

*Мартемьянова Е. Г.<sup>1,2</sup>, Попов А.А.<sup>1</sup>, Лившиц А.А.<sup>2</sup>*

## Оценка факторов риска фиброза печени в практике терапевта

1 - ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург; 2 - ООО «Преображенская клиника», г. Екатеринбург

*Martemyanova E. G., Popov A.A., Livshits A.A.*

### Evaluation of liver fibrosis risk factors in internists practice

#### Резюме

Хронические заболевания печени могут привести к развитию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, что является значимой медико-социальной проблемой. Целью исследования явилась оценка факторов риска (ФР) фиброза печени (ФП). Методы: В одномоментном исследовании приняли участие 398 взрослых пациентов. Протокол включал исследование крови (АСТ/АЛТ, ГГТП, билирубин, липидный спектр, глюкоза, маркеры вирусных гепатитов В и С), УЗИ и эластографию печени (ЭП). Результаты. У 149 пациентов (37,44%) был выявлен ФП различных стадий. Пациенты с вирусным гепатитом (ВГ) имели значения медианы эластичности 7.19 кПа (25% - 75%: 4.8 - 7.8), с метаболическим синдромом (МС) -6.21 (25% - 75%: 4.4 - 6.92) кПа, без ВГ и МС -4.43 кПа (25% - 75%: 3.6 - 4.65). Различия в группах были статистически достоверными ( $P < 0.0001$ ). Заключение. Наличие ФП связано с МС, ВГ, регулярным употреблением спиртного, а также с сочетанием этих факторов. ЭП может быть рекомендована как скрининговый метод при оценке ФР фиброза. **Ключевые слова:** фиброз печени, факторы риска, эластография

#### Summary

Background: Chronic liver diseases are significant problem because all of its can lead to cirrhosis or hepatocellular carcinoma. This investigation was devoted to prevalence of any stages liver fibrosis (LF), identifying general risk factors and to propose screening strategies in therapeutic practice. Methods: Were examined 398 adults; the following data were recorded some blood tests included ASAT/ALAT, GGT, bilirubin, glucose, cholesterol and triglycerides, markers of viral hepatitis (HV). All patients underwent ultrasound research and elastography. Results: There were 149 adults (37.44 %) at whom LF was revealed. Patients with (HV) had elastography characteristics about 7.19 kPa (25% - 75%: 4.8 - 7.8), with methabolic syndrome (MS) -6.21 (25% - 75%: 4.4 - 6.92) kPa, without HV and MS -4.43 kPa (25% - 75%: 3.6 - 4.65). Differences in groups were statistically reliable ( $P < 0.0001$ ). Conclusions: LF has been linked to HV and MS, associated with gender, BMI, alcohol intake. Elastography can be recommended in screening for LF. Several risk factors should be estimated, which may be used for the validation of screening strategies. Disclosure of interest: none declared.

**Key words:** liver fibrosis, risk factors, elastography

#### Введение

Оценка функционального состояния печени является обязательным этапом диагностических мероприятий и применяется в практике врача любой специальности. Изучение лабораторных и морфологических параметров статуса печени определяет дальнейшую диагностическую тактику, оказывая существенное влияние на принятие решения о выборе метода лечения, и, как следствие, на прогноз для каждого конкретного пациента [1]. В этом аспекте крайне важной представляется задача диагностики ранних стадий фиброза печени (ФП) как предиктора развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1,2]. На протяжении многих лет «золотым стандартом» исследования морфологического состояния печени

при различных заболеваниях является пункционная биопсия, результаты которой позволяют судить об активности воспаления и стадии структурных изменений органа [3,4,5]. Известно, что инвазивный характер исследования, болезненность манипуляции, необходимость наблюдения за пациентом до и после процедуры, а также возможные осложнения существенно ограничивают применение пункционной биопсии в широкой клинической практике. В настоящее время разработан ряд неинвазивных методов диагностики ФП, существенным преимуществом которых является возможность неоднократных повторений при оценке динамики статуса печени и использование в качестве скрининг-диагностики в амбулаторных условиях без ограничений по состоянию здоровья,

возрасту и сопутствующей патологии [6]. Весьма перспективным методом, соответствующим предъявленным требованиям, является эластография печени (ЭП). Данный метод диагностики фиброза стандартизирован, неинвазивен и основан на использовании колебаний низкой частоты для количественной оценки эластичности как показателя состояния печеночной ткани. Однако место и значимость ЭП в обычной клинической практике остаётся не достаточно чётко определённым.

