

## **СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ**

*Харьковский национальный медицинский университет*

Журавлева А.К., Огнева Е.В.

Фиброз печени (ФП) возникает как следствие практически всех хронических поражений печени различного генеза. ФП может возникать в ответ на вирусные, иммунные, метаболические, токсические поражения, и представляет собой скопление компонентов фибриллярного экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). В конечном итоге этот процесс может привести к циррозу печени (ЦП) с его последствиями в виде портальной гипертензии, гепатоцеллюлярной карциноме и печеночной недостаточности. Хотя печеночный фиброгенез долго считался необратимым процессом, но теперь ясно, что это динамический процесс со значительным потенциалом к обратимости. Важные открытия в механизмах процессов прогрессии и регрессии ФП обнаружили ряд потенциальных мишеней для антифиброзных препаратов.

Чрескожная биопсия печени (БП) долгое время остается золотым стандартом для обнаружения фиброза. Обычные серологические и биохимические тесты имеют очень незначительную роль в оценке фиброза. Но, учитывая, что в настоящее время существует ряд препаратов, имеющих потенциал обратить ФП вспять, мы нуждаемся в простых, неинвазивных, легко воспроизводимых методах оценки фиброза для контроля прогрессирования и клинического исхода заболевания, оценки ответа на терапию. Кроме того, ограничения проведения пункционной БП в связи с ошибками попадания и вариацией оценки результата хорошо известны, и это также обуславливает необходимость дальнейшего поиска [1].

Понимание механизмов фиброза привело к идентификации многих потенциальных маркеров фиброзирования, которые способны идентифицировать как ранние, так и выраженные изменения паренхимы

печени. Стандартное изучение образцов поперечного сечения при БП поможет только определить наличие или исключить выраженные фиброзные изменения [2]. Новейшие технологии, такие как транзиторная эластография и магнитно-резонансная эластография (МРЭ) являются перспективными неинвазивными методами оценки морфологического состояния печени [3]. В этой статье мы рассмотрим современные методы диагностики и количественной оценки ФП, а также обсудим, как новые технологии могут быть интегрированы в клинической практике.

**Биопсия печени.** Уже долгое время БП остается золотым стандартом оценки ФП. Но, так как данный метод исследования является инвазивным и имеет, хоть и редкий, но риск развития осложнений, то его применение в клинической практике ограничено. Первая пункционная БП была выполнена в 1923 году, но эталонным методом исследования была признана только через 50 лет, после того, как в 1958 году ее описал доктор Менгини. Значительные осложнения, требующие госпитализации или продления пребывания больного в стационаре, встречаются в 1-5% случаев, а частота случаев смертельного исхода после процедуры варьирует в диапазоне от 1 на 1000 до 1 на 10000 пациентов по различным источникам [3, 4]. Риск осложнений увеличивается с количеством выполненных пассажей, а также у пациентов с сепсисом или различными коагулопатиями [5].

В дополнение к вышеуказанным потенциальным осложнениям, БП имеет 2 существенных недостатка – ошибка попадания и субъективность интерпретации результата. Так, при биопсии мы получаем только 1/50000 часть органа, поэтому риск постановки неверного диагноза является довольно высоким. Вскрытия и лапараскопические исследования показали, что при выполнении слепой БП, цирроз пропускают в 10-30% случаев [6]. Исследование, проведенное на основании лапараскопической биопсии обеих долей печени показало, что в 14,5% случаев цирроз наблюдался только в одной доле, а у 33,1% пациентов в различных долях были обнаружены разные стадии фиброза[2]. Размер образца ткани, полученного при биопсии,

и количество образцов также имеют большое значение для адекватной оценки морфологического состояния органа [1]. Большинство исследований утверждают, что оптимальным может считаться образец не менее 15 мм в длину и содержащий более 5 порталных трактов. По результатам недавнего исследования, проведенного с использованием компьютерно-генерируемого моделирования, ошибка оценки образца полученного при биопсии длиной 25 мм случалась в 25% случаев, а образец длиной в 40 мм был признан оптимальным [7]. Но даже лучшим специалистам только в 1 из 6 биопсий удается получить пунктат длиной более 20 мм [1].

