

Прогностическое значение функциональных проб печени и систем тестов (на примере больных циррозом печени, перенесших операцию)

А. И. Хазанов

Кафедра
гастроэнтерологии (зав. -
проф. А.В. Калинин)
Военно-медицинского
факультета при
Российской медицин-
ской академии
последипломного
образования, Москва

Без какого-либо отбора изучены и в дальнейшем длительно прослежены 501 больной циррозом печени. Лишь 15.8% больных страдали высокоактивными формами и средняя продолжительность жизни у них равнялась 2.69 года. У остальных наблюдались менее активные формы заболевания и большая продолжительность жизни. При таком контингенте больных повышение аминотрансфераз наблюдалось у 74-77%, повышение гаммаглобулина у 65%, снижение альбумина, холинэстеразы и протромбинового индекса у 45%, 59% и 59.7% соответственно. Индоциановая проба была информативной у 93.5%, проконвертин - у 90.5%. 117 больных были оперированы на органах брюшной полости (сопутствующие заболевания). У 45% перенесших операцию отмечено снижение активности процесса в печени. В статье приведены системы тестов (критерии Чайльд-Пью, "степень повреждения печени", Z. Krastev, 1990) позволяющие установить прогноз заболевания.

Liver Functional Tests' and Test Systems' Prognostic Abilities (Evaluation of Cirrhotic Patients Underwent Surgical Procedures)

A. I. Khazanov

Dept. of Gastroenterology
(director - prof. A. V.
Kalinin) Military Medical
Faculty in Medical
Academy of Postgraduate
Education. Moscow

Without any selection 501 liver cirrhotic patients had been examined and followed up for a long time. Only 15.8% of them demonstrated high activity of the disease with mean survival up to 2.69 years. Survival was longer in patients with less activity. GPT and SGPT levels increased in 74-77% and γ -globulin - in 65% of cases. Albumin fractions, cholinesterase and prothrombinic index levels decreased in 45%, 59% and 59.7% of cases respectively. Indocian test was informative in 93.5%, proconvertine in 90.5% of all cases. 117 patients had undergone surgery for different abdominal organ simultaneous diseases. 45% of patients operated on demonstrated the decrease of cirrhotic activity. Test systems for hepatic damage degree evaluation to predict the prognosis of liver disease are described

Тяжесть заболевания больных циррозом печени (ЦП) находится в зависимости от трех основных показателей: активности патологического процесса в печени, падения функции печени (гепатодепрессия) и портальной гипертензии. Эти три основных показателя во многом определяют судьбу больного ЦП вообще и особенно в случае предстоящей операции [1-3]. В статье мы коснемся лишь первых двух показателей, а именно: показателей активности патологического процесса в печени и степени гепатодепрессии.

В основу настоящего сообщения положены многолетние наблюдения над 501 больным циррозом печени, лечившихся в Главном военном клиническом госпитале. Известная особенность исследования заключена в том, что нами наблюдались больные, где ЦП являлся как основным, так и сопутствующим заболеванием. Такой подход повлек за собой значительные своеобразия общей характеристики циррозов печени, которая видна из результатов группировки больных (табл. 1).

При распределении больных ЦП по тяжести продуктивно брать за основу активность патологического процесса в печени (индикаторы цитолиза и мезенхимально-воспалительного синдрома). Естественно, учитываются данные биопсии печени - наличие или отсутствие инфильтратов и некрозов.

Подострые и быстро прогрессирующие ЦП протекали с гипербилирубинемией, высокой активностью процесса и у большинства - с отчетливой гепатодепрессией. При медленно прогресси-

рующем - эти патологические сдвиги были представлены значительно слабее, а у двух последних групп (вялотекущий и латентный цирроз печени) они нередко были минимальными.

