

УДК 616.36-008.11-036.70

Скрининговое обследование больных диффузными заболеваниями печени

И.Ю. Пирогова

(Городской центр хирургии печени и поджелудочной железы, Городская клиническая больница № 8, Челябинск)

Screening investigation of patients with diffuse liver diseases

I.Yu. Pirogova

Цель исследования. Предоставить данные по скрининговому обследованию больных при подозрении на диффузное заболевание печени, включающему в себя ряд рутинных методов, предусмотренных медицинскими стандартами.

Основные положения. В статье приведены результаты определения диагностической точности, чувствительности и специфичности рассматриваемых методов отдельно и при их интегральной оценке в сопоставлении с проведенной в последующем биопсией и эластометрией печени.

Ключевые слова: хронический гепатит, цирроз печени, неинвазивные методы оценки фиброза, ультразвуковая доплерография, эластометрия печени.

Aim of investigation. To present data on screening investigation of patients at suspicion for diffuse liver disease, including series of routine methods specified by medical standards.

Original positions. Article presents data on diagnostic accuracy, sensitivity, specificity of taken into account methods both separately and at integrated application in comparison to subsequent biopsy and liver elastometry.

Key words: chronic hepatitis, liver cirrhosis, non-invasive methods of evaluation of fibrosis, ultrasound Doppler ultrasonography, elastometry of the liver.

Длительное латентное течение хронических диффузных заболеваний печени (ДЗП) обуславливает отсутствие значимой клинической симптоматики. Достаточно часто патология печени выявляется при случайном биохимическом и ультразвуковом исследовании. Для определения дальнейшей диагностической и лечебной тактики необходима интеграция этих данных. Главный вопрос, который стоит перед клиницистом: какова тяжесть поражения печени, определяемая выраженностью фиброза печени (ФП), нуждается ли пациент в дообследовании, проведении биопсии [1].

За последнее десятилетие разработан ряд методов неинвазивной оценки стадии ФП при первичном обследовании больных с подозрением на ДЗП

(табл. 1). Для оценки содержания фиброзной ткани в печени предложены отдельные показатели (количество тромбоцитов) и их различные соотношения (коэффициент де Ритиса, АПРИ, Forns, MDA, GUCI и др.), доступные в клинической практике. Их именуют суррогатными маркерами ФП [9]. В основном они разрабатывались на группах больных с HCV-инфекцией по принципу «гепатит или цирроз», результаты их информативности при HBV-инфекции мало изучены. Исследованы возможности истинных маркеров ФП (коллагеназы и их ингибиторы, продукты синтеза коллагена, гликопротеидов и полисахаридов). Однако они неспецифичны и могут отражать процессы, происходящие в других органах и системах. Комбинированные системы оценки ФП,

Пирогова Ирина Юрьевна — кандидат медицинских наук, гастроэнтеролог-гепатолог Городского центра хирургии печени и поджелудочной железы муниципального учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 8», г. Челябинск. Контактная информация для переписки: irina_pirogova@inbox.ru; 454071, г. Челябинск, ул. Горького, 28

Таблица 1

Неинвазивные методы оценки фиброза

Автор	Показатель	Метод
Poynard, 1991	Протромбин, ГГТП, аполипопротеин А	PGA
Bonacini, 1997	АсАТ/АлАТ, тромбоциты, протромбин	Fibrotest
Imbert-Bismut, 2001	Билирубин, ГГТП, гаптоглобин, α 2-микроглобулин, аполипопротеин А	
Luo, 2002	Глобулины/альбумины, тромбоциты, АсАТ/АлАТ	Forns
Forns, 2002	Возраст, ГГТП, холестерин, тромбоциты	
Kaul, 2002	Пол, телеангиоэктазии, АсАТ, тромбоциты	APRI
Wai, 2003	АсАТ/тромбоциты	
Sud, 2004	Возраст, АсАТ, холестерин, инсулинорезистентность, алкоголь	Fibrospect
Lainé, 2004	Гиалуриновая кислота, трансферрин	
Rosenberg, 2004	Возраст, гиалуриновая кислота, коллаген IV и VI типов, ламинин, N-терминал пропептида проколлагена-III, тканевой ингибитор металлопротеиназ-1	Hepascore
Patel, 2004	Тканевой ингибитор металлопротеиназ-1, α 2-микроглобулин, гиалуриновая кислота	
Leroy, 2004	Ламинин, N-терминал пропептида проколлагена-III, тканевой ингибитор металлопротеиназ-1	Fibrometre
Hui, 2005	Индекс массы тела, тромбоциты, альбумин, билирубин	
Lok, 2005	АсАТ/АлАТ, тромбоциты, МНО	GUCI
Adams, 2005	Билирубин, ГГТП, гиалуриновая кислота, α 2-микроглобулин, возраст, пол	
Cales, 2005	АсАТ, тромбоциты, протромбин, гиалуриновая кислота, мочевины, возраст	MDA
Islam, 2005	АсАТ, протромбиновое время, тромбоциты	
Attala, 2006	Альбумин, тромбоциты, щелочная фосфатаза, АлАТ, АсАТ	