Большое значение имеет субъективность оценки патологического образца БП. Существует несколько систем для определения стадий фиброза, такие как METAVIR, шкала Knodell (позже модифицированная в Ishak), шкала Scheuer. Они позволили значительно улучшить качество постановки диагноза и минимизировать субъективность полученных результатов, но не достаточно ясно помогают оценить степень воспалительного процесса в печени [8].

В обозримом будущем БП не сможет быть полноценно заменена каким-либо другим видом исследования, и будет оставаться важным методом диагностики заболеваний печени, особенно неясного генеза. Тем не менее, из-за достаточно высокого риска развития осложнений, значительной вероятности ошибки попадания и субъективности оценки результата, роль данной процедуры при подсчете фиброза при алкогольных и вирусных поражениях печени остается под вопросом.

**Сывороточные маркеры фиброза.** Было выделено большое количество вероятных сывороточных маркеров для оценки ФП. Несмотря на динамическую природу печеночного фиброгенеза, большинство из предполагаемых тестов подходят для определения фиброза в конкретном поперечном сечении, но не для определения скорости прогрессии или регрессии фиброза. На сегодняшний день не существует истинного маркера в плазме, который являлся бы суррогатным индикатором ФП. Необходимо

рассматривать комбинацию биомаркеров. Систематический обзор 14 исследований относительно биомаркеров фиброза у пациентов с хроническим гепатитом С показало, что определенные их уровни могут служить основанием для подтверждения или исключения диагноза ФП у 35% больных, но не могут точно дифференцировать стадию процесса [9].

Сывороточные маркеры фиброза можно разделить на 2 категории – прямые и косвенные. Косвенные маркеры отражают изменения функции печени, но не изменения метаболизма ЭЦМ, например, количество тромбоцитов, коагулограмма, уровни аминотрансфераз. Прямые сывороточные маркеры отражают изменения, протекающие в самом ЭЦМ, а именно, процессы его синтеза либо деградации. Во многих исследованиях прямые сывороточные маркеры и их комбинации рассматриваются как возможная альтернатива БП [1, 10].

**Непрямые маркеры.** На протяжении многих лет в клинической практике используются косвенные маркеры ФП, такие как аминотрансферазы, наличие коагулопатий, количество тромбоцитов, а также оцениваются определенные их комбинации. Большинство проводимых исследований по косвенным маркерам были сосредоточены на диагностике ЦП, но более поздние исследования показали, что они могут быть полезны и в диагностике ранних стадий фиброза.

Существуют некоторые общие принципы, которые мы должны принимать во внимание при оценке использования биомаркеров для определения стадии фиброза. Во-первых, применение показателя в клинике значительно отличается от использования его в исследованиях. В клинической практике мы хотим понимать, какова степень тяжести заболевания печени у нашего пациента, а конкретная стадия фиброза по шкалам гистологических индексов для нас не столь важна. Конечно, диагноз цирроза должен устанавливаться с точностью, приравненной к таковому результату БП, и не давать ложно негативных результатов. По шкале гистологических индексов METAVIR биомаркеры могут

отдифференцировать 3 стадии заболевания: F0-F1 – легкая, F2-F3 – умеренная и тяжелая, и F4 – ЦП. Несмотря на то, что неточность определяемых показателей сведена к минимуму, вероятность ошибки для небольшого количества пациентов всё-таки существует. Также необходимо брать во внимание распространенность исследуемого заболевания в данной популяции, так как это может значительно повлиять на степень чувствительности и специфичности теста – чем больше распространенность заболевания, тем более чувствительным оказывается тест, и его точность может быть переоценена. Также, каждый маркер и панель должны быть изучены с точки зрения их ценности для определения ранних либо более поздних стадий фиброза [11, 12].

*Соотношение АСТ/АЛТ.* Изолированная оценка уровней аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) не имеет диагностической ценности для определения стадии фиброза [13]. Но отношение АСТ к АЛТ имеет тенденцию к увеличению по мере нарастания стадии фиброза. У здоровых людей этот индекс составляет 0,8. Коэффициент  $>1$  приобретает диагностическую значимость при неинвазивной диагностике и указывает на вероятность наличия ЦП [14].

