ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛАСТОГРАФИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЫРАЖЕННОСТИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИСТРАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В РОССИИ

Морозов С.В., Труфанова Ю.М., Павлова Т.В., Исаков В.А., Каганов Б.С.

Отделение гастроэнтерологии и гепатологии ГУ НИИ питания РАМН, Москва
Отделение патологической анатомии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва
Отдел лечебного и профилактического питания ГУ НИИ питания РАМН

ВВЕДЕНИЕ

Прогноз и тактика ведения пациентов с хроническими заболеваниями печени в немалой степени зависит от выраженности фиброза. До недавнего времени биопсия печени являлась единственным методом, дающим представление о выраженности фиброза. Однако эта процедура является инвазивной, в ряде случаев болезненной, существует риск осложнений после ее выполнения, анализируемый фрагмент ткани печени может не отражать те изменения, которые наблюдаются в органе в целом [1–4]. Кроме того, выполнение пункционной биопсии печени не всегда возможно при нарушениях гемостаза вследствие особенностей состояния больного. Гистологическая оценка выраженности фиброза печени может быть не всегда точна в связи с необходимостью достаточного количества материала, предоставляемого для исследования; зачастую она зависит от опыта гистолога, что может приводить к неверной интерпретации морфологической картины структуры печени: недооценке или гипердиагностике выраженности фиброза печени [5–10].

Серологические маркеры, такие как соотношение АСТ/АЛТ, количество тромбоцитов, протромбиновый индекс, соотношение АСТ/количество тромбоцитов, могут говорить клиницисту о наличии выраженного фиброза печени, однако их диагностическая ценность даже в комбинации далека от оптимальной, поскольку их величина может меняться при заболеваниях других органов и систем, а не только печени, а также под влиянием различной, в т.ч. антифибротической, терапии [12–16, 20].

Непрямая эластометрия печени является новой, неинвазивной методикой, позволяющей быстро оценить степень выраженности фиброза печени, в том числе и в динамике [16–18]. Когда данная методика появилась, она была названа эластографией, хотя на самом деле представляет собой эластометрию, так как в процессе исследования анализируют среднее значение показателей эластичности печени, выраженное в килопаскалях, а не визуальное изображение органа. В опубликованных к настоящему времени за рубежом работах гораздо чаще используется термин «эластография», чем «эластометрия»: при проведении поиска в системе Medline найдено лишь 8 ссылок при использовании ключевых слов поиска elastometry liver, в то время как при использовании таких ключевых слов, как elastography liver, — 37. Учитывая большую распространенность термина «эластография», мы предпочли использовать в данной работе именно его, хотя, вероятно, каждое из названий метода имеет право на существование.

Метод основан на свойстве механического колебания, распространяющегося 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 отследить распространение колебаний и оценить их скорость. Чем больше плотность ткани, тем быстрее распространяется волна [16].

Со времени своего появления в 1998 г. во Франции методика завоевала популярность во многих регионах мира. В 2003 г. метод непрямой эластографии прошел сертификацию в странах Европейского сообщества. В 2006 г. метод одобрен FDA для диагностики выраженности фиброза. К настоящему времени в зарубежной научной прессе вышло значительное число публикаций, отражающих опыт использования методики непрямой эластографии в клинической практике. Однако в нашей стране метод все еще не столь распространен и работы, в которых обобщались бы результаты собственного использования метода, пока не были опубликованы. В настоящем исследовании обобщается первый опыт использования непрямой эластографии

в России в условиях отделения гастроэнтерологии и гепатологии ГУ НИИ питания РАМН. Результаты данной работы послужили основой для регистрации этой технологии в России.

Цель настоящего исследования — определение диагностической ценности метода эластографии и эффективности работы аппарата FibroScan при хронических диффузных заболеваниях печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось с октября 2006 по январь 2007 года в условиях отделения гастроэнтерологии и гепатологии ГУ НИИ питания РАМН. Материалом исследования послужили данные обследования 46 амбулаторных пациентов отделения, страдающих хроническими диффузными заболеваниями печени и давших информированное согласие на участие в исследовании. Ограничением к включению в исследование являлась явная невозможность проведения исследования непрямой эластографии (наличие выраженного асцита).

Структура патологии печени среди пациентов, принимавших участие в исследовании, была следующей: хронический вирусный гепатит С – 25; хронический вирусный гепатит В – 8; алкогольный гепатит — 7; неалкогольный стеатогепатит — 4; первичный билиарный цирроз печени — 2 человека. Длительность заболевания печени составляла от 1 до 15 лет, в среднем — 2,5 года. Все пациенты, страдающие вирусными заболеваниями печени, не получали противовирусную терапию до участия в исследовании.

