

Неинвазивные методы диагностики фиброза печени у больных первичным билиарным циррозом и первичным склерозирующим холангитом: роль непрямых сывороточных маркёров

А.Ф. Шептулина, Е.Н. Широкова, В.Т. Ивашкин

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

Noninvasive diagnostic methods of liver fibrosis in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: role of indirect serological markers

A.F. Sheptulina, Ye.N. Shirokova, V.T. Ivashkin

Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель исследования. Принимая во внимание прогностическую ценность и динамическую природу фиброза печени при хронических холестатических заболеваниях, *первичном билиарном циррозе (ПБЦ) и первичном склерозирующем холангите (ПСХ)*, оценка его выраженности с применением биопсии печени и/или неинвазивных методов должна выступать обязательным компонентом плана обследования больных и осуществляться в ходе динамического наблюдения с целью определения эффективности проводимой терапии. Цель настоящего исследования состояла в оценке характеристик диагностической значимости неинвазивных тестов, основанных на непрямых сывороточных маркёрах фиброза печени, при определении выраженности фиброза у пациентов с ПБЦ и ПСХ.

Материал и методы. Данные 95 пациентов с ПБЦ и 27 пациентов с ПСХ были проанализи-

Aim of investigation. Considering prognostic value and dynamic nature of liver fibrosis in chronic cholestatic diseases: *primary biliary cirrhosis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC)*, severity assessment by liver biopsy and/or noninvasive methods should be obligatory component of the investigation plan during patient follow-up to estimate treatment response. The aim of the present study was to evaluate diagnostic value of noninvasive tests based on indirect liver fibrosis serological markers for the estimation of fibrosis severity in PBC and PSC.

Materials and methods. Original study was based on retrospective evaluation of 95 patients with PBC and 27 patients with PSC. According to routine laboratory test data and abdominal ultrasound, indexes of AST to ALT ratio (AAR); AST to platelet count ratio (APRI); platelet count to the spleen diameter ratio — PLT/SPD and Fibrosis-4 score index (FIB-4) were calcu-

Шептулина Анна Фароковна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: sheptulina.anna@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Sheptulina Anna F — PhD student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: sheptulina.anna@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow state medical university.

Широкова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

рованы ретроспективно. На основании результатов рутинных лабораторных тестов, ультразвукового исследования органов брюшной полости были рассчитаны индексы отношения уровня *аспаратаминотрансферазы* (АсАТ) к уровню *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) — ААР; уровня АсАТ к количеству тромбоцитов — АРРІ; количества тромбоцитов к размеру селезенки — PLT/SPD и индекс Fibrosis-4 score — FIB-4. Всем пациентам была выполнена биопсия печени с оценкой стадии фиброза в биоптате (шкала METAVIR). Характеристики диагностической значимости индексов оценивали и сопоставляли посредством ROC-анализа с построением кривой ROC и расчетом площади под кривой ROC (AUROC).

Результаты. В группе пациентов с ПБЦ (медиана возраста Me [межквартильный интервал] 54 года [49–62]) у 50,5% ($n=48$) больных был диагностирован выраженный фиброз печени ($F\geq 2$), а у 21,1% ($n=20$) — цирроз печени (F4). В группе пациентов с ПСХ (Me – 40 лет [28–50]) у 63% ($n=17$) и 33,4% ($n=9$) диагностированы выраженный фиброз ($F\geq 2$) и цирроз печени (F4) соответственно. Наибольшими значениями AUROC при выраженном фиброзе ($F\geq 2$), тяжелом фиброзе ($F\geq 3$) и циррозе печени (F4) в группе пациентов с ПБЦ обладал индекс PLT/SPD (0,763 [95% доверительный интервал 0,664–0,861], 0,764 [0,662–0,866] и 0,805 [0,694–0,915] соответственно), а в группе пациентов с ПСХ — индекс FIB-4 (0,844 [0,682–1,000], 0,845 [0,698–0,993] и 0,785 [0,594–0,975] соответственно).

Заключение. Применение индекса FIB-4 у больных ПСХ позволяет с высокой точностью (80,7%) установить у них стадию выраженного фиброза печени ($F\geq 2$). Эффективность остальных индексов (ААР, АРРІ и PLT/SPD) у этой группы больных, как и индексов ААР, АРРІ, FIB-4 и PLT/SPD у пациентов с ПБЦ, следует охарактеризовать как невысокую, что делает нецелесообразным их использование в клинической практике.

Ключевые слова: первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, сывороточные маркёры фиброза, биопсия печени.

lated. All patients underwent liver biopsy with fibrosis stage assessment in biopsy specimen (METAVIR scale). Diagnostic value of estimated indexes was evaluated and compared by ROC-analysis with ROC-curve plotting and calculation of the *area under the ROC-curve* (AUROC).

Results. In PBC group (median age Me [interquartile range] was 54 years [49–62]) 50,5% ($n=48$) of patients had significant liver fibrosis ($F\geq 2$) and 21,1% ($n=20$) — liver cirrhosis (F4). In PSC group (Me=40 [28–50] years) 63% of patients ($n=17$) had severe fibrosis ($F\geq 2$) and 33,4% ($n=9$) — and liver cirrhosis (F4) respectively. PLT/SPD index provided the highest AUROC values at significant fibrosis ($F\geq 2$), severe fibrosis ($F\geq 3$) and liver cirrhosis (F4) in PBC group (0,763 [95% CI 0,664–0,861], 0,764 [0,662–0,866], and 0,805 [0,694–0,915], respectively). However in PSC group, highest AUROC was found for FIB-4 index (0,844 [0,682–1,000], 0,845 [0,698–0,993], and 0,785 [0,594–0,975], respectively).

Conclusion. Application of FIB-4 index in PSC allows to reveal significant liver fibrosis stage ($F\geq 2$) with high accuracy (80,7%). Efficacy of other indexes (AAR, APRI, and PLT/SPD) in these patients, as well as AAR, APRI, FIB-4, and PLT/SPD indexes in PBC, should be characterized as quite low that makes their clinical application inexpedient.

Key words: primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, fibrosis seromarkers, liver biopsy.

Хронические холестатические заболевания печени, *первичный билиарный цирроз* (ПБЦ) и *первичный склерозирующий холангит* (ПСХ), — это группа болезней, естественное течение и прогноз которых определяются нарушением процессов синтеза, метаболизма и транспорта желчных кислот. Несмотря на различий в характере клинических проявлений, механизмах патогенеза и вариантах течения, прогрессирование и ПСХ, и ПБЦ сопровождается одинаковыми гистологическими изменениями — разрушением желчных протоков и постепенным уменьшением их количества, инфильтрацией портальных трактов с последующим ее распространением в центр печеночной дольки и формированием ступенчатых некрозов, а также

развитием выраженных фибротических изменений и в конечном итоге цирроза печени. Таким образом, процессы формирования и прогрессирования фиброза при хронических холестатических заболеваниях определяются двумя факторами — разрушением желчных протоков и некровоспалительными изменениями в печеночных дольках [1, 2].

Как и в случае с хроническими заболеваниями печени другой этиологии, выраженность фиброза при ПБЦ и ПСХ представляет собой своего рода маркёр интенсивности воспалительного процесса в паренхиме органа и тяжести течения заболевания [3].

