

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОЛИГЕПАТОГРАФИИ, БИОПСИИ И ЭЛАСТОГРАФИИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ СТАДИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Ермолов С. Ю.¹, Добкес А. Л.¹, Ермолова Т. В.¹, Радченко В. Г.¹, Манасян А. Г.¹, Манасян С. Г.¹, Шабров А. В.²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

² Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины Северо-Западного отделения РАМН, Санкт-Петербург

Ермолов Сергей Юрьевич

Тел. +7 (921) 932-83-64.

E-mail: PGG2005@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести сравнительную оценку полигепатографии, биопсии и эластографии в определении стадии фиброза печени у больных хроническими заболеваниями печени.

Материалы и методы. Обследовано 65 больных: 17 больных (26,1%) — хронический гепатит В (ХГВ), 17 человек (26,1%) — хронический гепатит С (ХГС), 6 человек (9,3%) — хронический гепатит В + С, 25 человек (38,5%) — алкогольный стеатогепатит. Проведен сравнительный анализ точности в оценке фиброза печени методом полигепатографии в сравнении с биопсией печени. Полученные результаты мы также сравнили с данными литературы по сопоставлению оценок фиброза печени у одних и тех же больных по данным эластографии и биопсии печени. Полигепатография — простой неинвазивный метод оценки гемодинамики печени, основанный на совместном анализе нескольких реограмм (кривых кровенаполнения) портوپеченочной области и кривых центрального пульса. В качестве инструмента исследования использован аппаратно-программный диагностический комплекс «Валента». Для оценки фиброза анализировались следующие характеристики ПГГ: базовое сопротивление тела в области печени, амплитуда и форма (вид) волн кровенаполнения, характер изменения формы волн на фоне функциональных проб с задержкой дыхания и нитроглицерином.

Результаты исследования. Наши исследования показали, что оценка стадии фиброза по данным полигепатографии хорошо согласуется с аналогичными оценками по данным биопсии печени при значениях фиброза на уровне F4, удовлетворительно — на уровне F3, посредственно — на уровне F2 и мало согласуется на уровне F0 и F1. На уровне F0 и F1 оценки фиброза по ПГГ часто указывают на более позднюю стадию фиброза, в то время как при фиброзе на уровне F4 оценки фиброза ПГГ иногда указывают на более раннюю стадию — F3. Оценки степени фиброза по данным ПГГ имеют интегральный характер, отражают некоторую «среднюю» степень фиброза печени. По сравнению с эластографией ПГГ повышает точность дифференциальной оценки ранних стадий фиброза и позволяет выявлять локализацию фиброза: перивенулярный и фиброз центральных печеночных вен, а также расширить контингент обследуемых, включая больных с выраженным ожирением, с узкими межреберными промежутками, с большими объемными образованиями в печени и при наличии асцита.

Заключение. Полигепатография (ПГГ) — доступный и неинвазивный метод оценки состояния портوپеченочной гемодинамики и стадии фиброза печени. ПГГ в отличие от биопсии печени позволяет получить интегральную оценку степени фиброза печени, которая отражает некоторую «среднюю» степень фиброза в правой и левой доле печени. ПГГ в отличие от эластографии имеет более высокую точность дифференциальной оценки ранних стадий фиброза и позволяет определить локализацию фиброза: перивенулярный и фиброз центральных печеночных вен.

Ключевые слова: хронические заболевания печени; полигепатография, реография; реогепатография; эластография; «ФиброСкан»; портوپеченочная гемодинамика; фиброз печени; биопсия печени

SUMMARY

Purpose: to study comparative evaluation of polihepatography, liver biopsy and elastography to assess the stage of fibrosis in chronic liver diseases patients.

