

Клиническое использование эластографии печени для диагностики выраженности фиброза у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени

С.В.Морозов¹, Ю.М.Труфанова¹, В.А.Исаков¹, Б.С.Каганов²

¹НИИ питания РАМН, отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Москва
(зав. отделением – проф. В.А.Исаков);

²НИИ питания РАМН, отделение педиатрической диетологии, Москва
(зав. отделением – чл.-кор. РАМН, проф. Б.С.Каганов)

Оценка выраженности фиброза печени представляет собой важную задачу в плане определения стадии заболевания, выработки дальнейшей тактики ведения пациента. Гистологическое исследование биоптата печени, являющееся в настоящее время «золотым стандартом» в диагностике стадии фиброза печени, имеет ряд ограничений, связанных с инвазивностью процедуры получения биоптата, субъективностью оценки изменений, небольшим объемом исследуемого материала. Ультразвуковая эластография печени, являющаяся неинвазивным количественным методом оценки плотности ткани печени, находит все большее применение в гепатологической практике для оценки выраженности фиброза печени у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени. Настоящий обзор литературных данных раскрывает современные представления о сути метода, содержит данные о клинической эффективности его использования на основании оценки воспроизводимости и точности определения стадии фиброза при различных нозологических формах заболеваний печени. Представлены данные о корреляции результатов эластографии печени с клиническими проявлениями заболеваний у больных гепатологического профиля.

Ключевые слова: эластография печени, фиброз печени, неинвазивные методы исследования, хронические диффузные заболевания печени, хронический вирусный гепатит, цирроз печени, неалкогольный стеатогепатит

Transient elastography for the evaluation of liver fibrosis stage: clinical use in patients with chronic liver diseases

S.V.Morozov¹, Yu.M.Trufanova¹, V.A.Isakov¹, B.S.Kaganov²

¹Research Institute of Nutrition of RAMS, Department of Gastroenterology and Hepatology, Moscow
(Head of the Department – Prof. V.A.Isakov);

²Research Institute of Nutrition of RAMS, Department of Pediatric Sitology, Moscow
(Head of the Department – Cor.Member of RAMS, Prof. B.S.Kaganov)

The definition of liver fibrosis stage is a key point for the decision of necessity of antiviral treatment in case of chronic viral hepatitis and for the elaboration of the follow-up tactic in practical hepatology. Liver histology is current “gold standard” for the assessment of liver fibrosis stage, but it has some limitation due to invasiveness of liver biopsy, subjectivity of the specimen’s assessment and low volume of liver tissue available which not always distribute correctly the changes in the organ. Ultrasound liver elastography gains popularity in practical hepatology for being a non-invasive, reproducible and precise method of evaluation of liver stiffness which correlates properly with the liver fibrosis stage. Current review reflects the modern knowledge about reproducibility, accuracy and correlation of the liver stiffness measurement in patients with chronic liver diseases.

Key words: liver elastography, fibrosis, noninvasive methods of investigation, chronic diffuse liver diseases, chronic virus hepatitis, liver cirrhosis, nonalcoholic steatohepatitis

Для корреспонденции:

Морозов Сергей Владимирович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии и гепатологии НИИ питания РАМН

Адрес: 115446, Москва, Каширское ш., 21

Телефон: (499) 613-1091

E-mail: morozov_sv@mail15.com

Статья поступила 22.10.2009 г., принята к печати 24.02.2010 г.

Формирование и прогрессирование фиброза является общей чертой, характерной для течения хронических заболеваний печени различной этиологии. Оценка выраженности фиброза печени необходима для определения прогноза заболевания, выявления пациентов, нуждающихся в проведении специфической (антифибротической) терапии, для мониторингирования течения болезни [1]. До недавнего времени биопсия печени с последующей гистологической оценкой биоптата являлась единственным методом, дающим пред-

