

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.36-004-07

ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ: ИДЕАЛЬНЫ ЛИ МЕТОДЫ?

И. Н. Широких*, Л. А. Мавлитова, А. В. Туев, О. В. Хлынова

Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера, г. Пермь, Россия

LIVER FIBROSIS DIAGNOSIS: ARE THE METHODS PERFECT?

I. N. Shirokikh, L. A. Mavlitova, A. V. Tuev, O. V. Khlynova

Perm State Academy of Medicine named after Academician E.A. Wagner, Russian Federation

Высокая заболеваемость вирусными гепатитами, распространенность избыточного веса и злоупотребления алкогольными напитками делают проблему ранней диагностики хронических болезней печени весьма актуальной. Известно, что наличие и степень выраженности фиброза печени имеет большое значение для выбора терапевтической тактики и оценки прогноза у данной категории больных. На протяжении десятилетий единственным методом оценки фиброза печени была биопсия. Однако инвазивность и сложность ее проведения, ошибки на этапе интерпретации морфологической картины требуют разработки неинвазивных и точных методов диагностики фиброза. В настоящее время предложен ряд инструментальных и лабораторных методик, претендующих на роль «идеального метода». Некоторые инструментальные методы демонстрируют высокую диагностическую точность, но дорогостоящи и проводятся только с использованием специального оборудования. Определяемые на сегодняшний день сывороточные маркеры фиброза имеют высокую чувствительность и специфичность лишь при выраженном фиброзе, а ранняя диагностика с их помощью малоинформативна. Таким образом, поиск неинвазивного, общедоступного и точного метода оценки фиброза печени в настоящее время продолжается.

Ключевые слова. Хронический гепатит, фиброз печени, неинвазивная диагностика.

High viral hepatitis morbidity, prevalence of overweight and alcohol abuse make the problem of early diagnosis of chronic liver diseases rather urgent. It is known that presence and degree of manifestation of liver fibrosis is of great significance for the choice of therapeutic tactics and assessment of prognosis for this category of patients. In the course of decades, biopsy was the only method for assessment of liver fibrosis. However, invasiveness and complexity of its realization, errors at the stage of interpreting morphological picture require development of noninvasive and precise methods for diagnosis of fibrosis. At present, there was suggested a number of instrumental and laboratory methods pretending to the role of “a perfect method”. Some instrumental methods demonstrate a high diagnostic accuracy but are expensive and need special equipment. Serum fibrosis markers, determined for today, are highly sensitive and specific only in case of marked fibrosis but they are low-informative for early diagnosis. Thus, searching of noninvasive, available and precise method for assessment of liver fibrosis is still going on.

Key words. Chronic hepatitis, liver fibrosis, noninvasive diagnosis.

© Широких И. Н., Мавлитова Л. А., Туев А. В., Хлынова О. В., 2013

e-mail: cred@bk.ru

тел. 8 902 807 37 05

[Широких И. Н. (*контактное лицо) – аспирант кафедры госпитальной терапии № 1; Мавлитова Л. А. – аспирант кафедры госпитальной терапии № 1; Туев А. В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1; Хлынова О. В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1].

Хронические болезни печени (ХБП) являются важной проблемой современной медицины. Естественное развитие ХБП характеризуется постепенным прогрессированием фиброза печени и снижением ее функциональной способности. В исходе ХБП развивается цирроз печени, сопровождаемый рядом жизнеугрожающих осложнений, а также гепатоцеллюлярная карцинома. Ежегодно ХБП становятся причиной примерно 800 000 смертей во всем мире [33].

Хроническая инфекция вирусами гепатита В и С, злоупотребление алкоголем и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – основные причины ХБП. Более редкие заболевания, такие как первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз, наследственный гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и другие, составляют лишь около 5% ХБП [29].