Materials and methods: 65 patients was examined: 17 patients (26.1%) — chronic hepatitis B (CHB), 17 patients (26.1%) — chronic hepatitis C (CHC), 6 patients (9.3%) — chronic hepatitis B + C, 25 patients (38.5%) — alcoholic steatohepatitis. In this article we present comparative analysis of accuracy in estimation of fibrosis stage (METAVIR) by polihepatography and liver biopsy in chronic liver disease patients. Our results we compare with published data on comparison of the estimates of liver fibrosis by elastography and liver biopsy. PHG — simple, noninvasive approach, modified liver impedansometry for estimation of intrahepatic blood flow via analysis of a combination of several «reograms». PHG registers a blood flow in zone of hepatic right, left lobes and spleen, integral body impedansometry. PHG includes tests with using of nitrates and deep respiration. For the estimation of fibrosis stage by PHG we use some characteristic: the base resistance in area of liver, amplitude and form of blood flow curves, dynamics of wave form in during functional tests.

Results. Our investigation have shown, that estimation of fibrosis stage according to a data of PHG are consistent with similar estimates of liver biopsy for values fibrosis F4, satisfactory — for values fibrosis F3, mediocre — for values F2 и nonsimilar for values F0 и F1. It should be noted, that for values F0 и F1 estimates of fibrosis by PHG show more later fibrosis stage. While for fibrosis F4 PHG show more earlier fibrosis stage — F3. The estimates of fibrosis stage by polihepatography have integral character, reflecting some average degree of liver fibrosis. PHG versus elastography improve the accuracy of differential estimation of initial fibrosis stages and can detect localization of fibrosis — perivenular and fibrosis of central hepatic veins. PHG can be indicated for the patients with obesity, ascites and narrow intercostal spaces.

Conclusion: Polihepatography (PHG) — noninvasive approach for estimation of intrahepatic hemodynamics and liver fibrosis stage. PHG, in contrast to liver biopsy, can receive the integral evaluation of fibrosis stage in right and left hepatic lobes. PHG, in contrast to elastography, has more high accuracy of differential estimation of initial fibrosis stages and can definite the localization of liver fibrosis: perivenular or fibrosis of central hepatic veins.

Keywords: *chronic liver diseases; hemodynamics of the liver; liver fibrosis; liver biopsy; polihepatography; rheography; reohepatography; elastography; Fibroskan*

ВВЕДЕНИЕ

Определение стадии фиброза является одним из фундаментальных вопросов современной гепатологии, так как является главным прогностическим признаком прогрессирования хронического гепатита. Впервые выполненная в 1884 году П. Эрлихом пункционная биопсия печени до настоящего времени остается «золотым стандартом» диагностики в гепатологии. Во многих случаях именно биопсия играет решающую роль в установлении диагноза и решении вопроса об оптимальной тактике ведения больного. Биопсия печени позволяет определить степень активности воспаления и стадию фиброза печени (ФП) при различных заболеваниях печени. Кроме того, нередко морфологические критерии используются для оценки результатов лечения [3].

Однако биопсия печени является инвазивным методом, имеющий ряд существенных ограничений. В 25% случаев при проведении биопсии пациенты испытывают боль, а у 0,5% больных возникают серьезные осложнения [4]. Значительным фактором, ограничивающим применение биопсии печени, является субъективность оценки наблюдаемых изменений морфологом. Так, в 20% случаев при оценке морфологической картины печени имеются различия, возникающие при повторной оценке одного и того же биоптата одним и тем же

морфологом или оценке одного того же биоптата разными морфологами [2].

С целью уменьшения субъективизма оценок все более широкое применение находят методы полуколичественной оценки, компьютерного полуколичественного анализа [10].

Искажения оценки фиброза в биоптате обусловлены крайне малым размером наблюдаемой области печени. Рекомендуемые размеры биопсийного материала должны быть не менее 0,1–2,0 см, причем количество порталных трактов должно быть не менее 4–5. Считается, что при таких условиях возможна корректная оценка имеющихся изменений со стороны ткани печени [9]. Но и в этом случае оценка фиброза печени основывается на наблюдении лишь незначительной части ее объема (не более 0,003%). Несмотря на это, заключение морфолога исходит из предположения о диффузном характере патологического процесса в печени. В то же время существуют данные, свидетельствующие о значительных морфологических различиях в оценке фиброза по результатам нескольких биоптатов печени, взятых одновременно у одного и того же больного [6].