В ряде исследований с участием пациентов с ПБЦ и ПСХ, выполненных более 30 лет назад,

было установлено, что стадия фиброза служит независимым фактором, определяющим прогноз и выживаемость таких больных [1]. Поэтому оценка выраженности фиброза с применением инвазивного метода, биопсии печени, и/или неинвазивных методов, к которым относят серологические маркёры и различные методы визуализации, должна выступать обязательным компонентом плана обследования пациентов с ПБЦ и ПСХ и осуществляться в ходе динамического наблюдения больных с целью определения эффективности проводимой терапии.

Переходя к вопросу выбора метода оценки степени развития фиброза у пациентов с ПБЦ и ПСХ, важно отметить, что в соответствии с рекомендациями Европейского общества по изучению печени (*European Association for the Study of the Liver* — EASL), гистологическое исследование биоптата печени не является обязательным компонентом алгоритма диагностики этих заболеваний (за исключением случаев, характеризующихся отсутствием типичных клиничко-лабораторных данных) [4]. Кроме того, биопсия — это инвазивная процедура, выполнение которой сопряжено с рядом ограничений. К последним относят, в частности, существование так называемой ошибки выборочного исследования, вариабельность субъективной экспертной оценки стадии фиброза, что, в свою очередь, служит причиной низкой репрезентативности данных, полученных при биопсии, высокую стоимость процедуры и невозможность проведения частых повторных биопсий, в связи с чем этот метод не может быть использован для оценки прогрессирования хронических заболеваний печени и эффективности проводимой терапии [5, 6].

В то же время не существует единого мнения о том, какую из шкал (систем), разработанных для определения стадии фиброза при гистологическом исследовании печени, применять у пациентов с ПБЦ и ПСХ: системы, специально созданные для оценки гистологических изменений, характерных для перечисленных заболеваний, например системы Ludwig или Scheuer, или же шкалы METAVIR и Ishak, изначально используемые для диагностики степени развития фиброза при вирусных гепатитах [7]. Авторы некоторых работ предполагают, что результаты оценки стадии фиброза с применением шкал METAVIR и Ishak являются более надежными и воспроизводимыми, чем те, которые получены на основании систем, учитывающих гистологическую стадию заболевания [1, 7].

Учитывая описанные ограничения, связанные с проведением инвазивной процедуры биопсии, а также динамическую природу и прогностическую значимость фиброза, с целью неинвазивной диагностики степени развития соединительной ткани в печени был разработан ряд моделей

и шкал, объединяющих в себе показатели лабораторных и/или инструментальных тестов, а также различные методы визуализации [8].

В литературе имеется большое количество работ, посвященных изучению чувствительности, специфичности и диагностической точности неинвазивных методов оценки фиброза у пациентов с хроническими вирусными гепатитами [9, 10], *неалкогольной жировой болезнью печени* (НАЖБП) [11] и *алкогольной болезнью печени* (АБП) [12]. Согласно их результатам, неинвазивные тесты, основанные на применении как непрямых и прямых сывороточных маркёров, так и специальных методов визуализации, обладают высокой точностью и надежностью для диагностики выраженного фиброза и цирроза печени у перечисленных категорий больных. В соответствии с мнением авторов исследований, применение таких тестов в клинической практике позволит избежать проведения, по крайней мере, половины всех выполняемых для определения стадии фиброза печени биопсий, а также отслеживать скорость прогрессирования заболевания и эффективность проводимой терапии.

Цель настоящего исследования состояла в оценке диагностической значимости неинвазивных тестов, основанных на непрямых сывороточных маркёрах фиброза печени, при определении выраженности фиброза у пациентов с ПБЦ и ПСХ.

Материал и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с ПБЦ и ПСХ, находившихся на обследовании и лечении в отделении гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с 2008 по 2014 г.

Диагноз **ПБЦ** устанавливали при наличии характерной клинической картины (кожный зуд, медленно прогрессирующая желтуха, гепатомегалия), анамнестических данных (указание на повышение уровня маркёров холестаза, изменения в иммунологических тестах крови в течение, по крайней мере, 6 месяцев до момента постановки диагноза) и при условии, что два из перечисленных ниже трех лабораторно-инструментальных критериев были положительными: 1) увеличение содержания *щелочной фосфатазы* (ЩФ) в $\geq 1,5$ раза по сравнению с верхней границей нормы; 2) обнаружение в сыворотке крови *антимитохондриальных антител* (АМА) в диагностическом титре ($\geq 1:40$); 3) наличие характерных гистологических признаков (негнойный деструктивный холангит) [4, 13].

В пользу диагноза **ПСХ** свидетельствовали данные клинической картины (кожный зуд, желтуха,

Таблица 1
Система полуколичественной оценки фиброза печени METAVIR (1996) [7]

Стадия фиброза	Характеристика
F0	Фиброз отсутствует
F1	Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ
F2	Расширение портальных трактов с единичными порто-портальными септами (>1 септы)
F3	Многочисленные фиброзные септы без цирроза
F4	Цирроз

гепатомегалия), нередко определяющейся сопутствующими заболеваниями, а именно воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), анамнестические данные — указание на изменения в лабораторных показателях (повышение уровня маркёров холестаза) в течение, по крайней мере, 6 месяцев до момента постановки диагноза, а также результаты лабораторных методов исследования — увеличение содержания ЩФ, γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего и прямого билирубина, инструментальных методов исследования — выявление множественных стриктур крупных внутрипеченочных и/или внепеченочных желчных протоков при *магнитно-резонансной панкреатохолангиографии* (МРПХГ) и/или гистологического исследования биоптата печени (склерозирование и облитерация желчных протоков тяжами соединительной ткани по типу «луковичной шелухи») [4, 13].

При доказанном ПСХ диагноз **аутоиммунно-го гепатита (АИГ) в сочетании с ПСХ** устанавливали в случае наличия следующих критериев: 1) количество баллов по шкале диагностики АИГ, разработанной международной рабочей группой по изучению АИГ (IAIGH) [14], >15; 2) выявление *антинуклеарных антител* (ANA) и/или *антител к гладкомышечным клеткам* (ASMA) в титре 1:40 и более; 3) картина активного гепатита при гистологическом исследовании биоптата (ступенчатые некрозы/перипортальный гепатит, выявление структур, напоминающих «розетки гепатоцитов», лимфоцитарная инфильтрация с преобладанием плазматических клеток) [4, 13].

Из исследования были исключены истории болезни пациентов с установленным диагнозом ПБЦ и ПСХ (включая ПСХ в сочетании с АИГ) и указанием на другую этиологию повреждения печени — вирусные гепатиты В и С, НАЖБП, АБП, лекарственно-индуцированное поражение печени, гемохроматоз, болезнь Вильсона, недостаточность альфа1-антитрипсина, тромбозы системы воротной вены и печеночных вен, вторичный склерозирующий холангит и т.д. Другими крите-

риями исключения выступали отсутствие результатов гистологического исследования биоптата печени и длина биоптата <8 мм.

Из истории болезни каждого пациента были выбраны следующие данные:

- демографические характеристики (возраст на момент проведения биопсии, пол);
- результаты лабораторных (клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма) и инструментальных исследований (УЗИ органов брюшной полости);
- результаты гистологического исследования биоптатов печени (степень фиброза в соответствии со шкалой METAVIR, 1996 (табл. 1).