При ХБП различной этиологии фиброгенез имеет общие механизмы развития. Патогенное повреждение гепатоцитов приводит к высвобождению активных форм кислорода, протеаз и цитокинов. Данные вещества запускают механизм репарации печеночной ткани. При кратковременном воздействии патогенного фактора реализация репаративных механизмов обеспечивает полное восстановление ткани печени. Однако длительное воздействие повреждающего фактора сопровождается неадекватной регуляцией механизмов репарации. Ключевым моментом при этом является нарушение обмена компонентов внеклеточного матрикса, выражающееся в избыточном накоплении фибриллярных белков – развивается фиброз [3].

В клинической практике определение стадии фиброза печени необходимо для принятия решения о терапевтической тактике и для оценки прогноза. Актуальность диагностики фиброза печени возрастает с учетом появления все большего количества свидетельств его обратимости [3, 12, 15]. Первым методом, позволяющим оценить стадию фиброза, стала биопсия печени.

Биопсия печени – «ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ» ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Морфологическое исследование биоптата печеночной ткани – общепризнанный «золотой стандарт» диагностики диффузных заболеваний печени, успешно применяемый в клинической практике на протяжении десятилетий. Морфологическое исследование позволяет непосредственно оценить не только стадию фиброза, но также ряд других показателей повреждения печени: воспаление, некроз, стеатоз, накопление меди, железа и другие гистологические феномены. В сложных диагностических случаях гистологическое заключение имеет решающее значение для верификации диагноза [2].

Однако биопсия печени имеет ряд недостатков, связанных как с техникой забора материала, так и с процессом интерпретации результатов. Пожалуй, самым существенным недостатком биопсии печени, ограничивающим ее применение, является инвазивность и риск осложнений: кровотечение, внутрипеченочная гематома, гемобилия, артериовенозная фистула, желчный перитонит, пункция соседнего органа (почки, толстой кишки, желчного пузыря, легкого), инфекция [2]. Частота осложнений пункционной чрескожной биопсии достигает 18,3%, серьезные осложнения развиваются в 0,63–2,3% случаев [45, 49], летальность, по статистическим данным, составляет от 0,008 до 0,17% [2, 9]. Еще одним недостатком данного метода является низкая репрезентативность биоптата. При пункционной биопсии печени получают столбик ткани, составляющий приблизительно 1/500 000 часть органа. По такому малому фрагменту ткани судят об изменениях во всей печени. При диффузных поражениях печени анализ биоптата, как правило, дает представление об изменениях в целом органе. Однако из-за неравномерности распределения фиброзной ткани возможны ошибки в оценке гистологической активности

и степени фиброза. Сравнение результатов парных биопсий (из правой и левой долей печени), проведенных у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, показало, что различия в стадии фиброза печени обнаруживаются в 33,1% случаев [40]. Подобным образом, при изучении парных биопсий у пациентов с НАЖБП расхождения в определении стадии фиброза наблюдались в 26% [4]. При изучении разных фрагментов одного образца печеночной ткани, полученного при оперативном вмешательстве у пациентов с хроническим гепатитом С, расхождения в интерпретации морфологической картины составили 25% [40].

Информативность морфологического описания зависит также от квалификации и опыта морфолога. При исследовании одних и тех же образцов несколькими морфологами различия в оценке степени фиброза могут достигать 20% [6].

Инвазивность, сложность проведения и ошибки интерпретации биопсии требуют разработки новых методов диагностики фиброза печени – безопасных и точных.

НЕИНВАЗИВНЫЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

На настоящий момент для оценки стадии фиброза печени существует ряд инструментальных и лабораторных методик. Среди инструментальных наибольшее распространение получила ультразвуковая эластография. Метод основан на определении упругости печеночной ткани с использованием ультразвуковых волн низкой частоты [50]. Неинвазивность и безопасность, а также простота выполнения делают возможным применение ультразвуковой эластографии в амбулаторных условиях у широкого круга пациентов, что позволяет дифференцировать стадии фиброза с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью. По данным метаанализа суммарная чувствительность и спе-

цифичность для пациентов с фиброзом F2–F4 составляет 70,0–71,9% и 82,4–84,0% соответственно [46, 50].