ставление о выраженности фиброза. Однако существуют ограничения в ее проведении, такие как нарушение свертывающей системы крови, тромбоцитопения, асцит, общее тяжелое состояние пациента. Кроме того, этот метод сопряжен с риском развития таких осложнений, как послеоперационная боль (у 10–30% пациентов), кровотечения (у 0,5% пациентов) и развитие воспаления в месте проведения пункции (у 1,5% пациентов, у которых выполнена пункционная биопсия печени) [2]. По данным ряда исследователей, летальность после проведения пункционной биопсии печени составляет от 0,01 до 0,1% [3, 4]. Адекватная гистологическая оценка изменений не всегда возможна в связи с необходимостью получения достаточного количества материала (чего удается добиться лишь в 16% всех проведенных биопсий) [5] и в связи с тем, что анализируемый фрагмент ткани печени может не отражать те изменения, которые наблюдаются в органе в целом [6–12]. При морфологическом исследовании существует значительная внутри- и межисследовательская вариабельность в оценке выраженности изменений структуры печени, что может приводить к гипо- или гипердиагностике выраженности фиброза печени [5, 9–13]. Следует отметить, что данный метод сопряжен с существенным увеличением как прямых (расходные материалы, работа персонала), так и не прямых медицинских затрат (ограничение трудоспособности пациента).

Интерес к возможности неинвазивной оценки выраженности фиброза печени привел к разработке и внедрению в клиническую практику целого спектра маркеров фиброза печени. Серологические маркеры, такие как соотношение АСТ/АЛТ, количество тромбоцитов, протромбиновый индекс, соотношение АСТ/количество тромбоцитов, могут представлять косвенные данные о наличии выраженного фиброза печени, однако их диагностическая ценность, даже в комбинации, далека от оптимальной, поскольку их значения могут меняться как при заболеваниях других органов и систем, так и под влиянием различной, в том числе антифибротической терапии [14–19]. Недостатками лучевых методов диагностики при оценке выраженности фиброза являются их недостаточная чувствительность (ультразвуковая оценка в реальном времени) [20], достаточно высокая стоимость и сопряженность с наличием лучевой нагрузки для пациента (рентгеновское компьютерное и магнитно-резонансное исследования) [21].

Непрямая эластометрия печени является новым, неинвазивным методом, который позволяет быстро оценить степень выраженности фиброза печени, в том числе и в динамике [18, 22, 23]. Со времени своего появления в 1998 г. во Франции методика была названа эластографией, хотя на самом деле представляет собой эластометрию, так как в процессе исследования анализируют среднее значение показателей эластичности печени, а не визуальное изображение органа. К настоящему времени за рубежом гораздо чаще используется термин «эластография», чем «эластометрия»: при проведении поиска в системе «MedLine» нами найдено лишь 11 ссылок на ключевые слова «elastometry, liver», в то время как при использовании таких ключевых слов, как «elastography, liver», – более 100. Учитывая большую распространенность термина «эластография», мы предпочли использовать в данной работе именно его, хотя,

вероятно, каждое из названий метода имеет право на существование.

В 2003 г. метод не прямой эластографии прошел сертификацию в странах Европейского сообщества, в 2006 г. был одобрен FDA для диагностики выраженности фиброза, в 2007 г. был зарегистрирован в Российской Федерации. К настоящему времени в зарубежной научной прессе вышло значительное число публикаций, отражающих опыт использования метода не прямой эластографии для диагностики выраженности фиброза печени у различных групп пациентов.

Целью работы является обзор результатов клинических исследований с использованием этого метода, чтобы оценить возможность его применения в широкой клинической практике.

Общая характеристика метода. Метод не прямой эластографии печени основан на свойстве механического колебания распространяться с различной скоростью в средах с разной плотностью. В ходе исследования по синхронно воспроизводимой ультразвуковой картине выбирается точка для измерения, в которой нет крупных сосудистых структур и (или) участков выраженной неоднородности паренхимы органа. При помощи специального датчика создается механическое колебание средней амплитуды и низкой частоты, которое распространяется на подлежащую паренхиму органа. Пульс-эхо-ультразвуковая методика используется для того, чтобы проследить распространение колебаний и оценить их скорость. Чем больше плотность ткани, тем быстрее распространяется волна [18]. Физическая основа метода – определение модуля эластичности Юнга ($E = 3\rho V_s^2$, где E – эластичность, V_s – скорость распространения волны, ρ – плотность среды). Для адекватной оценки рекомендуется проведение, как минимум, 10 измерений в ходе обследования одного пациента. Расчет суммарного результата (медиана значений нескольких измерений) происходит автоматически и выражается в килопаскалях (кПа). Показатель интерквартильного размаха (IQR) характеризует однородность получаемых данных и является интервалом с центром в точке медианы, в который укладываются результаты 50% измерений эластичности. При этом однородным результат измерения является в том случае, если значения IQR составляют не более 1/4 от значений медианы.

