

**М.В. Кручинина\*<sup>1</sup>, С.А. Курилович<sup>1</sup>, А.А. Громов<sup>1</sup>,  
В.М. Генералов<sup>2</sup>, А.С. Сафатов<sup>2</sup>, Г.А. Буряк<sup>2</sup>, Г.В. Шувалов<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>— Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», лаборатория гастроэнтерологии, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>— Федеральное бюджетное учреждение науки Государственный Научный Центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», отдел биофизики и экологических исследований, п. Кольцово, Новосибирская область, Россия

<sup>3</sup>— Федеральное государственное унитарное предприятие Сибирский научно-исследовательский институт метрологии, Новосибирск, Россия

## **СПОСОБ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ СТАДИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ: СОПОСТАВЛЕНИЕ ОПТИЧЕСКОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ И НЕПРЯМОЙ ЭЛАСТОМЕТРИИ ПЕЧЕНИ**

**M.V. Kruchinina\*<sup>1</sup>, S.A. Kurilovich<sup>1</sup>, A.A. Gromov<sup>1</sup>, V.M. Generalov<sup>2</sup>,  
A.S. Safatov<sup>2</sup>, G.A. Buryk<sup>2</sup>, G.V. Shuvalov<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>— Federal State Budgetary of Scientific Institution "Institution of Internal and Preventive Medicine", Laboratory of gastroenterology, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>— The State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Department of Biophysics and ecological researches, Koltsovo, Novosibirsk region, Russia

<sup>3</sup>— Siberian Scientific Research Institute for Metrology, ROSSTANDART, Novosibirsk, Russia

## **A METHOD OF INTEGRATED ASSESSMENT OF LIVER FIBROSIS DEGREE: A COMPARISON OF THE OPTICAL METHOD FOR THE STUDY OF RED BLOOD CELLS AND INDIRECT ELASTOGRAPHY OF THE LIVER**

### **Резюме**

Представлен способ комплексной оценки степени выраженности фиброза печени, основанный на сопоставлении данных, полученных при исследовании электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов методом диэлектрофореза с помощью электрооптической системы детекции клеток и метода непрямо́й эластометрии. Установлена высокая степень сопоставимости результатов по вышеописанным методам при стадиях фиброза F 2-4 при отсутствии выраженного цитолиза, холестаза, иммуновоспалительного синдрома, синдрома перегрузки металлами. При наличии подъема активности трансаминаз, гаммаглутамилтранспептидазы более 5 норм, выраженной диспротеинемии, синдромов перегрузки железом, медью для повышения точности в определении степени фиброза печени необходимо параллельное использование методов диэлектрофореза и непрямо́й эластометрии. При оценке динамики изменения степени выраженности фиброза в ходе противовирусной терапии более точен метод непрямо́й эластометрии, а в ходе лечения неалкогольной жировой болезни печени — метод диэлектрофореза. В случаях ограничений по использованию метода непрямо́й эластометрии (выраженное ожирение, асцит, желчнокаменная болезнь, беременность, наличие водителей ритма, протезов) для определения стадии фиброза может быть использован метод диэлектрофореза эритроцитов. Одновременное использование обоих методов (с использованием выявленных дискриминирующих значений) позволяет снизить или нивелировать их недостатки, зависимость от ассоциированных синдромов, расширить возможности их применения, повысить диагностическую точность в определении каждой из стадий фиброза печени. Комплексное применение обоих методов — непря-

\*Контакты/Contacts. E-mail: kruchmargo@yandex.ru

мой эластометрии и диэлектрофореза эритроцитов — для определения степени выраженности фиброза печени позволяет достичь высоких уровней чувствительности (88,9%) и специфичности (100%) по сравнению с «золотым стандартом» — биопсией печени.

**Ключевые слова:** фиброз печени, стадия, диагностика, диэлектрофорез эритроцитов, непрямая эластометрия

**Для цитирования:** Кручинина М.В., Курилович С.А., Громов А.А., Генералов В.М., Сафатов А.С., Буряк Г.А., Шувалов Г.В. СПОСОБ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ СТАДИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ: СОПОС-ТАВЛЕНИЕ ОПТИЧЕСКОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ И НЕПРЯМОЙ ЭЛАСТОМЕТРИИ ПЕЧЕНИ. Архив внутренней медицины. 2017;7(2): 121-130. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-121-130

## Abstract

The presented method of integrated assessment of liver fibrosis degree based on the comparison of the data obtained in the study of electric and viscoelastic parameters of erythrocytes by the dielectrophoresis method using the electro-optical system of the detection cells and method for indirect elastometry. A high degree of comparability of the results of the above-described methods was established when the degree of fibrosis F 2-4 in the absence of marked cytolysis, cholestasis, inflammatory syndrome, metal overload. It is shown that parallel using the methods of dielectrophoresis and indirect elastography is needed in the presence of a rise of transaminases, gammaglutamyltranspeptidase more than 5 norms, expressed dysproteinemia, syndromes of iron overload, copper to increase the accuracy in determining the degree of liver fibrosis. The evaluation of dynamics of changes of the degree of fibrosis during antiviral therapy is more accurate by the method of indirect elastometry, and the method of dielectrophoresis is preferable in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. In cases of restrictions on the use of the method for indirect elastography (marked obesity, ascites, cholelithiasis, pregnancy, presence of pacemaker, prosthesis) to determine the degree of fibrosis the method of dielectrophoresis of red blood cells can be used. Simultaneous use of both methods (using the identified discriminatory values) allows to reduce or to neutralize their disadvantages, dependence on associated syndromes, to expand the possibilities of their application, to improve the diagnostic accuracy in determining each of the degrees of liver fibrosis. Integrated application of both methods — indirect elastography and dielectrophoresis of red blood cells — for determining the degree of liver fibrosis allows to achieve high levels of sensitivity (88.9 percent) and specificity (100 percent) compared to the "gold standard" — biopsy of the liver.