В связи с указанными выше проблемами в мире широко разрабатываются альтернативные методы диагностики фиброза печени, лишенные недостатков биопсии печени. Одним из таких методов

является эластография [5]. Принцип проведения данного исследования состоит в том, что ультразвуковой датчик генерирует колебания средней амплитуды и низкой частоты, которые передаются на подлежащие исследуемые ткани печени и создают упругие волны (волны растяжения — сжатия), подвергающиеся модуляции отраженный ультразвук. Скорость распространения или длина возникающих волн соотносится с эластичностью печеночной ткани. При эластографии суммарный объем, подвергающийся исследованию печеночной ткани, составляет в среднем 6 см³, что многократно превышает таковой при пункционной биопсии печени. Указанный принцип положен в основу работы аппарата «ФиброСкан» (*Echosens*, Франция). Аппарат позволяет за короткий промежуток времени (5–7 минут) оценить наличие и степень выраженности фиброза печени [1]. Согласно данным статистических исследований, диагностическая точность идентификации поражения печени с помощью аппарата «ФиброСкан» составляет для перипортального фиброза (F1) 78%; портопортального

(F2) — 84%; портоцентального (F3) — 86%; цирроза печени (F4) — 89% [7]. Аналогичные данные (табл. 1) указывают на то, что эластография с большей вероятностью позволяет различать выраженный фиброз печени (F3, F4) от минимального фиброза или от его отсутствия [1]. Это связано с тем, что диапазоны значений эластичности, соответствующие оцениваемым при проведении эластографии стадиям фиброза печени, сильно перекрывают друг друга (рис. 1).

Таким образом, эластография позволяет дать удовлетворительный ответ лишь на вопрос о наличии или отсутствии цирроза печени. К недостаткам эластографии следует отнести также ограничение в ее применимости у больных с выраженным ожирением, с узкими межреберными промежутками и с наличием асцитической жидкости [8].

Целью нашего исследования было соответствие оценок фиброза печени методами полигепатографии, биопсии и эластографии

Таблица 1

ЭЛАСТОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЕЧЕНИ В СОПОСТАВЛЕНИИ С ГРАДАЦИЕЙ ФИБРОЗА ПО КЛАССИФИКАЦИИ METAVIR (ПО ДАННЫМ: А. О. БУЕВЕРОВ, Л. Я. ВОЛИКОВСКИЙ, Е. В. ТЕСАЕВА, 2007)							
Стадия фиброза по данным биопсии печени	Число больных	Показатели эластографии E [кПа]					Диагностическая точность
		диапазон измеренных значений эластичности	среднее значение M	95%-ный доверительный интервал среднего M	значения за пределами интервала		
					n	%	
F0	7	3,4...8,6	5,2	3,9...6,5	2	28	72
F1	9	3,5...9,0	6,4	4,8...8,0	2	22	78
F2	38	4,1...11,5	8,5	6,3...10,7	6	16	84
F3	14	6,0...14,0	10,8	8,1...13,5	2	14	86
F4	18	14,5...75	24,6	18,5...30,7	2	11	89
F4*	14	14,5...26,4	18,5	14,1...23,1	2	14	86

* У 14 из 18 обследованных больных с признаками цирроза печени по данным эластографии не выявлено клинических, инструментальных и лабораторных признаков цирроза печени.