основанные на сочетанном применении истинных и суррогатных маркёров фиброза (Fibrospect 2, Hepascore, Fibrotest и др.), считаются более информативными в определении выраженного ФП и *цирроза печени* (ЦП) за счет увеличения специфичности [3, 5]. В ряде работ показана высокая диагностическая точность этих методов, составляющая 80% для диагностики выраженного ФП и 92% при наличии ЦП [1]. Между тем определение истинных маркёров фиброза в практическом здравоохранении затруднено.

Процесс фиброгенеза изменяет структуру и физические свойства ткани печени. Визуализация этих изменений возможна с помощью косвенных или прямых методов. К косвенным методам оценки плотности печени относят определение скорости кровотока в портальной системе, которая меняется в зависимости от показателя плотности [4, 6–8]. К прямым методам оценки плотности печени, определяемой в кПа, относят *магнитно-резонансную томографию* (МРТ) и *ультразвуковую эластографию печени* (УЭП) с помощью аппарата FibroScan («EchoSens», Франция) [4]. Исходя из реалий клинической практики, можно констатировать, что МРТ и УЭП не являются доступными методами обследования, тем более на этапе скрининга.

Чувствительность и специфичность рассматриваемых методов различна в зависимости от стадии ФП. Поэтому при первичном обследовании больного необходимо применение не менее двух методов [1, 3, 5]. Актуальным представляется разработка интегральной оценки результатов рутинных методов обследования, отражающих структурные изменения органа (по данным комплексного УЗИ с доплерометрией, денситометрией ткани печени) и функциональные отклонения (по данным биохимического исследования, коагулограммы).

Цель исследования: разработать метод диагностики ФП, основанный на интегральной оценке стандартных методов обследования, и сравнить с информативностью предложенных ранее методов неинвазивной оценки ФП.

Материал и методы исследования

Обследовано 450 больных — 319 HCV RNA-положительных и 131 HBV DNA-положительный. Из них 242 мужчины и 208 женщин в возрасте от 18 до 60 лет. Больным проведены исследования: общеклиническое, биохимическое (с определением коэффициента де Ритиса, теста APRI, Forns, MDA, GUCI), коагулограмма, вирусологическое (методом ПЦР), *биопсия печени* (БП) с мор-

Таблица 2

Результаты дискриминантного анализа при HCV-инфекции, коэффициенты канонической дискриминантной функции

Показатель	Функция	
	1	2
Возраст, годы	0,021	0
Дисперсность ткани печени по данным АГК, %	0,030	0,092
Линейная скорость кровотока в портальной вене, см/мин	0,040	0,090
Объемная скорость кровотока, л/мин:		
в портальной вене	0,581	–2,101
в селезеночной вене	4,962	–0,865
Спленопортальный индекс, %	4,961	0,732
Площадь селезенки, см ²	0,019	–0,010
ГГТП, ед./л	0,004	0,002
Холестерин, ммоль/л	–0,274	0,094
АсАТ, ед./л	0,005	0,005
АлАТ, ед./л	–0,004	0,000
Щелочная фосфатаза, ед./л	0,003	–0,001
Время рекальцификации плазмы, с	0,166	–0,120
Длительность кровотечения, мин	0,216	0,894
Константа	–13,210	–2,491