Гистологическая оценка выраженности фиброза печени в образцах печеночной ткани, полученных при пункционной биопсии печени в 2004–2006 г., проводилась по системе METAVIR со шкалой 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 [25].

Непрямая эластография печени проводилась при помощи аппарата FibroScan (Echosens, Франция) по стандартной методике: пациенту, находившемуся в положении лежа на спине, выполнялась серия измерений в различных участках, соответствующих VII–IX межреберьям от правой задней подмышечной до среднеключичной линии. Количество успешных измерений должно было составлять не менее 10. Медианное значение измерений характеризовало эластический модуль печени, результат которого выражался 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 1/4 значений медианы.

Для сопоставления данных, полученных при непрямой эластографии, и результатов гистологического исследования биоптатов печени использовались «пограничные» значения, разграничивающие различные стадии фиброза, рекомендованные производителем (на основании данных исследования L. Castera с соавторами [16]), модифицированные для оценки низких степеней выраженности фиброза печени. При этом уровню выраженности фиброза F0 соответствовали значения эластографии менее 5,8 кПа, F1 в интервале ≥ 5,8—< 7,2 кПа, F2 — ≥ 7,2—< 9,5 кПа, F3 — ≥ 9,5—< 12,5 кПа и F4 — от 12,5 кПа включительно и выше.

Математическая обработка результатов производилась при помощи программ MS Excel 2003 и Statistica 6.0 (StatSoft Inc.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациентов преобладали мужчины — в исследовании приняли участие 19 женщин и 27 мужчин. В исследовании принимали участие лица старше 18 лет, преимущественно лица среднего возраста — возраст участников исследования составил ($M \pm s$) 42,4 ± 14,44 года.

Двоим из 46 человек (4,35%) выполнить эластографию не представлялось возможным, что было связано с избыточной выраженностью подкожной жировой клетчатки. Данные этих пациентов не использовались при дальнейшем анализе. Таким образом, доля пациентов, которым удалось провести исследование (диагностическая доступность метода), составила 95,65% от всей группы больных.

Время, затраченное на проведение исследования, в среднем оказалось небольшим: ($M \pm s$) 7,36 ± 3,53 мин. Причем в значительной степени время исследования зависело от индекса массы тела пациента (ИМТ). Нами выявлена корреляционная взаимосвязь средней силы между длительностью процедуры и ИМТ пациентов (коэффициент корреляции R по Спирмену составил 0,4712, $p = 0{,}0012$). У лиц с избытком массы тела время исследования было больше, хотя достоверных различий по времени, которое требовалось для проведения исследования до получения 10 успешных измерений, между группой пациентов с ИМТ < 25 кг/м^2 и группой пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м^2, выявлено не было (5,68 ± 2,11 против 7,76 ± 3,95 мин соответственно, $p = 0{,}4530$). Большая длительность процедуры непрямой эластографии у пациентов с избытком массы тела связана с тем, что часть измерений, проводившихся за одну процедуру, оказывалась нерезультативной. Это,

вероятно, связано с «угасанием» или отклонением волны колебаний у лиц с избыточно выраженной подкожной жировой клетчаткой.

Доля результативных измерений учитывается программой прибора для характеристики технической сложности исследования у того или иного пациента. В нашем исследовании для завершения процедуры (не менее 10 успешных измерений) приходилось проводить гораздо большее количество измерений у пациентов с избыточной массой тела. Так, у лиц с ИМТ 25 кг/м^2 и более доля успешных измерений составила 64,77 ± 24,02%, в то время как у лиц с ИМТ менее 25 кг/м^2 — 89,12 ± 15,43% (p = 0,015).

При гистологической оценке выраженности фиброза печени по шкале METAVIR выявлены следующие результаты: F0 стадия фиброза печени выявлена у 6 пациентов, F1 — у 10, F2 — у 7, F3 — у 13 и F4 — у 8 человек (см *табл.*).

Результаты сравнения показателей непрямой эластографии с гистологическими данными, а также результаты измерений эластичности печени в зависимости от морфологической стадии фиброза представлены в таблице.

Совпадение стадии фиброза, определенной по результатам непрямой эластографии, с результатами морфологического исследования биоптата печени наблюдалось у 31 из 44 обследуемых пациентов. Таким образом, суммарная диагностическая точность метода составила 70,45%. Наибольшее число расхождений между данными гистологического исследования и результатами эластографии наблюдалось в группе с выраженностью фиброза F0–F1 по результатам морфологического исследования: 41,73% количества пациентов в этих группах. В группах с более выраженным фиброзом (F2–F4) доля «несоответствий» по данным изучаемой методики была существенно ниже: 21,43%, хотя достоверных различий по данному показателю выявлено не было (p = 0,126).