**Целью** настоящего исследования явилась оценка частоты выявления ФП методом ультразвуковой эластографии, а также основных факторов риска фиброза в группе пациентов, обратившихся на амбулаторный прием врача-терапевта.

## Материалы и методы

В одномоментном исследовании, выполненном в ООО «Преображенская клиника» г. Екатеринбурга, на условиях добровольного информированного согласия приняли участие 398 человек в возрасте от 17 до 77 лет (таблица 1). Пациенты последовательно обращались в клинику за период с 1 апреля 2008 г. по 1 февраля 2009 г. на консультацию врача-терапевта. Критериями исключения служили отсутствие информированного согласия, отказ пациента после проведения обследования предоставить свои данные для статистической обработки, наличие онкологических заболеваний в анамнезе, неконтролируемый сахарный диабет и тяжелые конкурирующие заболевания.

Нами проводился унифицированный сбор анамнестических данных, включающий исследование факторов риска, опрос по применению лекарственных препаратов, оценку симптомов сердечно - сосудистых заболеваний, эндокринной патологии, онкологических заболеваний и заболеваний печени у пациента и родственников первой линии. Для выявления алкогольной этиологии поражения печени применялся устный респрос (опросник CAGE) и анкетирование [7]. Сумма 2 балла и более по опроснику CAGE считалась признаком регулярного употребления спиртного. Кроме того, оценивалось наличие в анамнезе указаний на предшествующие заболевания печени (в том числе перенесенные паразитарные инвазии). Стандартный диагностический протокол исследования включал измерение роста, массы тела, окружности талии, вычисление индекса массы тела (таблица 1).

Метаболический синдром (МС) диагностировали по критериям ВНОК (2007) при наличии основного признака в комбинации с двумя дополнительными критериями [8]. Основным признаком считали центральный (абдоминальный) тип ожирения, определявшийся как увели-

чение окружности талии более 80 см. у женщин и более 94 см у мужчин. Дополнительные критериями считали наличие артериальной гипертензии (АД $\geq$  140/90 мм.рт.ст.), повышение уровня триглицеридов ( $\geq$ 1,7 ммоль/л), снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (<1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин), повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (>3,0), гипергликемия натощак (глюкоза плазмы крови  $\geq$ 6,1 ммоль/л) [8]. Для диагностики вирусных гепатитов всем пациентам проведено исследование сыворотки крови на маркеры вирусных гепатитов В и С (HBsAg, анти HBsAg, HBeAg, анти HBeAg, анти HBcor IgM, анти HBcor IgG, ДНК ВГВ, анти HCV, РНК ВГС) [9]. Протокол исследования также включал определение липидного спектра (общий холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, триглицериды), АЛТ, АСТ, ГГТП, билирубина общего и прямого, глюкозы, мочевого пиксента и уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови согласно стандартным лабораторным методикам [10].

Всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование печени на аппарате "Sonoline - G60S" ("Siemens") и ЭП на аппарате «FibroScan» (Echosens, Франция) в положении пациента лежа на спине с максимально заведенной за голову правой рукой, в проекции правой доли печени по средней подмышечной линии в 9-10 межреберных промежутках. Для изучения выбирались участки на глубине 25-65 мм от поверхности кожи, оценка проводилась по ориентиру – синхронной ультразвуковой картине. В выбранных участках не должны были находиться крупные сосуды, расположенные рядом структуры: ребра, плевра или ткань легкого, кишечника. Проводилось 10 измерений в разных точках, датчик находился перпендикулярно по отношению к поверхности кожи над исследуемым участком. Среднее значение в каждом исследовании характеризовало эластический модуль печени, результат выражался в кПа [6,9]. По результатам эластографии обследованные в соответствии со шкалой оценки фиброза «METAVIR» были распределены в следующие группы:

- 1). F0 – отсутствие фиброза печени, при котором показатели эластичности печени составляли от 2,8 до 5,8 кПа;
- 2). F1 – фиброз начальной стадии (5,9-7,2 кПа);
- 3). F2 – фиброз печени 2 стадии (7,3-9,5 кПа);
- 4). F3 – фиброз печени 3 стадии (эластичность от 9,6 до 12,5 кПа);
- 5). F4 – показатели эластичности были выше 12,5 кПа и соответствовали 4 стадии фиброза.

Стадии F3 и F4 были объединены нами в одну группу «продвинутого» фиброза (F adv.).

**Таблица 1. Антропометрические характеристики пациентов**

Характеристика группы	Рост, см.	Вес, кг.	ИМТ кг/м <sup>2</sup>	Объем талии (ОТ), см	Возраст, лет
Женщины n= 124	165,41± 6,45	71,00± 16,06	25,98±5,87	81,96±17,17	39,48±11,11
Мужчины n= 274	176,78±6,96	89,48±15,51	28,62±4,62	99,25±14,47	40,06±10,61

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета «Statistica for Windows 5.0. При нормальном распределении данные приведены в виде средних и стандартных отклонений. Различия оценивались с помощью вариационной статистики. При распределении, отличном от нормального, для характеристики групп и различий между ними использовали медианы, 25% и 75%, критерии Манна-Уитни, Краскала-Уоллиса; точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при значении  $P < 0,05$ .

Проведение исследования одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России.

## Результаты и обсуждение

Включённые в исследование пациенты трудоспособного возраста в основном имели нормальную и избыточную массу тела (с преобладанием абдоминального

типа ожирения) (таблица 1). У большинства из них увеличение печени было выявлено при проведении планового ультразвукового исследования органов брюшной полости или при осмотре терапевтом. Основными поводами для обращения явились заболевания и изменения лабораторных параметров, приведённые в таблицах 3 и 4.

Значения эластограммы, соответствовавшие наличию фиброза, были выявлены более чем у трети участников исследования. Частота выявления фиброза различных стадий не различалась у мужчин и женщин (таблица 2).

При проведении лабораторных исследований оказалось, что наличие фиброзных изменений в печени сопровождалось отклонением от нормы значений аланиновой и аспарагиновой трансминазы, g-глутамилтранспептидазы, а также параметров углеводного и липидного обмена (таблица 3). Так, при продвинутых стадиях фиброза (F adv.), медианы АСТ и АЛТ составили 58,17 и 84,63 ЕД/л со-

Таблица 2. Частота выявления фиброза печени среди обследованных пациентов

Параметры	F0	F1	F2	F adv.
Всего чел. в группе (n= 398)	249 (62,56%)	85 (21,36%)	34 (8,54%)	30 (7,54%)
Медиана, кПа	4,62±0,68	6,45±0,42	8,21±0,64	15,87±12,64
Женщин всего (n= 124)	80 (64,52%)	24 (19,35%)	12 (9,68%)	8 (6,45%)
Медиана, кПа	4,51±0,83	6,42±0,35	8,24±0,73	21,93±21,92
Мужчин всего (n= 274)	169 (61,68%)	61 (22,26%)	22 (8,03%)	22 (8,03%)
Медиана, кПа	4,67±0,75	6,46±0,45	8,19±0,61	13,67±6,43

Таблица 3. Характеристика лабораторных параметров групп по стадиям фиброза печени