фологической верификацией диагноза и определением *индекса гистологической активности* (ИГА) по Knodell и степени ФП по METAVIR и Ishak, исключая группу больных ЦП с наличием *варикозно-расширенных вен пищевода* (ВРВП) и после кровотечений из них, эндоскопическое с определением степени ВРВП, *ультразвуковая доплерография* (УЗДГ) вен портальной системы, *амплитудная гистография с калибровкой* – АГК (УЗ-сканер CUB525 Hitachi). При УЗДГ наличие портальной гипертензии оценивалось по размерам *портальной и селезеночной вен* (ПВ и СВ), *линейной и объемной скорости кровотока* (ЛСК и ОСК) в ПВ и СВ, *спленоренальному индексу* (СПИ). При АГК оценивали уровень яркости (МД) и дисперсности – % МОДЕ, характеризующие соотношение стромальных и паренхиматозных элементов. УЭП с определением показателя в кПа проведена на аппарате FibroScan («EchoSens», Франция). Таким образом, в исследуемую группу вошли 266 больных *хроническим гепатитом С* – ХГС (по стадиям фиброза: F0 – 48, F1 – 132, F2 – 62, F3 – 24), 53 пациента с ЦП в исходе ХГС (31 – без ВРВП, 22 – с ВРВП). HBV DNA-положительные пациенты распределились следующим образом: 103 больных *хроническим гепатитом В* – ХГВ (по стадиям фиброза: F0 – 29, F1 – 24, F2 – 24, F3 – 26), 28 пациентов с ЦП в исходе ХГВ (14 – без наличия ВРВП, 14 – с ВРВП). Исключены пациенты с *индексом массы тела* (ИМТ) более 30, *алкогольным, лекарственным поражением печени*, а также имеющие легочную, сердечную, почечную

недостаточность выше 1-й степени. Статистическая обработка материала проведена с помощью пакета программ Statistica-6, SPSS-10.

Результаты исследования

Учитывая небольшие межгрупповые различия как при HCV-, так и при HBV-инфекции, решено разделить пациентов на три большие группы:

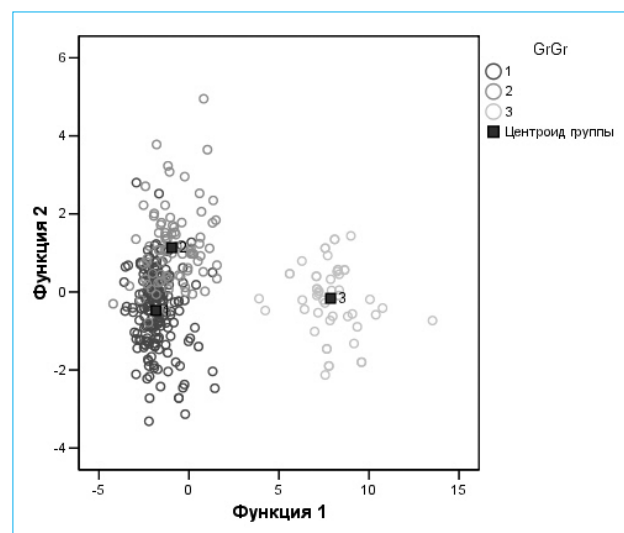


Рис. 1. Результаты распределения пациентов с легким (1-я группа), умеренным и тяжелым (2-я группа) фиброзом и циррозом печени (3-я группа) при HCV-инфекции с определением центроидов групп по результатам дискриминантного анализа

Таблица 3

Предсказанная принадлежность к группе с легким (1-я группа), умеренным и тяжелым (2-я группа) фиброзом и циррозом печени (3-я группа) при HCV-инфекции по частоте (количество больных) и в процентном соотношении

Исходные наблюдения	Группа больных	Предсказанная принадлежность к группе			Итого
		1,00	2,00	3,00	
Частота	1-я	169	12	0	181
	2-я	28	58	0	86
	3-я	0	0	52	52
%	1-я	93,4	6,6	0	100,0
	2-я	32,6	67,4	0	100,0
	3-я	0	0	100,0	100,0
87,5% исходных сгруппированных наблюдений классифицировано правильно					

Таблица 4

Результаты дискриминантного анализа при HBV-инфекции, коэффициенты канонической дискриминантной функции

Показатель	Функция	
	1	2
Длительность заболевания, годы	0,367	0,074
Возраст, лет	−0,030	0,080
ИМТ, кг/м ²	0,177	−0,364
Плотность печени по данным АГК, ед.	−0,156	0,172
Объемная скорость кровотока в портальной вене, л/мин	−2,284	−2,921
Диаметр селезеночной вены, мм	0,003	0,470
Объемная скорость кровотока в селезеночной вене, л/мин	3,030	−3,513
Площадь селезенки, см ²	0,066	−0,076
Коэффициент де Ритиса	1,336	2,183
Холестерин, моль/л	−0,333	−0,664
Щелочная фосфатаза, ед./л	0,003	0,011
Фибриноген, г/л	−5,502	−5,612
ПТИ, %	−0,072	0,029
Тромбиновое время, с	0,131	0,438
Константа	6,298	1,178

1) легкий ФП (F0–1), 2) умеренный и тяжелый ФП (F2–3), 3) ЦП (F4). Разделение на указанные группы определило дальнейшую лечебную тактику.