В нашем исследовании в тех случаях, когда стадия фиброза печени по данным эластографии не соответствовала морфологическому методу оценки его выраженности, различия колебались в пределах 2 «смежных» стадий. Например, при выраженности фиброза, соответствующего гистологической стадии F2 (METAVIR), у двух пациентов по данным эластографии результат соответствовал стадии F1 и у такого же числа пациентов стадии F3, отклонения же за пределы этих стадий зарегистрированы не были (*рис. 1*).

Сравнение результатов непрямой эластографии с существующим в настоящее время «золотым стандартом» оценки выраженности фиброза печени — данными морфологического исследования биоптатов — выявило достаточно высокую диагностическую точность исследуемого метода. При этом более высокие показатели диагностической точности, чувствительности и специфичности отмечены при более выраженных стадиях фиброза (*рис. 2 и 3*). Характеристические кривые, отражающие результаты сравнения данных непрямой эластографии печени с результатами морфологического исследования биоптатов печени, отражены на *рис. 2*.

На *рис. 3* представлены результаты расчета диагностической чувствительности, специфичности

Результаты сравнения данных непрямой эластографии печени и гистологического исследования у 44 пациентов с хроническими диффузными болезнями печени.

Гистологические данные		Показатели непрямой эластографии печени				ДТ (%)
стадия фиброза	число больных	число больных с данной стадией фиброза по эластографии	число больных со значениями эластографии вне диагностического интервала	показатели непрямой эластографии кПа, ($M \pm s$)*	IQR кПа, ($M \pm s$)*	
F0	6	7	2	4,35±0,72	1,3±1,28	88,64
F1	10	9	5	6,2±1,19	1,15±1,02	79,55
F2	7	9	2	8,2±0,81	1,4±0,92	86,36
F3	13	11	3	10,9±1,21	3,1±1,71	90,91
F4	8	8	1	31,0±14,73	7,3±4,8	95,45

** – результаты непрямой эластографии у пациентов с данной стадией фиброза по результатам гистологического, IQR – значения интерквартильного размаха по данным эластографии, ДТ – диагностическая точность метода.*