**Key words:** liver fibrosis, degree, diagnosis, dielectrophoresis of red blood cells, indirect elastography

**For citation:** Kruchinina M.V., Kurilovich S.A., Gromov A.A., Generalov V.M., Safatov A.S., Buryk G.A., Shuvalov G.V. A METHOD OF INTEGRATED ASSESSMENT OF LIVER FIBROSIS DEGREE: A COMPARISON OF THE OPTICAL METHOD FOR THE STUDY OF RED BLOOD CELLS AND INDIRECT ELASTOGRAPHY OF THE LIVER. Archive of internal medicine. 2017; 7(2): 121-130. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-121-130

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-121-130

AUC — area under the curve — площадь под кривой, CAP — controlled attenuation parameter — контролируемый параметр затухания, HBV- hepatitis B virus — вирус гепатита В, HCV — hepatitis C virus — вирус гепатита С, ROC-анализ — Receiver Operator Characteristic — операционная характеристика приёмника, АБП — алкогольная болезнь печени, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВГ — вирусный гепатит, ГГТП — гаммаглутамилтранспептидаза, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ДЭФ — диэлектрофорез, ИФА — иммуноферментный анализ, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НЭМ — непряная эластометрия печени, ПЦР — полимеразноцепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, ХГВ — хронический гепатит В, ХГС — хронический гепатит С, ЩФ — щелочная фосфатаза

## Введение

Установление стадии фиброза печени продолжает оставаться одним из наиболее важных вопросов гепатологии, поскольку этот показатель является наиболее значимым для прогноза пациента с диффузными заболеваниями печени, определяет тактику лечения [1]. Доступные в клинической практике методы выявления степени выраженности фиброза печени (биохимический, методы визуализации, исследование биоптатов печени с последующей полуколичественной оценкой морфологических изменений, касаемых выраженности фиброза и др.) зачастую сложны по пробоподготовке, отличаются высокими время- и трудозатратами, значительной стоимостью реактивов, оборудования. Биопсия печени, которая считается эталоном при определении стадии фиброза печени, также имеет ряд существенных недостатков: это инвазивность процедуры, наличие целого ряда связанных с инвазивностью осложнений, зависимость полученного результата от квалификации морфолога, места взятия биоптата, порой недостаточный объем исследуемого материала для суждения о состоянии всего органа [4, 13].

Разработки неинвазивных методов диагностики фиброза в последние годы ведутся в нескольких направлениях: определение сывороточных маркеров фиброза (медиаторов фиброгенеза и косвенных биохимических показателей) [16, 19, 25, 26, 27], использование методов визуализации (эластометрия, доплеровское исследование сосудов печени, ультразвуковое исследование в В-режиме, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография) [3, 15, 17, 18, 23, 28], причем в последних отсутствуют четкие критерии разграничения стадий фиброза печени. Кроме того, современные методы определения степени выраженности фиброза печени имеют разные уровни чувствительности и специфичности, зачастую предполагают предварительную информацию об этиологии процесса, требуют учета ряда условий, которые могут сказаться на интерпретации результатов.

Метод непряной эластометрии печени [13, 23, 24], основанный на количественной оценке эластичности печеночной ткани, отличается рядом преимуществ: неинвазивность, исследование именно ткани печени, небольшое влияние квалификации оператора, больший исследуемый объем материала

(в 100-200 раз, чем при биопсии печени), высокая скорость выполнения, возможность исследования пациентов в динамике с патологией печени любого генеза. Однако применение метода ограничено компенсированной патологией печени, он не рекомендован у беременных, пациентов с желчнокаменной болезнью; асцит и выраженное ожирение, анатомические особенности (спайки, очень узкие межреберные промежутки) не дают возможность провести исследование. Кроме того, без активации функции САР (определение уровня стеатоза) оператор получает интегральную картину (истинный фиброз + стеатоз), что затрудняет верификацию диагноза [28].

Поэтому проблема установления стадии фиброза печени продолжает оставаться актуальной.

Ранее нами были представлены результаты исследований по определению стадии фиброза печени с помощью электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов, определенных с помощью метода диэлектрофореза с использованием электрооптической системы детекции клеток [2, 8, 11, 20, 21]. Перспективность полученных результатов, возможность параллельного исследования пациентов аппаратом «Фиброскан» определило **цель настоящей работы:** сопоставление оптического метода исследования эритроцитов и непрямой эластометрии печени у пациентов с диффузной патологией печени, и предложить способ комплексной оценки степени выраженности фиброза печени.

## Материалы и методы

На базе клинико-диагностического отделения «НИИТПМ» было обследовано 134 пациента, в т.ч. 61 женщина (45,5%), 73 мужчины (54,5%) в возрасте от 16 до 75 лет (средний возраст  $48,1 \pm 1,14$  года), с диффузными заболеваниями печени различного генеза и без таковых, обратившихся с профилактической целью. Из них 17 пациентов были обследованы в динамике проводимой терапии.

Пациенты обращались за проведением непрямой эластометрии с целью верификации диагноза диффузной патологии печени, обследования с профилактической целью или оценки эффективности проводимой терапии при установленном диагнозе. В последнем случае диагноз был установлен на базе клиническо-биохимического и инструментальных исследований, включая ультрасонографическое, непрямую эластометрию, а также исследования маркеров вирусных гепатитов, анкеты по потреблению алкоголя. Для установления вирусного генеза заболевания использовали обнаружение серологических маркеров методом иммуноферментного анализа (ИФА) и (или) ДНК и РНК вирусов методом полимеразноцепной реакции (ПЦР), в том числе, в режиме

real-time (при чувствительности метода  $10^5$  копий/мл для ДНК HBV). Вирусная РНК выявлена методом ПЦР с помощью коммерческих наборов Amplicor («Roche Diagnostics», Nutley, NJ) (нижняя граница концентраций 42МЕ/мл) и кинетической ПЦР в режиме real-time с использованием тест-системы HepTamaX (Quest) (нижняя граница концентраций 50 МЕ/мл, верхняя граница —  $50 \times 10^6$  МЕ/мл). Алкогольная этиология процесса верифицирована при отрицательных результатах ИФА сывороточных маркеров вирусов и достоверно подтвержденном систематическом потреблении алкоголя. Биохимические, морфометрические исследования, выявление маркеров вирусных гепатитов С, В и D ИФА, ПЦР проводились по стандартным методикам. В качестве стандарта в определении стадии фиброза были использованы данные биопсии печени, выполненные у 19 больных.

Критериями включения в исследование являлись: мужчины и женщины 16-75 лет с признаками диффузной патологии печени или без них, обратившиеся в целях обследования с профилактической целью; подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Обследование выполнено с одобрения Комитета Биомедицинской Этики «НИИТПМ» (12.2015). Все обследуемые заполняли информированное согласие пациента на участие в обследовании.

