотности печени составила 26,3 [19-48] кПа, что соответствует 4 степени фиброза по шкале

METAVIR. Плотность печени достоверно снизилась на фоне терапии до 16,6 [11-21,8] кПа ( $p < 0,01$ ), но не достигла нормы. Снижение плотности печени достоверно коррелировало со снижением массы тела ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,05$ ) и регрессом отечно-асцитического синдрома (уменьшение объема голеней,  $r = 0,3$ ,  $p < 0,05$ ).

При поступлении прямые маркеры фиброза были достоверно выше нормы: медиана PIIINP составила 33,4 [24,4-55,2] нг/мл, ММП-9 – 850,0 [525,0-1390,0] нг/мл, ламинина – 218,0 [167,0-248,5] нг/мл. В динамике достоверных изменений прямых маркеров фиброза выявлено не было: медиана уровня PIIINP составила 36,1 [26,3-55,4] нг/мл, ММП-9 – 760 [645-1220] нг/мл, ламинина – 229,0 [212,5-253,5] нг/мл.

### Обсуждение

Длительное время информацию о тяжести фиброза получали только путем изучения морфологических изменений ткани печени при биопсии, которая и в настоящее время остается “золотым стандартом” в диагностике хронических заболеваний печени. Биопсия позволяет уточнить природу заболевания и активность печеночного процесса, судить об эффективности лечения, подтвердить объемные образования, получить данные о состоянии трансплантата печени и т.д. Характер поражения печени оценивают с использованием количественных методов (табл. 1). В настоящее время преимущественно используются модификации схемы Knodell. Наиболее широкое распространение получила шкала, предложенная французской группой METAVIR, разграничивающая стадии фиброза независимо от некротических и воспалительных изменений [3]. Большинство этих систем разработано для вирусных гепатитов В и С, и по мнению отдельных авторов они не вполне подходят для гистологической оценки заболеваний печени другой этиологии [4].

Недостатком биопсии печени являются инвазивность процедуры и риск осложнений, развитие которых зависит от опыта врача, вида и количества одномоментных биопсий, объема полученного образца и т.д. [10]. Однако серьезные осложнения, требующие оперативного вмешательства, встречаются редко (0,06-0,32%) [11], а летальность варьируется от 0,01 до 0,1% [12,13]. Именно инвазивность биопсии определяет нежелание пациентов подвергаться этой процедуре.

В основе лабораторных методов оценки фиброза лежит выявление соединений, концентрация которых позволяет косвенно судить о процессах фиброгенеза и фибринолиза. К истинным, или прямым маркерам фиброза относятся трансформирующий фактор роста, коллаген IV типа, N-терминальный пропептид проколлагена III (PIIINP), гиалуроновая кислота (ГК), матричные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ. Применение истинных маркеров ограничено, поскольку они неспецифичны для печеночной ткани и меняются при заболеваниях других органов и тканей. При наличии активного воспалительного процесса в печени результаты опреде-

ТАБЛИЦА 1. Шкалы полуколичественной оценки фиброза печени

Баллы	Knodell R.G., 1981 [5]	Scheuer P.J., 1991 [6]	Batts K.P., 1995 [7]	Ishak K.G., 1995 [8]	Bedossa P., Poynard T., 1996 [9]
0	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
1	Расширение портальных трактов	Удлиненные склерозированные портальные тракты	Портальный фиброз	Фиброзное расширение части трактов ± фиброзные септы	Расширение портальных трактов без образования септ
2	-	Перипортальные или порто-портальные септы без нарушения строения органа	Фиброз с единичными мостовидными септами	Фиброзное расширение большинства трактов ± фиброзные септы	Расширение портальных трактов с единичными порто-портальными септами
3	Мостовидный фиброз (порто-портальный или порто-центральный)	Фиброз с нарушением строения органа, но без явного цирроза	Фиброз с множеством мостовидных септ	Фиброзное расширение большинства трактов с единичными порто-портальными септами	Многочисленные порто-портальные септы без цирроза
4	Цирроз	Вероятный или определенный цирроз	Цирроз	Фиброзное расширение большинства трактов с порто-портальными и порто-центральными септами	Цирроз
5	-	-	-	Многочисленные септы с единичными узлами (неполный цирроз)	-
6	-	-	-	Цирроз (вероятный или определенный)	-