*Соотношение АСТ/количество тромбоцитов.* Индекс АСТ/количество тромбоцитов (APRI) рассчитывается следующим образом:  $APRI = (АСТ/верхняя\ граница\ нормы) \times 100 / \text{количество\ тромбоцитов}$ . Этот простой индекс рассчитывается на основании легкодоступных стандартных показателей. С прогрессией фиброза и увеличением портального давления снижается продукция тромбопоэтина и увеличивается секвестрация тромбоцитов в селезенке [15]. Прогрессирующий ФП также сопровождается снижением клиренса АСТ. Таким образом, данный тест потенциально может помочь определить пациентов с выраженным фиброзом и ЦП. По данным метаанализа 40 исследований ученые пришли к выводу, что значение индекса  $>0,7$  имеет чувствительность 77% и специфичность 72% для

прогнозирования значительного ФП, а значение  $>1$  с чувствительностью 76% и специфичностью 72% указывает на ЦП [16].

*Коэффициент PGA.* Первоначально данный тест использовался для обнаружения алкогольной болезни печени (АБП) у лиц злоупотребляющих алкоголем. Показатель рассчитывается на основании протромбинового индекса, уровня гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) и аполипопротеина А1. Было подтверждено, что у пациентов с хроническим заболеванием печени, а особенно, с АБП точность обнаружения цирроза колеблется в диапазоне от 66 до 72% [17].

*Диагностические панели FibroTest, FibroMax.* Диагностические панели FibroTest и FibroMax (BioPredictive, Франция) были разработаны французскими гепатологами и основываются на пересчете 10 биохимических показателей в плазме: АСТ, АЛТ, ГГТП, общий билирубин, холестерин, аполипопротеин А1, глюкоза, гаптоглобин, альфа-2-макроглобулин, триглицериды. FibroTest включает в себя 2 расчетных алгоритма – FibroTest для диагностики ФП и ActiTest для оценки некровоспалительной активности. В панель FibroMax дополнительно входят алгоритмы SteatoTest для определения степени стеатоза, AshTeat для определения степени активности алкогольного стеатогепатита и NashTest для оценки степени неалкогольного стеатогепатита у пациентов с метаболическим синдромом. Оценка стадии ФП производится по шкале гистологического индекса METAVIR. Согласно данным множества проведенных исследований, FibroTest является чувствительным и высокоспецифичным методом определения даже ранних стадий ФП, а количество производимых БП удалось снизить на 46%, благодаря достоверности и доступности данного теста [18, 19].

**Прямые маркеры.** Прямые маркеры ФП представляют собой набор показателей, которые непосредственно отображают качественные и количественные изменения, происходящие в ЭЦМ. Учитывая, что некоторые маркеры отражают прогрессию фиброза, а другие его регрессию, то предполагается возможным оценить активность процессов, происходящих в

ЭЦМ. Потенциальными маркерами фиброза считаются продукты синтеза и распада коллагена, ферменты, участвующие в биосинтезе и деградации матрикса, гликопротеины ЭЦМ, протеогликаны/глюкозаминогликаны. В настоящее время ни один из имеющихся прямых маркеров фиброза не удовлетворяет всем критериям идеального биомаркера, так как не является специфичным для ФП и может варьировать в зависимости от показателей общего метаболизма, его клиренса и экскреции.

*Гиалуроновая кислота.* Гиалуроновая кислота (ГК) представляет собой глюкозаминогликан, который синтезируется звездчатыми клетками печени и разрушается в синусоидальных клетках, и является компонентом ЭЦМ. Высокие уровни ГК у больных с заболеванием печени, в частности с циррозом, связывают с дисфункцией синусоидальных эндотелиальных клеток, что может отражать усиленный процесс фиброгенеза. При индивидуальной оценке прямых маркеров фиброза, ГК является самым достоверным из них. Исследования показали, что уровень ГК коррелирует со стадией ФП у пациентов с гепатитом С. У больных с АБП уровень ГК напрямую коррелирует со стадией фиброза и степенью воспаления. А отказ от употребления алкоголя приводит к снижению уровня ГК [20]. Показатель ГК включен в ряд диагностических тестов и панелей для определения стадии ФП.