Учитывались только результаты лабораторных и инструментальных исследований, выполненных на момент проведения биопсии печени или в течение 1 недели от момента осуществления этой процедуры. На их основании были рассчитаны 4 индекса, включающих непрямые сывороточные маркёры фиброза и результаты УЗИ органов брюшной полости: индексы отношения уровня *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) к уровню *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) — AAR [15], отношения уровня АсАТ к количеству тромбоцитов (APRI) [16], Fibrosis-4 score (FIB-4) [17], а также индекс отношения количества тромбоцитов к размеру селезенки (PLT/SPD) [18].

Формулы для расчета перечисленных индексов:

- $AAR = \text{АсАТ (ЕД/л)} / \text{АлАТ (ЕД/л)}$
- $APRI = \text{АсАТ (ЕД/л)} \times 100 / \text{верхняя граница нормы АсАТ (40 ЕД/л)} \times \text{тромбоциты (10}^9\text{/л)}$
- $FIB-4 = \text{возраст (лет)} \times \text{АсАТ (ЕД/л)} / \text{тромбоциты (10}^9\text{/л)} \times \sqrt{\text{АлАТ}}$
- $PLT/SPD = \text{тромбоциты (клеток/мм}^3\text{)} / \text{размер селезенки (мм)}$

Обработка данных проводилась с помощью статистического пакета «SPSS», Ver. 20.0. Проверка результатов наблюдений на нормальность распределения выполнена с применением одновыборочного критерия Колмогорова—Смирнова. В связи с ненормальным распределением данных для анализа результатов исследования были выбраны методы непараметрической статистики.

Результаты обработки качественных данных представлены в виде таблицы частот. В качестве описательных статистик для количественных данных приведены *медиана* (М) и *межквартильный интервал* (МКИ).

Для сравнения переменных между несколькими независимыми группами применен критерий Краскела—Уоллиса.

С целью выявления взаимосвязи между стадиями фиброза или гистологической стадией заболевания по данным биопсии печени и лабораторными, инструментальными параметрами, а также значениями индексов AAR, APRI, FIB-4 и PLT/SPD

была выполнена логистическая регрессия и рассчитаны коэффициенты корреляции Спирмена (ρ).

Характеристики диагностической значимости индексов, объединяющих непрямые маркёры фиброза, при выраженном фиброзе, определяемом как фиброз стадии F2 и выше по шкале METAVIR ($F \geq 2$), тяжёлом фиброзе, определяемом как фиброз стадии F3 и выше по шкале METAVIR ($F \geq 3$), и циррозе печени, определяемом как фиброз стадии F4 по шкале METAVIR ($F=4$), оценивали и сопоставляли посредством ROC-анализа с построением кривой ROC и расчетом площади под кривой ROC (AUROC).

В качестве оптимальных порогов отсечения для каждого индекса выбраны значения ROC-кривой, обладающие максимальной суммой чувствительности и специфичности. Для оптимального порога отсечения каждого индекса рассчитывали показатели прогностической ценности отрицательного и положительного результатов теста, отношения правдоподобия для положительного результата теста. Уровень статистической значимости считали равным $p < 0,05$ [19].

Протокол исследования одобрен независимым локальным Комитетом по этике при ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова». Все пациенты подписали информированное согласие на проведение процедуры биопсии печени.

Результаты исследования

В процессе анализа архивных данных были отобраны истории болезни 116 пациентов с ПБЦ и 37 пациентов с ПСХ (из них 8 с ПСХ в сочетании с АИГ). В исследование не были включены истории болезни 21 пациента с ПБЦ: у 5 больных наряду с ПБЦ было указание на другую этиологию повреждения печени (у 4 — на тромбоз воротной вены, у 1 — на *хронический гепатит С* — ХГС); 9 больным не проводили биопсию печени, у 7 человек результаты гистологического исследования биоптата ввиду его малых размеров (< 8 мм) были неполными), а также истории болезни 10 пациентов с ПСХ (6 больным не проводили биопсию печени, у 4 результаты гистологического исследования биоптата ввиду его малых размеров (< 8 мм) были неполными).

Таким образом, анализ осуществляли на основании данных историй болезни 95 пациентов с ПБЦ и 27 с ПСХ (из них 8 больных ПСХ в сочетании с АИГ).

Медиана возраста пациентов с ПБЦ составила 54 (49–62) года, а пациентов с ПСХ — 40 (28–50) лет. Среди больных ПБЦ преобладали женщины [$n=88$ (92,6%)], а среди пациентов с ПСХ — мужчины [$n=17$ (63%)].

Все больные были разделены на группы в зависимости от стадии фиброза по данным гистологического исследования биоптатов печени. Пациенты со стадиями фиброза F0 и F1 были объединены

Таблица 2

Основные характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатель	ПБЦ ($n=95$)	ПСХ ($n=27$)
Возраст, лет, М (МКИ)	54 (49–62)	40 (28–50)
Пол (женщины/мужчины), абс. число (%)	88/7 (92,6/7,4)	10/17 (37,0/63,0)
ЩФ, ЕД/л	437 (251–708)	447 (249–766)
ГГТП, ЕД/л	203 (107–367)	248 (129–481)
АлАТ, ЕД/л	62 (42–99)	114 (67–147)
АсАТ, ЕД/л	74 (49–99)	95 (57–124)
Альбумин, г/л	36 (33–39)	33 (29,9–38,4)
Общий билирубин, мкмоль/л	20,1 (13,1–36,3)	25,2 (16,3–76,0)
Прямой билирубин, мкмоль/л	7,4 (3,5–17,4)	10,3 (4,4–50,3)
Общий холестерин, мг/дл	279 (218,3–330,8)	202 (152,7–317,5)
Количество тромбоцитов, 10^9 /л	216,6 (165,9–270,8)	244 (165,6–313,0)
Протромбиновый индекс, %	104 (94–109)	96 (82–106)
Продольный размер селезенки, мм	11,7 (10,4–13,1)	12,6 (10,3–14,8)
Поперечный размер селезенки, мм	4,5 (3,9–5,2)	5 (4,1–6,1)
Стадия фиброза, n (%)		
F0–F1	47 (49,5)	10 (37,0)
F2	11 (11,5)	4 (14,8)
F3	17 (17,9)	4 (14,8)
F4	20 (21,1)	9 (33,4)

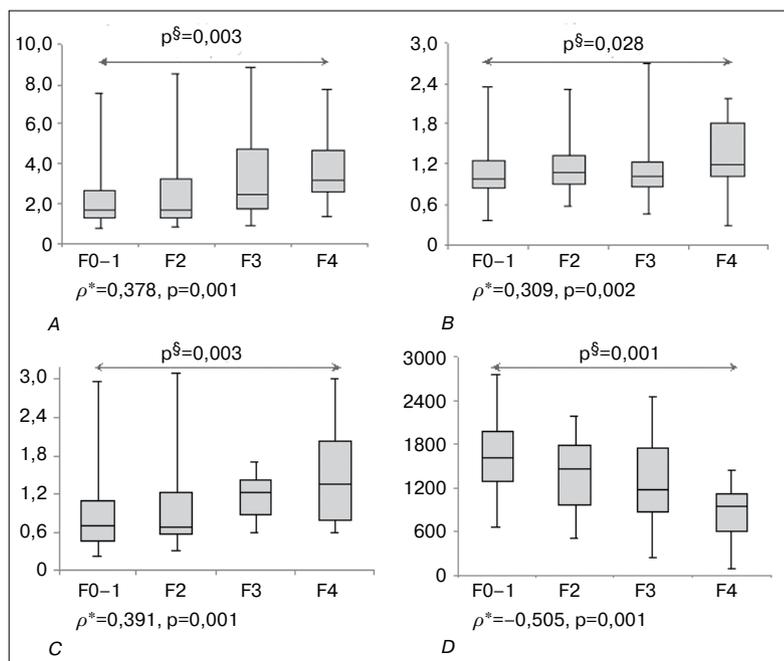


Рис. 1. Значения индексов FIB-4 (A), AAR (B), APRI (C) и PLT/SPD (D) при различных стадиях фиброза по шкале METAVIR у пациентов с ПБЦ