ления лабораторных маркеров могут быть ложноположительными. Суррогатные маркеры фиброза, которые широко используются в клинической практике, включают в себя количество тромбоцитов, протромбиновое время, соотношение АСТ/АЛТ и др. В качестве одиночных тестов для диагностики или исключения цирроза печени пригодны как истинные, так и суррогатные маркеры, однако их точность и специфичность различные [14]. Сочетание прямых и непрямых показателей привело к повышению информативности и специфичности. Панели сывороточных маркеров фиброза представлены в табл. 2. В настоящее время применяются запатентованные FibroTest® (BioPredictive, Франция), Fibrometers® (BioLiveScale, Франция), FibroSpect® (Prometheus Laboratory Inc., США), ELF® (iQor Ltd, Великобритания) и Hepascore® (PathWest, Австралия).

Наиболее изученным и широко используемым при

большинстве хронических заболеваний печени (HCV- и HBV-инфекции, алкогольном и неалкогольном стеатогепатите) является FibroTest®. Информативность метода оценивали при мета-анализе у 6378 пациентов, у 3501 из которых имелась хроническая HCV-инфекция. Примерно у половины из них полученные данные сравнивали с результатами биопсии печени. FibroTest® обладал достаточно высокой точностью в диагностике всех стадий фиброза. Точность была максимальной на стадии выраженного фиброза [15]. Аналогичные результаты получены при использовании таких запатентованных сывороточных панелей, как Fibrometre® и Hepascore® [16].

По данным мета-анализа, показатель APRI (отношение активности АСТ к количеству тромбоцитов) оказался наиболее информативным для выявления цирротической трансформации [17]. Хотя показатель не

ТАБЛИЦА 2. Панели сывороточных маркеров фиброза

Панели	Показатели
Fibrotest®	$\alpha_2$ -Глобулин, $\gamma$ -ГТТ, аполипопротеин А1, гаптоглобин, общий билирубин, возраст, пол.
Forns Index	Возраст, тромбоциты, холестерин, $\gamma$ -ГТТ
АСТ/тромбоциты (APRI)	АСТ, количество тромбоцитов
FibroSpect®	$\alpha_2$ -Глобулин, гиалуриновая кислота, тканевой ингибитор матричных протеиназ-1
MP3	Матричные протеиназы-3, тканевой ингибитор матричных протеиназ-1
Enhanced Liver Fibrosis score® (ELF)	Возраст, гиалуриновая кислота, матричная протеиназа-3, тканевой ингибитор матричных протеиназ-1
Fibrosis Probability Index (FPI)	Возраст, употребление алкоголя в прошлом, АСТ, холестерин, НОМА-индекс
Lok Index	Количество тромбоцитов, АСТ/АЛТ, МНО
Goteborg University Cirrhosis Index (GUCI)	АСТ, МНО, количество тромбоцитов
Hepascore®	Билирубин, $\gamma$ -ГТТ, $\alpha_2$ -глобулин, гиалуриновая кислота, возраст, пол
Fibrometers®	Тромбоциты, протромбиновый индекс, АСТ, $\alpha_2$ -глобулин, гиалуриновая кислота, мочевины, возраст.
Virahep-C model	АСТ, количество тромбоцитов, щелочная фосфатаза, возраст
Fibroindex	Количество тромбоцитов, АСТ, гамма-глобулин
FIB-4	Количество тромбоцитов, АСТ, АЛТ
HALT-C model	Гиалуриновая кислота, количество тромбоцитов, тканевый ингибитор матричных протеиназ-1

**ТАБЛИЦА 3. Пороговые значения упругости печени (кПа) при хронической HCV-инфекции (контроль - биопсия, шкала METAVIR)**

Стадия фиброза	Foucher et al. (n=711) [34]	Zioli et al. (n=251) [29]	Castera et al. (n=183) [28]
F $\geq$ 2	7,2	8,8	7,1
F $\geq$ 3	12,5	9,6	9,5
F $\geq$ 4	17,6	14,6	12,5