Наиболее точным из инструментальных методов является магнитно-резонансная эластография. При диагностике фиброза любой степени чувствительность метода – 98%, а специфичность – более 99% [55]. По данным других исследований, чувствительность и специфичность магнитно-резонансной эластографии для фиброза F1–F4 80 и 81%, F2–F4 77–89,7% и 87–87,1% соответственно [5, 25]. С помощью данного метода выявлены различия в плотности печени у пациентов со стадией фиброза F0 и здоровых людей, что не удается определить с помощью других методов. Однако сложность и дороговизна не позволяют рекомендовать ее к использованию в широкой клинической практике.

Кроме того, разработаны дыхательные тесты с использованием радиоактивных изотопов. При проведении исследования пациент принимает субстрат, меченный изотопом углерода ^{13}C , после чего оценивается содержание $^{13}\text{CO}_2$ и $^{12}\text{CO}_2$ в пробах выдыхаемого воздуха. Дыхательные тесты позволяют диагностировать цирроз печени (чувствительность и специфичность 66,7–71,4% и 85,0% соответственно). Однако данные тесты неинформативны при начальном и умеренном фиброзе [17].

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Попытки диагностики фиброза печени с помощью исследования сыворотки крови предпринимались с 60-х гг. прошлого века [22]. В настоящее время предложено несколько десятков биохимических показателей, претендующих на роль маркеров фиброза печени [19, 37, 38]. В отличие от биопсии печени, исследование сывороточных маркеров обладает рядом преимуществ. Не-

инвазивность методики обуславливает отсутствие противопоказаний и риска осложнений и смерти, возможность многократных повторных исследований. Исследование сывороточных маркеров не подвержено ошибкам забора и не зависит от субъективного опыта исследователя [19, 38]. Тем не менее применение сывороточных маркеров фиброза имеет ряд ограничений. Большинство известных маркеров не специфичны для печени и их концентрация в сыворотке может изменяться при воспалительных или фибротических процессах любой локализации. Кроме того, концентрация исследуемых молекул может возрастать при снижении их элиминации ретикулоэндотелиальной системой и почками [37, 38].

Маркеры фиброза разделяют на две группы: прямые и непрямые.

ПРЯМЫЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗА

Прямые маркеры – это молекулы, связанные с метаболизмом внеклеточного матрикса. Они отражают распространенность и выраженность фиброза печени. К этой группе относятся компоненты внеклеточного матрикса (коллагены, гиалуроновая кислота, ламинин и др.) и факторы, регулирующие фиброгенез и фибролиз (металлопротеиназы и их ингибиторы, YKL-40 и др.). По мнению В. А. Исакова, именно маркеры регуляции фиброгенеза и фибролиза являются наиболее перспективными среди биохимических тестов на фиброз [1].

Гиалуроновая кислота (ГК) – гликозаминогликан, синтезируемый звездчатыми клетками печени [3]. Ее свойства подробно исследованы на больших группах пациентов с хроническим гепатитом С и алкогольным гепатитом, а также в группах с НАЖБП и хроническим гепатитом В меньшей численности. При всех этиологических вариантах гиалуроновая кислота показала высокую точность в дифференциации значительного

и незначительного фиброза. Главная ее ценность заключается в возможности исключить выраженный фиброз (F3) и цирроз печени (отрицательное прогностическое значение 89–93% и 99–100% соответственно) [20, 35]. Однако при ранних стадиях фиброза диагностическая значимость гиалуроновой кислоты невелика.