*Аминоконцевой пептид проколлагена типа III (P3NP).* Проколлаген – это химический предшественник коллагена – вещества, которое составляет основную структурную часть соединительной ткани. Проколлаген циркулирует в крови в неактивном состоянии. Он превращается в активный коллаген тогда, когда специальные ферменты «отщепляют» от него концевые фрагменты – аминотерминальный пептид проколлагена III типа. Следовательно, высокий уровень P3NP в крови означает, что в организме идёт усиленная активация проколлагена, то есть усиленное образование соединительной ткани – фиброз. P3NP, вероятно, является наиболее изученным маркером ФП. Известно, что уровень P3NP повышается при

остром гепатите и коррелирует с уровнями аминотрансфераз, а также отражает стадию фиброза при хронических заболеваниях печени, вирусных гепатитах и первичном билиарном циррозе. Снижение или нормализация уровня РШНР наблюдается у лиц, которые воздерживаются от употребления алкоголя. У пациентов с хроническим гепатитом С уровни РШНР не коррелировали со стадией фиброза, но напрямую отражали степень некроза [21]. У больных, принимающих метотрексат, определения уровня РШНР оказалось полезным для обнаружения повреждения печени [22].

*Металлопротеиназы и тканевые ингибиторы металлопротеиназ.* Матриксные металлопротеиназы (ММП) и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМП) – это группа белков, участвующих в процессах деградации ЭЦМ. ММП – это фермент, который необходим для удаления соединительной ткани. Если в органе происходит фиброзирование, то организм пытается подавить этот процесс путем продукции ММП. В свою очередь, чтобы такой сильнодействующий фермент не нанес вред другим органам, его инактивирует ТИМП-1. Таким образом, повышение ТИМП-1 напрямую говорит о наличии усиленного процесса фиброирования. Несмотря на это, взаимоотношения между ММП и ТИМП-1 остаются до конца не ясными, так как их действие комплексно, молекулы действуют локально, участвуя в различных процессах, таких как активация факторов роста, влияние на пролиферацию клеток, ингибирование апоптоза [1]. Исследование, проводимое Boeker K.H. et al, обнаружило, что уровень ТИМП-1 имел чувствительность 100% для прогнозирования ЦП со специфичностью 56-75% [23]. Также, недавние исследования показали достоверную чувствительность и специфичность данного маркера для обнаружения процессов фиброирования у пациентов с гепатитом С на фоне ВИЧ инфекции [24].

*Цитокины.* Известно, что некоторые цитокины являются медиаторами фиброгенеза и потому, могут служить потенциальными маркерами фиброза. Трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$ ) является главным стимулятором продукции компонентов ЭЦМ звездчатыми клетками печени. В одном



исследовании с участием 88 пациентов с хроническим гепатитом С была установлена прямая зависимость между уровнем TGF- $\beta$  и выраженностью фиброза. Небольшое исследование, проводимое среди 38 больных с хроническим гепатитом С, обнаружило сильную корреляционную связь между уровнем TGF- $\beta$  и степенью прогрессии фиброза[1]. Уровень фактора некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ) ассоциируется с повреждением печени у пациентов с АБП [25]. Продукция тромбоцитарного фактора роста повышается при поражении печени, потому уровень данного показателя может коррелировать со степенью повреждения печени [26].

*ELF test.* Enhanced Liver Fibrosis Test – дословный перевод: «тест на усиление фиброза». ELF-тест основан на принципе определения в крови количественного соотношения органических соединений, свойственных для процесса фиброза. К ним относятся: ГК, PIIINP, TIMP-1. Результат ELF-теста выдается в виде коэффициента соотношения всех трех маркеров фиброза. Результат ниже 7,7 интерпретируется как отсутствие фиброза или его легкая степень. Коэффициент свыше 9,8 – расценивается как тяжелая степень фиброза. В этих двух случаях проведение биопсии не требуется. Если результат анализа находится между 7,7 и 9,8 (средняя степень фиброза) – рекомендуется проведение биопсии. Широкомасштабные исследования показали, что 45% обследуемых пациентов благодаря выполнению ELF-теста избежали проведения биопсии [27].