Характеристика параметров	F0	F1	F2	F adv.
АСТ, ЕД/л	29,90 ±22,61	48,54±64,42*	49,84±44,24*	58,17± 31,48*
АЛТ, ЕД/л	39,15±34,03	68,18±82,02**	69,58±57,65**	84,63 ± 61,00**
ГГТП, ЕД/л	43,60±44,86	63,76±63,07**	104,63± 107,61**	91,97 ± 69,67**
Билирубин общий, мкмоль/л	18,08 ±8,87	17,97±8,08 НД	19,26±6,55 НД	17,35± 6,00 НД
Билирубин прямой, мкмоль/л	4,03±1,56	4,15±1,61 НД	4,49±1,16 НД	4,51± 1,50 НД
Мочевая кислота, мкмоль/л	344,13±123,42	362,52±125,80 НД	432,03± 140,89*	401,23 ± 139,16*
Глюкоза, ммоль/л	5,39±1,25	5,39±0,72 НД	6,04±0,72*	6,00 ± 1,02*
Общий холестерин, ммоль/л	5,48±1,22	5,43±1,51 НД	6,14±1,54*	5,30± 1,39 НД
ЛПВП, ммоль/л	1,27±0,38	1,22±0,47 НД	1,23±0,37 НД	1,15 ± 0,38 НД
ЛПНП, ммоль/л	3,10±1,05	3,09±1,28 НД	3,74±1,14 НД	2,95 ± 1,14 НД
Триглицериды (ТГ), ммоль/л	1,47±1,02	1,51±0,92 НД	1,68±0,83 НД	1,50 ± 1,06 НД
ТТГ мкМЕ/мл	2,48±1,92	2,40±1,32 НД	3,00±1,26 НД	2,11 ± 1,11 НД
Размеры правой доли печени (РПД), мм	136,78±16,55	141,18± 18,10**	151,56± 15,00**	146,83 ± 19,52**
Размеры левой доли печени (РЛД), мм	68,61±13,01	72,68±13,49*	75,41±14,16*	79,90± 16,82*
Эластичность печени, кПа	4,62±0,78	6,47±0,37**	8,21±0,64**	15,87 ± 12,64**

Примечание: статистически значимые различия с группой пациентов, не имеющих фиброза (F0):

\* ( $P < 0,05$ ), \*\* ( $P < 0,001$ ), ^ ( $P < 0,01$ ), НД –недостаточно.

Таблица 4. Частота факторов риска у пациентов с фиброзом печени

Факторы риска		F0	F1	F2	F adv.
ВГ: ДНК/РНК «←» (n=57)	Жен (n=18)	12 (66,67%)	3* (16,67%)	3* (16,67%)	---
	Муж (n=39)	21 (53,85%)	10 (25,64%)	3* (7,69%)	5* (12,82%)
ВГВ, ДНК «←» (n=34)	Жен (n=10)	5* (50%)	3* (30%)	1* (10%)	1* (10%)
	Муж (n=24)	9 (37,5%)	7 (29,17%)	1* (4,17%)	7 (29,16%)
ВГС, РНК «←» (n=44)	Жен (n=21)	9 (42,86%)	6 (28,57%)	3* (14,29%)	3* (14,28%)
	Муж (n=23)	8 (34,78%)	9 (39,13%)	1* (4,35%)	5* (21,74%)
ВГВ «←», ВГС «←» (n=9)	Жен (n=4)	2* (50%)	1* (25%)	---	1* (25%)
	Муж (n=5)	3* (60%)	2* (40%)	---	---
Избыточный вес (ИМТ >25) (n=279)	Жен (n=63)	32 (50,79%)	16 (25,40%)	9 (14,29%)	6 (9,52%)
	Муж (n=216)	123 (56,94%)	53 (24,54%)	22 (10,19%)	18 (8,33%)
Употребление алкоголя (n=232)	Жен (n=74)	46 (62,16%)	13 (17,57%)	8 (10,81%)	7 (9,46%)
	Муж (n=158)	80 (50,63%)	49 (31,01%)	15 (9,49%)	14 (8,86%)
Наличие в анамнезе описторхоза/лямблиоза (n=24)	Жен (n=11)	1* (9,09%)	2* (18,18%)	3* (27,27%)	5* (45,45%)
	Муж (n=13)	1* (7,69%)	5* (38,46%)	4* (30,77%)	3* (23,07%)
Курение (n=204)	Жен (n=52)	23 (44,23%)	15 (28,85%)	6 (11,54%)	8 (15,38%)
	Муж (n=152)	56 (36,84%)	58 (38,16%)	23 (15,13%)	15 (9,87%)
Сахарный диабет (n=13)	Жен (n=4)	1* (25%)	---	1* (25%)	2* (50%)
	Муж (n=9)	1* (11,11%)	3* (33,33%)	3* (33,33%)	2* (22,22%)
Артериальная гипертензия (n=294)	Жен (n=94)	54 (57,45%)	22 (23,40%)	11 (11,70%)	7 (7,45%)
	Муж (n=200)	97 (48,50%)	60 (30,00%)	22 (11,00%)	21 (10,5%)

