



МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Аришева О. С., Гармаш И. В., Кобалава Ж. Д., Мусеев В. С.

Фиброз, накопление соединительной ткани в паренхиме печени в результате дисбаланса между процессами фиброгенеза и фибринолиза — это прогрессирующее движение в сторону цирроза, который, по сути, представляет собой выраженную стадию фиброза с нарушением дольковой структуры и архитектоники органа. Именно цирроз определяет плохой жизненный прогноз и короткие сроки выживаемости пациентов. Многие десятилетия фиброз считался необратимым процессом, что снижало интерес к ранней диагностике, динамическому контролю и поиску способов его лечения. В то же время замечено, что при устранении этиологического фактора (воздержание от приема алкоголя, успешная противовирусная терапия хронической HCV- или HBV- инфекций, иммуносупрессивная терапия аутоиммунного гепатита, кровопускания при гемохроматозе, применение урсодезоксихолиевой кислоты в лечении первичного билиарного цирроза и т. д.) удается добиться обратного развития фиброза или уменьшить выраженность клинических проявлений цирроза печени. Однако чем выраженнее фиброз или дольше он существует, тем меньше возможностей его коррекции. Таким образом, раннее выявление и уточнение стадии фиброза позволяет своевременно начать терапию, направленную на уменьшение темпов его прогрессирования, т. е. провести своевременную профилактику цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Длительное время информацию о тяжести фиброза получали только посредством изучения морфологических изменений ткани печени, 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, верифицировать объемные образования, получить данные о состоянии трансплантата печени и т. д. Следует подчеркнуть, что процессы фиброгенеза и фибринолиза в печени протекают крайне медленно. Биопсия, являясь «статичным», «застывшим» исследованием не позволяет в полной мере оценить динамику событий [4]. Судят о характере поражения печени с использованием полуколичественных методов оценки изменений печени (табл. 1). Существующие в настоящее время системы оценки стадий фиброза являются модификациями схемы Knodell. Наиболее широкое распространение получила шкала, предложенная французской группой METAVIR, разграничивающая стадии фиброза вне зависимости от некротическо-воспалительных изменений [10]. Большинство этих систем разработано для вирусных гепатитов В и С и по мнению отдельных авторов не вполне подходит для гистологической оценки заболеваний печени другой этиологии [13]. В связи с субъективностью интерпретации морфологических результатов большое значение имеет квалификация морфологов. Часто наблюдается различия в гистологических заключениях одного материала двумя разными патологами и даже при повторном осмотре одним и тем же специалистом [33].

Расхождение в интерпретации материала полученного при пункционной биопсии сохраняется и при применении компьютеризированных систем для оценки выраженности фиброза по анализу электронного изображения гистологического препарата.

Таблица 1.

ШКАЛЫ ПОЛУКОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ					
Баллы	Knodell R.G. 1981 [29]	Scheuer P. J. 1991 [52]	Batts, K. P. 1995 [9]	Ishak K.G. 1995 [28]	Bedossa P., Poynard T. METAVIR 1996 [10]
0	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
1	Расширение портальных трактов	Удлиненные склерозированные портальные тракты	Портальный фиброз	Фиброзное расширение части трактов с или без фиброзных септ	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 с или без фиброзных септ	Расширение портальных трактов с единичными порто-портальными септами септ
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 поро-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)	–

Точная оценка фиброза с использованием таких систем была достигнута только у 65% образцов [11].

Биоптат составляет 1/50000 объема органа и это считается достаточным, чтобы в полной мере оценить картину заболевания [12]. Однако известно, что некротическо-воспалительные процессы и формирование фиброзной ткани в печени протекают не однородно. При исследовании пациентов с хронической HCV-инфекцией у 25 % наблюдались отличия индекса гистологической активности в один балл при биопсиях, взятых лапароскопически из разных долей печени. У 14,5 % имела место гипердиагностика цирроза, т. е. в одной доли была выявлена цирротическая трансформация, в то время как в другой выраженный фиброз [45]. Точность биопсии в оценке стадии фиброза может существенно снижаться из-за не адекватного объема исследуемого препарата [16]. При изучении парных биопсий у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом расхождение в интерпретации портального фиброза наблюдалось практически в каждом четвертом образце меньшего объема [7].