Другой, хорошо изученный прямой маркер фиброза – N-концевой пропептид коллагена III типа (P1INP). Коллаген синтезируется звездчатыми клетками в виде белка-предшественника – проколлагена с дополнительными аминокислотными последовательностями как на N-, так и на C-конце полипептидной цепи. В процессе созревания концевые аминокислотные цепочки отщепляются, и зрелый коллаген включается в структуру матрикса. Один из отщепляемых пептидов – P1INP – позволяет диагностировать цирроз печени, по данным некоторых исследований, с чувствительностью 94% и специфичностью 81% [51]. В то же время другие сведения указывают, что уровень P1INP ассоциирован не столько со стадией фиброза, сколько с выраженностью некроза и активностью воспаления [14, 16].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – семейство интерстициальных протеаз, обеспечивающих деградацию коллагена [32]. Наибольший интерес представляют ММП-2 и ММП-9. Показана корреляция сывороточных уровней ММП-2 и ММП-9 со стадией фиброза [32]. ММП-2 способна выявлять цирроз печени с чувствительностью 83% и специфичностью 100% [7]. Активность ММП контролируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП). Достоверная связь уровня ТИМП-1 и выраженности фиброза также подтверждена в исследованиях [19]. Чувствительность и специфичность ТИМП-1 в диагностике цирроза печени составляет 100 и 75% соответственно [26]. Несмотря на хорошую диагностическую точность металлопротеиназ и их ингибиторов

в выявлении цирроза печени, данные маркеры недостаточно информативны на более ранних стадиях фиброза [7, 26].

На основе сочетания трех прямых маркеров фиброза: гиалуроновой кислоты, ТИМП-1 и PIIINP, создана комбинированная панель ELF. Панель ELF с большой точностью диагностирует выраженный фиброз (F3–F4): чувствительность 80–86%, специфичность 85–90%, отрицательное прогностическое значение 90–94% [19, 26, 41].

Еще один фермент, участвующий в обмене внеклеточного матрикса – YKL-40 («Chondrex», HS gp39). YKL-40 – это фермент семейства хитиназ, экспрессируемый во многих тканях человека. YKL-40 показал хорошую специфичность (81%) и чувствительность (78%) в различении незначительного (F0–I) и значительно фиброза (F2–4) у пациентов с хроническим гепатитом С [42]. Однако данный маркер не специфичен для печени и может повышаться при артритах, ряде злокачественных опухолей и других заболеваниях [24].

В настоящее время изучается группа пептидов, образующихся при деградации коллагенов под действием металлопротеиназ. В частности, концентрация CO₃-610 (пептид, отщепляемый от коллагена III типа при участии ММП-9) коррелирует со стадией фиброза в исследованиях на крысах [53]. Концентрация пептида CO₁-764 повышается при фиброзе печени. При этом данный показатель не изменяется у пациентов с деструкцией костной ткани [31]. Новые исследования позволяют надеяться на обнаружение маркера, специфичного для фиброза печени.

НЕПРЯМЫЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗА

Непрямые маркеры отражают изменения функции печени и напрямую не связаны с метаболизмом внеклеточного матрикса. К непрямым маркерам относятся ферменты гепатоцитов (АЛТ, АСТ), молекулы, секретируемые печенью (альфа-2-макроглобулин,

аполипопротеин А2, гаптоглобин, ферритин, факторы свертывания и др.), а также некоторые другие лабораторные показатели (тромбоциты, протромбиновый индекс). Непрямые маркеры фиброза используются не в качестве одиночных тестов, а в комбинации. Широко известны комбинированные панели, такие как APRI, FIB-4, FibroIndex, Forns'score, Fibrotest.

Индекс APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index) – простой и доступный для использования в большинстве медицинских учреждений показатель. APRI рассчитывается как отношение АСТ к количеству тромбоцитов. Многочисленные исследования показывают умеренную диагностическую точность APRI в диагностике фиброза печени. Чувствительность и специфичность в отношении значительного фиброза (F2–F4) у пациентов с хроническим гепатитом С составляет 78–88% и 63–76% соответственно [11, 43]. Индекс обладает 100%-ной специфичностью и имеет 100%-ное положительное прогностическое значение в отношении цирроза печени у пациентов с хроническим гепатитом С (чувствительность 53,2%) [44]. У пациентов с НАЖБП чувствительность и специфичность (F3–F4) составляют 75 и 86% соответственно [30]. У пациентов с хроническим гепатитом В APRI достоверно не коррелирует со стадией фиброза и не имеет большого диагностического значения [22, 54]. Несмотря на невысокую диагностическую точность APRI, простота и доступность делают его применение целесообразным при ХВГС и НАЖБП, особенно с целью исключения цирроза.