Во всех опубликованных работах отмечается простота выполнения исследования, которое не ограничивает трудоспособности пациентов, не требует значительных временных и материальных затрат (проведение исследования занимает в среднем 5–7 мин, для проведения исследования не требуются дополнительные расходные материалы, кроме геля для ультразвуковых исследований) [1]. Ограничениями к проведению исследования являются избыток массы тела и наличие узких межреберных промежутков у пациента. Доля пациентов, у которых не удавалось провести процедуру по причине избыточной массы тела, составляла, по данным разных авторов, от 5% [18] до 9,8% [24]. Проводимая в настоящее время работа по усовершенствованию конструкции датчика аппарата позволяет надеяться, что имеющиеся ограничения метода в отношении этой категории больных будут преодолены в недалеком будущем [18, 25]. Ограничением к проведению эластографии печени является наличие асцита: распространение механической волны на ткань

печени через слой жидкости невозможно. Однако наличие асцита у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени само по себе может являться признаком декомпенсированного цирроза, что делает сомнительной необходимость проведения и значимость эластографии у таких пациентов. Выполнение процедуры эластографии с помощью стандартного датчика невозможно у пациентов с узкими межреберными промежутками, однако доля таких пациентов относительно невелика, кроме того, в настоящее время для таких случаев производятся датчики с меньшим диаметром чувствительного элемента [25].

В специальном исследовании была изучена воспроизводимость результатов непрямо́й эластографии. По полученным данным, межисследовательская согласованность (ICC) составила 0,98, 95% доверительный интервал (ДИ) (0,977–0,987) [23]. При этом несколько меньшая согласованность результатов выявлена у пациентов с избыточным весом: 0,94, 95% ДИ (0,934–0,973) у лиц с индексом массы тела (ИМТ) 25 кг/м² и более и 0,98, 95% ДИ (0,983–0,992) у лиц с ИМТ менее 25 кг/м²; а также при минимально выраженном фиброзе: 0,60, 95% ДИ (0,455–0,719) у пациентов с индексом фиброза менее 2 по сравнению с 0,99, 95% ДИ (0,986–0,993) у пациентов с выраженностью фиброза 2 и более по шкале METAVIR.

Корреляция результатов определения плотности печени и гистологической оценки выраженности фиброза. Следует подчеркнуть, что при проведении эластографии печени оценивается именно плотность ее ткани, которая зависит в первую очередь от количества коллагенового матрикса в структуре органа (хотя может изменяться в результате других факторов, о чем будет сообщено ниже). Принципы, заложенные в существующие системы гистологической оценки фиброза, позволяют оценить, по сути, модель структурных изменений в ткани органа, а не количество соединительной ткани как таковой [26–29]. Данные морфологического исследования не линейны и полуколичественны. Объем ткани, анализируемый при гистологическом исследовании биоптата печени, в лучшем случае составляет 1/500000 ее общего объема [8]. При проведении непрямо́й эластографии этот показатель, как минимум, в 1000 раз больше (при проведении в процессе обследования больного 10 измерений). Все это не позволяет в полной мере сравнивать результаты оценки выраженности фиброза при морфологическом исследовании биоптата печени и плотности ее ткани, определяемой при проведении непрямо́й эластографии. Тем не менее, для оценки клинической эффективности метода непрямо́й эластографии его результаты сравниваются с данными морфологического исследования, являющегося в настоящее время «золотым стандартом» диагностики выраженности фиброза печени. При этом наиболее часто используют полуколичественную систему METAVIR, при применении которой выделяют 5 стадий фиброза: от 0 до 4, где F0 – отсутствие фиброза, F1 – портальный фиброз (звездчатое расширение портальных трактов) без септ, F2 – портальный фиброз и единичные септы, F3 – портальный фиброз и множественные септы без цирроза, F4 – цирроз [27]. С практической точки зрения принципиально важно иметь возможность разграничить стадии F1 и F2 (переход от минимального к выраженному фиброзу) и F3 от F4 (от фиброза к циррозу).