Как любая инвазивная процедура, биопсия печени сопровождается рядом осложнений (табл. 2), развитие которых зависит от опыта врача, выполняющего

процедуру, вида и количества одномоментных биопсий, объема, полученного образца и т. д. [2]. Однако серьезные осложнения, требующие определенных оперативных вмешательств, наблюдаются редко (0,06–0,32 %) [53]. Летальность варьирует от 0,01 до 0,1 % [17, 41]. Именно инвазивность биопсии, риск осложнений определяет нежелание пациентов подвергаться этой процедуре.

Тем не менее, биопсия остается эталонным методом в диагностике заболеваний печени. В частности, с помощью молекулярно-биологических тестов (ПЦР) полученный материал можно исследовать на предмет наличия РНК или ДНК вирусов гепатита С и В, что особенно важно при отсутствии генома вирусов в крови на фоне измененных биохимических показателей. Не стоит забывать, что именно биопсия является ориентиром в валидации неинвазивных методов определения степени фиброза и стадии заболевания печени.

Существующие в настоящее время неинвазивные методы основаны на двух разных, но дополняющих друг друга подходах: «биологическое» – определение в сыворотке маркеров фиброза и «физический» – измерении жесткости печени (непрямая ультразвуковая эластометрия, измерение скорости

Таблица 2

ОСЛОЖНЕНИЯ ЧРЕСКОЖНОЙ (6149 БОЛЬНЫХ) И ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ (902 БОЛЬНЫХ) БИОПСИЙ ПЕЧЕНИ, ВЫПОЛНЕННЫХ В КЛИНИКЕ ИМ. Е. М. ТАРЕЕВА ЗА 40 ЛЕТ [2, стр. 38, с изменениями]	
Характер осложнений	Количество больных
Боли в зоне биопсии и правом плече	У многих больных в течение первых часов
Плевро-диафрагмальный синдром	28
Кровотечение	3
Биопсия соседнего органа	2
Перфорация желчного пузыря	1
Гемобилия	1
Подкапсулярный абсцесс печени	1
Гемоторакс	1

кровотока в портальной системе, магнито-резонансная эластография и т. д.). Однако наиболее широкое распространение получили непрямая ультразвуковая эластометрия печени (УЭП) и определение сывороточных маркеров фиброза. Их основные достоинства заключаются в простоте воспроизведения, быстром получении результата, возможности проследить за динамикой процесса, удобстве применения в качестве скрининга, использование в амбулаторных условиях.

В основе «биологического» подхода определения степени фиброза лежат методы выявления соединений, изменения содержания которых позволяет косвенно судить о процессах фиброгенеза и фибринолиза. Трансформирующий фактор роста, коллаген IV типа, аминотерминальный пропептид III проколлаген (P III P), гиалуриновая кислота (ГК), матричные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ относятся к истинным или «прямым» маркерам фиброза. Применение истинных маркеров ограничено, поскольку они неспецифичны для печеночной ткани, отражают процессы в других органах и системах. При наличии активного воспалительного процесса в печени могут давать ложноположительный результат. Суррогатные маркеры фиброза достаточно просто определить в рутинной клинической практике. К ним относятся 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 [30]. Их сочетание привело к повышению информативности в определении отдельных стадий фиброза за счет увеличения специфичности. Панели сывороточных маркеров фиброза представлены в таблице 3.

В настоящее время защищены патентами и коммерчески доступны FibroTest® (BioPredictive, Париж, Франция), Fibrometers® (BioLiveScale, Анже, Франция), FibroSpect® (Prometheus Laboratory

Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), ELF® (iQur Ltd, Southampton, UK), и Hepascore® (PathWest, Университет Западной Австралии, Австралия).

Наиболее изученным и широко используемым при большинстве хронических заболеваний печени (HCV-, HBV-инфекции, алкогольном и неалкогольном стеатогепатите) является FibroTest®. По данным мета-анализа, который включал более 6378 человек, из них 3501 с хронической HCV-инфекцией, FibroTest® продемонстрировал отличные результаты в диагностике всех стадий фиброза. У более 3-х тысяч результаты сравнивали с биопсией (METAVIR). Максимальная диагностическая точность была выявлена на стадии выраженного фиброза [43]. Получены аналогичные результаты при использовании таких запатентованных сывороточных панелей как Fibrometre® и Hepascore® [20].