Таблица 1. Клинические варианты цирроза печени и средняя продолжительность жизни больных различных групп

Клинические варианты ЦП	Всего больных		Средняя продолжительность жизни	Умерло в период наблюдения
	абс. число	%		
I Подострый	29	5.8	5.5 мес.	29
II Быстро прогрессирующий	50	10.0	2.69 года	48
III Медленно прогрессирующий	164	32.7	7.53 года	153
IV Вялотекущий	176	35.1	10.3 года	157
V Латентный	82	16.4	12.25 года	70
Всего	501	100	8.56 года	457

Таблица 2. Результаты исследования у больных циррозом печени группы индикаторов цитолиза и гепатодепрессии

Тест	Число обследованных	Из них с измененным результатом	
		n	%
Аминотрансферазы			
аланиновая	392	290	74.0
аспарагиновая	392	301	77.0
Гаммаглутамилтрансфераза	157	96	61.1
Альбумин сыворотки крови	440	198	45.0
Холинэстераза	209	123	59.0
Протромбиновый индекс	444	265	59.7
Бромсульфалеиновая проба	164	158	96.3
Индоциановая проба	92	86	93.5
Проконвертин	112	101	90.5

В последнее время резко возрос интерес к функциональным пробам печени, для чего имеется несколько причин: существенно возросло использование этих тестов при проведении диспансеризации, возросла их значимость в связи с необходимостью верной оценки результатов интерферонотерапии, а также при проведении учащающейся ортотопической трансплантации печени. При использовании различных функциональных проб печени мы должны исходить из основных положений клинической патофизиологии печени:

- до сих пор неизвестна гепатоцеллюлярная функция органа, выпадение которой может приводить к смерти:

- поэтому необходим многофакторный анализ деятельности печени с использованием не одного, а значительного числа функциональных тестов. Только такой подход дает возможность выявить степень повреждения печени. Сразу следует оговориться, что приносят пользу врачу только те анализы, где указаны нормативные показатели. Большинство проб выполняют по 3-8 методикам и угадывать их нормы - бесполезное занятие.

Активность патологического процесса в печени

1. Индикаторы цитолитического синдрома

Цитолитический синдром возникает при повреждении клеток печени, в первую очередь ее цитоплазмы, а также органоидов гепатоцита и протекает с выраженным нарушением проницаемости клеточных мембран. Подвергающаяся цитолизу клетка чаще сохраняет свою жизнеспособность. Если клетка погибает, то говорят о ее некрозе. Цитолитический синдром относится к основным показателям активности патологического процесса в печени. Обычно клинически выраженные острые повреждения печени, включая острый гепатит, а также активные фазы хронического воспалительного процесса печени протекают с цитолитическим синдромом. Это касается и ЦП за исключением малоактивных форм, когда индикаторы цитолиза могут оказаться в пределах нормы.

Аминотрансферазы (аланиновая и аспарагиновая) относятся к чувствительным индикаторам цитолиза (табл. 2), однако этими ферментами богата не только печень, но и мышцы (сердечная скелетные), отчасти почки и эритроциты. По этой причине чисто диагностическое значения аминотрансфераз относительно ограничено. Однако у больного с установленными органическими изменениями печени они хорошо регистрируют цитолиз. Повышение активности аминотрансфераз, превышающих верхнюю границу нормы в 1.2-3.0 раза, рассматривается как умеренная гиперферментемия, в 3.1-10 раз - как средней степени гиперферментемия, в 10.1 раза и более - как высокая гиперферментемия. Значительная гипертрансаминаземия указывает на высокую активность иммуновоспалительного процесса в печени и существенно ухудшает ближайший прогноз. Иногда отсутствие гипертрансаминаземии наблюдается в терминальных стадиях активных циррозов печени [6, 7], но также и при несравненно менее глубоких активных формах хронических поражений.

Гаммаглутамилтранспептидаза. Уступает аминотрансферазам в чувствительности как индикатор цитолиза (табл. 2), но все же имеет важное диагностическое значение, ибо кроме цитолиза реагирует на длительные холестазы, интоксикации алкоголем и рядом лекарств, а также в части случаев опухолевого роста.

2. Индикаторы повышенной активности мезенхимы или мезенхимально-воспалительного синдрома

Пробы этого класса достаточно неспецифичны и отражают повышенную активность неэпителиальных элементов и фиброгенез печени также "системные появления", связанные с нарушением гуморального иммунитета. Пока сохраняют свое значение *тимоловая* и *сулемовая* осадочные реакции - часто они отражают глубину и интенсивность цирротического процесса. В целом тимоловая проба диагностически более информативна при остром гепатите, а сулемовая - при ЦП. Эти же по сути характеристики приносит исследование гаммаглобулина (табл. 3). Существенное повышение гаммаглобулина у больного циррозом печени прогностически неблагоприятно, особенно, если оно сочетается с отчетливым снижением альбумина сыворотки крови.