Принципиальное исследование с использованием эластографии печени, в котором доказано прогрессирующее возрастание плотности печени в соответствии с выраженностью фиброза, было проведено L.Sandrin et al. в 2003 г. [22] и в дальнейшем неоднократно подтверждено другими авторами [30]. Результаты проведенных к настоящему времени исследований свидетельствуют о достаточно высокой точности метода непрямо́й эластографии печени в определении степени выраженности фиброза. C.Corpechot et al. в ходе сопоставления результатов непрямо́й эластографии и оценки выраженности фиброза по данным гистологического исследования в группе из 101 пациента с первичным билиарным циррозом или первичным склерозирующим холангитом показали, что суммарная диагностическая точность метода составляет 72,6% [19]. В своей работе L.Castera et al. в группе из 183 больных гепатитом C отмечали последовательное увеличение диагностической точности метода непрямо́й эластографии при увеличении выраженности фиброза: 83% (95% ДИ 76–88%) для выраженности фиброза F2 и более (оценка по системе METAVIR), 90% (95% ДИ 85–94%) для выраженности фиброза F3 и более, 95% (95% ДИ 91–98%) – при стадии фиброза F4 [18]. Эти данные свидетельствуют о возможности клинического применения метода непрямо́й эластографии, чтобы с достаточной долей уверенности констатировать стадию фиброза у больных с хроническими заболеваниями печени, хотя для клинического применения необходима разработка линейной шкалы с наличием определенных диапазонов значений для каждой из стадий фиброза.

Пороговые значения плотности печени для различных стадий фиброза. Единых критериев для определения «пограничных значений» плотности ткани печени при разных стадиях фиброза в настоящее время нет. Различными авторами предлагаются разные пороговые уровни для дифференцированной оценки выраженности фиброза, например, для определения стадий фиброза $\geq F2$ пороговые значения колебались от 7,1 до 8,8 кПа, для стадий фиброза $\geq F3$ эти значения составляли от 9,5 до 12,5 кПа, наконец, для диагностики цирроза предлагаются пороговые значения от 12,5 до 17,6 кПа [18, 22, 25, 31]. Данные различия связаны с различной методикой определения этих значений (уровень прогностической значимости положительного результата не менее 90% и максимальная сумма чувствительности и специфичности). В табл. 1 обобщены результаты ряда исследований, в которых определены пороговые значения в разграничении стадий фиброза $F \geq 2$ и $F = 4$. Наш опыт свидетельствует о возможности использования в клинике следующих пороговых значений эластичности печени для разграничения стадий фиброза: F0–F1 – 5,8 кПа, 7,2 – для разграничения стадий F1–F2, F2–F3 – 9,5 кПа и для определения границы между тяжелым фиброзом и циррозом F4 – 12,5 кПа [32].

Скорость распространения механической волны в жидких средах меньше, чем в твердых. Возможно, с этим связана большая вариабельность показателей эластографии при определении слабых степеней выраженности фиброза, когда возможна большая вариабельность содержания жидкости в паренхиме печени. При выраженном фиброзе содержание жидкости в паренхиме печени становится более стабильным вследствие развития цирроза и атрофии ткани органа, что сопровождается уменьшением пространств, в которых может

Таблица 1. Результаты определения диагностической точности непрямой эластографии и пороговых значений эластичности для определения стадий фиброза F ≥ 2 и F = 4 (в соответствии с системой METAVIR) (цитируется по [33])