В условиях клинико-диагностического отделения «НИИТПМ» пациентам были выполнены следующие **инструментальные исследования:** непрямая эластометрия печени (НЭМ), исследование электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов методом диэлектрофореза.

Данные по биохимическим, инструментальным исследованиям, информация по маркерам вирусных гепатитов были предоставлены на основании ранее проведенных исследований в процессе верификации диагноза.

Для проведения исследования эритроцитов методом диэлектрофореза клетки красной крови получали из цельной крови пациентов, взятой из вены локтевого сгиба. Определение электрических и вязкоупругих параметров клеток красной крови (электропроводность мембран, индексы агрегации и деструкции эритроцитов, емкость мембран клеток, скорость движения эритроцитов к электродам, положение равновесной частоты, амплитуду деформации эритроцитов, поляризуемость клеток, обобщенные показатели вязкости и жесткости) проводили по методике, описанной в [2].

Компьютерная обработка данных осуществлялась с помощью программы CELLFIND. Ошибка воспроизводимости метода составила 7-12%.

По совокупности полученных результатов электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов в соответствии с данными [11] пациентов относили к той или иной степени фиброза печени.

Тем же пациентам параллельно проводилось исследование методом непрямого эластометрии на аппарате FibroScan® 502 Echosens (Франция) с получением результата эластичности печени в кПа с разграничением стадии фиброза по шкале METAVIR от F0 до F4.

Следующим этапом было сопоставление результатов двух методов — непрямого эластометрии и диэлектрофореза эритроцитов с точки зрения определения степени выраженности фиброза.

**Статистическая обработка данных** выполнена с использованием программы SPSS, ver.17. Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение ( $M$ ) и стандартная ошибка среднего ( $m$ ). Достоверность различия показателей оценивали по критериям Стьюдента, Пирсона (при нормальном распределении), в случаях отклонения распределения от нормального использовались непараметрические критерии ( $U$ -критерий Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова,  $\chi$ -квадрат). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы ( $p$ ) принимался равным 0,05. Для сравнения независимых выборок был использован дисперсионный анализ. Для оценки значимости параметров эритроцитов, непрямого эластометрии с точки зрения дифференцирования степени фиброза был использован ROC-анализ с помощью построения приемных характеристических кривых (ROC-кривые).

## Результаты и обсуждение

При анализе данных по этиологии диффузной патологии печени было установлено, что у 21 человек (15,7%) была выявлена вирусная этиология процесса (в 18 случаях диагностирован хронический гепатит С (ХГС), в 3-х — хронический гепатит В (ХГВ)). Биохимическая активность у большей части пациентов оказалась минимальной (13 человек): уровень трансаминаз, ГГТП не превышал 3 N, изменения в соотношении белковых фракций не выявлено. У 4 пациентов данной группы биохимическая активность соответствовала умеренной степени: уровень АЛТ и АСТ находился в пределах 3-5 N, отмечено повышение уровня общего билирубина, фибриногена, протромбинового индекса, была выявлена легкая диспротеинемия — незначительное снижение уровня альбуминов и нерезкое повышение  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулинов. Повышение протромбинового

индекса, фибриногена в данной группе больных обусловлено гиперкоагуляцией по внешнему пути активации свертывания на фоне хронического воспалительного процесса (хронические обструктивные заболевания легких, хронический тонзиллит, заболевания пародонта). У 4 пациентов выявлены уровни трансаминаз, ГГТП, превышающие 5 N, билирубина со значительным преобладанием непрямой фракции ( $73,4 \pm 6,2$  мкмоль/л). Отмечен повышенный уровень фибриногена, достоверное снижение протромбинового индекса; диспротеинемия у этих больных оказалась значительно выраженной с достоверным снижением уровня альбуминов и повышением уровней  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулинов.

Большая часть пациентов с вирусными гепатитами имели низкую вирусную нагрузку (т.е.  $10^4$  копий/мл и менее для ХГВ;  $2 \times 10^6$  копий/мл и менее для ХГС). У одного пациента с ХГС выявлена высокая степень виремии (более  $2 \times 10^6$  копий/мл).

Пятеро пациентов с вирусными гепатитами были обследованы повторно в динамике проводимой противовирусной терапии. Большая часть пациентов с ХГС получали терапию ингибиторами NS5B полимеразы, NS3/4A протеазы, белка NS5A в течение 12 недель, у одного проведено лечение комбинированным препаратом Викайра Пак + рибавирин в течение 12 недель.

У 50 пациентов (37,3%) диагностирована неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в рамках метаболического синдрома, биохимическая активность у пациентов данной группы была минимальной. Семь из них были обследованы повторно в динамике проводимой терапии.

В 7 случаях установлено алкогольное поражение печени (5,2%) с преобладанием умеренной биохимической активности гепатита. У 3 пациентов отмечен синдром перегрузки железом.

Лекарственное поражение печени предполагалось у 10 обследуемых (7,5%), при этом у 2 пациентов наблюдался выраженный синдром холестаза с повышением уровней ЩФ, ГГТП более 5 N, билирубина, особенно прямой фракции.

Смешанный генез заболевания выявлен у 27 обследуемых (20,1%), предполагавший наличие хронической вирусной инфекции на фоне хронического потребления алкоголя (в 21 случае — у троих пациентов наблюдался выраженный синдром цитолиза с уровнем трансаминаз более 5 N, оставшиеся имели минимальную — 10 пациентов — или умеренную биохимическую активность — 8 человек — гепатита). У троих пациентов с вирусно-алкогольным генезом заболевания выявлен синдром перегрузки железом. Четверо из указанной группы исследованы в динамике прово-

димой терапии (пациенты с ХГС получали терапию ингибиторами NS5B полимеразы, NS3/4A протеазы в течение 12 недель; двое больных с ХГВ — интерфероном ПЭГИФН альфа2b, ингибиторами обратной транскриптазы в течение 48 недель). У 6 пациентов смешанный генез предполагал наличие НАЖБП в сочетании с вирусным (4 случая) или лекарственным поражением печени (2 случая), биохимическая активность у этих пациентов была минимальная.