* Коэффициент корреляции Спирмена

§ Критерий Краскела–Уоллиса

Верхняя и нижняя границы столбиков соответствуют верхней (75%) и нижней (25%) квартилям; длина столбика – межквартильный интервал. Линия, проходящая сквозь столбик, обозначает медиану. Планки погрешностей – минимальное и максимальное значения показателя

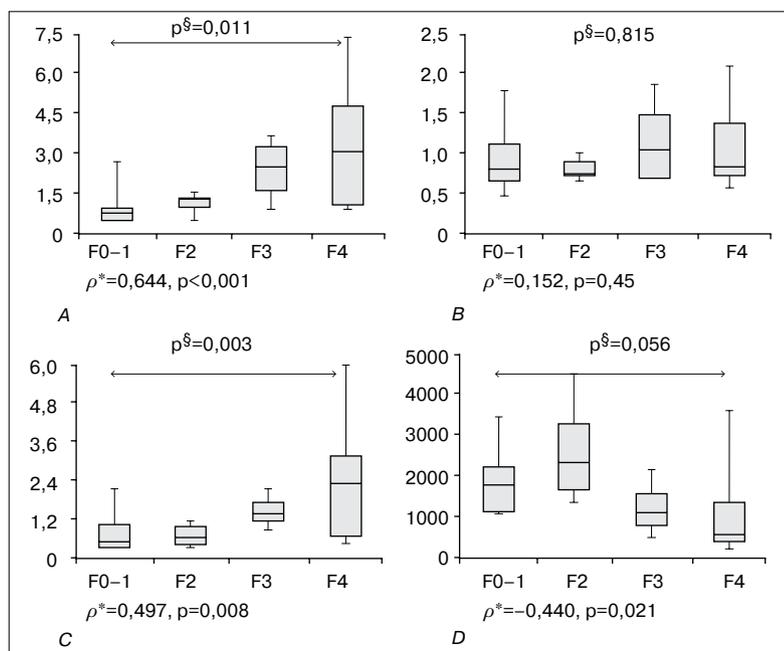


Рис. 2. Значения индексов FIB-4 (A), AAR (B), APRI (C) и PLT/SPD (D) при различных стадиях фиброза по шкале METAVIR у пациентов с ПСХ

Примечания те же, что на рис. 1.

в одну группу в связи с небольшим количеством лиц со стадией фиброза F0. В анализируемых группах преобладали пациенты со стадией фиброза F0–F1 [$n=47$ (49,5%) и $n=10$ (37%) соответственно]. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование, приведены в табл. 2.

Данные представлены как Ме – медиана и МКИ – межквартильный интервал.

В группе ПБЦ ($n=95$) индексы AAR и FIB-4 были рассчитаны для 95 пациентов, индекс APRI – для 94 пациентов (у 1 больного в биохимическом анализе крови отсутствовали данные об уровне АсАТ), а индекс PLT/SPD – для 94 пациентов (у 1 больного в протоколе УЗИ органов брюшной полости не были указаны размеры селезенки). Установлено, что у этой группы больных (рис. 1) результаты тестов FIB-4, AAR, APRI и PLT/SPD статистически значимо различаются в зависимости от стадии фиброза печени по шкале METAVIR (FIB-4: $p=0,003$; AAR: $p=0,028$; APRI: $p=0,003$; PLT/SPD: $p<0,001$; критерий Краскела–Уоллиса). Между показателями FIB-4, AAR, APRI и выраженностью фиброза выявлены достоверные положительные корреляционные связи (FIB-4: коэффициент корреляции Спирмена $\rho=0,378$, $p<0,001$; AAR: $\rho=0,309$, $p=0,002$; APRI: $\rho=0,391$, $p<0,001$), а между результатами теста PLT/SPD и стадией фиброза – статистически значимая отрицательная корреляционная связь (PLT/SPD: $\rho=-0,505$, $p<0,001$) – см. рис. 1.

В группе пациентов с ПСХ ($n=27$) индексы AAR, FIB-4, APRI и PLT/SPD были рассчитаны для 27 пациентов (из них 8 больных ПСХ в сочетании с АИГ). В этой группе (рис. 2) сопоставление результатов неинвазивных тестов при разных стадиях фиброза позволило установить, что только значения индекса FIB-4 статистически значимо различаются в зависимости от стадии фиброза по шкале METAVIR ($p=0,011$; критерий Краскела–Уоллиса). Между показателями FIB-4 и APRI и выраженностью фиброза были выявлены статистически значимые положительные корреляционные связи (FIB-4: $\rho=0,644$, $p<0,001$; APRI: $\rho=0,497$, $p=0,008$), а между значениями индекса

Таблица 3

Характеристики диагностической значимости индексов AAR, APRI, FIB-4 и PLT/SPD при выраженном ($F \geq 2$), тяжелом ($F \geq 3$) фиброзе и циррозе печени ($F4$) у пациентов с ПБЦ

Показатель	AAR	APRI	FIB-4	PLT/SPD
Выраженный фиброз ($F \geq 2$)				
AUROC (95% ДИ)	0,639 (0,524–0,755)	0,702 (0,595–0,809)	0,686 (0,579–0,794)	0,763 (0,664–0,861)
Значение отсечения	1,20	0,81	1,68	1476,70
Se,%	46,7	71,7	78,7	66,0
Sp,%	72,3	66,0	57,4	80,9
PPV,%	53,4	58,9	55,7	70,2
NPV,%	66,6	77,4	79,8	77,7
LR ⁺	1,69	2,11	1,84	3,45
Тяжелый фиброз ($F \geq 3$)				
AUROC (95% ДИ)	0,642 (0,518–0,767)	0,705 (0,594–0,815)	0,694 (0,582–0,806)	0,764 (0,662–0,866)
Значение отсечения	1,00	0,98	1,68	1387,50
Se,%	76,5	62,9	86,1	64,9
Sp,%	55,2	77,6	55,2	81,1
PPV,%	41,1	53,4	43,9	58,3
NPV,%	85,2	83,6	90,6	84,9
LR ⁺	1,70	2,80	1,90	3,43
Цирроз ($F4$)				
AUROC (95% ДИ)	0,675 (0,527–0,823)	0,700 (0,576–0,824)	0,715 (0,589–0,841)	0,805 (0,694–0,915)
Значение отсечения	1,05	0,98	1,68	1300,70
Se,%	78,9	68,4	89,5	63,5
Sp,%	56,2	70,3	46,7	90,0
PPV,%	18,3	22,3	17,3	44,2
NPV,%	95,5	94,7	97,2	95,2
LR ⁺	1,80	2,30	1,68	6,35

AUROC – площадь под ROC-кривой; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; Se – чувствительность; Sp – специфичность; PPV – прогностическая ценность положительного результата теста; NPV – прогностическая ценность отрицательного результата теста; LR⁺ – отношение правдоподобия для положительного результата теста

PLT/SPD и степени развития фиброза – достоверная отрицательная корреляционная связь ($\rho = -0,440$, $p = 0,021$). Показатели AAR достоверно не коррелировали с гистологической стадией фиброза ($\rho = 0,152$, $p = 0,45$) – см. рис. 2.