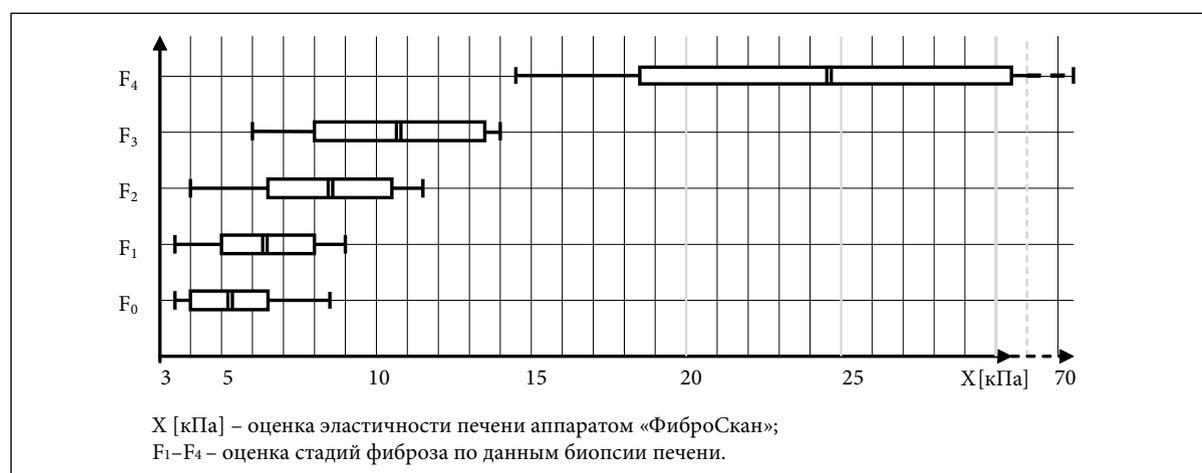


Рис. 1. Сопоставление данных эластографии с оценками стадии фиброза по результатам биопсии печени (по данным табл. 1)

по показателям чувствительности, специфичности и прогностичности (диагностической точности).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полигепатография (ПГГ) — метод оценки гемодинамики печени, основанный на совместном анализе нескольких реограмм (кривых кровенаполнения) портопеченочной области и кривых центрального пульса.

В качестве инструмента исследования портопеченочной гемодинамики был выбран аппаратно-программный диагностический комплекс «Валента» для исследования ЭКГ, РЕО и ФВД. Регистрационное удостоверение № 29/02040699/0534 – 00 от 23.06.2000 г., внесен в государственный реестр средств измерения медицинского назначения под номером № 19266 – 00, разработчик «Компания «НЕО», Санкт-Петербург. На базе данного аппаратно-программного диагностического комплекса был сформирован специальный комплект устройств и программ, позволяющий проводить исследование гемодинамики печени по методике ПГГ (Способ проведения реогепаграфии, патент № 2218070; Способ оценки гемодинамики печени, патент № 2214158; Способ и устройство для оценки гемодинамики печени патент № 2372022).

При проведении ПГГ эластические свойства печени оцениваются на основании деформаций, вызываемых не внешним воздействием (как при эластографии), а внутренними колебаниями давления крови, заполняющей сосуды печени. С помощью ПГГ выявляются пульсовые колебания (волны кровенаполнения тканей) в области печени. К числу характеристик, анализируемых при оценке фиброза печени (ФП), относятся: базовое сопротивление тела в области печени, амплитуда и форма (вид) волн кровенаполнения, а также характер изменения формы волн на фоне функциональных проб с задержкой дыхания и нитроглицерином. В зависимости от топической локализации области преимущественных затруднений кровотока печени форма волны может быть кардинально различной — от повторяющейся колебания артериального пульса (сфигмограммы) и до выраженной кривой венного пульса (флебограммы). Основные типы наблюдаемых кривых представлены на *рис. 2*.

Таким образом, при анализе ПГГ используется совместное рассмотрение не одной, как в случае эластографии, а нескольких независимых друг от друга характеристик, сопоставляется эластичность печени в разных фазах сердечного цикла и при проведении различных проб. Это позволяет не только повысить чувствительность оценки ранних стадий фиброза, но и дифференцировать их по локализации первичного поражения печени. Оно может быть отнесено либо к области портальных трактов (перипортальный и порто-портальный фиброз), либо к области центральных печеночных вен (перивенулярный фиброз и фиброз

центральных печеночных вен). Проведение ПГГ возможно и у больных с выраженным ожирением, с узкими межреберными промежутками, с большими объемными образованиями в печени и даже при наличии асцита (Способ оценки фиброза печени, патент № 2453268).

Нами было проведено сравнение достоверности оценок стадии фиброза печени, полученных методами эластографии и ПГГ в сравнении с «золотым стандартом» — биопсией печени. При рассмотрении данных ПГГ мы сопоставили оценки стадии фиброза по METAVIR у 65 больных (м : ж — 34 : 31) с результатами морфологических исследований биопсии печени. Оба исследования проводились примерно в одни и те же сроки. Средний возраст исследуемых составил 37 ± 16 лет. Среди этиологических факторов у 17 больных (26,1%) выявлен хронический гепатит В (ХГВ), у 17 человек (26,1%) — хронический гепатит С (ХГС), микст-инфекция — у 6 (9,3%), алкогольное поражение печени — у 25 (38,5%). При формулировке диагноза за основу были приняты классификация МКБ № 10 и материалы Международного конгресса гастроэнтерологов (Лос-Анджелес, 1994).