Авторы, год	Этиология заболевания	Число больных	Пороговое значение для F ≥ 2, кПа: ПЗ ⁵ (ДЧ, ДС)	AUROC для F ≥ 2	Пороговое значение для F = 4	AUROC для F = 4
M.Fraquelli et al., 2007 [34]	Смешанная ¹ (ВГС ²)	195 (155)	7,9 (72%, 84%)	0,86	11,9 (91%, 89%)	0,9
N.Ganne-Carrie et al., 2006 [35]	Смешанная (ВГС)	1007 (298)	–	–	14,6 (79%, 95%)	0,92
V.De Ledinghen et al., 2006 [36]	ВГС/ВИЧ	72	4,5 (93%, 17%)	0,72	11,8 (100%, 93%)	0,97
E.Gomez-Dominguez et al., 2006 [24]	Смешанная (ВГС)	94 (62)	4 (94%, 33%)	0,74	16 (89%, 96%)	0,94
J.Carrion et al., 2006 [37]	ВГС ТП	169	8,5 (90%, 81%)	0,9	12,5 (100%, 87%)	0,98
C.Corpechot et al., 2006 [19]	ПБЦ ³ /ПСХ ⁴	101	7,3 (84%, 87%)	0,92	17,3 (93%, 95%)	0,96
J.Foucher et al., 2006 [31]	Смешанная	354	7,2 (64%, 85%)	0,8	17,6 (77%, 97%)	0,96
L.Castera et al., 2005 [18]	ВГС	183	7,1 (67%, 89%)	0,83	12,5 (87%, 91%)	0,95
M.Ziol et al., 2005 [25]	ВГС	251	8,8 (56%, 91%)	0,79	14,6 (86%, 96%)	0,97
L.Sandrin et al., 2003 [22]	ВГС	106	–	0,88	–	0,99

¹смешанная этиология заболевания – больные с хроническими заболеваниями печени, в скобках указана преобладающая по численности пациентов этиология заболевания; ²ВГС – хронический вирусный гепатит С, ТП – пациенты после трансплантации печени, ³ПБЦ – первичный билиарный цирроз, ⁴ПСХ – первичный склерозирующий холангит; AUROC – площадь под кривой «чувствительность – 1-специфичность»; ⁵ПЗ – пороговое значение.

удерживаться жидкость [30], и в результате плотность печени в меньшей степени зависит от иных, кроме выраженности фиброза, факторов. С этим же явлением могли бы быть связаны различия в плотности печени при одинаковой выраженности фиброза в случае различной этиологии заболеваний печени: например, при холестатических заболеваниях, а также при активном гепатите плотность печени могла бы оказаться ниже. Известно, что плотность печени у пациентов с алкогольным циррозом выше, чем у пациентов с циррозом вирусной этиологии [31], однако дифференцированный анализ взаимосвязи плотности органа и характера патологии является предметом дальнейших исследований. В настоящее время имеются данные лишь одного исследования, в котором проведена попытка разграничить пороговые уровни, свидетельствующие о циррозе печени у пациентов с различной этиологией заболевания [35]. Результаты этого исследования отражены в табл. 2. Интересно, что результаты оценки выраженности фиброза у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С были сходными и значительно отличались от таковых у пациентов с невирусной природой заболевания, сопровождающихся стеатозом (алкогольный и неалкогольный стеатогепатит).

В связи с приведенным материалом было бы логичным предположить наличие взаимосвязи между показателями эластографии и активностью воспаления, а также стеатозом. В опубликованных работах активность воспаления и выраженность стеатоза не оказывали значительного эффекта на показатели эластографии [22, 25]. В исследовании M.Ziol et al. [25] у 251 пациента с хроническим вирусным ге-

патитом С результаты непрямой эластографии коррелировали с показателями активности воспаления (коэффициент корреляции тау бета 0,21, $p = 0,0003$), а также стеатоза (тау бета 0,19, $p = 0,008$) и фиброза (тау бета 0,55, $p = 0,0001$), однако при проведении мультивариантного анализа было выявлено, что выраженность фиброза является единственным фактором, влияющим на показатели эластографии. Наличие корреляции между эластичностью печени и стеатозом объяснялось тем, что ни один из пациентов с выраженным стеатозом в этом исследовании не имел слабо выраженного фиброза. Очевидно, что, несмотря на полученные в этом исследовании результаты, взаимосвязь между показателями активности, выраженности стеатоза с данными эластографии требует дальнейшего изучения в исследованиях с большими по численности группами пациентов.