19 пациентам (12 — смешанный, 7 — вирусный генез) ранее с диагностической целью была выполнена биопсия печени (в 10 случаях определена F1-2, у 9 пациентов — F3-4), результаты которой были использованы для оценки чувствительности и специфичности комплексного определения степени фиброза.

10 пациентов (7,5%), обратившихся в клинику-диагностическое отделение, имели подтвержденный генотипированием синдром Жильбера, уровень общего билирубина находился в пределах 25,8-57,2 мкмоль/л, один из них провел исследование повторно через 6 месяцев.

9 обследуемых (6,7%) не имели признаков диффузной патологии печени или иных заболеваний внутренних органов и провели исследование с профилактической целью. У них отсутствовали отклонения в данных биохимических и инструментальных обследований.

При проведении непрямой эластометрии и исследовании электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов методом диэлектрофореза у обследуемых получены следующие результаты (таблица 1). Достоверность различий между группами с различной этиологией процесса по стадии фиброза печени представлена в таблице 2.

Из таблицы 1 следует, что максимальная степень совпадений (100%) между двумя методами наблюдается у здоровых обследуемых и пациентов с синдромом Жильбера. В случаях выраженного фиброза F 3-4 совпадение наблюдается в 63,4% случаев, F 2 — в 43,7% случаев, F 1 — в 41,4% случаев, F 0 — в 82,1% случаев.

Остальные группы пациентов требовали более детального анализа полученных результатов.

В группе с **хроническими вирусными гепатитами** 4 случая пациентов с F2 и F 3, определенными с помощью НЭМ, по данным ДЭФ оказались в группах с менее выраженным фиброзом. Эти пациенты имели выраженные проявления синдрома цитолиза и холестаза с подъемом уровня трансаминаз и ГГТП более 5N. Очевидно, данное обстоятельство сказалось на завышении стадии фиброза методом НЭМ. Меньшая стадия фиброза, определенная ДЭФ, у данных пациентов оказалась близкой к тому, что было определено при проведении биопсии печени. У одного пациента степень выраженности фиброза по ДЭФ, напротив, оказалась большей, чем по НЭМ. У данного больного выявлен высокий уровень виремии, который косвенно мог сказаться на состоянии параметров эритроцитов, что было показано нами ранее [9, 10].

У пациентов с **неалкогольной жировой болезнью печени** (8 пациентов) с продвинутыми стадиями фиброза F2-4 по НЭМ оказались в группах с меньшими степенями выраженности фиброза по ДЭФ. Вероятно, это может быть обусловлено тем, что непрямая эластометрия дает интегральную картину стеатоза и фиброза, поэтому результаты могут быть завышены [23, 28]. В этом случае метод ДЭФ отражает картину в печени более корректно. Вместе с тем, 7 пациентов, оцениваемых по НЭМ как не имеющие фиброза печени F0, по данным ДЭФ оказались в группе с F1.

**Таблица 1.** Результаты исследования стадии фиброза методом непрямой эластометрии и диэлектрофореза в группах пациентов с диффузной патологией печени, отличающихся по этиологии процесса

**Table 1.** The results of the study of the degree of fibrosis by indirect elastography and dielectrophoresis in groups of patients with diffuse liver pathology, differing in etiology of the process

Стадия фиброза печени/ Degree of liver fibrosis	Диффузная патология печени различного генеза: 1–ВГ, 2–НАЖП, 3–АБП, 4–лекарственный, 5–смешанный, 6–с-м Жильбера, 7–здоровые/ Diffuse liver pathology of different etiology: 1 – viral etiology, 2 – NALD, 3 – ALD, 4 – medicine, 5 – mixed, 6 – Gilbert's syndrome, 7 – healthy							Общее количество/ Total number, n
	1	2	3	4	5	6	7	
F0	11 (10)	26 (19)	1(0)	5 (7)	5 (4)	10(10)	9(9)	<b>67</b>
F1	6 (11)	11 (19)	3 (4)	4 (3)	5 (7)	0(0)	0(0)	<b>29</b>
F2	3 (0)	6 (8)	1 (2)	1 (0)	5 (7)	0(0)	0(0)	<b>16</b>
F3	1 (0)	5 (4)	2 (1)	0 (0)	8 (6)	0(0)	0(0)	<b>16</b>
F4	0 (0)	2 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (3)	0(0)	0(0)	<b>6</b>
Общее количество (n) Total number (n)	<b>21</b>	<b>50</b>	<b>7</b>	<b>10</b>	<b>27</b>	<b>10</b>	<b>9</b>	<b>134</b>

**Примечание:** количество пациентов с выраженностью степени фиброза, определенной непрямой эластометрией, указано в таблице первой цифрой без наклона, методом диэлектрофореза — наклонной цифрой в скобках.

**Таблица 2.** Достоверность различий между группами пациентов с различной этиологией по степени выраженности фиброза**Table 2.** The significance of differences between groups of patients with different etiologies of fibrosis

Статистические показатели/ Statistical indices	Значение/ Value	Степень свободы (df)/ Degree of freedom	Статистическая значи- мость (2-сторонняя)/ Two sided statistical sig- nificance
$\chi$ -квадрат Пирсона Pearson's $\chi^2$	50,070 <sup>a</sup>	24	0,001
Правдоподобное отношение Likelihood ratio	57,183	24	0,000
Двойная линейная ассоциация Double linear association	0,002	1	0,962
Количество действительных случаев (n) Number of cases (n)	134	-	-

Продолжение таблицы 2 / Continuation of table 2

Статистические показатели/ Statistical indices	Значение/ Values	Асимптотиче- ская стандартная ошибка <sup>1</sup> / Asymptote to standard error	Аппроксимиро- ванный t-тест <sup>2</sup> / Approximated t-test	Аппроксимиро- ванная значимость/ Approximated significance
Интервал Пирсона Pearson's interval	0,004	0,082	0,048	0,962 <sup>3</sup>
Порядковая корреляция Спирмена Spearman's rank correlation	-0,008	0,088	-0,088	0,930 <sup>3</sup>
Количество действительных случаев (n) Number of cases (n)	134	-	-	-

**Примечание:**<sup>1</sup>Не предполагая нулевой гипотезы.<sup>2</sup>Используя асимптотическую стандартную ошибку, предполагая нулевую гипотезу.<sup>3</sup>На основе нормальной аппроксимации.