При проведении ПГГ нами были приняты следующие правила оценки ФП:

а) при амплитуде пульсовых реографических волн выше 0,1 Ом, базовом сопротивлении не выше 100 Ом, форме волны «нормального» вида или преобразуемой в форму «нормального» вида при выполнении хотя бы одной из функциональных проб определяют отсутствие фиброза;

б) при амплитуде волн выше 0,1 Ом, базовом сопротивлении не выше 120 Ом, форме волны нормального вида «с плато» в начале систолического подъема, которое сохраняется при функциональной пробе нитроглицерином, оценивают фиброз печени как перипортальный;

в) при базовом сопротивлении не выше 140 Ом, форме волны «артериовенного» вида, не имеющей тенденции к изменению в направлении формы нормального вида при функциональной пробе нитроглицерином, оценивают фиброз печени как портопортальный;

г) при базовом сопротивлении не ниже 120 Ом, форме волны «артериовенного» вида с уплощенной диастолой, с тенденцией к изменению в направлении формы нормального вида хотя бы при одной из функциональных проб оценивают фиброз печени как портоцентральный;

д) при амплитуде не выше 0,1 Ом базовом сопротивлении выше 150 Ом, форме волны «артериовенного» вида с уплощенной диастолой, не имеющей тенденции к изменению в направлении формы нормального вида ни при одной из функциональных проб, оценивают как цирроз печени;

е) при базовом сопротивлении выше 100 Ом, форме волны «платообразного» вида, не имеющей тенденции к изменению в направлении формы нормального вида ни при одной из функциональных проб оценивают фиброз печени как перивенулярный фиброз;