В последние годы у больных циррозом печени считается необходимым исследование еще двух проб.

Проколлаген-III-пептид или проколлаген-III-аминопептид сыворотки крови в значительной степени отражает состояние экстрацеллюлярного коллагена в формирующихся фибриллах печеночной ткани, коррелируя с РНК проколлагена, т.е. при хронических заболеваниях печени как бы дает возможность регистрировать процессы фиброгенеза.

Второй тест этой группы — гиалуронат сыворотки крови. По своей функции близок к проколлаген-III-пептиду, возможно диагностически даже превосходит последний [17]. В развитых странах проколлаген-III-пептид и гиалуронат сыворотки крови в последние годы входят в программу обследования каждого больного циррозом печени, особенно перед курсом интенсивного консервативного, а тем более оперативного лечения. Они указывают на глубину цирротического процесса, а потому важны в оценке прогноза.

Гепатодепрессия

Индикаторы снижения метаболических функций печени

Индикаторы этой группы играют решающую роль в выявлении недостаточности печени. В последней выделяют малую печеночную недостаточность или гепатодепрессивный синдром, когда налицо лишь гепатогенный астенический симптомокомплекс и измененные индикаторы гепатодепрессивного синдрома.

В отличие от нее при большой печеночной недостаточности, как правило, наблюдается грубое нарушение индикаторов гепатодепрессии, но также энцефалопатия (нарушение сознания), геморрагический синдром, нередко - выраженные нарушения водно-солевого обмена (в частности отеки, асцит), реже - гипогликемия.

Переходим к отдельным пробам. **Протромбиновый индекс, холинэстераза, альбумин сыворотки крови** (табл. 2) относятся к пробам этого класса средней чувствительности. Период полу-

распада альбумина 14- 20 дней, холинэстеразы 8-10 суток, протромбинового индекса около 2.5 суток. По этой причине холинэстераза и альбумины пригодны в основном для оценки хронических заболеваний печени, к которым собственно и относится ЦП. Все три пробы связаны с разными метаболическими функциями органа, и при исследовании дают нередко несовпадающие результаты. Как указывалось выше, чувствительность их не так велика и поэтому желательно перед операцией определение всех трех проб. В случаях, КОГДА все три теста оказываются нормальными, можно предполагать, что функции печени сохранены это существенно улучшает прогноз.

Игнорировать снижение этих показателей перед операцией по меньшей мере опрометчиво. Приводим наблюдение. В мае 1995 г. в одну из больниц г. Москвы поступила больная в возрасте 37 лет по поводу калькулезного холецистита в стадии ремиссии. При обследовании в числе прочего зарегистрировано снижение протромбинового индекса до 60%. На этот сдвиг не было обращено внимания и выполнена лапароскопическая холецистэктомия. В связи с профузным кровотечением из ложа пузыря спустя несколько часов после операции произведены многократные переливания крови и далее лапаротомия. Кровотечение остановилось. В начале октября 1995 г. у больной развилась молниеносная форма острого вирусного гепатита В с летальным исходом.

В современной гепатологии в предоперационном периоде исследование только трех выше приведенных тестов считается недостаточным, а потому крайне желательно использовать современные нагрузочные тесты - либо *индоциановую пробу*, либо *внутривенную нагрузку галактозой*. Приведенные в таблице 2 данные позволяют присоединиться к высокой оценке индоциановой пробы. По данным литературы не менее эффективна диагностически внутривенная галактозная проба. Внутривенная галактозная проба находит широкое применение в оценке прогноза у больных циррозом печени. Так, С. Merkel et. al. (1995) [13] описывает прямую зависимость между продолжительностью жизни больных алкогольным циррозом печени и показателями этого теста. Предложены и другие нагрузочные пробы. В частности MEGX (*моноэтилглицилксилитид*) или *лидокаиновый тест* высоко оцениваются многими исследователями. Так, по данным R. Testa et al. (1995) [18], этот тест был диагностически эффективнее у больных хроническим активным гепатитом и циррозом печени по сравнению с результатами определения билирубина, альбумина, желчных кислот, а также протромбинового индекса. Однако ряд исследователей [12] сдержанно относятся к тесту из-за побочных явлений при его проведении (головкружение, шум в ушах). Предполагается также замена исследования альбумина более короткоживущий *преальбумин* [10].