**ТАБЛИЦА 4. Плотность печени (кПа) при хронических заболеваниях печени**

Степень фиброза (METAVIR)	Хроническая HCV-инфекция			Холестатические заболевания печени
	HCV	Ко-инфекция с ВИЧ	Рецидив после трансплантации печени	
F2	8,7	-	7,9	7,1
F2-3	-	7,2	-	11,1
F3	9,5	-	8,5	14,7
F3-4	12,5	11,9	11,9	15,6
F4	14,5	14,6	14,5	17,3

обладает высокой чувствительностью и специфичностью, он достаточно активно применяется в связи с экономичностью и доступностью определяемых параметров. К этой же категории незапатентованных сывороточных панелей можно отнести FIB-4 и Forns Index [18]. К особенностям панели FibroTest относится возможность прогнозирования осложнений и смертельных исходов у пациентов с хроническим вирусным гепатитом [19,20].

Эффективное использование сывороточных маркеров фиброза в клинической практике несколько ограничено, поскольку результаты могут меняться при заболеваниях других органов и тканей, а также под влиянием ряда лекарственных средств [21,22]. Результаты лабораторных тестов могут быть искаженными при гемолизе (протез сердечного клапана, лечение рибавирином) как вследствие снижения концентрации гаптоглобина, так и повышения уровня билирубина [23], а также у пациентов на гемодиализе в связи с низкой активностью аминотрансфераз [24]. К ложноположительным результатам может приводить гипербилирубинемия при синдроме Жильбера и внепеченочном холестазах. При внепеченочном холестазах может наблюдаться изолированное увеличение активности  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы при нормальном уровне билирубина, что также может искажать результаты лабораторных тестов. Необходимо учитывать возможность приема препаратов, вызывающих холестаз или увеличение активности аминотрансфераз. Повышение уровня гиалуроновой кислоты происходит в посттрандиальном состоянии, у пожилых людей, после тяжелой физической нагрузки, у больных с хроническими воспалительными процессами, такими как ревматоидный артрит [25]. При наличии острого воспаления от использования лабораторных маркеров фиброза следует воздержаться. Индексы фиброза сложно использовать

для динамической оценки, поскольку определяемые параметры связаны не только с процессами фиброгенеза или фибролиза, но и с цитолизом, холестазом или последствиями цирроза (снижение протромбинового индекса).

Непрямая ультразвуковая эластометрия (аппарат FibroScan, Echosens, Франция) основана на законе Гука, определяющем реакцию материала на сжатие. Датчик с чувствительным элементом генерирует ультразвуковые волны низкой частоты, отслеживает распространение механических волн на подлежащую ткань органа и оценивает их скорость [26,27], которая прямо зависит от плотности ткани: чем больше плотность, тем быстрее распространяется волна. Плотность (эластичность) ткани выражается в килопаскалях (кПа). Суммарный объем исследуемой печеночной ткани составляет в среднем 6 см<sup>3</sup> и многократно превышает таковой при пункционной биопсии. Степень эластичности определяется математически без участия исследователя, что исключает субъективизм в оценке результата.

Возможности непрямой ультразвуковой эластометрии впервые изучали у пациентов с хронической HCV-инфекцией [28,29]. На сегодняшний день данный метод апробирован и при других диффузных заболеваниях печени: хронической HBV-инфекции, жировой и алкогольной болезни, холестатических заболеваниях [30-32]. Измерение плотности печени с помощью этого метода информативно на всех стадиях фиброза. Однако наиболее точно ультразвуковая непрямая эластометрия позволяет диагностировать выраженный фиброз и цирроз печени (чувствительность и специфичность достигает 90%) [33]. Кроме того, у больных с циррозом печени установлена связь между значениями эластичности и клинически важными параметрами, такими как наличие варикозных вен пищевода II-III степени (более 27,5 кПа), кровотечений в анамнезе (более 63 кПа) и асцита (более 49 кПа). Плотность печени коррелирует также с количеством тромбоцитов, протромбиновым временем, уровнями альбуминов и билирубина [34]. В проспективном исследовании у большого числа пациентов с хронической HCV-инфекцией значения плотности печени коррелировали с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы [35]. Такие результаты могут иметь большое значение при наблюдении за пациентами с тяжелым фиброзом печени и позволяют выявить группы риска.