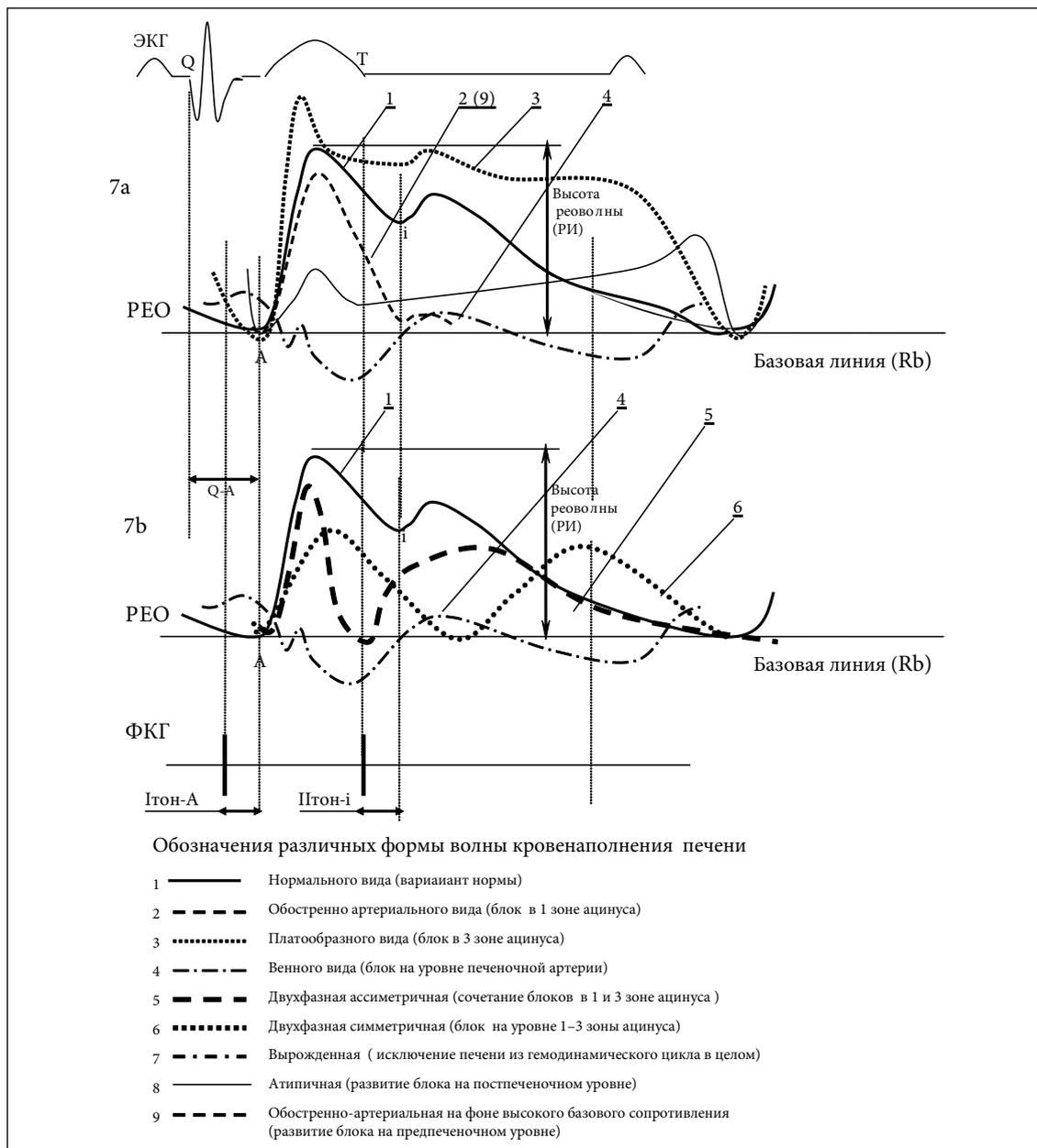


Рис. 2. Виды формы волн кровенаполнения печени

ж) при форме волны «с локальным подъемом в конце диастолической части», не имеющей тенденции к изменению в направлении формы нормального вида ни при одной из функциональных проб, оценивают фиброз печени как фиброз центральных печеночных вен.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты сопоставления оценки стадии фиброза печени по данным полигепатографии (Fпгг) и по данным биопсии (Fбп) приведены на рис. 3 и в табл. 2.

Показатели соответствия оценок F₃, F₄ и F₂ стадии фиброза печени по данным ПГГ и БП приведены в табл. 3–5. Приведенные показатели чувствительности (Sn), специфичности (Spб) прогностичности (P) и отношения правдоподобия (LR) оценок

фиброза (F) по данным ПГГ (Fпгг) вычислены при допущении, что аналогичные оценки по данным БП (Fбп) соответствуют действительности. Обозначения Pps и LRps соответствуют положительным оценкам Fпгг (данная стадия фиброза установлена), а обозначения Png и LRng — отрицательным (данная стадия исключена, установлена иная стадия фиброза). Эластографические показатели фиброза печени в сопоставлении с биопсией по данным А. О. Буеверова и соавт. представлены в табл. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

На основании представленных данных следует отметить, что оценка стадии фиброза по данным полигепатографии (Fпгг) хорошо согласуется с аналогичными оценками по данным биопсии печени