Контролировать функции печени в послеоперационном периоде пользуясь только вышеуказанными пробами представляется делом затруднительным. Альбумин и холинэстераза для этих целей особенно малоподходящи вследствие своего длительного периода полураспада. Но даже протромбиновый индекс, у которого период полураспада существенно короче, чем у двух предыдущих тестов, часто "не успевает" за развитием событий. По нашим наблюдениям до 25% случаев смерти в крупных стационарах г. Москвы от печеночной недостаточности не находило лабораторного и морфологического (отсутствие массивных некрозов) подтверждения. Следовало заключение: "печеночная недостаточность по клиническим данным". Основная причина этих существенных неточностей заключена в том, что в огромном большинстве отделений послеоперационного ведения больных отсутствуют короткоживущие индикаторы гепатодепрессии. Для этой цели необходимы и широко используются в развитых странах два индикатора - *проакцелерин* и *проконвертин* (см. табл. 2). У обоих тестов период полураспада 6-8 часов, то есть в 6-8 раз короче, чем у протромбинового индекса и потому они примерно на 24-48 часов ранее регистрируют падение функции органа у большинства больных с острой печеночной недостаточностью. Ряд лет мы использовали в своей работе проконвертин. Можем подтвердить - отличная проба, в том числе и в острых ситуациях. По данным литературы проакцелерин даже несколько превосходит проконвертин, ибо он не связан с витамином К и искажения результатов у больных обтурационными желтухами, как это бывает иногда при работе с проконвертином, не наблюдается.

Можно добавить, что лабораторное определение проконвертина и проакцелерина по сложности близко к определению протромбинового индекса. Касаясь проб, оценивающих степень гепа-

тодепрессии, приходится признать, что для большинства центров хирургической гепатологии предоперационная работа существенно осложняется из-за отсутствия индоциановой и (или внутривенной галактозной проб, а ведение послеоперационного периода из-за отсутствия короткоживущих тестов - определения проконвертина и (или) проакцелерина.

Холестатический синдром

Холестатический синдром включает в себя нарушение секреции и циркуляции желчи. Наиболее распространенные индикаторы этих нарушений *щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтрансфераза, конъюгированный билирубин* (табл. 3). Перечисленные индикаторы довольно чувствительно реагируют на холестаза, но они не дают возможность разделить внутрипеченочную и подпеченочную форму холестаза. Это разделение осуществляется методами инструментальных исследований, в первую очередь с помощью УЗЕ и ЭРПХГ.

Отдельного упоминания заслуживает конъюгированный билирубин. Он относится к сравнительно малочувствительным тестам. Тем значительнее следует оценивать регистрируемую гипербилирубинемия. Это положение особенно заметно по месту, отведенному билирубину в классификации Чайльд-Турко и Чайльд-Пью, о чем будет сказано ниже. Гипербилирубинемия при отсутствии явного холестаза чаще всего говорит в пользу алкогольной или лекарственной интоксикации. Кроме перечисленных тестов в качестве индикаторов холестаза находят применение также липопротеин X (LP-X) и, особенно, желчные кислоты сыворотки (холеглицин) и др.

В настоящем сообщении мы не касаемся ряда классов функциональных проб, таких как индикаторы шунтирования печени (аммиак и др.), опухолевого роста и регенерации (альфафетопротеин).

Системы тестов

Функциональная проба печени "в одиночку" обычно не дает возможность установить прогноз больного ЦП. Поэтому для этой цели предложены различные системы тестов. Кстати одно из первых предложений подобного рода (система оценок Чайльд-Турко) была сделана специалистами в области хирургической гепатологии для больных, подвергавшихся операциям по разгрузке портального кровообращения.

В повседневной работе значительное распространение получили критерии Чайльд-Пью и в несколько меньшей степени - критерии степени повреждения (LDS) Ц. Крастева (табл. 4, 5).