Проведение дискриминантного анализа позволило выделить наиболее значимые константы для распределения больных на перечисленные группы. При HCV-инфекции (табл. 2) таковыми оказались ОСК – ПВ, ОСК – СВ, СПИ. Использование коэффициентов канонической дискриминантной функции позволяет при HCV-инфекции распределить пациентов в группы с легким (1-я группа), умеренным и тяжелым (2-я группа) ФП и ЦП (3-я группа) с определением центроидов групп в графическом варианте (рис. 1). При HCV-инфекции предсказанная принадлежность к 1-й группе 93,4%, ко 2-й группе 67,4%, к 3-й группе 100%

(табл. 3). При HBV-инфекции наиболее весомыми показателями для распределения по группам явились ОСК – ПВ, ОСК – СВ, коэффициент де Ритиса, уровень фибриногена крови (табл. 4). В графическом варианте распределение больных с легким (4-я группа), умеренным и тяжелым (5-я группа) ФП и ЦП (6-я группа) при HBV-инфекции с определением центроидов групп представлено на рис. 2. Предсказанная принадлежность к 4, 5, 6-й группам составила 96,2, 96, 100% соответственно (табл. 5).

Сравнительный анализ чувствительности и специфичности предложенных ранее биохимических тестов неинвазивной оценки фиброза (APRI, Forns, MDA, GUCI) и УЭП на аппарате FibroScan при HCV-инфекции показал высокую информативность MDA (в отсутствие ЦП) при легком

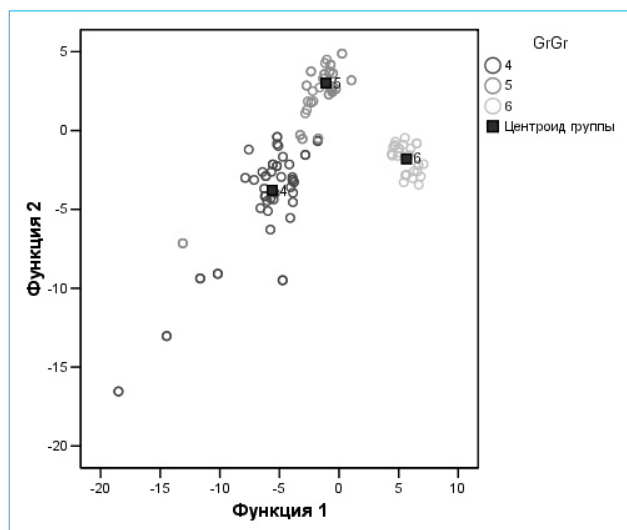


Рис. 2. Результаты распределения пациентов с легким (4-я группа), умеренным и тяжелым (5-я группа) фиброзом и циррозом печени (6-я группа) при HBV-инфекции с определением центроидов групп по результатам дискриминантного анализа

ФП (AUROC 0,669, ДИ 0,607–0,730) и резкое снижение чувствительности и специфичности на стадии цирроза (AUROC 0,041, ДИ 0,015–0,067) – рис. 3–5, табл. 6–8. Таким образом, предложенная диагностическая модель позволяет четко дифференцировать ХГ и ЦП. Чувствительность и специфичность УЭП имела обратную тенденцию (рис. 6–8, табл. 9–11): при легком ФП – AUROC 0,092 (ДИ 0,055–0,128), с нарастанием при умеренном и тяжелом ФП – AUROC 0,658 (ДИ 0,595–0,722) и ЦП – AUROC 1,000 (ДИ 1,000–1,000). Диагностическая точность остальных биохимических тестов (APRI, Forns, GUCI) невысока на стадии ХГ (AUROC не превышает 0,7), но достаточно значительна на стадии ЦП (соответственно AUROC 0,894; 0,948; 0,951).

При HBV-инфекции отмечается также высокая информативность MDA в диагностике легкого ФП