По результатам ROC-анализа, наибольшими значениями AUROC при различных категориях фиброза в группе пациентов с ПБЦ обладал индекс PLT/SPD (выраженный фиброз ($F \geq 2$): AUROC=0,763 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,664–0,861]; тяжелый фиброз ($F \geq 3$): AUROC=0,764 [0,662–0,866]; цирроз печени ($F4$): AUROC=0,805 [0,694–0,915]) – рис. 3 [B, D, F], табл. 3. Значения AUROC [95% ДИ] индексов AAR, APRI и FIB-4 у пациентов с ПБЦ составляли: 0,639 [0,524–0,755], 0,702 [0,595–0,809] и 0,686 [0,579–0,794] при выраженном фиброзе ($F \geq 2$); 0,642 [0,518–0,767], 0,705 [0,594–0,815] и 0,694 [0,582–0,806] при тяжелом фиброзе ($F \geq 3$); 0,675 [0,527–0,823], 0,700

[0,576–0,824] и 0,715 [0,589–0,841] при циррозе печени ($F4$) соответственно – см. рис. 3 [A, C, E], табл. 3.

Диагностическую значимость индексов AAR и APRI в качестве моделей для подтверждения и/или исключения выраженного ($F \geq 2$) и тяжелого ($F \geq 3$) фиброза печени у пациентов с ПБЦ следует охарактеризовать как низкую, а следовательно, их применение будет сопряжено с высокой частотой неправильной классификации (см. табл. 3). Использование указанных моделей в этой группе для диагностики цирроза печени ($F4$) следует считать нецелесообразным ввиду низких значений показателя прогностической ценности положительного результата тестов, поскольку в этом случае примерно 80% пациентов с циррозом печени ($F4$) по данным гистологического исследования на основании результатов тестов AAR и APRI будут ошибочно отнесены к группе больных, не имеющих цирроза ($F < 4$).

Таблица 4

Характеристики диагностической значимости индексов APRI, FIB-4 и PLT/SPD при выраженном ($F \geq 2$), тяжелом ($F \geq 3$) фиброзе и циррозе печени (F4) у пациентов с ПСХ

Показатель	APRI	FIB-4	PLT/SPD
Выраженный фиброз ($F \geq 2$)			
AUROC (95% ДИ)	0,747 (0,556–0,938)	0,844 (0,682–1,000)	0,659 (0,452–0,865)
Порог отсечения	0,65	0,98	1112,8
Se, %	76,5	81,3	80,0
Sp, %	70,0	80,0	47,1
PPV, %	81,3	87,3	71,0
NPV, %	63,6	71,5	58,0
LR ⁺	2,55	4,06	1,50
Тяжелый фиброз ($F \geq 3$)			
AUROC (95% ДИ)	0,813 (0,653–0,973)	0,845 (0,698–0,993)	0,791 (0,611–0,972)
Порог отсечения	1,39	1,65	1078,10
Se, %	53,8	58,3	100,0
Sp, %	85,7	92,8	61,5
PPV, %	90,2	89,3	66,4
NPV, %	69,6	66,9	91,4
LR ⁺	3,76	8,17	2,59
Цирроз (F4)			
AUROC (95% ДИ)	0,741 (0,523–0,958)	0,785 (0,594–0,975)	0,772 (0,555–0,988)
Порог отсечения	2,18	3,40	768,20
Se, %	55,6	50,0	94,4
Sp, %	94,4	94,4	55,6
PPV, %	83,3	81,7	51,6
NPV, %	80,9	79,0	95,2
LR ⁺	10,00	9,00	2,12

Примечания те же, что в табл. 3.

Согласно данным табл. 3, индекс FIB-4 позволяет разделить пациентов в зависимости от степени развития фиброза только внутри одной из выбранных категорий. Иными словами, одно и то же значение отсечения индекса FIB-4 (1,68) соответствует границе между выраженным ($F \geq 2$) и минимальным ($F < 2$) фиброзом печени, тяжелым ($F \geq 3$) и умеренно выраженным ($F < 3$) фиброзом печени, циррозом (F4) и фиброзом печени ($F < 4$). При этом характеристики диагностической значимости индекса FIB-4 для подтверждения и/или исключения любой из выбранных категорий фиброза следует рассматривать как неприемлемые для применения в клинической практике. Выбор другого значения отсечения теста FIB-4 ведет к снижению чувствительности этой модели, специфичность при этом повышается незначительно, следовательно, такой подход нецелесообразен.

Эффективность индекса PLT/SPD у пациентов с ПБЦ превышала таковую у индексов AAR, APRI и FIB-4. Результаты теста PLT/SPD менее 1476,70 подтверждали наличие выра-

женного фиброза печени ($F \geq 2$) со специфичностью 80,9%; прогностическая ценность положительного результата при этом составляла 70,2%. Тем не менее, необходимо подчеркнуть, что чувствительность указанного теста для определения той же категории фиброза являлась невысокой. Чувствительность модели PLT/SPD для диагностики тяжелого фиброза ($F \geq 3$) и цирроза печени (F4) не превышает 65,0%, следовательно, ее применение будет сопряжено с высокой частотой ложноотрицательных результатов (см. табл. 3).

На основании результатов ROC-анализа качество индекса AAR для диагностики выбранных категорий фиброза печени у пациентов с ПСХ расценивали как неудовлетворительное, поэтому он был исключен из дальнейшего изучения эффективности неинвазивных методов оценки фиброза у этой группы больных (рис. 4 А, С, Е). Наибольшими значениями AUROC при различных категориях фиброза в данной группе обладал индекс FIB-4 (выраженный фиброз ($F \geq 2$): AUROC=0,844 [95% ДИ 0,682–1,000]; тяжелый фиброз ($F \geq 3$): AUROC=0,845 [0,698–0,993]; цир-