Система оценки близка к таковой по критериям Чайльд-Пью (см. ниже). Результаты исследования LDS довольно хорошо коррелируют с показателями Чайльд-Пью и с внутривенной нагрузкой галактозой [11]. Техника использования критериев Чайльд-Пью: один показатель группы Д оценивается в 1 очко, тот же показатель в группе В оценивается в 2 очка, а в группе С - в 3 очка. На основании таких подходов по суммарным критериям выделяются три группы: первая группа - 5-7 очков, вторая группа - 8-10 очков и третья группа - 11 очков и более. Предложенная система довольно надежна в определении тяжести заболевания, его прогноза и особенно ценна при выполнении ее вне периода резкого обострения цирротического процесса. В период развития осложнения цирроза (желудочно-кишечное кровотечение, кома, сепсис и др.) используется система критериев SAPS (Simplified Acute Physiology Score), куда входят важные клинические и физиологические показатели: возраст, частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, температура тела, гематокрит, число лейкоцитов, лейкограмма, концентрация в сыворотке крови мочевины, калия, натрия, бикарбонатов, стадия печеночной комы. Система критериев SAPS полезна для оценки прогнозов у больных циррозом печени, находящихся в реанимационном отделении.

Таблица 3. Результаты исследования у больных циррозом печени индикаторов холестатического и мезэнхимально-воспалительного синдромов

Тест	Число обследованных	Из них с измененным результатом	
		n	%
Билирубин	535	335	62.6
Щелочная фосфатаза	149	89	60.0
Тимоловая проба	483	298	61.7
Сулемовая проба	198	141	71.2
Гаммаглобулин	440	286	65.0

Таблица 4. Степень повреждения печени (Liver damage score – LDS, по Z. Krastev, 1990)

Степень	Альбумин, г/л	Гаммаглобулин, г/л	АСТ, Е/л	Билирубин конъюгированный, мкмоль/л	Креатин, мкмоль/л
0	>36.5	<19.9	<50	<6	<119
1	32.9–36.4	20–26	51–180	7–32	120–150
2	28.5–32.8	26.1–34.9	181–384	33–75	151–230
3	24.5–28.4	>35	>385	>76	>231
4	21.8–24.4				
5	<21.7				

Таблица 5. Схема критериев Чайльд-Пью

Клинический признак	Различные прогностические группы		
	A	B	C
Гипербилирубинемия, мг/100 мл	Менее 2.0	2.0–3.0	Более 3.0
Гипоальбуминемия, г/100 мл	Более 3.5	3.0–3.5	Менее 3.0
Асцит	Отсутствует	Легко контролируемый	Трудно контролируемый
Протромбиновый индекс	80–100%	79–60%	Менее 60%
Энцефалопатия	Отсутствует	Минимальная	Выраженная (кома)

Таблица 6. Ближайшие и отдаленные исходы оперативных вмешательств у больных циррозом печени

Вид оперативного вмешательства	Число больных	Частота непосредственных исходов		Активность патологического процесса у лиц с благоприятными исходами		
		летальные	благоприятные	снизилась, %	повысилась, %	не изменилась, %
Резекция желудка:	42	28.6	71.4	60.0	–	40.0
по поводу рака;	15	46.7	53.3	62.5	–	37.5
в связи с др. заболеваниями	27	18.5	81.5	59.1	–	40.9
Пробная лапаротомия:	48	27.0	73.0	42.9	5.7	51.4
при неоперабельном раке;	8	12.5	87.5	–	–	100.0
при других заболеваниях	40	30.0	70.0	53.6	7.1	39.3
Холецистэктомия	27	44.4	55.6	20.0	26.7	53.3
Всего	117	31.6	68.4	45.0	7.5	47.5

Предельно кратко касаемся непосредственных исходов оперативных вмешательств у больных, находившихся под нашим наблюдением, и их влияния на последующую активность патологического процесса в печени. Сюда не включаются больные, подвергнутые различным операциям (59) по разгрузке портального кровообращения (табл. 6).

Из 37 умерших в послеоперационном периоде больных у 18 причиной смерти были гнойно-воспалительные заболевания брюшной полости, в первую очередь, перитонит, у 9 - печеночная недостаточность, у 5 - тромбоэмболические осложнения, у 3 - кровотечения из эрозий желудочно-кишечного тракта, у 2 - другие причины. Из 9 умерших от печеночной недостаточности 6 были явно недостаточно обследованы в предоперационном периоде. Достаточно благоприятные отдаленные последствия операции, по-видимому, связаны с ликвидацией патологического очага в брюшной полости. В первую очередь это относится к резекции желудка по поводу язв. Можно предположить, что существенно снижается эндотоксемия. Но это только предположение - у нас не было возможности исследовать уровень эндотоксемии.