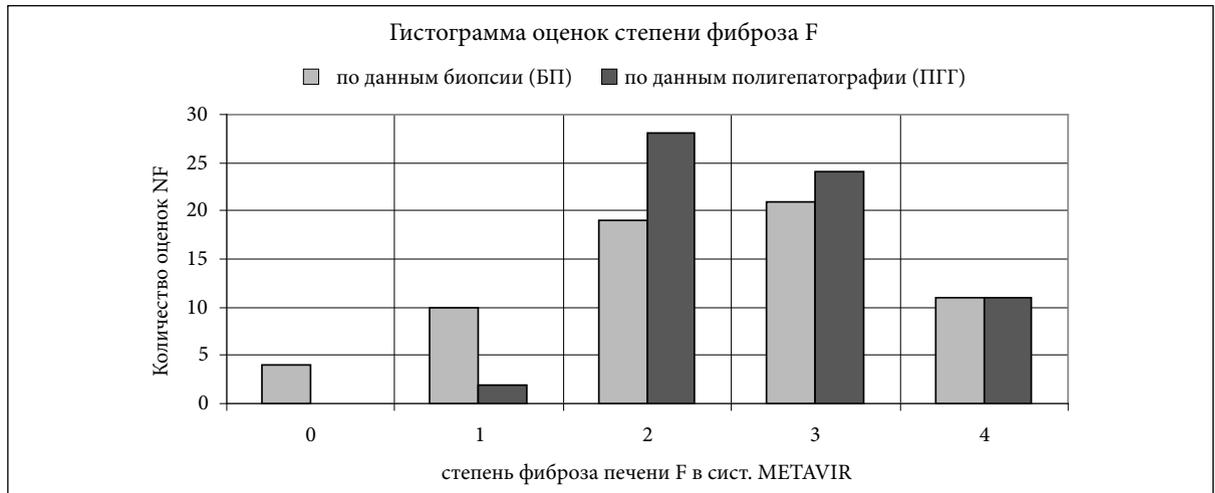


Рис. 3

Таблица 2

СОПРЯЖЕННОСТЬ ОЦЕНОК СТАДИИ ФП ПО ДАННЫМ ПГГ И БП						
Фбп/Фпгг	F ₀	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	ΣNбп
F ₀	0	1	3	0	0	4
F ₁	0	1	7	1	1	10
F ₂	0	0	13	6	0	19
F ₃	0	0	5	15	1	21
F ₄	0	0	0	2	9	11
ΣNпгг	0	2	28	24	11	ΣN = 65

Таблица 3

ПОКАЗАТЕЛИ СООТВЕТСТВИЯ ОЦЕНОК F ₄						
				χ ² =	39,7	Без попр. Йейтса
Фбп/Фпгг	F _{0..3}	F ₄	ΣNбп	χ ² =	34,3	с попр. Ейтса, p < 10 ⁻⁸
F _{0..3}	52	2	54	Sp =	0,96	44,86 9,14
F ₄	2	9	11	Sn =	0,82	9,13 1,86
ΣNпгг	54	11	65	LRps =	22,1:1	↑ Значения N в табл. сопряженности, ↑ ожидаемые в случае случайных совпадений оценок ФП по данным ПГГ и БП
Pps =	0,96	Png =	0,84	LRng =	5,3:1	

Таблица 4

ПОКАЗАТЕЛИ СООТВЕТСТВИЯ ОЦЕНОК F ₃						
				χ ² =	15,9	Без попр. Йейтса
Фбп/Фпгг	F _{0..2} и F ₄	F ₃	ΣNбп	χ ² =	13,7	с попр. Йейтса, p < 5 г
F _{0..2} и F ₄	35	9	44	Sp =	0,80	27,75 16,25
F ₃	6	15	21	Sn =	0,71	13,24 7,75
ΣNпгг	41	24	65	LRps =	3,5:1	↑ Значения N в табл. сопряженности, ↑ ожидаемые в случае случайных совпадений оценок ФП по данным ПГГ и БП
Pps =	0,78	Png =	0,74	LRng =	2,8:1	

(Фбп) при значениях Фбп на уровне F₄, удовлетворительно — на уровне F₃, посредственно — на уровне F₂ и мало согласуется при значениях Фбп на уровне F₀ и F₁. При этом следует отметить, что на уровне Фбп = F₀ и F₁ оценки Фпгг часто указывают на более

позднюю стадию фиброза, в то время как при Фбп на уровне F₄ оценки Фпгг иногда указывают на более раннюю стадию F₃ (табл. 2).

Указанные завышения и занижения оценок Фпгг по сравнению с оценками Фбп, на наш взгляд, можно

Таблица 5

ПОКАЗАТЕЛИ СООТВЕТСТВИЯ ОЦЕНОК F ₂						
				$\chi^2 =$	7,0	Без попр. Ейтса
Fбп/Фпгг	F0,1,3,4	F2	$\Sigma N_{бп}$	$\chi^2 =$	5,6	С попр. Ейтса, $p < 0,025$
F _{0,1,3,4}	31	15	46	Sp =	0,67	26,18 19,82
F ₂	6	13	19	Sn =	0,68	10,81 8,18
$\Sigma N_{пгг}$	37	28	65	LRps =	2,1:1	↑ Значения N в табл. сопряженности, ↑ ожидаемые в случае случайных совпадений оценок ФП по данным ПГГ и БП
Pps =	0,68	Png =	0,68	LRng =	2,1:1	