Микроциркуляторные особенности, а также различное количество коллагеновых волокон могли бы обусловить различия в значениях эластичности у пациентов различных возрастных групп. Однако в опубликованных к настоящему времени работах возрастные характеристики пациентов не учитывались.

Корреляция показателей эластографии с клиническими проявлениями заболеваний печени. Разработка единого подхода, в том числе клинически ориентированного, при оценке результатов эластографии является важным направлением дальнейших исследований. В настоящее время опубликованы результаты, отражающие тесную взаимосвязь результатов эластографии с клиническими проявлениями у больных циррозом печени [31]. Так, с вероятностью 90% варикозное расширение вен пищевода II и III стадии у пациентов с циррозом печени наблюдалось при значениях эластичности печени 27,5 кПа и более, расширение стадии В и С декомпенсации цирроза печени по Child-Pugh – при значениях выше 37,5 кПа, наличие в анамнезе асцита выявлено лишь у 5% пациентов с показателями эластографии менее 49,1 кПа, у такой же доли пациентов ранее были кровотечения из варикозно расширенных вен при значениях эластичности менее 62,7 кПа. F.Kazemi et al. отметили тесную корреляцию между выявлением по данным эндоскопического исследования признаков варикозно расширенных вен пищевода и результатами эластографии печени, причем для варикозно расширенных вен II и III стадии пороговое значение

Таблица 2. Пороговые уровни определения цирроза печени у пациентов с различной этиологией заболевания (цитируется по [35])

Критерии определения пороговых значений	Оптимальные пороговые уровни, кПа		
	ХВГС, n = 298	ХВГВ, n = 122	АСГ/НАСГ, n = 122
Чувствительность 95%	10,0	6,0	13,2
Максимальная сумма ДЧ и ДС	10,4	10,3	21,5
Диагностическая точность	20,2	16,9	21,5
Специфичность 95%	14,1	14,3	27,7

ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, ХВГС – хронический вирусный гепатит С, ХВГВ – хронический вирусный гепатит В, АСГ – алкогольный стеатогепатит, НАСГ – неалкогольный стеатогепатит.

составило 19 кПа с чувствительностью 91% и специфичностью 60% [38]. Эти данные свидетельствуют о том, что эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта можно было бы избежать более чем у 60% пациентов с компенсированным циррозом печени на основании результатов, полученных при проведении эластографии печени. Появились данные о сравнительной эффективности эластографии и прямого измерения градиента давления в системе портальной вены [39]. Хотя авторам не удалось показать выраженной корреляции результатов двух методов, тем не менее они оценивают перспективу применения эластографии для прогноза прогрессирования портальной гипертензии оптимистично.

Предварительные данные, опубликованные V.Grando-Lemaire et al., свидетельствуют, что плотность печени по данным эластографии уменьшается в процессе проведения комбинированной терапии с использованием пегилированных интерферонов и рибавирина у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. При этом более выраженное снижение выявлено у больных, демонстрирующих вирусологический ответ на лечение [40]. После уточнения этих результатов в когортных исследованиях можно будет рассматривать результаты эластографии печени как один из критериев в ходе комплексной оценки эффективности терапии.

Вышеупомянутые данные позволяют рассматривать непрямую эластографию печени как достаточно достоверный неинвазивный метод для проведения мониторинга заболевания, определения возможного развития осложнений цирроза печени.

Заключение. Несмотря на то что опыт использования не прямой эластографии печени в мире пока еще небольшой и остается множество нерешенных вопросов, метод успел зарекомендовать себя как простой, воспроизводимый и достаточно точный (особенно в отношении выявления тяжелых стадий фиброза).

Безусловно, требуют уточнения вопросы изменения плотности печени с возрастом, под влиянием гемодинамических показателей, характера патологии печени. Однако клиническое использование этого метода в практическом здравоохранении уже в настоящее время позволяет с достаточной долей уверенности констатировать наличие той или иной стадии фибротических изменений, прогнозировать течение заболевания, мониторировать состояние пациента.