Существуют тесты, основанные на комбинации прямых и косвенных маркеров фиброза, например, *SHASTA Index*. Расчет этого индекса производится на основании трех показателей – ГК, АСТ и уровня альбумина в плазме. Он был разработан при исследовании 95 пациентов с комбинированной патологией гепатита С и ВИЧ инфекции, оказался способным дифференцировать ранние и тяжелые стадии фиброза с такой же точностью как FibroTest и был намного точнее, чем APRI [28].

**Радиологические исследования.** Оценка ФП с помощью радиологических методов, таких как ультразвуковое исследование,

компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, неэффективна, так как не обладает достаточной чувствительностью для определения ранних стадий процесса. С помощью данных методов можно подтвердить диагноз ЦП, обнаружив такие дополнительные признаки, как симптом портальной гипертензии, а именно, спленомегалию и варикозно расширенные вены. Основная функция радиологических методов исследования заключается в подтверждении цирроза у пациентов с выраженной клинической симптоматикой, уточнении диагноза при получении неоднозначных результатов биопсии, при расхождении результатов биопсии и клинической картины заболевания [29].

**Транзиторная эластография.** Эластография – неинвазивный метод исследования печени, основывающийся на том, что по мере нарастания фиброза орган становится плотнее и менее эластичным. С помощью датчика (Fibroscan; Echosens, Франция) с встроенным ультразвуковым преобразователем вибрация с низкой частотой (50 МГц) и амплитудой передается на печень. Эта вибрационная волна вызывает упругую поперечную волну, которая распространяется через весь орган. Скорость ультразвуковой волны напрямую коррелирует с плотностью ткани, то есть чем плотнее орган, тем быстрее распространяется волна. Результаты измеряются килопаскалями (кПа) [30]. Fibroscan измеряет плотность печени в образце цилиндра диаметром 1 см и длиной 5 см, что превышает объем образца ткани исследуемого при биопсии примерно в 100 раз [31]. Fibroscan был опробован на пациентах с различными заболеваниями печени, включая гепатиты В и С, АБП, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП). Максимальная диагностическая точность эластометрии отмечена у больных со стадией ФП F3 и F4, что сопоставимо с результатами полуколичественной оценки фиброза (по гистологической шкале METAVIR). Результаты большого исследования, проводимого с участием 327 пациентов с гепатитом С, позволили сделать вывод, что транзиторная эластография является надежным методом для обнаружения значительного фиброза и ЦП. Площадь

под ROC-кривой составила 0,79 для >F2, 0,91 для >F3 и 0,97 для F4, при использовании результатов биопсии печени как эталонного стандарта [31].

Недавний метаанализ 9 исследований с применением Fibroscan показал отличный результат для диагностики ЦП с чувствительностью 87% и специфичностью 91%. Способность отдифференцировать ранние стадии фиброза в данном анализе оказалась не столь хороша, что может быть хотя бы частично объяснено разнородностью проводимых исследований [32]. Дальнейший систематический обзор испытаний точности Fibroscan показал отличные результаты для диагностики ранних стадий фиброза [33].

Методика удовлетворяет многим необходимым критериям неинвазивной оценки ЦП. Это быстрое, недорогое, легко воспроизводимое исследование, легко переносится пациентом, и оценивает относительно большой образец печени. Однако, существует и ряд ограничений, таких как узкие межреберные промежутки у больного, наличие ожирения и значительного асцита – жир и жидкость ослабляют ультразвуковые волны. Несмотря на то, что метод оказался эффективным у пациентов с НАЖБП, результаты не являются подтвержденными у тех, чей индекс массы тела превышает [32].

**Магнитно-резонансная эластография.** Процедура МРЭ проводится датчиком, который генерирует прерывистую или постоянную волну сдвига, распространяющуюся в паренхиме печени. Визуализация волны осуществляется с помощью модифицированного фазово-контрастного МР-метода, после чего изображения обрабатываются с помощью алгоритма инверсии для получения количественной оценки плотности органа (эластограммы). Преимуществами МРЭ являются потенциальная возможность сканирования всей печени и отсутствие необходимости в акустическом окне. При исследовании 25 пациентов была замечена значительная разница в эластичности печени у больных с различными стадиями ФП по шкале METAVIR [34]. Исследование, проводимое для изучения МРЭ, показало возможность данного метода отличить стадии

фиброза F0-F1 от стадий F2-F4 с чувствительностью 86% и специфичностью 85% [35].