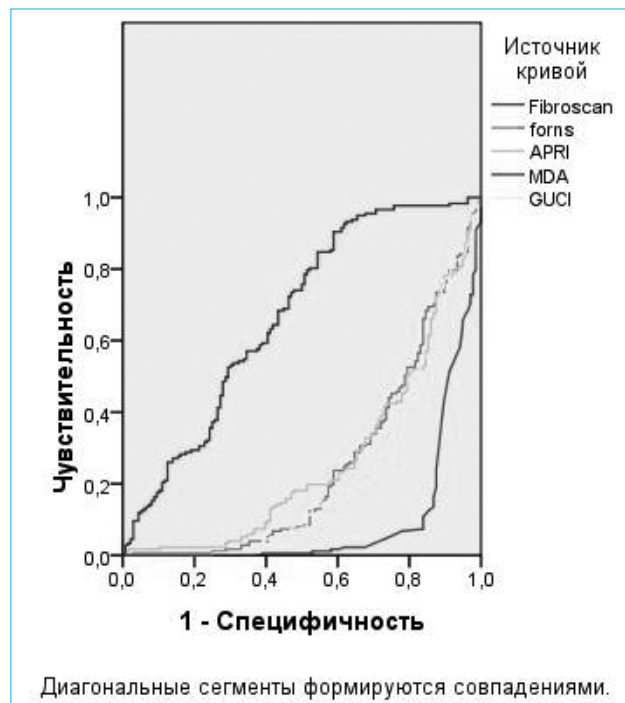


Рис. 3. Сравнительный анализ ROC-кривых эластографии (FibroScan) и рутинных биохимических методов неинвазивной оценки фиброза (теста APRI, Forns, MDA, GUCI) у больных с легким фиброзом при HCV-инфекции

(AUROC 0,776, ДИ 0,697–0,855) и неинформативность при ЦП (AUROC 0,040, ДИ 0,007–0,730). Диагностические возможности УЭП нарастают от AUROC 0,040 (ДИ 0,007–0,730) при легком ФП до AUROC 1,000 (ДИ 1,000–1,000) – при ЦП. Значения других диагностических тестов (APRI, Forns, GUCI) становятся прогностически ценными на стадии ЦП (соответственно AUROC 0,805; 0,716; 0,840).

Таблица 5

Предсказанная принадлежность к группе с легким (4-я группа), умеренным и тяжелым (5-я группа) фиброзом и циррозом печени (6-я группа) при HBV-инфекции по частоте (количество больных) и в процентном соотношении

Исходные наблюдения	Группа больных	Предсказанная принадлежность к группе			Итого
		4,00	5,00	6,00	
Частота	4-я	50	2	0	52
	5-я	2	48	0	50
	6-я	0	0	28	28
%	4-я	96,2	3,8	0	100,0
	5-я	4,0	96,0	0	100,0
	6-я	0	0	100,0	100,0
96,9% исходных сгруппированных наблюдений классифицировано правильно					

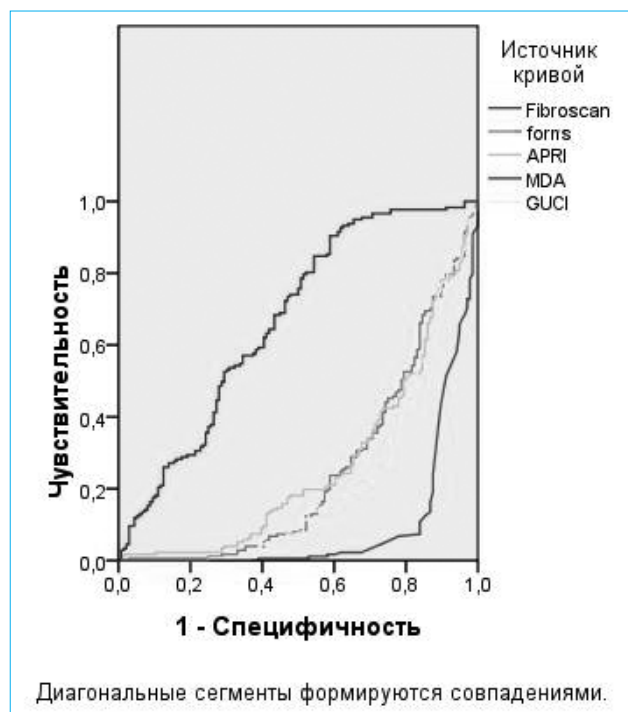


Рис. 4. Сравнительный анализ ROC-кривых эластометрии (FibroScan) и рутинных биохимических методов неинвазивной оценки фиброза (теста APRI, Forns, MDA, GUCI) у больных с умеренным и тяжелым фиброзом при HCV-инфекции