Использование метода может сократить количество пациентов, которым показана пункционная биопсия печени, по крайней мере, в тех случаях, когда речь не идет о диагностике болезни печени, а лишь об определении выраженности фиброза. Данный неинвазивный метод представляет особый интерес при определении стадии заболевания, особенно у пациентов, которым пункционная биопсия печени абсолютно противопоказана (например, при гемофилии и нарушениях свертываемости крови у больных с циррозом печени).

Литература

1. Stauber R.E., Lackner C. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – №13 (32). – P.4287–4294.
2. Castera L., Negre I., Samii K., Buffet C. Pain experienced during percutaneous liver biopsy // *Hepatology.* – 1999. – №30. – P.1529–1530.
3. McGill D.B., Rakela J., Zinsmeister A.R., Ott B.J. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy // *Gastroenterology.* – 1990. – №99. – P.1396–1400.
4. Van Thiel D.H., Gavalier J.S., Wright H., Tzakis A. Liver biopsy. Its safety and complications as seen at a liver transplant center // *Transplantation.* – 1993. – №55. – P.1087–1090.
5. Bedossa P., Dargère D., Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C // *Hepatology.* – 2003. – №38. – P.1449–1457.
6. Cadranel J.F., Rufat P., Degos F. 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 (AFEFL) // *Hepatology.* – 2000. – №32. – P.477–481.
7. Bravo A.A., Sheth S.G., Chopra S. Liver biopsy // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – №344. – P.495–500.
8. Guido M., Rugge M. Liver biopsy sampling in chronic viral hepatitis // *Semin. Liver Dis.* – 2004. – №24. – P.89–97.
9. Maharaj B., Maharaj R.J., Leary W.P. et al. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver // *Lancet.* – 1986. – №1. – P.523–525.
10. 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. – P.2614–2618.
11. Colloredo G., Guido M., Sonzogni A., Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease // *J. Hepatol.* – 2003. – №39. – P.239–244.
12. Rousselet M.C., Michalak S., Dupre F. et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis // *Hepatology.* – 2005. – №41. – P.257–264.
13. Siddique I., El-Naga H.A., Mada J.P., Memon A., Hasan F. Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2003. – №38. – P.427–432.
14. Pinzani M. Non-invasive evaluation of hepatic fibrosis: don't count your chickens before they're hatched // *Gut.* – 2006. – №55. – P.310–312.
15. Afdhal N.H., Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – №99. – P.1160–1174.
16. Wai C.T., Greenon J.K., Fontana R.J. et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology.* – 2003. – №38. – P.518–526.
17. Imbert-Bismut F., Ratziu V., Pieroni L. et al. MULTIVIRC Group. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study // *Lancet.* – 2001. – №357. – P.1069–1075.
18. 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. – P.343–350.
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 (5). – P.1118–1124.
20. Friedrich-Rust M., Ong M.F., Herrmann E., Dries V. et al. Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis // *Am. J. Roentgenol.* – 2007. – №188. – P.758–764.
21. Aguirre D.A., Behling C.A., Alpert E. et al. Liver fibrosis: noninvasive diagnosis with double contrast material-enhanced MR imaging // *Radiology.* – 2006. – №239. – P.425–437.
22. Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M. et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis // *Ultrasound Med. Biol.* – 2003. – №29. – P.1705–1713.
23. 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. – P.968–973.