Из не запатентованных тестов мета-анализ был проведен только для теста APRI. Отношение АСТ к количеству тромбоцитов наиболее информативно для выявления цирротической трансформации [50]. Однако, имея не столь высокую чувствительность и специфичность, 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 [15].

К особенностям FibroTest относится возможность прогнозирования осложнений и смертельных исходов у пациентов с хроническими вирусными гепатитами [39, 40].

Следует отметить, что эффективное использование сывороточных маркеров фиброза в клинической практике несколько ограничено, поскольку результаты могут меняться при заболеваниях других органов и систем, а так же под влиянием ряда лекарственных средств [8, 44]. Гипербилирубинемия при синдроме Жильбера и внепеченочном холестазах

Таблица 3

ПАНЕЛИ СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ ФИБРОЗА	
Fibrotest [®]	Альфа 2-акроглобулин, гамма-глутаинтранспептидаза, аполипротеин А1, гаптоглобин, общий билирубин, возраст, пол.
Forns Index	Возраст, тромбоциты, холестерин, гамма-глутаинтранспептидаза
Отношение АСТ к тромбоцитам (APRI)	АСТ, количество тромбоцитов
FibroSpect [®]	Альфа 2-акроглобулин, гиалуриновая кислота, тканевой ингибитор матричных протеиназ-1
MP3	матричные протеиназы-3, тканевой ингибитор матричных протеиназ-1
Enhanced Liver Fibrosis score [®] (ELF)	Возраст, гиалуриновая кислота, матричные протеиназы-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, гамма-глутаинтранспептидаза, альфа 2-акроглобулин, гиалуриновая кислота, возраст, пол
Fibrometers [®]	Количество тромбоцитов, протромбиновый индекс, АСТ, альфа 2-акроглобулин, 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, тканевой ингибитор матричных протеиназ-1

может приводить к ложноположительным результатам. В случаях внепеченочного холестаза может наблюдаться изолированное увеличение активности гамма-глутамилтранспептидазы, при нормальных значениях билирубина, что так же влияет на исход исследования. Можно думать об искаженном результате при гемолизе (протез сердечного клапана, лечение рибавирином), как вследствие снижения концентрации гаптоглобина так и повышения уровня билирубина [42]. Необходимо уточнить возможность приема препаратов вызывающих холестаза или увеличение трансаминаз. Несоответствие данных может наблюдаться у лиц на гемодиализе, в связи с часто наблюдаемой у этих пациентов низкой активности трансаминаз [38]. Повышение уровня гиалуриновой кислоты происходит в постпрандиальной состоянии, у пожилых лиц, после тяжелой физической нагрузки или у больных с хроническими воспалительными процессами, такими как ревматоидный артрит [23]. При наличии острого воспаления от использования маркеров фиброза следует воздержаться. Индексы фиброза сложно использовать для динамической оценки, поскольку определяемые параметры, связанные не столько с процессами фиброгенеза или фибринолиза непосредственно, сколько с цитолизом, холестазом или последствиями цирроза (протромбиновый индекс).

Теоретической предпосылкой в разработке не прямой ультразвуковой эластометрии (с помощью аппарата FibroScan, Echosens, Франция) послужил метод пальпации, а также закон Гука, определяющий реакцию материала на сжатие. Датчик с чувствительным элементом генерирует ультразвуковые волны низкой частоты, отслеживает распространение механических колебаний на подлежащую ткань органа и оценивает их скорость [47, 48]. Скорость имеет прямую зависимость от плотности ткани: чем больше плотность, тем быстрее распространяется волна. Плотность (эластичность) ткани выражается в килопаскалях (кПа). Суммарный объем подвергающейся исследованию печеночной ткани составляет в среднем 6 см³, что многократно превышает таковую при пункционной биопсии (см. вклейку рис. 1). Степень эластичности, определяется математически, без участия исследователя, что исключает субъективизм в оценке результата.