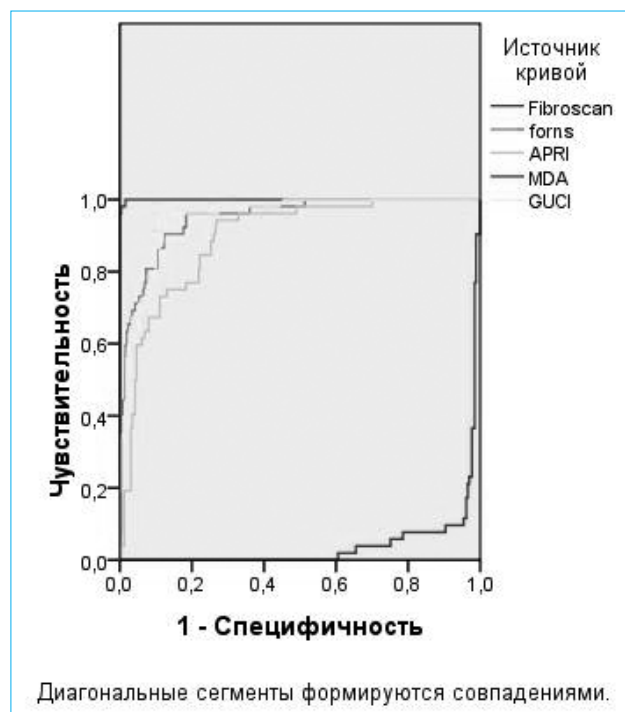


Рис. 5. Сравнительный анализ ROC-кривых эластометрии (FibroScan) и рутинных биохимических методов неинвазивной оценки фиброза (теста APRI, Forns, MDA, GUCI) у больных с циррозом печени при HCV-инфекции

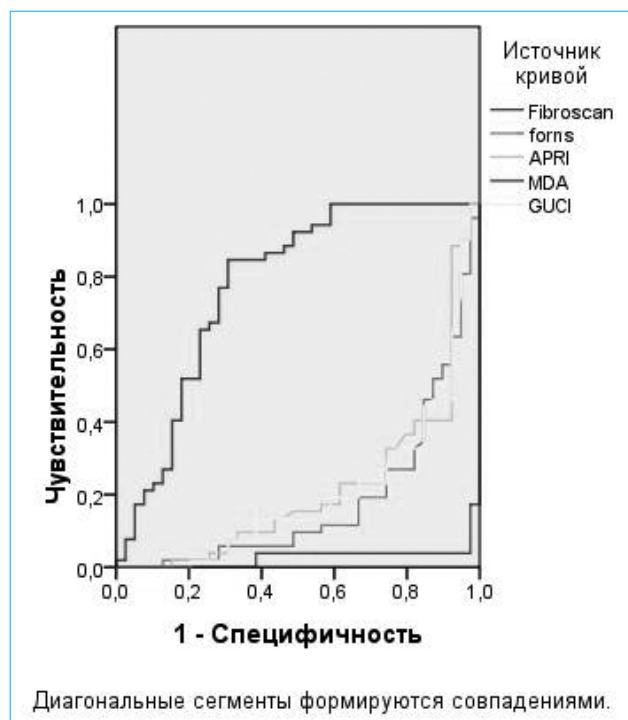


Рис. 6. Сравнительный анализ ROC-кривых эластометрии (FibroScan) и рутинных биохимических методов неинвазивной оценки фиброза (теста APRI, Forns, MDA, GUCI) у больных с легким фиброзом при HBV-инфекции

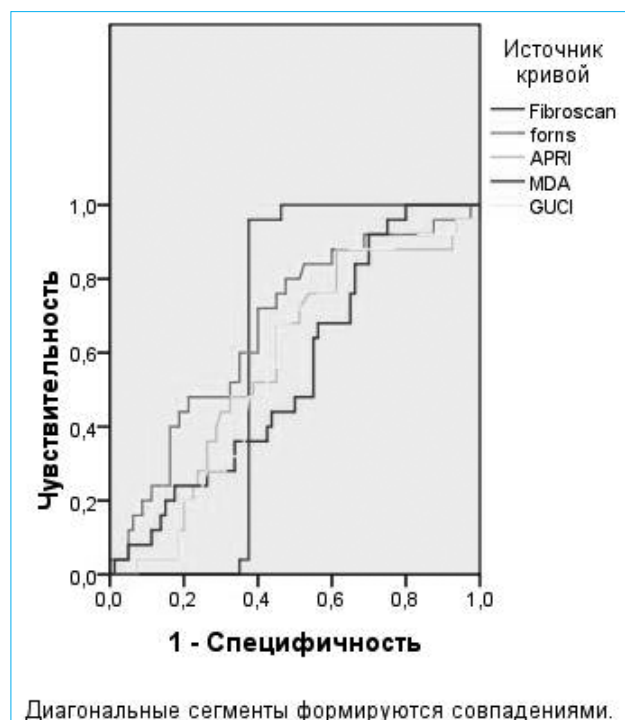


Рис. 7. Сравнительный анализ ROC-кривых эластометрии (FibroScan) и рутинных биохимических методов неинвазивной оценки фиброза (теста APRI, Forns, MDA, GUCI) у больных с умеренным и тяжелым фиброзом при HBV-инфекции