24. Gomez-Dominiguez E., Mendoza J., Rubio S. et al. Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – №24. – P.513–518.
25. 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(1). – P.48–54.
26. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology*. – 1994. – №20. – P.15–20.
27. Brunt M.E. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the knodell histology activity index and beyond // *Hepatology*. – 2000. – № 31(1). – P.241–246.
28. Ishak K., Baptista A., Bianchi L. et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis // *J. Hepatol.* – 1995. – №22. – P.696–699.
29. Standish R.A., Cholangitas E., Dhillon A. et al. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis // *Gut*. – 2006. – №55. – P.569–578.
30. Kawamoto M., Mizuguchi T., Katsuramaki T. et al. Assessment of liver fibrosis by a noninvasive method of transient and biochemical markers // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – № 12 (27). – P.4325–4330.
31. Foucher J., Chanteloup E., Vergniol J. et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (Fibroscan(R)): a prospective study // *Gut*. – 2006. – № 55. – P.403–408.
32. Морозов С.В., Труфанова Ю.М., Павлова Т.В., Исаков В.А., Каганов Б.С. Применение эластографии для определения выраженности фиброза печени: результаты регистрационного исследования в России // *Клин. и эксперим. гастроэнтерол.* – 2008. – №2. – С. 40–49.
33. Cobbold J.F.L., Morin S., Taylor-Robinson S.D. Transient elastography for the assessment of chronic liver disease: Ready for the clinic? // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – № 13 (36). – P.4791–4797.
34. 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. – P.968–973.
35. 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. – P.1511–1517.
36. De Ledinghen V., Douvin C., Kettaneh A., Ziol M. et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2006. – №41. – P.175–179.
37. Carrion J.A., Navasa M., Bosch J. et al. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation // *Liver Transpl.* – 2006. – №12. – P.1791–1798.
38. Kazemi F., Kettaneh A., N'kontchou G. et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large esophageal varices // *J. Hepatol.* – 2006. – №45. – P.230–235.
39. Vizzutti F., Arena U., Romanelli R.G. et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis // *Hepatology*. – 2007. – №45 (5). – P.1290–1297.
40. Grando-Lemaire V., de Ledinghen V., Bourcier V. et al. Liver stiffness measurement (LSM) as a tool to measure liver fibrosis in treated patients with chronic hepatitis C (CHC) // *J. Hepatol.* – 2006. – №44. Suppl. – P.S214.

Информация об авторах:

Труфанова Юлия Михайловна, врач отделения гастроэнтерологии и гепатологии НИИ питания РАМН

Адрес: 115446, Москва, Каширское ш., 21

Телефон: (499) 613-1091

E-mail: trufanova80@mail.ru

Исаков Василий Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением гастроэнтерологии и гепатологии НИИ питания РАМН

Адрес: 115446, Москва, Каширское ш., 21

Телефон: (499) 613-0764

E-mail: vassili.isakov@rambler.ru

Каганов Борис Самуилович, чл.-кор. РАМН, профессор, заместитель директора НИИ питания РАМН по научной и лечебной работе, руководитель отдела лечебного и профилактического питания, заведующий отделением педиатрической диетологии НИИ питания РАМН

Адрес: 115446, Москва, Каширское ш., 21

Телефон: (499) 613-1996

E-mail: klinikalp@mail.ru

УЧЕБНИКИ И МОНОГРАФИИ

Интенсивная терапия / Под редакцией В.Д.Малышева, С.В.Свиридова. 2-е издание. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 705 с.

В руководстве подробно рассмотрены этиология, патофизиология, клиническая картина и лечение некоторых терминальных состояний: дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, шока, системной воспалительной реакции, острых хирургических, неврологических и эндокринологических заболеваний, глубоких метаболических нарушений, расстройств транспорта кислорода. Представлены современные сведения о наиболее актуальных неотложных состояниях больных, поступающих в отделения реанимации и интенсивной терапии. Руководство предназначено для реаниматологов, хирургов, терапевтов, невропатологов, эндокринологов, а также для последипломного обучения врачей.

Люсов В.А., Колпаков Е.В. Аритмии сердца. Терапевтические и хирургические аспекты. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 400 с.

Руководство написано на основании многолетнего клинического опыта работы авторов, а также результатов их исследовательских работ. Проанализирован мировой опыт в области диагностики и современных методов лечения нарушений ритма сердца у взрослых и детей. Руководство может служить настольной книгой для врачей, специалистов по функциональной диагностике, кардиологов, кардиохирургов, занимающихся аритмологией, справочником по наиболее сложным видам нарушений ритма сердца, учебным пособием для студентов, ординаторов и аспирантов.