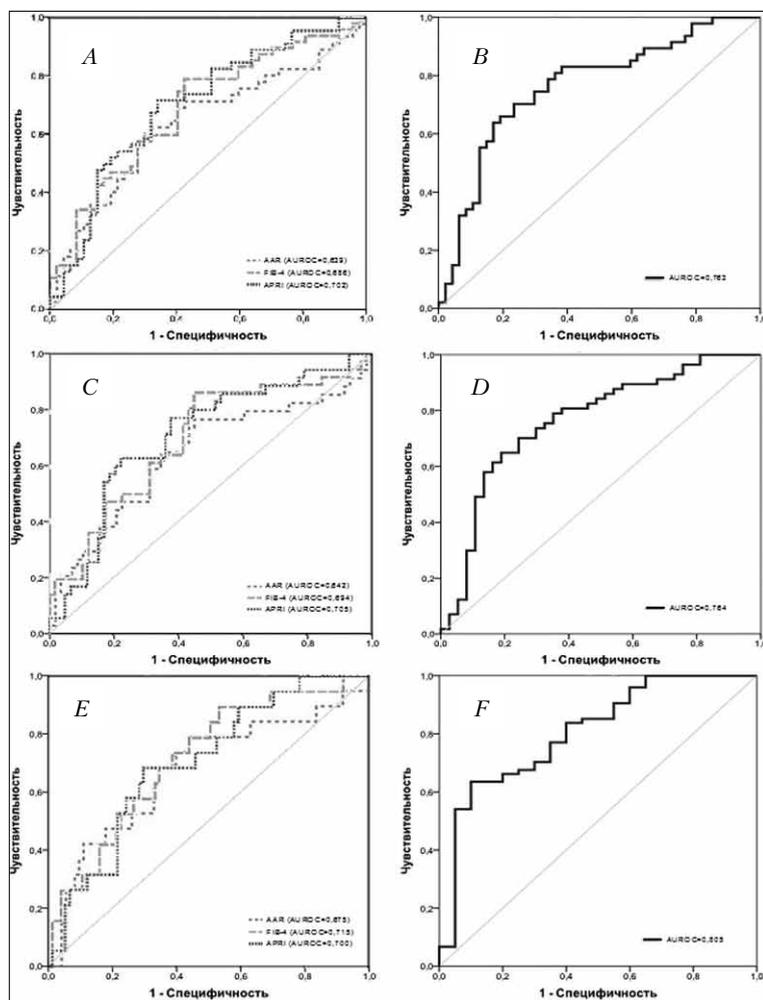


Рис. 3. ROC-кривые индексов AAR, APRI, FIB-4 и PLT/SPD при выраженном фиброзе ($F \geq 2$) [A–B], тяжелом фиброзе ($F \geq 3$) [C–D] и циррозе печени (F4) [E–F] у пациентов с ПБЦ

роз печени (F4): AUROC=0,785 [0,594–0,975] – см. рис. 4 [A, C, E], табл. 4). Значения AUROC [95% ДИ] индексов APRI и PLT/SPD у пациентов с ПСХ составляли: 0,747 [0,556–0,938] и 0,659 [0,452–0,865] при выраженном фиброзе ($F \geq 2$); 0,813 [0,653–0,973] и 0,791 [0,611–0,972] при тяжелом фиброзе ($F \geq 3$); 0,741 [0,523–0,958] и 0,772 [0,555–0,988] при циррозе печени (F4) соответственно – см. рис. 4 [A–F], табл. 4.

В целом эффективность индекса FIB-4 для диагностики выраженного фиброза печени ($F \geq 2$) у пациентов с ПСХ следует охарактеризовать как высокую, поскольку чувствительность и специфичность указанного индекса превышают 80%, а точность составляет 80,7% (см. табл. 4).

Индекс APRI обладал приемлемыми значениями чувствительности и специфичности – порядка 70–75%, тем не менее, прогностическая ценность отрицательного результата этого теста являлась невысокой и составляла 63,6%. Следовательно, примерно 40% пациентов со значениями индекса APRI менее 0,65 могут быть неверно отнесены

к группе лиц, не имеющих выраженного фиброза печени ($F \geq 2$).

Специфичность индекса PLT/SPD для подтверждения и/или исключения выраженного фиброза печени ($F \geq 2$) оказалась низкой – 47,1%. Из этого следует, что при применении данного индекса выраженный фиброз печени ($F \geq 2$) будет ошибочно диагностирован у 53% пациентов с ПСХ (см. табл. 4).

Несмотря на высокую специфичность индексов APRI и FIB-4, а также на высокую чувствительность индекса PLT/SPD для определения тяжелого фиброза печени ($F \geq 3$) у пациентов с ПСХ, чувствительность и специфичность этих тестов соответственно для диагностики той же категории фиброза были невысокими (см. табл. 4). Это означает, что применение индексов APRI и FIB-4 не позволит распознать тяжелый фиброз ($F \geq 3$) примерно у 35–45% пациентов с ПСХ с тяжелым фиброзом печени ($F \geq 3$). С другой стороны, использование индекса PLT/SPD, ввиду его невысокой специфичности, повлечет за собой ошибки классификации степени развития фиброза, а именно отнесение пациентов с более низкой стадией фиброза, т.е. $F < 3$, к группе больных с более высокой стадией фиброза, т.е. $F \geq 3$.

Согласно данным табл. 4, чувствительность индексов APRI и FIB-4 в качестве моделей для подтверждения и/или исключения цирроза печени (F4) составляет 55–50%, а следовательно, их применение будет сопряжено с большой частотой ложноотрицательных результатов.

Индекс PLT/SPD, напротив, обладает низкой специфичностью и высокой чувствительностью для диагностики цирроза печени у пациентов с ПСХ, поэтому его применение у данной категории больных будет сопряжено с высокой частотой ложноположительных результатов и приведет к гипердиагностике цирроза (F4).

Обсуждение результатов исследования

В последние годы были проведены и опубликованы работы по изучению характеристик диагностической значимости неинвазивных моделей оценки фиброза у больных ХГС [8, 9], хроническим гепатитом В (ХГВ) [10], НАЖБП [11] и АБП [12]. Исследований, посвященных той же проблеме, среди пациентов с хроническими холестатическими и аутоиммунными заболеваниями печени выполнено немного, большинство из них

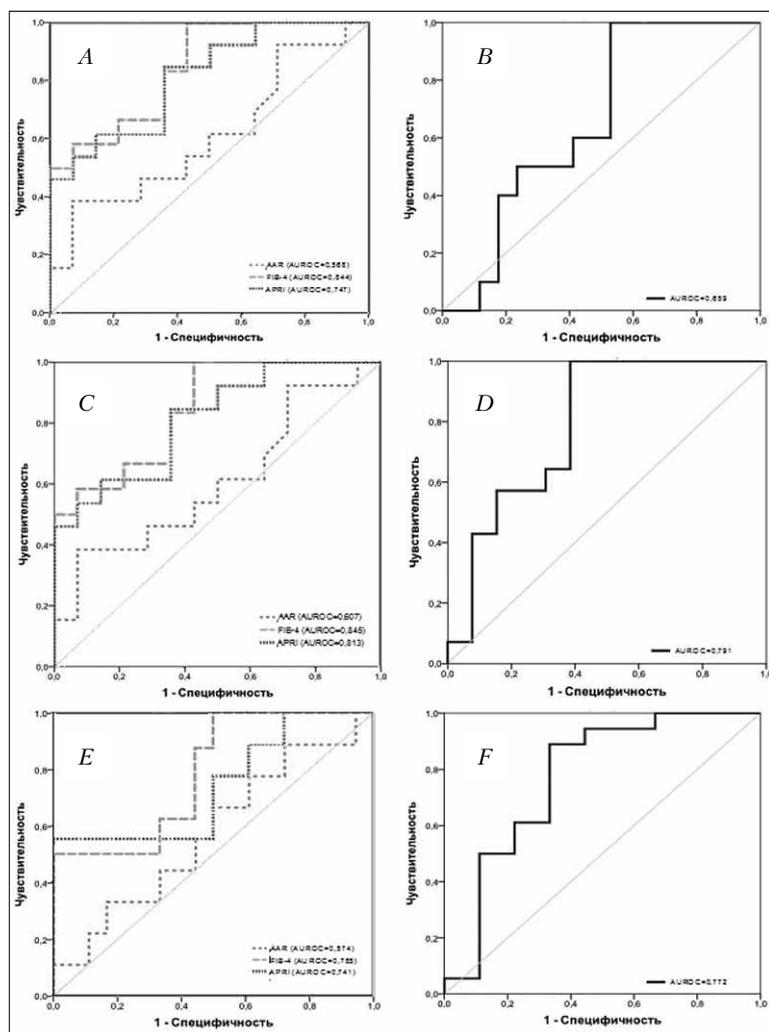


Рис. 4. ROC-кривые индексов AAR, APRI, FIB-4 и PLT/SPD при выраженном фиброзе ($F \geq 2$) [A–B], тяжелом фиброзе ($F \geq 3$) [C–D] и циррозе печени (F4) [E–F] у пациентов с ПСХ