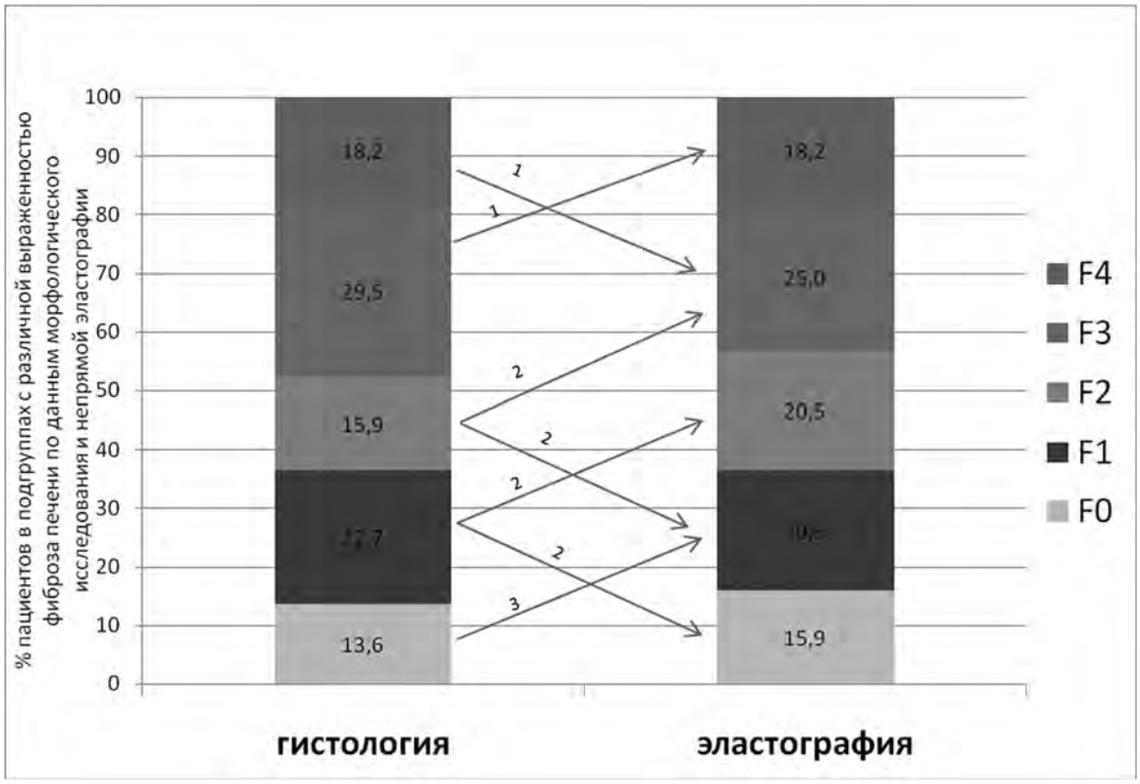

Рис. 1. *Распределение пациентов по стадиям фиброза по данным морфологического исследования и непрямой эластографии печени. Стрелками обозначено распределение пациентов, у которых наблюдалось несоответствие результатов эластографии результатам морфологического исследования по стадиям фиброза, определенным при помощи эластографии (количество человек)*

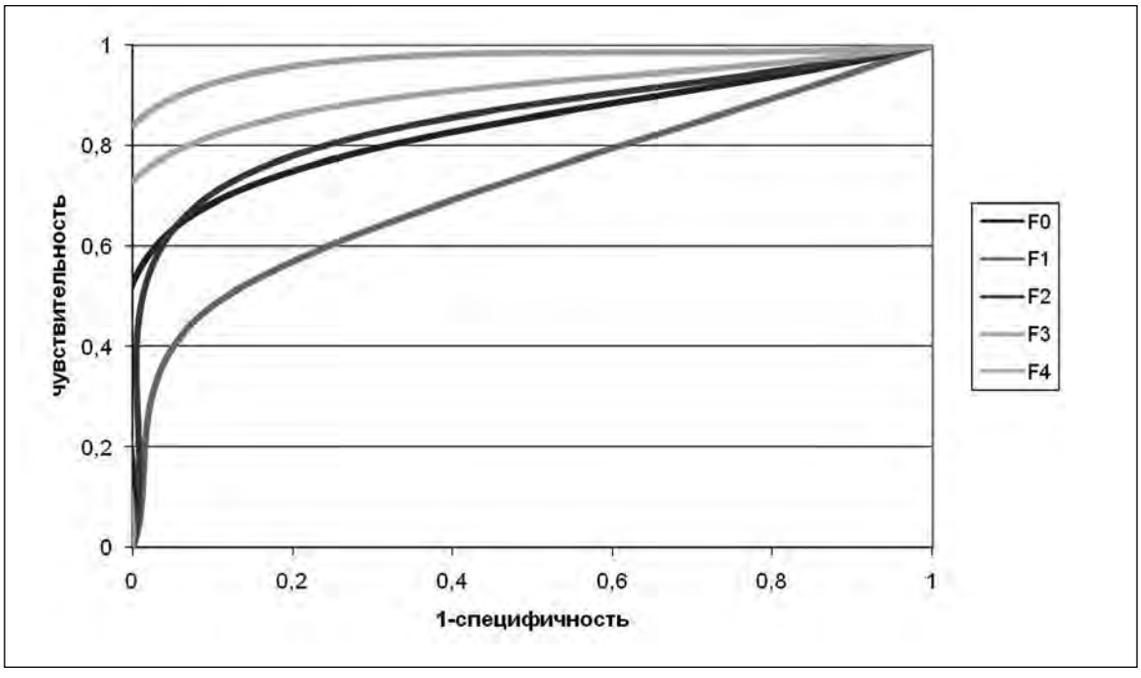

Рис. 2. *Характеристические кривые (ROC), отражающие результаты сравнения данных непрямой эластографии печени с результатами морфологического исследования биоптатов печени у 44 больных с хроническими диффузными заболеваниями печени*