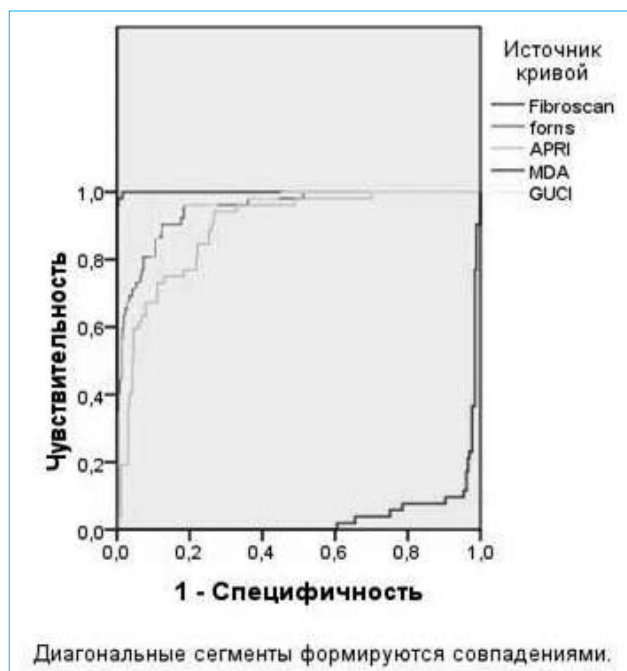


Рис. 8. Сравнительный анализ ROC-кривых эластометрии (FibroScan) и рутинных биохимических методов неинвазивной оценки фиброза (тесты APRI, Forns, MDA, GUCI) у больных с циррозом печени при HBV-инфекции

Обсуждение результатов исследования

Интегральная оценка сочетания рутинных биохимических тестов и данных УЗИ с доплерографией вен портальной системы при HCV-инфекции позволила с высокой предсказательной способностью выделить не только больных ЦП (что обычно трудностей не вызывает), но и пациентов с легким ФП, достоверно диагностируемым только по данным БП. Это определяет тактику ведения больного — возможность воздержаться от биопсии, назначить динамическое наблюдение. Что касается умеренного и тяжелого ФП (F2–3 по METAVIR), предсказательная способность метода приближается к 70%, обеспечивая у $2/3$ пациентов точность диагностики стадии фиброза. Более низкий процент распознавания стадии ФП при HCV-инфекции на указанной стадии, вероятнее всего, связан с отсутствием корреляции результатов биохимических проб и процесса фиброгенеза в печени. Этой группе пациентов необходимо применение других методов неинвазивной диагностики ФП — УЭП или БП.

При HBV-инфекции предсказанная принадлежность к группе с легким, тяжелым ФП и ЦП — более 90%. Это позволяет с высокой диа-

Таблица 6

Прогностическая ценность эластометрии (FibroScan) и рутинных биохимических методов неинвазивной оценки фиброза (тесты APRI, Forns, MDA, GUCI) для выявления легкого фиброза при HCV-инфекции

Тестовые переменные	Площадь	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
FibroScan	0,092	0,019	0	0,055	0,128
Forns	0,248	0,029	0	0,192	0,304
APRI	0,262	0,029	0	0,206	0,319
MDA	0,669	0,032	0	0,607	0,730
GUCI	0,214	0,027	0	0,161	0,268

Таблица 7

Прогностическая ценность эластометрии (FibroScan) и рутинных биохимических методов неинвазивной оценки фиброза (тесты APRI, Forns, MDA, GUCI) для выявления умеренного и тяжелого фиброза при HCV-инфекции

Тестовые переменные	Площадь	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
FibroScan	0,658	0,032	0	0,595	0,722
Forns	0,499	0,035	0,978	0,430	0,567
APRI	0,519	0,035	0,599	0,450	0,588
MDA	0,613	0,033	0,002	0,549	0,677
GUCI	0,539	0,035	0,291	0,470	0,608

Таблица 8

Прогностическая ценность эластометрии (FibroScan) и рутинных биохимических методов неинвазивной оценки фиброза (теста APRI, Forns, MDA, GUCI) для выявления цирроза печени при HCV-инфекции

Площадь под кривой					
Тестовые переменные	Площадь	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
FibroScan	1,000	0	0	0	10,000
Forns	0,948	0,015	0	0,920	0,977
APRI	0,894	0,022	0	0,851	0,937
MDA	0,041	0,013	0	0,015	0,067
GUCI	0,951	0,013	0	0,926	0,977

Таблица 9

Прогностическая ценность эластометрии (FibroScan) и рутинных биохимических методов неинвазивной оценки фиброза (теста APRI, Forns, MDA, GUCI) для выявления легкого фиброза при HBV-инфекции