объяснить тем, что поражение печени происходит неравномерно и области возникновения фиброза могут располагаться мозаично. На ранних стадиях заболевания большая часть печени остается мало затронутой фиброзом, в то время как на стадии развития цирроза участки печени, не затронутые фиброзом, сравнительно редки. Поскольку оценки Фбп основаны на рассмотрении очень небольшой части печени (порядка 0,003% ее объема), то велика вероятность того, что на ранних стадиях заболевания (F₁, F₂) биоптат будет получен из области, еще не охваченной фиброзом. На стадиях F₃, F₄ значительно больше зон печени с выраженным фиброзом. Оценки же степени фиброза по данным ПГГ (Фпгг) имеют интегральный характер, отражают некоторую «среднюю» степень фиброза печени. По сравнению с эластографией ПГГ повышает точность дифференциальной оценки ранних стадий фиброза и позволяет выявлять дополнительные формы фиброза: перивенулярный и фиброза центральных печеночных вен, а также расширить контингент обследуемых, включая больных с выраженным ожирением, с узкими межреберными промежутками, с большими

объемными образованиями в печени и при наличии асцита.

ВЫВОДЫ

1. Полигепатография (ПГГ) — простой, доступный и неинвазивный метод оценки состояния портопеченочной гемодинамики и стадии фиброза печени.
2. Полигепатография в отличие от биопсии печени позволяет получить косвенную интегральную оценку фиброза печени, которая отражает некоторую «среднюю» степень фиброза в правой и левой доле печени.
3. Полигепатография в отличие от эластографии имеет более высокую точность дифференциальной оценки ранних стадий фиброза и позволяет определить локализацию фиброза: перивенулярный и фиброз центральных печеночных вен.
4. Полигепатография не имеет ограничений в проведении исследований, что обеспечивает расширение возможностей оценки и мониторинга фиброза печени у человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А. О. Эластография — новый метод неинвазивной диагностики фиброза печени / А. О. Буеверов, Л. Я. Воликовский, Е. В. Тесаева // Гепатологический форум. — 2007. — № 2. — С. 14–18.
2. Некрасова Т. В. Морфологическое исследование в оценке степени фиброза печени при хронических вирусных заболеваниях печени / Т. В. Некрасова // Гепатол. форум. — 2007. — № 2. — С. 11–13.
3. Павлов Ч. С. Биопсия печени: Методология и практика сегодня / Ч. С. Павлов, В. Т. Ивашкин. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — № 4. — С. 65–78.
4. Сюткин В. Е. Возможности пункционной биопсии при хронических диффузных заболеваниях печени / В. Е. Сюткин, А. П. Милехин, Ю. П. Грибунов и др. // Рос. мед. журнал. — 2002. — № 1. — С. 28–31.
5. Тесаева Е. В. Эластография печени в оценке степени фиброза при хроническом гепатите С / Е. В. Тесаева, Л. Я. Воликовский, А. О. Буеверов // Гепатол. форум. — 2007. — № 2. — С. 9–10.
6. Bedossa P. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C / P. Bedossa, T. Poynard // The METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology. — 1996. — Vol. 24. — P. 289–293.
7. Coco B. Monitoring liver elasticity: a new toll to measure lever fibrosis during therapy / B. Coco, F. Oliveri, P. Colombatto et al. // Hepatology. — 2005. — Vol. 42, suppl. 1. — A. 606.
8. Fraquelli M. Reproducibility of transient elastography (TE) in assessing hepatic fibrosis / M. Fraquelli, C. Rigamonti, D. Conte et al. // Hepatology. — 2006. — Vol. 44, Suppl. I. — A. 687.
9. Knodell R. G. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R. G. Knodell, K. G. Ishak, W. S. Black et al. // Hepatology. — 1981. — Vol. 1. — P. 431–435.
10. Pinzani M. Fibrosis in chronic liver disease: diagnostic and management / M. Pinzani, K. Rombouts, S. Colagrande // J. Hepatol. — 2005. — Vol. 42. — S12–S36.