Данное обстоятельство могло быть связано с невысокой степенью чувствительности НЭМ в отношении начальных стадий фиброза (60-66%) [17, 18], вместе с тем, на параметры эритроцитов могли повлиять выраженные отклонения в липидном профиле, показателях углеводного обмена у пациентов с метаболическим синдромом [7, 12, 22].

Группа больных с **алкогольным поражением печени** оказалась неоднородной: с одной стороны, более тяжелые стадии фиброза по данным НЭМ оказались в группах с меньшими стадиями по ДЭФ. Это касалось 3 больных с синдромом перегрузки железом. Данный факт уже отмечен рядом исследователей, отмечающих завышение результатов непрямой эластометрии в случаях перегрузки тяжелыми металлами (медь, железо) [3, 18]. С другой стороны, 2 пациента по данным ДЭФ оказались с более выраженным фиброзом, чем по НЭМ, что можно объяснить выраженным мембранотропным эффектом этанола, оказывающим воздействие на вязкоупругие характеристики эритроцитов [5, 6, 12].

У пациентов с **лекарственным поражением печени** различия по степени выраженности фиброза коснулись 2 больных с выраженным подъемом активности ГТП (более 5N), что утяжелило стадию фиброза, определенную НЭМ [3, 14].

В группе пациентов со **смешанным генезом заболевания** отмечено перераспределение больных по степеням выраженности фиброза в связи с указанными выше обстоятельствами: утяжеление стадии фиброза при высоком уровне активности трансаминаз, ГТП, наличии перегрузки железом при использовании метода НЭМ (они оказались в группах с меньшим фиброзом, определенных методом ДЭФ). Напротив, высокая вирусная нагрузка, высокие дозы алкоголя утяжеляли степень выраженности фиброза по ДЭФ, отражая степень воздействия этих факторов на клетки красной крови [2, 9, 10]. В этих случаях стадия фиброза была меньшей при определении методом НЭМ.

Как было указано ранее, 17 человек были исследованы **в динамике проводимой терапии**. Из них 9 человек получали противовирусную терапию (случаи вирусного и смешанного генеза поражения печени), 7 пациентов с НАЖБП обследованы в динамике снижения веса, 1 больной с вирусно-алкогольным гепатитом обследовался в динамике абстиненции, в этом случае повторное исследование было проведено пациенту с синдромом Жильбера по его желанию.

Из 9 пациентов, получавших противовирусную терапию, по данным НЭМ в 6 случаях наблюдался переход в более легкую стадию фиброза, в 3 случаях

степень выраженности фиброза осталась прежней. При оценке тех же пациентов ДЭФ большая часть пациентов (7 человек) демонстрировали прежнюю стадию фиброза, а в двух случаях даже отмечено ее утяжеление (на фоне терапии рибавирином, ингибиторами обратной транскриптазы). Подобные результаты, очевидно, отражают степень токсического воздействия противовирусных препаратов на клетки красной крови, что сказывается на завышении уровней фиброза печени. Очевидно, в данных случаях НЭМ отражает степень выраженности фиброза более корректно [14, 15].

В случаях пациентов с НАЖБП по данным НЭМ степень выраженности фиброза в динамике уменьшилась на 1-2 градации, по ДЭФ у 5 человек отмечено улучшение в пределах одной градации фиброза, у 2 больных показатели фиброза стали меньше на 1 градацию. Данная ситуация показывает, что, вероятно, метод ДЭФ более адекватно оценивает ситуацию со стадией фиброза печени, поскольку НЭМ в данном случае в большей степени отражает уменьшение стеатоза печени, а не истинного фиброза.

Пациент с алкогольно-вирусным генезом, обследованный в динамике абстиненции (3 месяца), продемонстрировал снижение степени выраженности фиброза по ДЭФ (что, скорее, отражает уменьшение токсического действия этанола и ацетальдегида на эритроциты [2, 5, 12]) и сохранение стадии фиброза F2-3 по данным НЭМ (что, очевидно, отражает истинную картину в печени).

Стадия фиброза, равная нулю, у пациента с синдромом Жильбера совпала при определении обоими методами.

Совокупное применение обоих методов для оценки степени выраженности фиброза позволило существенно снизить недостатки описанных подходов и существенно поднять чувствительность и специфичность по отношению к отдельным стадиям фиброза по сравнению с применением каждого метода в отдельности. В таблице 3 представлены дискриминирующие значения наиболее значимых параметров вязкоупругих и электрических характеристик эритроцитов и величины эластичности печени у боль-

**Таблица 3.** Дискриминирующие значения вязкоупругих и электрических характеристик эритроцитов и величины эластичности печени у больных с диффузной патологией печени с разной степенью выраженности фиброза и диагностическая точность комплексного использования методов.

**Table 3.** Discriminatory values of viscoelastic and electric characteristics of erythrocytes and the value of hepatic elasticity in patients with diffuse liver disease with varying degrees of fibrosis and the diagnostic accuracy of integrated use of methods.