Adams et al. разработали индекс Nerascore [18], который рассчитывается с использованием четырех биохимических показателей: гиалуроновой кислоты, общего билирубина, гамма-ГТП, альфа-2-макроглобулина, а также возраста и пола. Индекс изучен на группах больных хроническим гепатитом С. Чувствительность и специфичность Nerascore в диаг-

ностике выраженного фиброза (F2–F4) составляет 57,2–77,0 и 70,0–72,1% соответственно [18, 54].

Фибротест – метод неинвазивной диагностики стадии фиброза печени и активности воспаления, разработанный французской компанией BioPredictive [21]. Фибротест рассчитывается на основании шести непрямых маркеров: альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин A1, ГГТ, общий билирубин и АЛТ. Данный метод признан рациональной альтернативой биопсии печени у пациентов с ХБП. При различных этиологических вариантах заболеваний чувствительность метода составила 64–81%, специфичность – 60–93% [13, 27, 39, 54]. Данные нескольких метаанализов подтверждают высокую диагностическую точность фибротеста у пациентов с хроническим гепатитом С и В, НАЖБП и алкогольной болезнью печени [21, 36, 37, 38].

Индекс FIB4 позволяет исключить (отрицательное прогностическое значение – 90%, чувствительность – 70%) или подтвердить (положительное прогностическое значение – 65%, специфичность – 97%) значительный фиброз печени (F2–F4) у пациентов с коинфекцией «хронический гепатит В – ВИЧ» [47]. Преимущество индекса FIB4 заключается в использовании рутинных лабораторных показателей (АСТ, АЛТ, тромбоциты, возраст). При дальнейших исследованиях на больных хроническим гепатитом С [10, 52, 54] и В [28, 34] получены близкие значения прогностических показателей. У пациентов с НАЖБП FIB4 обладает небольшой диагностической точностью [48].

В недавно опубликованном исследовании сообщается о разработке нового комбинированного теста, названного Coorscore [8]. Индекс Coorscore включает в себя как прямые, так и непрямые маркеры фиброза: альфа-2-макроглобулин, аполипопротеин A1, АСТ, коллаген IV а также новый маркер – остеопонтегрин. Авторы исследования сообщают, что по диагностической точности

в отношении стадии фиброза Coorscore превосходит ультразвуковую эластографию, фибротест и Hepascore у пациентов с хроническим гепатитом С [8].

Выводы

Высокая заболеваемость вирусными гепатитами, распространенность избыточного веса и злоупотребления алкогольными напитками делают проблему диагностики хронических болезней печени весьма актуальной. Определение стадии фиброза печени имеет большое значение в тактике ведения таких пациентов. Современные неинвазивные методы диагностики фиброза печени значительно уменьшили потребность в биопсии. Однако «идеальный маркер» фиброза до сих пор не найден. Инструментальные методы дорогостоящи, требуют специализированного оборудования и подготовки квалифицированного персонала. Лабораторные тесты, как правило, дешевле и доступнее для пациентов, но в то же время обладают ограниченной диагностической точностью. Исследования по поиску неинвазивного, высокоточного и общедоступного маркера фиброза печени продолжаются.

Библиографический список

1. Павлов Ч. С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: методология и практика сегодня. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2006; 4: 65–78.
2. Исаков В.А. Как определять выраженность фиброза печени и зачем? Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание 2008; 2: 72–75.
3. Северов М.В. Обратим ли цирроз печени? Клиническая гепатология 2006; 3: 3–9.
4. Arun J., Jhala N., Lazenby A.J., Clements R., Abrams G.A. Influence of liver biopsy heterogeneity and diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis in subjects undergoing gastric bypass. Obes. Surg. 2007; 2: 155–161.