Недостатком эластографии и МРЭ является дорогостоящее оборудование, что в настоящее время ограничивает их широкое использование в клинической практике врача.

**Выводы.** БП по-прежнему остается золотым стандартом оценки морфологического состояния органа. Несмотря на то, что она является относительно безопасной процедурой, инвазивность метода с низким, но все же возможным риском развития осложнений, ошибки попадания и субъективность оценки полученного биоптата являются существенными недостатками теста. Fibroscan и имеющиеся в настоящее время серологические тесты могут дифференцировать ранние и поздние стадии фиброза, и, соответственно, их результаты могут быть использованы для определения тактики лечения пациента. Количественная оценка ФП при биопсии остается невозможной, и перспектив для этого не наблюдается. На сегодняшний день ведутся разработки и клинические испытания препаратов, способных влиять на выраженность фиброза, и мы нуждаемся в динамическом наблюдении прогрессии и регрессии данного процесса для оценки эффективности проводимой терапии. Использование для этого БП из-за инвазивности процедуры и ряда других недостатков не представляется возможным. Понятно, что мы нуждаемся в простых доступных сывороточных маркерах, с высокой чувствительностью отражающих процессы синтеза и деградации ЭЦМ. На данный момент, ни один из существующих маркеров фиброза и их комбинации в полной мере не удовлетворяют предъявляемым требованиям.

## **Резюме**

### **Сучасні можливості діагностики та кількісного визначення фіброзу печінки**

Журавльова А.К., Огнєва О.В.

Надана стаття присвячена сучасним можливостям ранньої діагностики фіброзу печінки. Фіброз печінки з'являється у відповідь на тривале хронічне захворювання печінки будь-якого генезу і надалі може призвести до цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Натепер стало відомо, що фіброз є динамічним процесом з потенціальною можливістю до зворотнього розвитку. Тому, саме визначення ранніх його стадій є наразі дуже важливим, і може значно впливати на подальший перебіг захворювання.

Ключові слова: фіброз печінки, пункційна біопсія печінки, сироваткові маркери фіброзу

## **Summary**

### **Modern possibilities of diagnosis and quantification of liver fibrosis**

A. Zhuravlyova, O. Ogneva

This article is devoted to modern possibilities of early diagnosis of liver fibrosis. Liver fibrosis appears in response to a prolonged chronic liver disease of any origin and further may cause liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Recently it became known that fibrosis is a dynamic process with a potential opportunity to reverse. Therefore, the definition of its early stages is now very important and can greatly influence the further course of the disease.

Key words: liver fibrosis, liver needle biopsy, serum fibrosis markers

## **СПИСОК ЛІТЕРАТУРЫ**

1. Diarmuid S. Diagnosis and Quantification of fibrosis/ Diarmuid S. Manning, Nezam H. Afdhal// Gastroenterology; 2008; vol. 134, issue 6, p. 1670-1681
2. Regev A., Berho M., Jeffers L.J. et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection//Am J Gastroenterol. 2002; 97: 2614–2618

3. Lindor K.D., Bru C., Jorgensen R.A. et al. The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in outpatient percutaneous liver biopsy//*Hepatology*. 1996; 23: 1079–1083
4. Thampanitchawong P. and Piratvisuth T. Liver biopsy: complications and risk factors//*World J Gastroenterol*. 1999; 5: 301–304
5. Terjung B., Lemnitzer I., Dumoulin F.L. et al. Bleeding complications after percutaneous liver biopsy(An analysis of risk factors//*Digestion*. 2003; 67: 138–145
6. Poniachik J., Bernstein D.E., Reddy K.R. et al. The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis// *Gastrointest Endosc*. 1996; 43: 568–571
7. Bedossa P., Dargere D., and Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C// *Hepatology*. 2003; 38: 1449–1457
8. O'Brien M.J., Keating N.M., Elderiny S. et al. An assessment of digital image analysis to measure fibrosis in liver biopsy specimens of patients with chronic hepatitis C//*Am J Clin Pathol*. 2000; 114: 712–718
9. Parkes J., Guha I.N., Roderick P. et al. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C//*J Hepatol*. 2006; 44: 462–474
10. Imbert-Bismut F., Ratziu V., Pieroni L. et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study//*Lancet*. 2001; 357: 1069–1075
11. Thabut D., Simon M., Myers R.P. et al. Noninvasive prediction of fibrosis in patients with chronic hepatitis//*Hepatology*. 2003; 37: 1220–1221
12. Wai C.T., Greenson J.K., Fontana R.J. et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C//*Hepatology*. 2003; 38: 518–526
13. Anderson F.H., Zeng L., Rock N.R. et al. An assessment of the clinical utility of serum ALT and AST in chronic hepatitis C//*Hepatol Res*. 2000; 18: 63–71