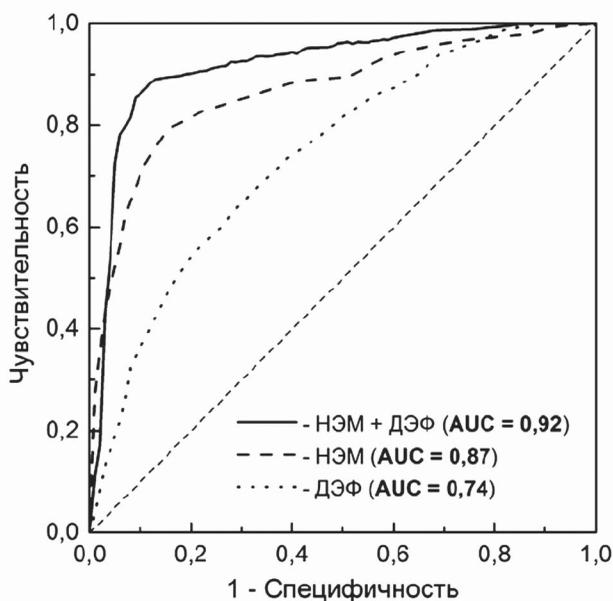
Показатели эритроцитов, размах значений эластичности печени в кПа/ Erythrocytes' indices, range of hepatic elasticity (kPa)	Стадия фиброза по METAVIR/ Fibrosis degree according to METAVIR				
	F0	F1	F2	F3	F4
Амплитуда деформации, [м]/ Deformation amplitude [m]	(2,4-3,1) × 10 <sup>-6</sup>	(0,8-1,0) × 10 <sup>-6</sup>	(0,58-0,7) × 10 <sup>-6</sup>	(0,4-0,56) × 10 <sup>-6</sup>	< 0,4 × 10 <sup>-6</sup>
Обобщенный показатель жесткости, [Н/м]/ Rigidity [N/m]	(3,5-4,3) × 10 <sup>-6</sup>	(4,8-6,0) × 10 <sup>-6</sup>	(6,6-7,6) × 10 <sup>-6</sup>	(9,6-10,7) × 10 <sup>-6</sup>	> 12,4 × 10 <sup>-6</sup>
Обобщенный показатель вязкости, [Па·с]/ Viscosity, [Pa·s]	0,24-0,38	0,49-0,61	0,62-0,72	0,75-0,83	> 0,91
Индекс агрегации Eг [усл.ед.]/ Erythrocyte aggregation index [a.u.]	0,46- 0,56	0,58-0,66	0,67- 0,73	0,74- 0,79	> 0,80
Индекс деструкции Eг/ Erythrocyte destruction index [%]	0,8-1,0	2,0-2,2	4,9-5,9	6,7±7,9	> 8,0
Поляризуемость, [м <sup>2</sup> ] (частота 10 <sup>6</sup> Гц)/ Polarizability [m <sup>2</sup> ] (Frequency = 1MHz)	(9,6-1,0) × 10 <sup>-15</sup>	(7,5-8,3) × 10 <sup>-15</sup>	(5,8-7,0) × 10 <sup>-15</sup>	(5,2-6,6) × 10 <sup>-15</sup>	< 4,9 × 10 <sup>-15</sup>
Электропроводность клеток, [См/м]/ Cells' electroconductivity [Sm/m]	(2,1-2,7) × 10 <sup>-5</sup>	(4,8-5,8) × 10 <sup>-5</sup>	(5,9-6,6) × 10 <sup>-5</sup>	(7,0-8,0) × 10 <sup>-5</sup>	> 8,3 × 10 <sup>-5</sup>
Емкость клеток, [Ф]/ Cells' capacity [F]	(6,7-7,5) × 10 <sup>-14</sup>	(5,8-6,5) × 10 <sup>-14</sup>	(5,3-5,7) × 10 <sup>-14</sup>	(4,3-4,9) × 10 <sup>-14</sup>	< 3,2 × 10 <sup>-14</sup>
Скорость движения Eг к электродам, [мкм/с]/ Erythrocyte velocity towards electrodes [µm/s]	9,3-13,1	6,9-9,2	5,5-8,9	3,8-8	< 4,2
Положение равновесной частоты, [Гц]/ Cross frequency [Hz]	(4,5-5,3) × 10 <sup>5</sup>	(5,4-6,4) × 10 <sup>5</sup>	(6,5-7,3) × 10 <sup>5</sup>	(7,4-8,1) × 10 <sup>5</sup>	> 8,2 × 10 <sup>5</sup>
Размах значений эластичности печени (кПа)/ Range of hepatic elasticity (kPa)	1,5-5,8	5,9-7,2	7,3-9,5	9,6-13	Более 13
<b>Диагностическая точность совокупности методов/ Diagnostic accuracy of the whole set of methods, %</b>	<b>88,9</b>	<b>92,2</b>	<b>94,7</b>	<b>95,4</b>	<b>98,7</b>

ных с диффузной патологией печени с разной степенью выраженности фиброза и диагностическая точность комплексного использования методов.

Проведенные ранее исследования выявили, что метод диэлектрофореза при определении стадии фиброза печени имеет показатель чувствительности — 75%, показатель специфичности — 80%, показатель прогностической ценности «+» результата составил 85,7%, показатель прогностической ценности «-» результата составил 66,7%, показатель — индекс точности составил 76,9% [14]. Метод непрямо́й эластометрии при определении степени выраженности

фиброза печени демонстрирует чувствительность от 66% на стадии F0-1 до 95,5% на стадии F3-4, специфичность — 94% [23, 24].

Для оценки значимости методов НЭМ и ДЭФ с точки зрения определения стадии фиброза печени был использован ROC-анализ с помощью построения приемных характеристических кривых (ROC-кривые) для каждого метода отдельно и их совокупности, результаты которого представлены на рисунке 1. Получены достаточные уровни AUC для непрямо́й эластометрии (0,87), метода диэлектрофореза эритроцитов (0,74) в отдельности, которые повысились при комплексном использовании обоих методов до 0,92, что показывает достаточно высокие уровни показателей чувствительности и специфичности в установлении стадии фиброза.



**Рисунок 1.** ROC-кривые методов непрямо́й эластометрии, диэлектрофореза эритроцитов в отдельности и комплекса данных методов для определения стадии фиброза печени  
**Figure 1.** ROC curves for the indirect elastometry method, the method of dielectrophoresis and for both methods simultaneously used for determination of liver fibrosis degree

Таблица 4 демонстрирует результаты оценки комплексного применения методов непрямо́й эластометрии и определения электрических и вязкоупругих характеристик клеток красной крови методом диэлектрофореза пациентов с диффузной патологией печени различной этиологии для установления стадии фиброза по сравнению с данными биопсии печени, выполненной ранее у 19 пациентов.

Ниже приведены вычисления основных характеристик метода по Гринхальх Т. [4].

Чувствительность	$8 : (8 + 1) \times 100\% = 88,9\%$
Специфичность	$10 : (10 + 0) \times 100\% = 100\%$
Прогностическая ценность «+» результата метода	$8 : (8 + 0) \times 100\% = 100\%$
Прогностическая ценность «-» результата метода	$10 : (1 + 10) \times 100\% = 90,9\%$
Индекс точности	$(8 + 10) / (8 + 0 + 1 + 10) \times 100\% = 94,7\%$

**Таблица 4.** Результаты оценки комплексного применения методов непрямо́й эластометрии и определения электрических и вязкоупругих характеристик эритроцитов методом диэлектрофореза пациентов с диффузной патологией печени различной этиологии для определения стадии фиброза по сравнению с данными биопсии печени.