5. Asbach P., Klatt D., Schlosser B., Biermer M., Muche M., Rieger A., Loddenkemper C., Somasundaram R., Berg T., Hamm B., Braun J., Sack I. Viscoelasticity-based staging of hepatic fibrosis with multifrequency MR elastography. *Radiology* 2010; 1: 80–86.
6. Bedossa P., Dargere D., Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 6: 1449–1457.
7. Boeker K.H., Haberkorn C.I., Michels D., Flemming P., Manns M.P., Lichtinghagen R. Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clin. Chim. Acta*. 2002; 1: 71–81.
8. Bosselut N., Taïbi L., Guechot J., Zarski J.P., Sturm N., Gelineau M.C., Poggi B., Thoret S., Lasnier E., Baudin B., Housset C., Vaubourdolle M., the ANRS HCEP 23 Fibrostar Group. Including osteoprotegerin and collagen IV in a score-based blood test for liver fibrosis increases diagnostic accuracy. *Clin. Chim. Acta*. 2013; 1: 63–68.
9. Bravo A.A., Sheth S.G., Chopra S. Liver biopsy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 7: 495–500.
10. Cales P., de Ledinghen V., Halfon P., Bacq Y., Leroy V., Boursier J., Foucher J., Bourliere M., de Muret A., Sturm N., Hunault G., Oberti F. Evaluating the accuracy and increasing the reliable diagnosis rate of blood tests for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2008; 10: 1352–1362.
11. Crisan D., Radu C., Lupsor M., Sparchez Z., Grigorescu M.D., Grigorescu M. Two or more synchronous combination of noninvasive tests to increase accuracy of liver fibrosis assessment in chronic hepatitis C; results from a cohort of 446 patients. *Hepat. Mon.* 2012; 3: 177–184.
12. Friedman S.L. Liver fibrosis – from bench to bedside. *J. Hepatol.* 2003; 38, Suppl 1: 38–53.
13. Friedrich-Rust M., Rosenberg W., Parkes J., Herrmann E., Zeuzem S., Sarrazin C. Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis. *BMC Gastroenterol.* 2010; 10: 103–105.
14. Gabrielli G.B., Capra F., Casaril M., Squarizoni S., Tognella P., Dagradi R., De Maria E., Colombari R., Corrocher R., De Sandre G. Serum laminin and type III procollagen in chronic hepatitis C. Diagnostic value in the assessment of disease activity and fibrosis. *Clin. Chim. Acta*. 1997; 1: 21–31.
15. Gao Y., Chen Z.B., Zheng S.S., Hu G.Z., Ding C.Y., Zhang Y., Zhao X.H., Ni L.M. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with choledocholith: a preliminary report. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2005; 1: 104–107.
16. Giannini E., Cagliaris S., Ceppa P., Rizzo D., Lantieri P.B., Testa R. Serum pro-collagen III peptide levels are related to lobular necrosis in untreated patients with chronic hepatitis C. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001; 2: 137–141.
17. Giannini E., Fasoli A., Borro P. Применение экспираторных проб с ^{13}C -галактозой и ^{13}C -аминопиринном для оценки функции печени при хронических заболеваниях печени. Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание 2008; 2: 110–116.
18. Guechot J., Lasnier E., Sturm N., Paris A., Zarski J. P. Automation of the Hepascore and validation as a biochemical index of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C from the ANRS HC EP 23 Fibrostar cohort. *Clin. Chim. Acta*. 2010; 1: 86–91.
19. Guba I.N., Parkes J., Roderick P., Chatopadhyay D., Cross R., Harris S., Kaye P., Burt A.D., Ryder S.D., Aithal G.P., Day C.P., Rosenberg W. M. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008; 2: 455–460.
20. Halfon P., Bourliere M., Penaranda G. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus. *Comp. Hepatol.* 2005; 6: 1615–1635.