включали пациентов с ПБЦ и оценивали эффективность диагностики фиброза с применением транзитной эластографии и непрямых сывороточных маркеров.

Между тем изучение характеристик диагностической значимости уже известных сывороточных маркеров, как наиболее простых в использовании и доступных методов определения степени развития фиброза, у данной группы больных представляет значительный интерес, поскольку позволяет отслеживать скорость прогрессирования фиброза, оценивать эффективность проводимой терапии и прогноз пациентов без применения инвазивной процедуры биопсии печени. Эти вопросы и послужили предпосылкой для проведения настоящего исследования, цель которого состояла в оценке характеристик диагностической значимости неинвазивных тестов, основанных на непрямых сывороточных маркерах фиброза, при определении выраженности последнего у боль-

ных с хроническими холестатическими заболеваниями печени.

В исследование были включены истории болезни 95 пациентов с ПБЦ и 27 с ПСХ (из них 8 пациентов с ПСХ в сочетании с АИГ).

При анализе распределения значений неинвазивных индексов в зависимости от стадии фиброза по шкале METAVIR в группе больных, страдающих ПБЦ, было установлено, что между результатами тестов FIB-4, AAR и APRI и стадией фиброза существуют статистически значимые положительные корреляционные связи, а между результатами теста PLT/SPD и стадией фиброза — статистически значимая отрицательная взаимосвязь. Показатели всех изучаемых в работе неинвазивных индексов существенно различались в зависимости от стадии фиброза по данным гистологического исследования печени.

В группе пациентов с ПСХ положительная статистически значимая корреляция выявлена между результатами тестов FIB-4 и APRI и стадией фиброза по шкале METAVIR, а статистически значимая отрицательная корреляционная связь — между результатами теста PLT/SPD и стадией фиброза по данным гистологического исследования. При этом только показатели индекса FIB-4 достоверно различались в зависимости от стадии фиброза по шкале METAVIR.

Сила корреляционной связи между величиной индексов AAR и APRI и выраженностью фиброза у пациентов с ПБЦ в настоящем исследовании соответствовала описанной в опубликованных ранее работах (AAR: $\rho=0,309$, $p=0,002$; APRI: $\rho=0,391$, $p<0,001$ по сравнению с AAR: $\rho=0,33$, $p<0,001$; APRI: $\rho=0,36$, $p<0,001$ и AAR: $\rho=0,347$, $p<0,001$; APRI: $\rho=0,407$, $p<0,001$) [20, 21]. В то же время результаты, полученные в группе больных ПСХ, были сопоставимы с результатами, представленными С. Corpechot и соавт. [22], которые показали, что между значениями индексов APRI, FIB-4 и стадией фиброза по шкале METAVIR существует достоверная средняя по силе корреляционная связь (FIB-4: $\rho=0,644$, $p<0,001$; APRI: $\rho=0,497$, $p=0,008$ по сравнению с FIB-4: $\rho=0,48$, $p<0,001$; APRI: $\rho=0,60$, $p<0,001$).

Согласно данным ROC-анализа, рассчитанным значениям чувствительности, специфичности, показателям прогностической ценности отрицательного и положительного результатов тестов AAR, APRI, FIB-4 и PLT/SPD, применение любого из них для неинвазивной диагности-

ки фиброза печени у пациентов с ПБЦ является нецелесообразным.

Этот факт нашел подтверждение в опубликованных ранее работах с участием больных ПБЦ. Полученные в них данные указывают на невысокую точность непрямым сывороточных маркеров в определении степени развития фиброза при данном заболевании [21, 23–25]. Так, по результатам исследования С. Corpechot и соавт. [23] значения AUROC индексов AAR, APRI и FIB-4 составляли 0,63, 0,79 и 0,77 при выраженном фиброзе ($F \geq 2$), 0,66, 0,86 и 0,83 при тяжелом фиброзе ($F \geq 3$) и 0,65, 0,93 и 0,90 при циррозе печени (F4) соответственно и существенно не отличались от значений AUROC перечисленных индексов, полученных в настоящей работе (см. табл. 3). Авторы исследования указывают, что точность индексов AAR, APRI и FIB-4 в определении любой стадии фиброза была ниже, чем точность транзиторной эластографии, применение которой обеспечивало правильную классификацию у 74% пациентов с выраженным фиброзом ($F \geq 2$), 80% пациентов с тяжелым фиброзом ($F \geq 3$) и 93% пациентов с циррозом печени (F4).

Кроме того, М. Färkkilä и соавт. [24] в своей работе, включавшей 77 больных ПБЦ, показали, что точность прямых сывороточных маркеров, в частности гиалуроновой кислоты и N-концевого пептида проколлагена III типа (P1NP), в диагностике выраженного фиброза печени ($F \geq 2$) превышает точность индексов AAR и APRI (AUROC=0,628 и AUROC=0,677 по сравнению с AUROC=0,542 и AUROC=0,551 соответственно).

Аналогичные результаты получены и в группе пациентов с ПСХ. Единственным исключением выступал индекс FIB-4, применение которого, как было показано, дает возможность с высокой точностью подтвердить наличие выраженного фиброза печени ($F \geq 2$) у этой группы больных. В целом данные ROC-анализа, выполненного у больных ПСХ, согласуются с результатами, полученными в исследовании С. Corpechot и соавт. [22], но важно подчеркнуть, что точность FIB-4 для подтверждения и/или исключения любой из категорий фиброза у пациентов с ПСХ в настоящем исследовании была несколько ниже: AUROC=0,624 по сравнению с AUROC=0,686 при выраженном фиброзе ($F \geq 2$); AUROC=0,766 по сравнению с AUROC=0,694 при тяжелом фиброзе ($F \geq 3$) и AUROC=0,9 по сравнению с AUROC=0,715 при циррозе печени (F4).