**Table 4.** The results of the assessment comprehensive use of indirect methods and elastography study of electric and viscoelastic parameters of erythrocytes dielectrophoretic patients with diffuse liver disease of various origins to determine the degree of fibrosis compared with liver biopsy.

Результаты комплекса методов НЭМ и ДЭФ/ Results of indirect elastography and dielectrophoresis methods	Результаты биопсии печени/ Results of a liver biopsy	
	Фиброз F3-F4 n = 9 случаев/ Fibrosis F3-F4 n = 9 cases	Фиброз F1-F2 n = 10 случаев/ Fibrosis F1-F2 n = 10 cases
Фиброз F3-F4 n = 8 случаев/ Fibrosis F3-F4 n = 8 cases	Истинно положительный фиброз F3-F4 n = 8/ True positive fibrosis F3-F4 n = 8 cases	Ложно положительный фиброз F1-F2 n = 0/ False-positive fibrosis F1-F2 n = 0 cases
Фиброз F1-F2 n = 11 случаев/ Fibrosis F1-F2 n = 11 cases	Ложно отрицательный фиброз F3-F4 n = 1/ True positive fibrosis F3-F4 n = 1 case	Истинно положительный фиброз F1-F2 n = 10/ False-positive fibrosis F1-F2 n = 10 cases

Проведенный анализ выявил высокие значения чувствительности (88,9%) и специфичности (100%), прогностической ценности положительного (100%) и отрицательного результата (90,9%), а также индекса точности (94,7%). Возросшие уровни данных значений при параллельном исследовании методами непрямого эластометрии и диэлектрофореза эритроцитов по сравнению с изолированным использованием вышеуказанных методов для верификации стадии фиброза печени дают возможность предположить необходимость и преимущества такого комплексного подхода. В то же время, выявленное несоответствие по одному пациенту со стадией фиброза F3-F4 по данным биопсии и комплексу НЭМ+ДЭФ является, вероятно, свидетельством ограничений возможностей методов, причем не только непрямого эластометрии [3] и диэлектрофореза, но и биопсии печени [14], особенно в связи с неоднородностью поражения различных отделов печени. Комплексный подход приобретает особую ценность в оценке эффективности проводимой терапии (как было показано ранее). Особенно важны перспективы в определении истинно положительных результатов начальных степеней фиброза F1-F2 (по данным прогностической ценности «-» результата) в связи с возможностью ранней диагностики и своевременного назначения комплекса терапевтических, адаптационных мероприятий.

## Заключение

Таким образом, сопоставление методов непрямого эластометрии и диэлектрофореза с точки зрения определения стадии фиброза печени позволяет сделать следующие выводы:

1. Максимальная степень совпадения результатов исследования (100%) с указанными методами наблюдается у здоровых людей и пациентов без диффузной патологии печени (на примере синдрома Жильбера).
2. При наличии признаков диффузной патологии печени результаты по нулевой степени фиброза совпадают в 82,1% случаев, по F2-3 — в 41-43,7% случаев, по F4 — в 63,4% случаев.
3. Завышение результатов при определении степени выраженности фиброза методом непрямого эластометрии отмечено при наличии выраженного синдрома цитолиза с подъемом уровня активности трансаминаз более 5N, холестаза (ГТП более 5-10N), синдрома перегрузки железом, выраженного стеатоза печени.
4. Завышение уровней фиброза при исследовании параметров эритроцитов методом диэлектрофореза связано с наличием выраженного токсического воздействия на клетки красной крови со стороны эта-

нола и его метаболитов, лекарственных препаратов, косвенного влияния высокой вирусной нагрузки.

5. В динамике проводимой противовирусной терапии, абстиненции более корректно отражает изменение стадии фиброза непрямым эластометрией, а при лечении неалкогольной жировой болезни печени — метод диэлектрофореза.

6. Одновременное использование обоих методов (с использованием выявленных дискриминирующих значений) позволяет снизить или нивелировать их недостатки, зависимость от ассоциированных синдромов, расширить возможности их применения, повысить диагностическую точность в определении каждой из стадий фиброза печени.

7. Комплексное применение обоих методов — непрямого эластометрии и диэлектрофореза эритроцитов для определения степени выраженности фиброза печени позволяет достичь высоких уровней чувствительности (88,9%) и специфичности (100%) по сравнению с «золотым стандартом» — биопсией печени.

## Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

## Список литературы/References:

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Под ред. Ивашкина В.Т., Лапиной Т.Л. М., 2008; 700. Gastroenterology. National guidelines. Red.: Ivashkin V.T., Lapina T.L. Moscow, 2008; 700 [in Russian].
2. Генералов В.М., Кручинина М.В., Дурманов А.Г. и др. Диэлектрофорез в диагностике инфекционных и неинфекционных заболеваний. Новосибирск, 2011; 172. Generalov V.M., Kruchinina M.V., Durymanov A.G. et al. Dielectrophoresis in diagnosing of infectious and noninfectious diseases. Novosibirsk, 2011; 172 [in Russian].
3. Глушенков Д.В., Павлов Ч.С., Маевская М.В. и др. Возможности эластометрии и фибро-теста в диагностике цирроза печени. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2008; 18(1): 9. Glushenkov D.V., Pavlov Ch.S., Maevskaya M.V. et al. Features of elastometry and fibro-test in diagnosing of liver cirrhosis. Rossiisky zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii. 2008; 18(1): 9 [in Russian].
4. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. М., 2004; 240. Grinhal'kh T. Basics of Evidence-Based Medicine. Moscow, 2004; 240 [in Russian].
5. Кручинина М.В., Курилович С.А., Громов А.А. и др. Алкогольное поражение печени: взаимосвязь электрических, вязкоупругих характеристик эритроцитов и структуры их мембран. Вестник НГУ. 2008; 6(2): 96-103. Kruchinina M.V., Kurilovich S.A., Gromov A.A. et al. Alcoholic liver