Возможности не прямой ультразвуковой эластометрии в первые изучали у пациентов с хронической HCV-инфекцией [14, 57]. На сегодняшний день, данный метод апробирован и при других диффузных заболеваниях печени: хроническая HBV-инфекция, жировая и алкогольная болезнь, холестатические заболевания печени [19, 54, 55]. 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 %) [26]. Кроме того у больных с циррозом, установлена связь между значениями эластичности и клинически важными параметрами (наличие варикозных вен пищевода II–III степени (более 27,5 кПа), присутствие в анамнезе кровотечений (более 63 кПа), асцита (49 кПа)). Так же плотность печени коррелирует с уровнем тромбоцитов, протромбиновым временем, альбумином и билирубином [21]. В проспективном исследовании на большой когорте пациентов с хронической HCV-инфекцией значения плотности печени коррелировали с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы [34]. Такие результаты могут иметь большое значение в наблюдении за пациентами с тяжелым фиброзом печени и позволят конкретизировать группы риска больных с циррозом.

В отношении разграничения минимального фиброза (F-0) и отдельных его стадий это метод обладает меньшей чувствительностью [25, 1, 3]. Вероятно, это связано с отсутствием общепринятых пороговых значений (табл. 4).

Безусловно, плотность печени зависит от этиологии заболеваний. В частности, при хронических холестагических заболеваниях печени для каждой стадии фиброза пороговые значения выше, чем, например, при хроническом гепатите С (табл. 5) [31].

Кроме фиброза на эластичность печени могут оказывать влияния и другие факторы. При

острых вирусных гепатитах с обширными некро-воспалительными изменениями отмечается повышение значений плотности печени, а при хронических вирусных гепатитах значения плотности увеличиваются параллельно с гистологической активностью печеночного процесса [6, 24]. Имеет значение и уровень трансаминаз. На каждые 100 единиц повышения АЛТ отмечается уменьшения эластичности печени на 1,1 кПа. [35]. Внепеченочный холестаз приводит к значительному уменьшению эластичности, что может интерпретироваться как цирроз, однако после восстановления пассажа желчи наблюдается восстановление эластичности, вплоть до нормальных значений [36]. К переоценке плотности печени может привести венозный застой, декомпенсация сердечной недостаточности [37]. У более половины пациентов с острой сердечной недостаточностью среднее минимальное значение плотности печени составляло 8,8 кПа, а у каждого 5-го соответствовало циррозу [18].

Для интерпретации результатов непрямои ультразвуковой эластометрии необходимо иметь информацию об этиологии заболевания печени, спектре сопутствующей патологии, основных лабораторных параметрах (уровень трансаминаз, показатели холестаза). Следует тщательно соблюдать рекомендации завода изготовителя: число действительных измерений ≥ 10 , отношение действительных

Таблица 4

РАЗЛИЧИЯ В ПОРОГОВЫХ ЗНАЧЕНИЯХ НЕПРЯМОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭЛАСТОМЕТРИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ (КОНТРОЛЬ – БИОПСИЯ, ШКАЛА METAVIR)			
Стадия фиброза	Foucher et al. Gut 2005 (n=711), кПа	Ziol et al. Hepatology 2005 (n=251), кПа	Castera et al. Gastroenterology 2005 (n=183), кПа
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 5

ПЛОТНОСТЬ ПЕЧЕНИ (КПА) ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ [31, с изменениям]				
Степень фиброза (METAVIR)	Хроническая HCV-инфекция			Хронические холестагические заболевания печени
	HCV	Ко-инфекция с HIV	Рецидив после трансплантации печени	
F2	8.7	–	7.9	7.1
F 2–3	–	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

измерений к общему числу измерений более 60 %, интреквартильный диапазон, отражающий изменчивость измерений, не менее 30 % от среднего значения эластичности. Ультразвуковую эластометрию печени не проводят у пациентов с асцитом в виду отсутствия сопоставлений между показателями эластометрии и биопсии. Ограничением являются такие антропометрические особенности как узкие межреберные промежутки. Ранее считалось, что при выраженном абдоминальном ожирении (индекс массы тела более 28 кг/м²) вероятность технической ошибки возрастает в 9 раз [22]. Однако в настоящее время с учетом эпидемии ожирения и сахарного диабета весомый вклад в структуру хронических заболеваний печени вносит неалкогольный стеатогепатит. Увеличивается число пациентов с хронической HCV-, HVB-инфекцией (другой патологией) и сопутствующей избыточной массой тела. В связи с чем, разработан, апробован и валидизирован датчик для «тучных» пациентов [32], благодаря чему стало возможным достоверное проведение эластометрии у лиц с ожирением.