21. Halfon P, Munteanu M, Poynard T. Fibro-Test-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2008; 6: 22–39.
22. Hirayama C, Yoshikawa T, Tada H. Serum-galactosamine. A diagnostic index of liver fibrosis in liver disease. *Lancet* 1961; 7176: 532–533.
23. Jin W, Lin Z, Xin Y, Jiang X, Dong Q, Xuan S. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis B-related fibrosis: a leading meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2012; 4.
24. Johansen J. S. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer. *Dan. Med. Bull.* 2006; 2: 172–209.
25. Kim B. H., Lee J. M., Lee Y. J., Lee K. B., Suh K. S., Han J. K., Choi B. I. MR elastography for non-invasive assessment of hepatic fibrosis: experience from a tertiary center in Asia. *Radiology* 2010; 1: 1110–1116.
26. Kim B. K., Kim H. S., Park J. Y., Kim do Y., Abn S. H., Chon C. Y., Park Y. N., Han K. H., Kim S. U. Prospective Validation of ELF Test in Comparison with Fibroscan and FibroTest to Predict Liver Fibrosis in Asian Subjects with Chronic Hepatitis B. *PLoS One* 2012; 7.
27. Kim B. K., Kim S. U., Kim H. S., Park J. Y., Abn S. H., Chon C. Y., Cho I. R., Job D. H., Park Y. N., Han K. H., Kim do Y. Prospective validation of FibroTest in comparison with liver stiffness for predicting liver fibrosis in Asian subjects with chronic hepatitis B. *PLoS. One* 2012; 4.
28. Kim B. K., Kim Y., Park J. Y., Abn S. H., Chon C. Y., Kim J. K., Paik Y. H., Lee K. S., Park Y. N., Han K. H. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver Int.* 2010; 4: 546–553.
29. Kim W. R., Brown Jr. R. S. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology* 2002; 1: 227–242.
30. Kruger F. C., Daniels C. R., Kidd M., Swart G., Brundyn K., van Rensburg C., Kotze M. APRI: a simple bedside marker for advanced fibrosis that can avoid liver biopsy in patients with NAFLD/NASH. *S. Afr. Med. J.* 2011; 7: 477–480.
31. Leeming D., He Y., Veidal S., Nguyen Q., Larsen D., Koizumi M., Segovia-Silvestre T., Zhang C., Zheng Q., Sun S., Cao Y., Barkholt V., Högglund P., Bay-Jensen A., Qvist P., Karsdal M. A novel marker for assessment of liver matrix remodeling: an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) detecting a MMP generated type I collagen neo-epitope (C1M). *Biomarkers* 2011; 7: 616–628.
32. Leroy V., Monier F., Bottari S., Trocme C., Sturm N., Hilleret M. N., Morel F., Zarski J. P. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 2: 271–279.
33. Liu T., Wang X., Karsdal M. A., Leeming D. J., Genovese F. Molecular serum markers of liver fibrosis. *Biomark Insights* 2012; 7: 105–117.
34. Liu X. D., Wu J. L., Liang J., Zhang T., Sheng Q. S. Globulin-platelet model predicts minimal fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B virus infected patients. *World J. Gastroenterol.* 2012; 22: 2784–2792.
35. McHutchison J. G., Blatt L. M., de Medina M. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000; 8: 945–951.
36. Poynard T., Morra R., Halfon P., Castera L., Ratziau V., Imbert-Bismut F., Naveau S., Thabut D., Lebre C., Zoulim F., Bourliere M., Cacoub P., Messous D., Munteanu M., de Ledinghen V. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2007; 40.
37. Poynard T., Ngo Y., Munteanu M., Thabut D., Massard J., Moussalli J., Varaud A., Benbamou