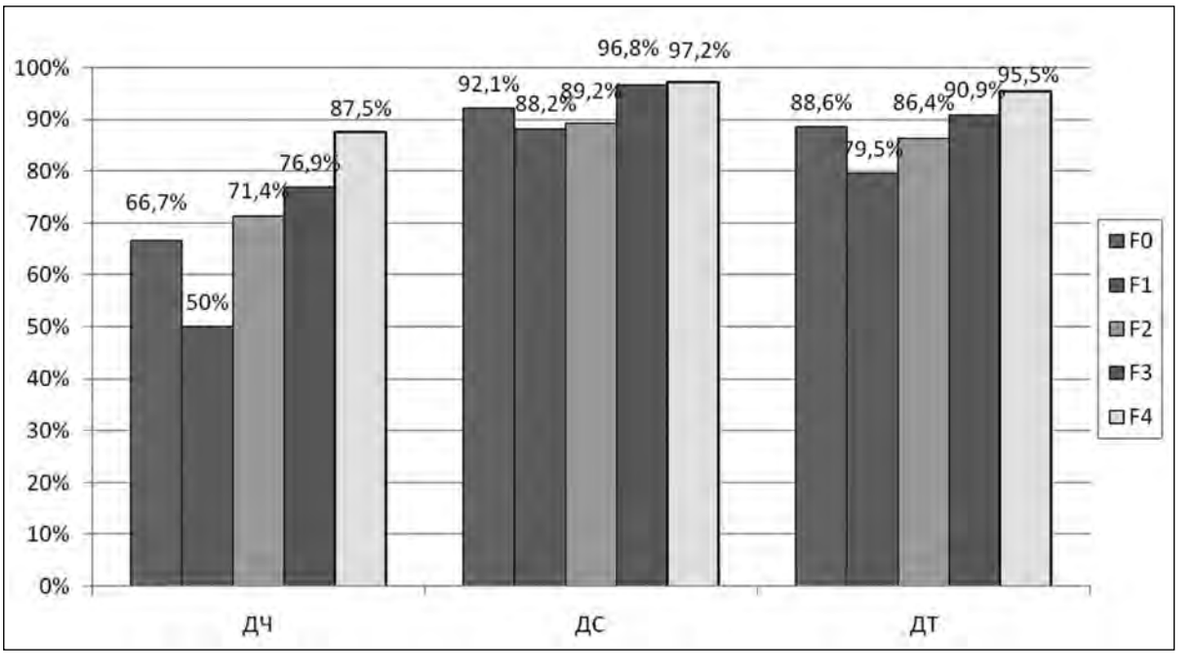

Рис. 3. *Данные диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС) и диагностической точности (ДТ) метода эластографии по результатам исследования для разной выраженности фиброза печени*

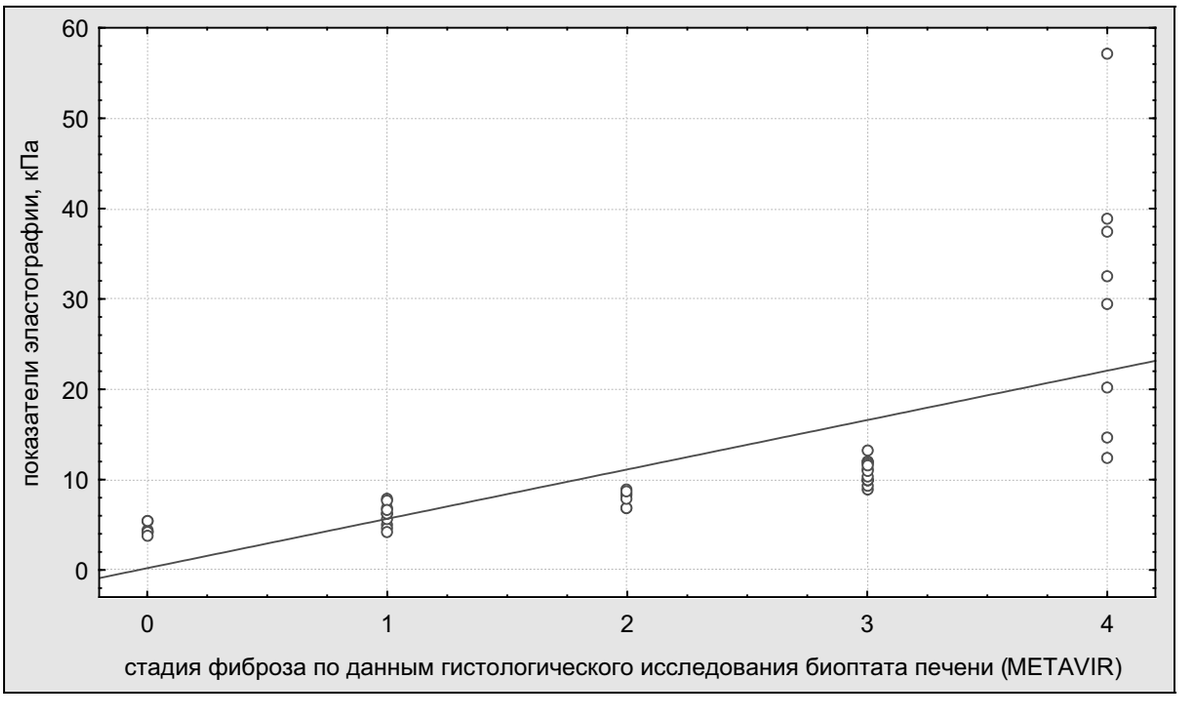

Рис. 4. *Результаты корреляционного анализа данных непрямой эластографии и морфологического исследования биоптатов печени с использованием системы METAVIR*

и точности метода непрямой эластографии по данным сравнения результатов с морфологическим исследованием. Как видно из *рис. 3*, диагностическая ценность метода непрямой эластометрии увеличивается при более выраженных стадиях фиброза.