Площадь под кривой					
Тестовые переменные	Площадь	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
FibroScan	0,027	0,017	0	0	1,000
Forns	0,179	0,038	0	0,106	0,253
APRI	0,213	0,041	0	0,132	0,294
MDA	0,776	0,040	0	0,697	0,855
GUCI	0,203	0,040	0	0,124	0,282

Таблица 10

Прогностическая ценность эластометрии (FibroScan) и рутинных биохимических методов неинвазивной оценки фиброза (теста APRI, Forns, MDA, GUCI) для выявления умеренного и тяжелого фиброза при HBV-инфекции

Площадь под кривой					
Тестовые переменные	Площадь	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
FibroScan	0,623	0,054	0,019	0,517	0,728
Forns	0,671	0,048	0,001	0,577	0,766
APRI	0,573	0,051	0,161	0,473	0,674
MDA	0,549	0,051	0,348	0,450	0,648
GUCI	0,559	0,051	0,263	0,459	0,658

Таблица 11

Прогностическая ценность эластометрии (FibroScan) и рутинных биохимических методов неинвазивной оценки фиброза (теста APRI, Forns, MDA, GUCI) для выявления цирроза печени при HBV-инфекции

Площадь под кривой					
Тестовые переменные	Площадь	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
FibroScan	1,000	0	0	1,000	1,000
Forns	0,716	0,051	0	0,615	0,816
APRI	0,805	0,044	0	0,718	0,892
MDA	0,040	0,017	0	0,007	0,073
GUCI	0,840	0,040	0	0,762	0,917

гностической точностью выявить стадию фиброза. Ошибка при распределении по группам определялась при отсутствии активности по данным биохимических проб. Этим пациентам показана БП для определения не только стадии ФП, но и ИГА в целях уточнения показаний к противовирусной терапии.

Результаты применения УЭП доказывают ее несомненный приоритет в диагностике тяжелого ФП и ЦП как при HCV-, так и при HBV-инфекции. При легком фиброзе чувствительность и специфичность метода невысока, поэтому необходимы сочетание с другими неинвазивными тестами и проведение УЗДГ печени. При однонаправленных результатах двух и более тестов, указывающих на наличие легкого ФП и отсутствие портальной гипертензии по данным УЗДГ, можно в целом отказаться от проведения биопсии.

Оценка диагностических возможностей суррогатных маркеров фиброза по тестам APRI, Forns, GUCI, MDA представляет интерес ввиду их доступности и информативности: MDA — при легком фиброзе, APRI, Forns, GUCI — при тяжелом фиброзе и циррозе печени. Эти диагностические

модели позволяют с высокой предсказательной способностью дифференцировать стадии ХГ и ЦП. В отсутствие ЦП целесообразно их сочетание с УЭП. При разнонаправленных результатах оправдано проведение биопсии печени.

Выводы

Диагностические возможности стандартных методов исследования (общеклинического, биохимического, УЗИ печени с доплерографией вен портальной системы) в случае их интегральной оценки при скрининговом обследовании больных как с HCV-, так и с HBV-инфекцией позволяют с высокой предсказательной способностью отнести пациентов в группы с легким, тяжелым ФП и ЦП. Это поможет определить лечебную тактику (прежде всего в отношении противовирусной терапии). Сочетанное применение тестов APRI, Forns, GUCI, MDA позволяет дифференцировать стадии легкого ФП и ЦП. УЭП является универсальной скрининговой методикой диагностики ФП при ее доступности. На ранних стадиях фиброза целесообразно сочетание ее с биохимическими тестами.

Список литературы

1. Исаков В.А. Как определять выраженность фиброза печени и зачем? // Клин. гастроэнтерол. гепатол. — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 72–75.
2. Павлов Ч.С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени. // Рос. мед. журн. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 11–15.
3. Павлов Ч.С. Фиброз печени при хронических вирусных гепатитах В и С: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — 45 с.
4. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 4. — С. 43–52.
5. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Коновалова О.Н., Ивашкин В.Т. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре // Клин. мед. — 2009. — № 9. — С. 40–45.
6. Bravo A.A., Sneath S.G., Shopra S. Liver biopsy // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 495–500.
7. Cholongitas E., Senzolo M., Standish R. et al. A systematic review of the quality of liver biopsy specimens // Am. J. Pathol. — 2006. — Vol. 125. — P. 710–721.
8. Rosenberg V.M., Voelker M., Thiel R. et al. European Liver Fibrosis Group. Serum makes detect the presence of liver fibrosis; a cohort study // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 127. — P. 1704–1713.
9. Sneath S.G., Flamm S.L., Gordon F.D. et al. ACT/ALT ratio predicts cirrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection // Am. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 93. — P. 44–48.