- disease: relationship of electrical, viscoelastic characteristics of erythrocytes and their membrane structure. *Vestnik NGU*. 2008; 6(2): 96-103 [in Russian].
6. Кручинина М.В., Генералов В.М., Курилович С.А. и др. Диэлектрофорез эритроцитов в диагностике диффузных заболеваний печени различной этиологии. *Архив внутренней медицины*. 2011; 2: 58-63.  
Kruchinina M.V., Generalov V.M., Kurilovich S.A. et al. Dielectrophoresis of erythrocytes in the diagnosing of diffuse liver diseases of various etiologies. *Arkhiv Vnutrenney Meditsiny*. 2011; 2: 58-63 [in Russian].
  7. Кручинина М.В., Курилович С.А., Громов А.А. и др. Особенности параметров эритроцитов у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. *Вестник НГУ*. 2011; 9(3): 68-76.  
Kruchinina M.V., Kurilovich S.A., Gromov A.A. et al. Features of the parameters of erythrocytes in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Vestnik NGU*. 2011; 9(3): 68-76 [in Russian].
  8. Кручинина М.В., Генералов В.М., Генералов К.В. и др. Определение степени фиброза печени методом диэлектрофореза. *Вестник НГУ*. 2013; 11(2): 66-75.  
Kruchinina M.V., Generalov V.M., Generalov K.V. et al. Determining the degree of liver fibrosis by dielectrophoresis method. *Vestnik NGU*. 2013; 11(2): 66-75 [in Russian].
  9. Кручинина М.В., Курилович С.А., Воевода М.И. и др. Хронический вирусный гепатит В: взаимосвязь электрических и вязкоупругих характеристик эритроцитов с вирусной активностью. *Архив внутренней медицины*. 2014; 4(18): 64-71.  
Kruchinina M.V., Kurilovich S.A., Voevoda M.I. et al. Chronic viral hepatitis B: relationship of electrical and viscoelastic characteristics of red blood cells with viral activity. *Arkhiv Vnutrenney Meditsiny*. 2014; 4(18): 64-71 [in Russian].
  10. Кручинина М.В., Курилович С.А., Воевода М.И. и др. Ассоциации параметров эритроцитов с уровнем вирусной нагрузки у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. *Вестник НГУ*. 2015; 13(2): 5-17.  
Kruchinina M.V., Kurilovich S.A., Voevoda M.I. et al. Associations of erythrocyte parameters with viral load in patients with chronic viral hepatitis C. *Vestnik NGU*. 2015; 13(2): 5-17 [in Russian].
  11. Кручинина М.В., Воевода М.И., Курилович С.А. и др. Неинвазивный способ диагностики степени фиброза печени. Патент № 2567846. Оpubл. 10.11.2015. Бюл. № 31.  
Kruchinina M.V., Voevoda M.I., Kurilovich S.A. et al. A non-invasive method for diagnosing the degree of liver fibrosis. Patent № 2567846. Opublikovan 10.11.2015. Bulletin' № 31 [in Russian].
  12. Кручинина М.В., Курилович С.А., Громов А.А. и др. К вопросу о дифференциальной диагностике алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 7: 36-45.  
Kruchinina M.V., Kurilovich S.A., Gromov A.A. et al. To the question of differential diagnosis of alcohol and nonalcohol fatty liver disease. *Mezhdunarodny zhurnal prikladnykh I fundamental'nykh issledovaniy*. 2016; 7: 36-45 [in Russian].
  13. Павлов Ч.С. Эластометрия или биопсия печени: как сделать правильный выбор? *Рос. мед. вести*. 2008; 12(1): 31-37.  
Pavlov Ch.S. Elastometry or liver biopsy: how to make the right choice? *Эластометрия или биопсия печени: как сделать правильный выбор?* *Rossiyskie Meditsynskie Vesti*. 2008; 12(1): 31-37 [in Russian].
  14. Подымова С.Д. *Болезни печени*. М., 1993; 544.  
Podymova S.D. *Liver diseases*. Moscow., 2005; 767 [in Russian].
  15. Barreiro P., Martin-Carbonero L., Nunez M. et al. Predictors of liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection: assessment using transient elastometry and the role of HCV genotype 3. *Clin. Infect. Dis*. 2006; 42(7): 1032-1039.
  16. Castera L., Vergniol J., Foucher J. et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005; 128: 343-350.
  17. Castera L., Foucher J., Bertet J. et al. FibroScan and FibroTest to assess fibrosis in HCV with normal aminotransferases. *Hepatology*. 2006; 43(2): 373-374.
  18. Foucher J., Castera L., Bernard P.H. et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 18(4): 411-412.
  19. Kelleher T.B., Afdhal N. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Clin. Liver Dis*. 2005; 9(4): 667-683.
  20. Кручинина М., Воевода М., Peltek S. et al. Application of optical methods in blood studies upon evaluation of severity rate of diffuse liver pathology. *Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation*. 2013; 3(2): 115-123.
  21. Кручинина М., Воевода М., Peltek S. et al., Comment on optical methods in blood studies upon evaluation of severity rate of diffuse liver pathology. *International Journal of New Technology and Research (IJNTR)*. 2016; 2(4): 7-12.
  22. Кручинина М.В., Курилович С.А., Громов А.А. et al. Peculiarities of erythrocytic parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation*. 2016; 6(1): 6-14.
  23. Luo J.W., Shao J.H., Bai J. et al. Using non-invasive transient elastography for the assessment of hepatic fibrosis. *Zhonghua Gan Bing ZaZhi*. 2006; 14(5): 395-397.
  24. Mendoza J., Gomez-Dominguez E., Moreno-Otero R. Transient elastography (Fibroscan), a new non-invasive method to evaluate hepatic fibrosis. *Med. Clin. (Barc)*. 2006; 126(6): 220-222.
  25. Myers R.P., Ratziu V., Charlotte F. et al. Biochemical markers of liver fibrosis: a comparison with historical features in patients with chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol*. 2002; 97: 2419-2425.
  26. Myers R.P., de Torres M., Imbert-Bismut F. et al. Biochemical markers of fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a comparison with prothrombin time, platelet count and the age-platelet index. *Dig. Dis. Sci*. 2003; 48: 146-153.
  27. Poynard T., Imbert-Bismut F., Ratziu V. et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus: longitudinal validation in a randomized trial. *J. Viral Hep*. 2002; 9: 128-133.
  28. Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M. et al. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med. Biol*. 2003; 29(12): 1705-1713.

A

Статья получена/Article received 09.10.2016 г.  
Принята к публикации/ Adopted for publication  
27.01.2017 г.