При проведении корреляционного анализа между результатами эластографии и данными морфологического определения выраженности фиброза печени выявлена достоверная сильная взаимосвязь: коэффициент корреляции по Спирмену составил 0,96 ($p < 0,001$) (*рис. 4*).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной статье обобщается первый российский опыт использования непрямой эластографии. Метод зарекомендовал себя достаточно простым в выполнении, не требующим значительных временных и материальных затрат (для проведения исследования не нужны дополнительные расходные материалы, кроме геля для ультразвуковых исследований).

Высокая диагностическая доступность метода, выявленная в нашей работе, отмечалась и в ряде зарубежных исследований: доля пациентов, которым не удавалось провести процедуру, составляла от 5% [16] до 9,8% [21]. В приведенных выше работах, как и в нашем исследовании, пациенты, которым не удалось провести исследование, имели избыточную массу тела. Невозможность проведения процедуры у тучных пациентов явилась толчком к усовершенствованию конструкции датчика аппарата, проводимая в настоящее время работа в этом направлении, позволяет надеяться, что имеющиеся ограничения метода в отношении этой категории больных будут преодолены в недалеком будущем [16, 23]. Как уже отмечалось выше, противопоказанием к исследованию 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 сомнительным необходимость проведения и значимость эластографии у таких пациентов. Выполнение процедуры эластографии стандартным датчиком 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 [23].

В специальном исследовании была изучена воспроизводимость результатов, полученных с помощью непрямой эластографии. По этим данным, межисследовательская согласованность результатов составила 0,98, 95% ДИ (0,977–0,987) [18]. При этом несколько меньшая согласованность результатов оказалась у пациентов с избыточным весом: 0,94, 95% ДИ (0,934–0,973) у лиц с ИМТ 25 и более и 0,98, 95% ДИ (0,983–0,992) у лиц с индексом массы тела менее 25 кг/м^2; 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.

Дизайн исследования, применявшийся в ходе настоящей работы, имеет ряд недостатков, не позволяющих в полной мере охарактеризовать диагностическую ценность метода непрямой эластографии по сравнению с морфологической оценкой выраженности фиброза. В частности, время, прошедшее с момента проведения биопсии печени до проведения процедуры (до двух лет), могло обусловить некоторую долю несоответствий между результатами непрямой эластографии и морфологического исследования биоптатов печени вследствие дальнейшего прогрессирования фиброза печени у наших пациентов. Тем не менее полученные нами данные, свидетельствующие о высокой диагностической точности метода (70,45%), в значительной степени соответствуют опубликованным за рубежом. Так, по данным C. Corpechot и соавт., диагностическая точность метода в определении стадии фиброза по сравнению с оценкой его выраженности по результатам морфологического исследования у 101 пациента, которые страдали первичным билиарным циррозом или первичным склерозирующим холангитом, составила 72,6% [20]. В то же время в работе L. Castera и соавт. при сравнении диагностической точности метода у группы больных (183 человека) гепатитом С с различной стадией фиброза печени, как и в нашем исследовании, отмечалось последовательное увеличение диагностической точности метода непрямой 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 и 95% (95% ДИ 91–98%) при стадии фиброза F4 [16]. Таким образом, на основании собственных результатов и данных зарубежных исследований можно заключить, что метод непрямой эластографии является достаточно точным и может быть использован для неинвазивной диагностики выраженности фиброза печени.

Следует отметить, что, несмотря на тесную взаимосвязь между показателями непрямой эластографии и уровнем фиброза печени, сама методика предназначена именно для определения эластического модуля (плотности) паренхимы органа, который, помимо выраженности фиброза, может зависеть и от других факторов. 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 по содержанию 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 удерживаться жидкость [22], 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 [19], однако дифференцированный анализ взаимосвязи плотности органа и характера патологии является предметом дальнейших исследований. Микроциркуляторные особенности, а также различное количество коллагеновых волокон могли бы обусловить различия в значениях эластичности у пациентов различных возрастных групп. В нашем исследовании, исходя из небольшой общей численности группы пациентов, проследить такую закономерность не представляется возможным. В то же время в опубликованных к настоящему времени работах возрастные характеристики пациентов не учитывались.