Примечание 1:  $\chi^2 = 69,086$ ;  $P = 0,00001$ , число степеней свободы = 27.

Примечание 2: \* нет условий для применения критерия  $\chi^2$

ответственно; различия с группой не имевших фиброза были статистически значимыми ( $P < 0,001$ ). В то же время существенных нарушений обмена билирубина выявлено не было.

В исследовании нами оценивалась частота выявления основных факторов риска ФП, таких, как наличие ДНК/РНК ПЦР вирусов гепатита, избыточный вес, употребление алкогольных напитков, курение, наличие в анамнезе указаний на перенесенные паразитарные инвазии (описторхоз или лямблиоз), а также наличие сахарного диабета и артериальной гипертензии (таблица 4).

В связи с тем, что факторы, ассоциированные с нарушением обменных процессов (артериальная гипертензия, нарушения обмена углеводов, дислипидемия, ожирение), встречались в обследуемой группе так же часто, как и носительство вирусов гепатита, дополнительно сравнили их влияние на развитие фиброза. В группе больных вирусными гепатитами медиана показателя эластичности печени составила 7,19 кПа (25% - 75%: 4,8 - 7,8) кПа и в 70 случаях (48,61%) соответствовала различным стади-

ям фиброза. В группе с метаболическим синдромом эластичность печени составила в среднем 6,21 (25% - 75%: 4,4 - 6,92) кПа и у 73 человек (43,71%) соответствовала различным стадиям фиброза. В группе условно здоровых медиана показателя эластичности составила 4,43 кПа (25% - 75%: 3,6 - 4,65), что соответствует отсутствию фиброза. Различия между группами были статистически значимыми ( $P < 0,0001$ ).

Пункционная биопсия печени является стандартным диагностическим методом определения активности воспаления и стадии фиброза, однако негативное отношение пациентов к исследованию, не всегда благоприятный индивидуальный баланс «польза-риск» обуславливают потребность в поиске неинвазивных и воспроизводимых методов оценки выраженности ФП как ключевого этапа в формировании цирроза печени и печеночно-клеточной недостаточности [1,4,5].

Поиск новых методов ранней диагностики фиброза печени ведется постоянно, в настоящее время выделяют несколько способов оценки фиброза на основании рутин-

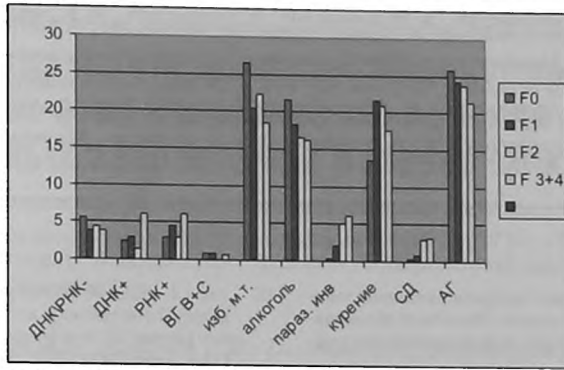


Рис.1. Частота выявления факторов риска у пациентов без фиброза печени и с фиброзом различных стадий