При сопоставлении результатов этого исследования, включавшего больных ПБЦ и ПСХ, с результатами работ, в которых участвовали пациенты с ХГС [9] и НАЖБП [6, 11], можно отметить, что значения AUROC индексов APRI и FIB-4, рассчитанные при выраженном фиброзе ($F \geq 2$) и циррозе печени (F4) у больных ХГС и НАЖБП, превышали цифры AUROC при аналогичных категориях

фиброза у лиц с хроническими холестатическими заболеваниями печени. В то же время, согласно результатам исследований с участием пациентов с ХГВ [10], значения AUROC при выраженном фиброзе ($F \geq 2$) и циррозе печени (F4) у этой группы больных были сопоставимы с таковыми, вычисленными в настоящей работе и превышали величину AUROC при тех же категориях фиброза у больных АБП [13]. Такие различия могут быть обусловлены тем, что механизмы прогрессирования фиброза при хронических заболеваниях печени различной этиологии неодинаковы [8, 26].

На сегодняшний день наиболее часто используемым методом для оценки степени развития фиброза при ПБЦ и ПСХ выступает биопсия, инвазивная процедура, выполнение которой сопряжено с рядом ограничений. Также, по мнению многих исследователей, точность биопсии в диагностике стадии фиброза у больных ПБЦ и ПСХ является невысокой. Это связано со значительной вариабельностью гистологических изменений и степени развития фиброза в печени при хронических холестатических заболеваниях [1, 22]. Таким образом, результаты гистологического исследования биопсийного материала не всегда дают возможность правильно оценить степень развития фиброза, характер и скорость прогрессирования заболевания у каждого конкретного пациента.

Авторам опубликованных в течение последнего года обзоров литературы, посвященных проблеме неинвазивной диагностики фиброза печени при ПБЦ и ПСХ [1, 2], удалось систематизировать накопленные к этому моменту данные и предложить альтернативы инвазивной процедуре биопсии печени. В случае ПБЦ новыми инструментами для определения выраженности фиброза могут выступать транзиторная эластография, индекс Enhanced Liver Fibrosis score® (запатентованная формула, учитывающая уровни гиалуроновой кислоты, металлопротеиназы 3-го типа и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа; Siemens Healthcare, Эрланген, Германия), уровень гиалуроновой кислоты и индекс APRI. Что касается ПСХ, то по мнению авторов указанных работ [1, 2, 22] только транзиторная эластография может быть рекомендована сегодня для неинвазивной диагностики фиброза печени у этой категории больных. Связано это с тем, что исследования по определению характеристик диагностической значимости других методов оценки степени развития фиброза у больных ПСХ до сих пор либо не проведены, либо продемонстрировали неудовлетворительные результаты.

Заключение

Таким образом, по нашим данным, использование любого из изучаемых индексов (AAR, APRI, FIB-4 или PLT/SPD) с целью неинвазивной диа-

гностики фиброза печени ввиду неудовлетворительных значений чувствительности и/или специфичности, а также показателей прогностической ценности положительных или отрицательных результатов этих тестов у пациентов с ПБЦ нецелесообразно.

Применение индекса FIB-4 у больных ПСХ дает возможность с высокой точностью (80,7%)

установить у них стадию выраженного фиброза печени ($F \geq 2$). Чувствительность данного индекса в определении тяжелого фиброза ($F \geq 3$) и цирроза печени ($F4$) у этих пациентов оказывается низкой, что делает нецелесообразным его использование в клинической практике.

Список литературы

1. *Corpechot C.* Utility of noninvasive markers of fibrosis in cholestatic liver diseases. *Clin Liver Dis* 2016; 20(1):143-58.
2. *Poupon R.* Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis Progression and Prognosis in Primary Biliary Cholangitis. *Dig Dis* 2015; 33 (Suppl. 2):115-7.
3. *Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С.* Фиброз печени. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
3. *Ivashkin V.T., Pavlov Ch.S.* Liver fibrosis. М.: GEOTAR-Media, 2011.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2009; 51(2):237-67.
5. *Rockey D.C., Caldwell S.H., Goodman Z.D., Nelson R.C., Smith A.D.*; American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology* 2009; 49(3):1017-44.
6. *Castera L., Pinzani M.* Noninvasive assessment of liver fibrosis: are we ready? *Lancet* 2010; 375(9724):1419-20.
7. *Goodman Z.D.* Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2007; 47(4):598-607.
8. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Noninvasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. *J Hepatol* 2015; 63(1):237-64.
9. *Duarte-Rojo A., Altamirano J.T., Feld J.J.* Noninvasive markers of fibrosis: key concepts for improving accuracy in daily clinical practice. *Ann Hepatol* 2012; 11 (4):426-39.
10. *Castera L.* Hepatitis B: are noninvasive markers of liver fibrosis reliable? *Liver Int* 2014; 34 (Suppl. 1):91-6.
11. *Fitzpatrick E., Dhawan A.* Noninvasive biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease: Current status and a glimpse of the future. *World J Gastroenterol* 2014; 20(31):10851-63.
12. *Chrostek L., Panasiuk A.* Liver fibrosis markers in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (25):8018-23.
13. *Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В., Трухманов А.С.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2015; 25(2):41-57.
13. *Ivashkin V.T., Shirokova Ye.N., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Shifrin O.S., Mayev I.V., Trukhmanov A.S.* Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian scientific liver society on diagnosis and treatment of a cholestasis. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2015; 25(2):41-57.
14. *Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., Bianchi L., Burroughs A.K., Cancado E.L., et al.* International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31(5):929-38.
15. *Giannini E., Botta F., Fasoli A., et al.* Progressive liver functional impairment is associated with an increase in AST/ALT ratio. *Dig Dis Sci* 1999; 44(6):1249-53.
16. *Way C.T., Greenson J.K., Fontana R.J., Kalbfleisch J.D., Marrero J.A., Conjeevaram H.S., et al.* A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38(2):518-26.
17. *Sterling R.K., Lissen E., Clumeck N.* Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43(6):1317-25.
18. *Testa R., Testa E., Giannini E., Borro P., Milazzo S., Isola L., et al.* Noninvasive ratio indexes to evaluate fibrosis staging in chronic hepatitis C: role of platelet count/spleen diameter ratio index. *J Intern Med* 2006; 260(2):142-50.
19. *Герасимов А.Н.* Медицинская статистика. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007.
19. *Gerasimov A.N.* Medical statistics. М.: LLC «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo», 2007.
20. *Alempijevic T., Krstic M., Jestic R.* Biochemical markers for noninvasive assessment of disease stage in patients with primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2009; 15(5):591-4.
21. *Lee H.H., Seo Y.S., Um S.H., Won N.H., Yoo H., Jung E.S., et al.* Usefulness of noninvasive markers for predicting significant fibrosis in patients with chronic liver disease. *J Korean Med Sci* 2010; 25(1):67-74.
22. *Corpechot C., Gaouar F., El Naggat A., Kemgang A., Wendum D., Poupon R., et al.* Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2014; 146(4):970-9.
23. *Corpechot C., Carrat F., Poujol-Robert A., Gaouar F., Wendum D., Chazouillères O., Poupon R.* Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56(1):198-208.
24. *Färkkilä M., Rautiainen H., Karkkainen P., et al.* Serological markers for monitoring disease progression in noncirrhotic primary biliary cirrhosis on ursodeoxycholic acid therapy. *Liver Int* 2008; 28 (6):787-97.
25. *Floreani A., Cazzagon N., Martines D., Cavalletto L., Baldo V., Chemello L.* Performance and utility of transient elastography and noninvasive markers of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2011; 43(11):887-92.
26. *Hernandez-Gea V., Friedman S.L.* Pathogenesis of liver fibrosis. *Annu Rev Pathol* 2011; 6:425-56.