14. Park G.J., Lin B.P., Ngu M.C. et al. Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis?// *J GastroenterolHepatol.* 2000; 15: 386–390
15. Kawasaki T., Takeshita A., Souda K. et al. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis// *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 1918–1922
16. Shaheen A.A. and 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; 46: 912–921
17. Teare J.P., Sherman D., Greenfield S.M. et al. Comparison of serum procollagen III peptide concentrations and PGA index for assessment of hepatic fibrosis//*Lancet.* 1993; 342: 895–898
18. Rossi E. Validation of the FibroTest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients/ Rossi E., Adams L., Prins A. et al.// *Clin Chem.* 2003; vol. 49; p. 450–454
19. Poynard T. Meta-analyses of Fibrotest diagnostic value in chronic liver disease/ Poynard, T., Morra R., Halfon P. et al.//*BMC Gastroenterol.* 2007; 7; p. 40
20. Pares A., Deulofeu R., Gimenez A. et al. Serum hyaluronate reflects hepatic fibrogenesis in alcoholic liver disease and is useful as a marker of fibrosis//*Hepatology.* 1996; 24: 1399–1403
21. Giannini E., Caglieris S., Ceppa P. et al. Serum pro-collagen III peptide levels are related to lobular necrosis in untreated patients with chronic hepatitis C//*Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 13: 137–141
22. Khan S., Subedi D., and Chowdhury M.M. Use of amino terminal type III procollagen peptide (P3NP) assay in methotrexate therapy for psoriasis//*Postgrad Med J.* 2006; 82: 353–354
23. Boeker K.H., Haberkorn C.I., Michels D. et al. Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C//*ClinChimActa.* 2002; 316: 71–81

24. Larrousse M., Laguno M., Segarra M. et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients//*J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 46: 304–311
25. McClain C.J. and Cohen D.A. Increased tumor necrosis factor production by monocytes in alcoholic hepatitis//*Hepatology.* 1989; 9: 349–351
26. Ikura Y., Morimoto H., Ogami M. et al. Expression of platelet-derived growth factor and its receptor in livers of patients with chronic liver disease//*J Gastroenterol.* 1997; 32: 496–501
27. William M.C. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: A cohort study/ William M.C. Rosenberg, Michael Voelker, Robert Thiel etc.//*Gastroenterology;* 2012; vol. 127, issue 6, p. 1704-1713
28. Kelleher T.B., Mehta S.H., Bhaskar R. et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index//*J Hepatol.* 2005; 43: 78–84
29. Honda H., Onitsuka H., Masuda K. et al. Chronic liver disease: value of volumetry of liver and spleen with computed tomography//*Radiat Med.* 1990; 8: 222–226
30. Kettaneh A., Marcellin P., Douvin C. et al. Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients//*J Hepatol.* 2007; 46: 628–634
31. Ziol M., Handra-Luca A., Kettaneh A. et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C//*Hepatology.* 2005; 41: 48–54
32. Talwalkar J.A., Kurtz D.M., Schoenleber S.J. et al. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis//*ClinGastroenterolHepatol.* 2007; 5: 1214–1220
33. Shaheen A.A., Wan A.F., and Myers R.P. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy//*Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 2589–2600



34. Huwart L., Peeters F., Sinkus R. et al. Liver fibrosis: non-invasive assessment with MR elastography//NMR Biomed. 2006; 19: 173–179
35. Yin M., Talwalkar J.A., Glaser K.J. et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography//ClinGastroenterolHepatol. 2007; 5: 1207–1213