ных лабораторных тестов, включающих исследование активности aminотрансфераз (АСТ, АЛТ), ГГТП, белков острой стадии воспаления и т.п. [11,12,13]. Из лабораторных методов диагностики в практике используются Фибро-тест и Акти-тест; для оценки стеатогепатита и алкогольного гепатита применяются NASH – и ASH-тесты - панели биохимических показателей и острофазных белков. Полученные данные позволяют косвенно судить о стадии и активности фиброза [3,6,9,13,14,15,16].

Методы визуализации включают эластографию печени, ультразвуковое доплеровское исследование сосудов печени, ультразвуковое исследование в В-режиме, компьютерную и магнитно-резонансную томографию и некоторые другие исследования, применяемые реже.

Суммарный объем подвергающейся исследованию в процессе эластографии ткани печени составляет в среднем 6-6.5 см<sup>3</sup>, что значительно превышает объем материала при пункционной биопсии и позволяет снизить вероятность диагностической ошибки [9,17]. Ранее было показано, что данные эластографии печени соотносимы со стадиями фиброза печени, оцененными при гистологических исследованиях [18,19]. Диагностическая точность исследования составляет от 82,6% до 95.5%. коррелирует с результатами пункционной биопсии печени. Чувствительность и специфичность метода составляют 72,6% и 93,5% соответственно, причем на продвинутых стадиях фиброза диагностическая точность исследования возрастает [9,18,19,20]. Эластография может применяться с периодичностью, устанавливаемой специалистом в зависимости от поставленных задач. Удобством метода является использование его вне зависимости от тяжести состояния пациента. В настоящее время эластография применяется как быстрый и удобный мониторинг проводимой терапии, оценивается ее эффективность и безопасность. Результат предоставляется сразу после проведения исследования и трактуется в сопоставлении с общепринятой шкалой METAVIR. В заключении указывается достоверность проведенного теста, выраженная в процентах от 88,6% до 95.5%.

В нашем исследовании показана возможность применения эластографии как скрининга раннего выявления фиброза печени. Данный аспект может иметь значение

для обследования многочисленных групп в популяции. Из общего числа обратившихся на амбулаторный прием (398 чел.) фиброз первой стадии выявлен у 85 чел., фиброз 2 стадии – у 34, 3 стадии – у 18 и 4 стадии – у 12 человек (всего 37,44% всех обратившихся).

Ожидаемым фактором риска оказалось выявленное носительство вирусов гепатита В и/или С у 70 чел. (17,59%) из общего числа имевших фиброз печени. Не менее значимым фактором риска оказалось наличие МС и ассоциированных с последним состояний, обусловивших развитие ФП у 73 (18,32%) обследованных. Представленные нами данные сопоставимы с результатами, полученными в других исследованиях [9,17] и подтверждают связь между развитием и прогрессией фиброза и факторами риска (наличие хронического вирусного гепатита В или С, избыточной массы тела, сахарного диабета и артериальной гипертензии и т.п.) [20].

В нашем исследовании данные, полученные методом эластографии, коррелировали с отклонением лабораторных параметров и результатами ультразвукового исследования печени пациентов с фиброзом. Аналогичные результаты были получены в недавно опубликованном одномоментном отечественном исследовании [21].

В настоящее время нами проводится дальнейшее изучение диагностической и прогностической значимости эластографии при заболеваниях печени различной этиологии.