- Y., Ratziu V. Biomarkers of liver injury for hepatitis clinical trials: a meta-analysis of longitudinal studies. *Antivir. Ther.* 2010; 4: 617–631.
38. Poynard T, Ngo Y, Munteanu M, Thabut D, Ratziu V. Noninvasive markers of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B. *Curr. Hepat. Rep.* 2011; 2: 87–97.
39. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L, Tabiri M, Munteanu M, Thabut D, Cadranet J.F., Le Bail B, de Ledinghen V, Poynard T. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2006; 6: 6–12.
40. Regev A, Berbo M, Jeffers L.J., Milikowski C, Molina E.G., Pyrsopoulos N.T., Feng Z.Z., Reddy K.R., Schiff E.R. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 10: 2614–2618.
41. Rosenberg W.M., Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, Hubscher S, Roskams T, Pinzani M, Arthur M.J. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004; 6: 1704–1713.
42. Saitou Y, Shiraki K, Yamanaka Y, Yamaguchi Y, Kawakita T, Yamamoto N, Sugimoto K, Murata K, Nakano T. Noninvasive estimation of liver fibrosis and response to interferon therapy by a serum fibrogenesis marker, YKL-40, in patients with HCV-associated liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2005; 4: 476–481.
43. Shabeen A.A, Myers R.P. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. *Hepatology* 2007; 3: 912–921.
44. Sheth S.G., Flamm S.L., Gordon F.D., Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 1: 44–48.
45. Sporea I, Popescu A, Sirli R. Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. *World J. Gastroenterol.* 2008; 21: 3396–3402.
46. Stebbing J, Farouk L, Panos G, Anderson M, Jiao L.R., Mandalia S, Bower M, Gazzard B, Nelson M. A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis. *J. Clin. Gastroenterol* 2010; 3: 214–219.
47. Sterling R.K., Lissen E, Chumack N, Sola R, Correa M.C., Montaner J, Sulkowski M, Torriani F.J., Dieterich D.T., Thomas D.L., Messinger D, Nelson M. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 6: 1317–1325.
48. Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Suzuki Y. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol.* 2012; 12: 2–9.
49. Szymczak A, Simon K, Inglot M, Gladysz A. Safety and effectiveness of blind percutaneous liver biopsy: analysis of 1412 procedures. *Hepat Mon.* 2012; 1: 32–37.
50. Talwalkar J, Kurtz D. M., Schoenleber S.J., West C. P., Montoric V. M. Непрямая эластография печени с помощью ультразвука в диагностике фиброза: систематический обзор и метаанализ. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание* 2008; 2: 76–83.
51. Teare J.P., Sherman D., Greenfield S.M., Simpson J, Bray G., Catterall A.P., Murray-Lyon I.M., Peters T.J., Williams R, Thompson R.P. Comparison of serum procollagen III peptide concentrations and PGA index for assessment of hepatic fibrosis. *Lancet* 1993; 8876: 895–898.
52. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dballuin-Venier V, Fontaine H, Pol S. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007; 1: 32–36.

53. Vassiliadis E., Larsen D.V., Clausen R.E., Veidal S.S., Barascuk N., Larsen L., Simonsen H., Silvestre T.S., Hansen C., Overgaard T., Leeming D.J., Karsdal M.A. Measurement of CO₃-610, a potential liver biomarker derived from matrix metalloproteinase-9 degradation of collagen type III, in a rat model of reversible carbon-tetrachloride-induced fibrosis. *Biomark. Insights* 2011; 6: 49–58.
54. Yilmaz Y., Yonal O., Kurt R., Bayrak M., Akatas B., Ozdogan O. Noninvasive assessment of liver fibrosis with the aspartate transaminase to platelet ratio index (APRI): Usefulness in patients with chronic liver disease: APRI in chronic liver disease. *Hepat. Mon.* 2011; 2: 103–106.
55. Yin M., Talwalkar J.A., Glaser K.J., Manduca A., Grimm R.C., Rossman P.J., Fidler J.L., Ehlman R.L. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 10: 1207–1213.

Материал поступил в редакцию 13.03.2013