В связи с распространением магнитно-резонансных томографов весьма перспективным является магнитно-резонансная эластография. В ее основе лежит определение и визуализация акустических волн, генерируемых передатчиком и регистрируемых в ткани печени. Значения плотности печени отображаются в виде эластограмм. Магнитно-резонансная эластография оценивает плотность печени в целом,

может определять топографию распределения фиброзной ткани и ее процент относительно массы всего органа, способна выявлять различия в плотности печени у пациентов со стадией фиброза F0 в сравнении со здоровыми добровольцами. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике фиброза [27, 46, 56].

На сегодняшний день, достигнут значительный прогресс в неинвазивной диагностике фиброза печени. Однако методов, доказавших свою эффективность в проспективных исследованиях недостаточно. Для регрессии или прогрессирования фиброза нужны годы, в связи, с чем отсутствует репрезентативная выборка пациентов. Кроме того в большинстве исследований (в том числе и посвященных биопсии) отсутствуют контрольные группы из здоровых добровольцев, данные которых соответствовали бы норме.

Использовать неинвазивные методы необходимо у тех пациентов, у которых они выполняются с высокой точностью или имеющих ограничения для биопсии печени. Интерпретация результатов должна быть критична и соответствовать демографии пациента, основным лабораторным параметрам, рекомендациям производителя. При выборе метода определения фиброза необходимо руководствоваться эффективностью метода в каждом конкретном случае, а так же удобством для ведения пациента с хроническими диффузными заболеваниями печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морозов С.В., Труфанова Ю.М., Павлова Т.В. и др. Применение эластографии для определения выраженности фиброза печени: результаты регистрационного исследования в России. Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2008 (2)
2. Практическая гепатология//под ред. Академика РАМН Н. А. Мухина. Пособие. Москва. 2004. –294 с.
3. Павлов Ч.С., Глушников Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени // Рос. Жур.гастроэнтерол. гепатол. Колопроктол. – 2008 Т. 18, №4. – С.43-52
4. Цоциков Г.В., Исаков В.А., Селиверстова Т.Р. и др. Эффективность ламивудина в лечении хронического HBe-негативного вирусного гепатита В: результаты непрерывной терапии в течение 18 месяцев. Клини. Мед. 2003 ; 81(2):54-57
5. Ющук Д.Н., Знойко О.О., Сафиулина Н.Х., Келли Е.И. Пункционная биопсия печени и возможности неинвазивного мониторинга фиброза при хроническом вирусном гепатите С. Клини. перспективы гастроэн. Гепатол.2002;1:9-16.
6. Arena U, Vizzutti F, Corti G, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. Hepatology 2008;47:380-4.
7. Arun J., Jhala N.,Lazenby AJ., et al Influence of liver biopsy heterogeneity and diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis in subjects undergoing gastric bypass. Obes Surg 2007;17(2):155-161
8. Afzhal N.H., Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. Am J Gastroenterol. 2004 Jun;99(6):1160-74
9. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis: an update on terminology and reporting. Am J Surg Pathol 1995; 19: 1409-1417.
10. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group // Hepatology. – 1996. – Vol. 24, N 2. – P. 289–293.
11. Bedossa P., Dargere D., Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology 2003;38(6)1449-1457
12. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. N Engl J Med. 2001;344:495-500.
13. 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.
14. 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.
15. Castera L. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatol Int (2011) 5:625–634
16. Cholongitas E, Senzolo M., Standish R. et al. A Systematic Review of the Quality of Liver Biopsy Specimens. Am J Clin Pathol 2006;125:710–721
17. 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;32:477-481
18. Colli A, Pozzoni P, Berzuini A. Decompensated chronic heart failure: increased liver stiffness measured by means of transient elastography. Radiolog. 2010 Dec;257(3):872-8.
19. 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.
20. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, 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;53:1013–1021
21. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J et al., Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. Gut 2006;55:403–408.
22. Foucher J, Castera L, Bernard PH, et al. Prevalence and factor associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examination/ Eur J Gastroenterol Hepatol 2006;18:411-412
23. Fraser JR, Gibson PR. Mechanisms by which food intake elevates circulating levels of hyaluronan in humans. J Intern Med 2005;258:460–466
24. 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.
25. 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.

26. Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006;44:1511-1517
27. Huwart L, Sempoux C, Vicaux E, et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008;135:32-40
28. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9.
29. Knodell R.G. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // *Hepatology*. - 1981. - Vol.1, N 5, - 431-435.
30. Lackner C, Struber G, Liegl B, Leibl S, Ofner P, Bankuti C, et al. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:1376-1382
31. Ledinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan) *Gastroentérol Clin Bio* (2008) 32, 58-67
32. Ledinghen V, Fournier C, Miette V, et al. New FibroScan probe for obese patients: A pilot study of feasibility and performances in patients with BMI \geq 30kg/m². *J Hepatol* 2009;50(Suppl 1):S359. (Abst)
33. Marcellin P, Ziol M., Bedossa P. et al. Noninvasive assessment of liver biopsy by stiffness measurement in patient with chronic hepatitis B // *Liver Int.*-2009.-Vol. 29.-P242-247
34. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009;49:1954-1961
35. Myers R. P, 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.
36. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology* 2008;48:1718-23.
37. Millonig G, Friedrich S, Adolf S, et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol* 2010;52:206-10.
38. Milotic I, Pavic I, Maleta I, Troselj-Vukic B, Milotic F. 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.
39. 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; 52:1887-1896
40. 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
41. Poynard T, Ratziu V, Bedossa P. Appropriateness of liver biopsy. *Can J Gastroenterol*. 2000 Jun;14(6):543-8
42. Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le Calvez S, et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2004;10:10
43. Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert Bismut F, et al. Meta-analyses of Fibrotest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007;7:40
44. Pinzani M. Non-invasive evaluation of hepatic fibrosis: don't count your chickens before they're hatched. *Gut* 2006;55:310-312.
45. Regev A., Berho M., Jeffers L.J. et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97(10):2614-2618.
46. Rouviere O, Yin M, Dresner MA, et al. MR elastography of the liver: preliminary results. *Radiology* 2006;240:440-448
47. Sandrin L, Tanter M, Gennisson JL, et al. Shear elasticity probe for soft tissues with 1D transient elastography. *Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2002;49:436-46.
48. 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
49. Shaheen AA, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: A systematic review of diagnostic test accuracy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2589-600.
50. 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;46:912-921
51. Standish R, Cholongitas E et al. An appraisal of the Histopathological assessment of Liver fibrosis. *Gut* 2006;55:569-578.
52. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* 1991; 13: 372-374.
53. Tobkes AI, Nord HJ. Liver biopsy: review of methodology and complication. *Digestion*. 1995;13:267
54. 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.
55. 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.
56. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Oct;5(10):1207-1213
57. 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.

ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

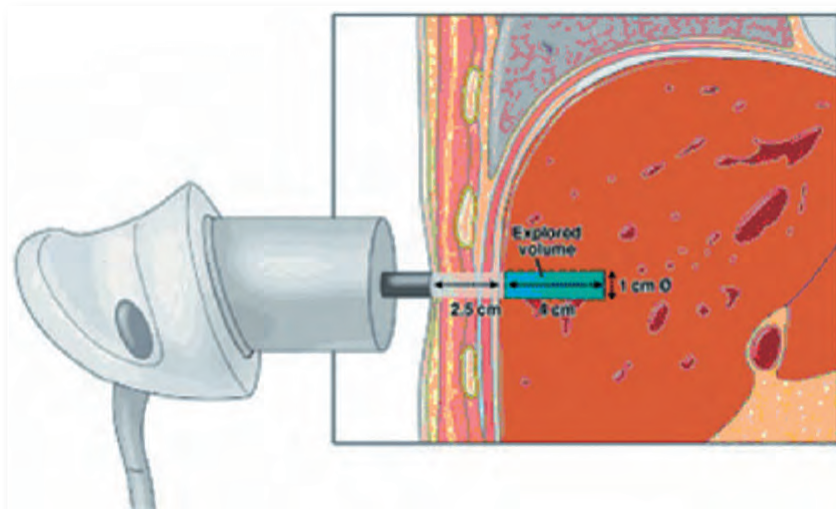


Рис. 1. Датчик вызывает эластические волны в печени. Скорость волн оценивается в области расположения датчика на глубине от 2,5 до 6,5 см от поверхности кожи. Биопсия печени: 1/50.000 часть печени, FibroScan: 1/500 часть печени.