## Выводы

1. Фиброз печени различной выраженности выявлен у 149 человек (37,44%).
2. Наиболее часто встречающимися факторами риска фиброза печени у амбулаторных пациентов на терапевтическом приеме явились наличие метаболического синдрома и артериальной гипертензии, наличие вирусного гепатита, регулярный приём алкоголя, а также сочетание этих факторов.
3. Наиболее значимыми факторами риска выраженного фиброза печени явились вирусный гепатит, перенесенные паразитарные инвазии и наличие сахарного диабета.
4. Эластография печени может использоваться для ранней диагностики хронических заболеваний печени. ■

*Мартемьянова Е. Г., заочный аспирант кафедры внутренних болезней №2 ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава России, врач Преображенской клиники, г. Екатеринбург; Попов А.А., д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №2 ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Екатеринбург; Лившиц А.А., к.т.н., технический специалист ООО «Преображенская клиника», г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Мартемьянова Елена Григорьевна. martgordon@rambler.ru*

## Литература:

1. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. Редакционная статья. Эволюция представлений о фиброзе и циррозе печени (сообщение первое) 2005; 1: 2-6.
2. Matteoni C.A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-9.
3. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. и соавт. Современные методы ранней диагностики фиброза печени. *Клини. мед.* 2005; 83 (12): 58-60.
4. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: методология и практика сегодня// *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2006; 16 (4): 65-78.
5. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Золотаревский В.Б., Широкова Е.Н. Структура хронических заболеваний печени по данным биопсии и морфологического исследования ее ткани. *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2007; 1 (прил. 29): 90.
6. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, Фибро- и АктиТеста в диагностике фиброза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии* 2008; 18, 4: 43-52.
7. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. М: Литтерра; 2007. 160.
8. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. Приложение к журналу Кардиоваскулярная терапия и профилактика; Москва, 2007.
9. Sandrin L. et al. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2003; 29 (suppl 12): 1705 - 1713.
10. Изможерова Н.В., Попов А.А., Тагильцева Н.В. и соавт. Сравнительная оценка критериев метаболического синдрома у женщин в климактерическом периоде. *Проблемы Эндокринологии* 2008; 3: 11- 14.
11. Oh. M.K., Winn. J., Poordad F. Review Article: Diagnosis and Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2008; 28(5): 503-522.
12. Arun J, Jhala N, Lazenby AJ, et al. Influence of liver biopsy heterogeneity and diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis in subjects undergoing gastric bypass. *Obes. Surg.* 2007; 17(2): 155-161.
13. Ferard C, Piton A., Messous D. et al. Intermethod calibration of alanine aminotransferase (ALT) and gamma-glutamyltransferase (GGT) results: application to FibroTest and ActiTest. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2006; 44: 239-244.
14. Clark J.M. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 955-6.
15. Глушенков Д.В., Коновалова О.Н., Павлов Ч.С. и соавт. Неинвазивная диагностика фиброза печени на ранних стадиях его развития (Клиническое наблюдение). *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2008; 18, 5 (прил.32): 83.
16. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Коновалова О.Н. и соавт. Результаты первого Российского сравнительного исследования чувствительности и специфичности эластометрии и фибро-теста у больных хроническими вирусными гепатитами. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2008; 18, 1 (прил. 31): 36.
17. Luo J.W., Shao J.H., Bat J. et al. Using non-invasive transient elastography for the assessment of hepatic fibrosis. *Zhonghua Gan Bing Za Zhi* 2006; 14 (5): 395-7.
18. Павлов Ч.С., Глушенков, Д.В., Золотаревский В.Б. Эластометрия у больных ХГС на ранних стадиях фиброза печени. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2007; 17; 5 (прил. 30): 90.
19. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. Оценка фиброза печени у больных НАСГ с использованием метода эластометрии. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2008; 18, 1 (прил. 31): 65.
20. Poynard et al. *BMC Gastroenterology* 2010, <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/10/40>.
21. Топильская Н.В., Морозов С.В., Исаков В.А., Труфанов Ю.М., Каганов Б.С. Эффективность эластографии печени в определении стадии фиброза у больных с неалкогольной жировой болезнью. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2011; 6: 26 - 31