В отношении разграничения минимального фиброза (F-0) и отдельных его стадий этот метод обладает меньшей чувствительностью [36-38]. Вероятно, это связано с отсутствием общепринятых пороговых значений (табл. 3). Плотность печени зависит от этиологии заболеваний, в частности при хронических холестатических заболеваниях печени для каждой стадии фиброза пороговые значения выше, чем, например, при хроническом гепатите С (табл. 4) [39].

Кроме фиброза на эластичность печени могут оказывать влияние и другие факторы. При острых вирусных гепатитах с обширными некро-воспалительными изме-

нениями отмечается повышение плотности печени, а при хроническом вирусном гепатите она увеличивается параллельно с гистологической активностью печеночного процесса [40,41]. Имеет значение и активность аминотрансфераз. При увеличении активности АЛТ на каждые 100 единиц эластичность печени снижается на 1,1 кПа [42]. Внепеченочный холестаз приводит к значительно уменьшению эластичности, что может интерпретироваться как цирроз печени, однако после восстановления пассажа желчи наблюдается восстановление эластичности вплоть до нормальных значений [43]. К переоценке плотности печени может привести венозный застой, развивающийся при декомпенсации сердечной недостаточности [44]. Более чем у половины пациентов с острой сердечной недостаточностью среднее минимальное значение плотности печени составляло 8,8 кПа, а у каждого пятого больного соответствовало циррозу [45].

В нашем исследовании плотность печени была увеличена у всех больных с декомпенсацией ХСН, а медиана ее соответствовала 4 степени фиброза по шкале METAVIR. Уменьшение венозного застоя крови на фоне стандартной терапии сопровождалось достоверным снижением плотности печени, хотя она и не достигла нормы. Эти изменения достоверно коррелировали со снижением массы тела ( $p < 0,05$ ) и регрессом отечно-асцитического синдрома ( $p < 0,05$ ). При поступлении все лабораторные маркеры фиброза были достоверно выше нормы и не менялись при лечении ХСН.

## Заключение

Повышение плотности печени при ХСН, вероятно, связано не только с фиброзом, но и с задержкой жидкости. В пользу этого свидетельствуют быстрое снижение плотности печени на фоне уменьшения отечно-асцитического синдрома и отсутствие динамики лабораторных маркеров фиброза (PAINP, MMP-9 и ламинина) после лечения. Таким образом, применение эластометрии для оценки фиброза у пациентов с ХСН ограничено.

- Higuchi H, Gores GJ. Mechanisms of liver injury: an overview. *Curr Mol Med* 2003;3:483–90.
- Shaheen AA, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. *Hepatology* 2007;46:912–21.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC group. *Lancet* 1997;349:825–32.
- Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467–74.
- Knodell RG, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1(5):431–5.
- Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* 1991;13:372–4.
- Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis: an update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1409–17.
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696–9.
- Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24(2):289–93.
- Практическая гепатология. Под ред. Н.А. Мухина. Москва, 2004, 294 с.
- Tobkes AI, Nord HJ. Liver biopsy: review of methodology and complication. *Digestion* 1995;13:267.
- Cadranel JF, Rufat P. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective

- nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology* 2000;32:477–81
- Poynard T, Ratziu V, Bedossa P. Appropriateness of liver biopsy. *Can J Gastroenterol* 2000;14(6):543–8.
- Lackner C, Struber G, Liegl B, et al. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:1376–82.
- Poynard T, Morra R, Halfon P, et al. Meta-analyses of Fibrotest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007;7:40.
- Degos F, Perez P, Roche B, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* 2010;53:1013–21.
- Yip WW. Alcoholic liver disease. *Semin Diagn Pathol* 2007;23:149–60.
- Castera L. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology Int* 2011;5:625–34.
- Ngo Y, Munteanu M, Messous D, et al. A prospective analysis of the prognostic value of biomarkers (FibroTest) in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2006;52:1887–96.
- Ngo Y, Benhamou Y, Munteanu M, et al. FibroTest and ActiTest accurately predict risk of liver decompensation and death in patients with chronic hepatitis B (CHB). *Hepatology* 2007;46:637A.
- Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004;99(6):1160–74.
- Pinzani M. Non-invasive evaluation of hepatic fibrosis: don't count your chickens before they're hatched. *Gut* 2006;55:310–2.
- Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2004;10:10.
- Milotic I, Pavic I, Maleta I, et al. Modified range of alanine aminotransferase is insufficient for screening of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36:447–9.
- Fraser JR, Gibson PR. Mechanisms by which food intake elevates circulating levels of hyaluronan in humans. *J Intern Med* 2005;258:460–6.
- Sandrin L, Tanter M, Gennisson JL, et al. Shear elasticity probe for soft tissues with 1D transient elastography. *Ultrasound Ferroelect Freq Control* 2002;49:436–46.
- Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705–13.
- Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343–50.
- Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48–54.
- Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006;43:1118–24.
- Wong GL, Wong VW, Choi PC, et al. Clinical factors associated with liver stiffness in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:227–33.
- Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;51:454–62.
- Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006;44:1511–17.
- Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;55:403–8.
- Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009;49:1954–61.
- Морозов С.В., Труфанова Ю.М., Павлова Т.В. и др. Применение эластографии для определения выраженности фиброза печени: результаты регистрационного исследования в России. *Экспер клин гастроэнтерол* 2008;2:40–9.
- Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластоэтрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени. *Рос журнал гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2008;18(4):43–52.
- Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960–74.
- Жданов К.В. Новые и старые критерии прогноза эффективности комбинаций противовирусных препаратов прямого действия, Белые ночи гепатологии, г. Санкт-Петербург, 6–7-июня 2013.
- Arena U, Vizzutti F, Corti G, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;47:380–4.
- Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007;56:968–73.
- Myers RP, Elkashab M, Ma M. Transient elastography for the noninvasive assessment of liver fibrosis: A multicentre Canadian study. *Can J Gastroenterol* 2010;24(11):661–670.
- Павлов Ч.С., Золоторевский В.Б., Ивашкин В.Т. и др. Современные методы ранней диагностики фиброза печени. *Клин медицина* 2005;83(12):58–60.
- Ивашкин В.Т. Оценка функционального состояния печени. В кн.: *Болезни печени и желчевыводящих путей*. Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: М-Вести, 2005, 66–84.
- Zhou W-C, Zhang Q-B, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20:7312–24.

**Diagnosis of liver fibrosis in patients with heart failure****A.A. Balashova, O.S. Arisheva, I.V. Garmash, N.N. Terebilina, V.Yu. Baronetz, Zh.D. Kobalava, V.S. Moiseev**

**Aim.** To assess the dynamic changes in liver stiffness measurements and direct fibrosis markers in patients hospitalized with acute decompensated heart failure (ADHF) receiving standard heart failure therapy according to the international guidelines.

**Material and methods.** We recruited 35 patients (8 female, age  $66.0 \pm 11.6$  years) with ADHF (NYHA III-IV class). The duration of chronic heart failure ranged from 0.4 to 13.0 ( $6.2 \pm 2.8$ ) years, the average ejection fraction (EF) of left ventricle was  $35.8 \pm 12.9\%$ . Transient elastometry measurements (FibroScan®) and direct markers of fibrosis were ana-

lyzed at baseline and at discharge from the hospital.

**Results.** Liver stiffness decreased significantly after treatment for heart failure (from 26,3 [19-48] to 16.6 [11-21.8] kPa;  $p < 0.01$ ). However, it remained elevated (grade 4 METAVIR score). A decline in liver stiffness significantly correlated with weight loss ( $p < 0.05$ ) and reduction of edema ( $p < 0.05$ ). Direct markers of fibrosis were elevated at admission to the hospital and did not change significantly during hospitalization.

**Conclusion.** Increased liver stiffness in patients with ADHF cannot be explained only by fibrosis, and tends to be overestimated due to the presence of congestion. Therefore, transient elastometry has limited utility for assessment of fibrosis in patients with ADHF.

**Keywords.** *Heart failure, elastometry, fibrosis markers.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (3), 7-12.**