В связи со сказанным выше было бы логичным предположить также наличие взаимосвязи между показателями эластографии и активностью воспаления, а также стеатозом. Хотя в настоящей работе взаимосвязь между этими показателями не изучалась, в опубликованных работах активность воспаления и выраженность стеатоза не оказывали значительного эффекта на показатели эластографии [17, 23]. В исследовании M. Ziol и соавт. [23] у 251 пациента, страдающего хроническим вирусным гепатитом С, результаты непрямой эластографии коррелировали с показателями активности (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 и данными эластографии требует дальнейшего изучения в исследованиях с большими по численности группами пациентов.

В настоящем исследовании при определении различных стадий фиброза методом эластографии использовались пороговые значения, рекомендованные производителем оборудования. Исходя из полученных нами данных, эти значения оказались достаточно надежными для разграничения стадий фиброза. В то же время в опубликованных работах различными авторами предлагаются различные пороговые уровни для дифференцированной оценки выраженности фиброза [16, 17, 19]. В этих работах для определения стадий фиброза ≥ F2 пороговые значения колебались от 7,1 до 8,8 кПа [16, 19, 23]. Для стадий фиброза ≥ F3 эти значения составляли от 9,5 до 12,5 кПа, наконец, для диагностики цирроза пороговые значения колебались от 12,5 до 17,6 кПа. Данные различия были связаны с различной методикой определения этих значений (уровень прогностической значимости положительного результата не менее 90% и максимальная сумма чувствительности и специфичности). Разработка единого подхода, в том числе клинически ориентированного, к оценке результатов эластографии является важным направлением дальнейших исследований. В то же время уже в настоящий момент опубликованы результаты, отражающие тесную взаимосвязь результатов эластографии с клиническими проявлениями заболевания у больных циррозом печени [19]. Так, с вероятностью 90% варикозное расширение вен пищевода 2-й и 3-й стадии у пациентов с циррозом печени наблюдалось при значениях эластичности печени 27,5 кПа и более, стадии декомпенсации цирроза печени В и С – при величине выше 37,5 кПа, наличие в анамнезе асцита наблюдалось лишь у 5% пациентов с показателями эластографии менее 49,1 кПа и у такой же доли пациентов ранее отмечались кровотечения из варикозно расширенных вен при значениях эластичности менее 62,7 кПа. Эти результаты позволяют рассматривать непрямую эластографию печени как достаточно достоверный неинвазивный метод для проведения мониторинга заболевания, определения возможного развития осложнений цирроза печени. Появились данные о сравнительной эффективности эластографии и прямого измерения градиента давления в системе портальной вены [24]. Хотя авторам не удалось показать выраженной корреляции результатов двух методов, тем не менее они оценивают перспективу применения эластографии в прогнозе прогрессирования портальной гипертензии оптимистично.

Дальнейшее накопление опыта в использовании непрямой эластографии печени, в том числе и в России, позволит преодолеть имеющиеся в настоящий момент нерешенные вопросы, связанные с интерпретацией результатов, получаемых в процессе выполнения измерений эластичности. В целом метод зарекомендовал себя в качестве достаточно надежного и удобного теста для оценки выраженности фиброза печени, обладает рядом преимуществ неинвазивного теста. Его использование может сократить количество пациентов, которым показана пункционная биопсия печени, во всяком случае тех, у кого речь не идет о диагностике болезни печени, а лишь об определении выраженности фиброза. В случае же, когда выполнение биопсии печени требуется для диагностики заболевания, она еще долгие годы останется «золотым стандартом».

ВЫВОДЫ

1. Метод непрямой эластографии является точным, особенно в отношении диагностики выраженных стадий фиброза: диагностическая точность метода составляет 88,6% при стадии фиброза F0, 79,5% при стадии F1, 86,4% при стадии F2, 90,9% при стадии F3 и 95,5% при стадии F4.

2. Непрямая эластография является неинвазивным, безболезненным и полностью безопасным для пациента методом, который не имеет противопоказаний и может проводиться без предварительного обследования и подготовки пациента в амбулаторных условиях, процедура диагностики может повторяться пациенту неоднократно (мониторинг при диспансерном наблюдении на фоне противовирусной терапии).

3. Метод является экономически выгодным, не требует больших затрат и не ограничивает трудоспособности пациентов; процедура обследования 1 пациента занимает в среднем 7 минут; результат исследования интерпретируется сразу после выполнения процедуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Cadranel, J.* 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) / J. Cadranel, P. Rufat, F. Degos //Hepatology. 2000. Vol. 32. P. 477–481.