Представленные материалы подчеркивают значение полноценного обследования, указывая на необходимый объем исследования. Вне обострения цирротического процесса при сохраненной функции печени больные переносили большинство видов оперативного вмешательства удовлетворительно.

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Фесенко О.В.* Прогресс в гепатологии // Рос. журн. гастроэнтер., гепатол., колопроктол. 1994. № 2. С. 91-102.
2. *Готье В.Н.* Обширные резекции печени по поводу опухолей // Рос. журн. гастроэнтер., гепатол., колопроктол. 1995. № 3. С. 43-48.
3. *Ерамишанцев А.К., Лебезов В.М., Шерцингер А.Г. и др.* Портокавальное шунтирование у больных с внепеченочной портальной гипертензией // Рос. журн. гастроэнтер. гепатол., колопроктол. 1995. № 2. С. 60-64.
4. *Ерамишанцев А.К., Цирульникова ОМ., Готье С.В., Филин А.В.* Формирование контингента больных для ортотопической трансплантации печени // Рос. журн. гастроэнтер., гепатол., колопроктол. 1996. № 4. Прилож. С. П2-173.
5. *Мовчун А. А., Яшков Ю. И., Шереметьева Г.Ф. и др.* Резекция левой доли печени по поводу очаговой узловой гиперплазии // Рос. журн. гастроэнтер., гепатол., колопроктол. 1996. № 2. С. 81-83.
6. *Хазанов А.И.* Функциональная диагностика печ; ни. М. Медицина. 1988. 302 с.
7. *Хазанов АМ.* Циррозы печени. В кн.: Руководств. по гастроэнтерологии. Т. 2. Ред. Комаров Ф.И. Гребенев Д.Л., Хазанов А.И. М. Медицина. 1995 С. 242-263.
8. *Шерцингер А.Г., Ерамишанцев А.К., Лебедев В.М.* К вопросу о диагностике и консервативном леч: нии кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка // Рос. журн. гастроэнтер., гепатол., колопроктол. 1995. № 2. С. 65-68.
9. *Benjoseph D., Mateva L., Galactose elimination test versus liver sures* // In: Surrogate Markers to Asses Efficacy of Treatment in chronic Liver Diease. Basel; 1995. P. 7.
10. *Lepczinski Birke.J., Koch St., Schauder P. et al.* A Controlled Study // In Surrogate Markers to Asses Efficacy off Treatment in Chronic Liver Diseases. 1995. Basel. P. 18.
11. *Krastev E.* Quantitative assesment of nonspecidisease // Jn: Surrogate Markers to asses Efficiacy 1995. P. 10.
12. *Lotter E., Behrens R., Kleher G., Fleig W.E.* Monoetiofglycmxylidid (MEGX-) test: comparison to other quantitative liver function tests. J. Hepatology. 1995. V. 21 № 1. P. 123.
13. *Merkel C., Marchsmi G., Farbi A. et. al.* Decrease in galactose elimination capacity as a surrogate marker for death in cirrhotics with alcohol abuse: effect of abstinence from alcohol. In: Surrogate Markers to Asses Efficacy of Treatment in Chronic Liver Disease. Basel. 1995. P. 14.
14. *Oellerich M., Burdelski M., Lautz H.U., et. al.* Assesment of pretransplant prognosis in patients with cirrhosis // Transplantation. 1991. V. 51. P. 801-806.
15. *Petrelis E., Manzin A., Clement M., et. al.* Relationship between HCV-RNA leveres in plasma and liver damage in patients with chronic HCV infection // J. Hepatology. 1995. V. 23. № 1. Suppi. P. 191.
16. *Rommel T., Rommel U.* Salupere Clinical significance of aminotemimal propentide of type III procollagen (PI-IIN₂P) and Hyaluronan (HY) in follow-up of primary biliary cirrhosis (PBC) patients. In: Surrogate Markers to Asses Efficacy of Treatment in Chronic Liver Disease. Basel. 1995. P. 29.
17. *Schruppan D.* Serum markers of liver fibrosis. In Surrogate Markers to Asses Efficacy of Treatment in Chronic Liver Disease. Basel. 1995. P. 25.