2. *Castera, L.* Pain experienced during percutaneous liver biopsy / L. Castera, I. Negre, K. Samii //Hepatology. 1999. Vol. 30. P. 1529–1530.

3. *Bravo, A.* Liver biopsy / A. Bravo, S. Sheth, S. Chopra //N Engl J Med. 2001. Vol. 344. P. 495–500.

4. *Guido, M* Liver biopsy sampling in chronic viral hepatitis / M. Guido, M. Rugge //Semin. Liver. Dis. 2004. Vol. 24. P. 89–97.

5. *Maharaj, B.* Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver / B. Maharaj, R. Maharaj, W. Leary et al. //Lancet. 1986.Vol. 1. P. 523–525.

6. *Regev, A.* Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection / A. Regev, M. Berho, L. Jeffers et al. //Am. J. Gastroenterol. 2002. Vol. 97. P. 2614–2618.

7. *Colloredo, G.* Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease / G. Colloredo, M. Guido, A. Sonzogni // J. Hepatol. 2003. Vol. 39. P. 239–244.

8. *Rousselet, M.* Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitiss / M. Rousselet, S. Michalak, F. Dupre at al. // Hepatology. 2005. Vol. 41. P. 257–264.

9. *Bedossa, P.* Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C / P. Bedossa, D. Dargère, V. Paradise //Hepatology. 2003. Vol. 38. P.1449–1457.

10. *Siddique, I.* Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection / I. Siddique, H. El-Naga, J. Madda at al. //Gastroenterol. 2003. Vol. 38 P. 427–432.

11. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C //Hepatology. 1994. Vol. 20 P. 15–20.

12. *Pinzani, M.* Non-invasive evaluation of hepatic fibrosis: don't count your chickens before they're hatched / M. Pinzani //Gut. 2006. Vol. 55. P. 310–312.

13. *Afdhal, N.* Evaluation of liver fibrosis: a concise review / N. Afdhal, D. Nunes //Am. J. Gastroenterol. 2004. Vol. 99. P. 1160–1174.

14. *Wai, C.T.* A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / C.T. Wai, J.K. Greenson, R.J. Fontana et al. //Hepatology. 2003. Vol. 38. P. 518–526.

15. *Imbert-Bismut, F.* MULTIVIRC Group. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study / F. Imbert-Bismut, V. Ratziu, L. Pieroni et al. //Lancet. 2001. Vol. 357. P. 1069–1075.

16. *Castera, L.* Prospective Comparison of Transient Elastography, Fibrotest,APRI, and Liver Biopsy for the Assessment of Fibrosis in Chronic Hepatitis C / L. Castera, J. Vergniol, J. Foucher et al. // Gastroenterology. 2005. Vol. 128. P. 343–350.

17. *Sandrin, L.* Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis / L. Sandrin, B. Fourquet, J. Hasquenoph et al. //Ultrasound Med Biol. 2003. Vol. 29. P. 1705–1713.

18. *Fraquelli, M.* Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease / M. Fraquelli, C. Rigamonti, G. Casazza et al. // Gut. 2007. Vol. 56. P. 968–973.

19. *Foucher, J.* Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (Fibroscan(R)): a prospective study / J. Foucher, E. Chanteloup, J. Vergniol et al. //Gut. 2006. Vol. 55. P.403–408.

20. *Corpechot, C.* Assessment of Biliary Fibrosis by Transient Elastography in Patients With PBC and PSC / C. Corpechot, A. El Naggar, A. Poujol-Robert et al. //Hepatology. 2006. Vol. 43(5). P. 1118–1124.

21. *Gomez-Dominiguez, E.*Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease / E. Gomez-Dominiguez., J. Mendoza, S. Rubio et al. //Aliment. Pharmacol .Ther. 24. P. 513–518.

22. *Kawamoto, M.* Assessment of liver fibrosis by a noninvasive method of transient and biochemical markers / M. Kawamoto, T. Mizugichi, T. Katsuramaki et al. // World. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 12 №27. P. 4325–4330.

23. *Ziol, M.* Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. / M. Ziol, A. Handra-Luca, A. Kettaneh et al. //Hepatology. 2005. Vol. 41 №1. P. 48–54.

24. *Vizzutti, F.* Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis./ F. Vizzutti, U. Arena, R. Romanelli et al. // Hepatology. 2007. Vol. 45 №5. P. 1290–1297.

25. *Brunt, M.E.* Grading and Staging the Histopathological Lesions of Chronic Hepatitis: The Knodell Histology Activity Index and Beyond / M.E. Brunt //Hepatology. 2000. Vol. 31 №1. P. 241–246.