

Диагностические возможности методов оценки фиброза печени при хронических вирусных гепатитах

А.Н. НАВРОЦКИЙ

ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Аннотация

Проведен обзор диагностических возможностей различных методов оценки фиброза при хронических вирусных гепатитах с точки зрения применения их в клинической практике. Гистологическое исследование сохраняет свое значение в качестве «золотого стандарта» оценки состояния печени. Транзиентная эластометрия является достаточно эффективным средством выявления тяжелого фиброза печени.

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты, фиброз, биопсия, неинвазивные методы.

Diagnostic possibilities of methods for the evaluation of liver fibrosis in chronic viral hepatitis

A.N. NAVROTSKY

Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia

The paper reviews the diagnostic possibilities of different methods for the evaluation of liver fibrosis in chronic viral hepatitis from the point of view of their clinical application. Histological examination retains its value as the gold standard method in evaluating the liver. Transient elastography is a rather effective tool for identifying severe liver fibrosis.

Keywords: chronic viral hepatitis, fibrosis, biopsy, noninvasive methods.

АлАТ — аланинаминотрансфераза
АсАТ — аспаргатаминотрансфераза
ГГТ — γ -глутамилтрансфераза
ГК — гиалуроновая кислота
ММП-1 — матриксная металлопротеиназа-1
ПВТ — противовирусная терапия
ППВД — прямое противовирусное действие
УЗТЭ — ультразвуковая транзиентная эластометрия
ФП — фиброз печени

ХВГ — хронический вирусный гепатит
ХВГВ — хронический вирусный гепатит В
ХВГС — хронический вирусный гепатит С
ЦП — цирроз печени
FGF-2 — основной фибробластный фактор
HGF — фактор роста гепатоцитов
IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста
 α_2 -МГ — α_2 -макроглобулин

Основной путь прогрессирования хронического гепатита — развитие последовательных стадий фиброза печени (ФП) с формированием у отдельных больных цирроза печени (ЦП) и рака печени [1–3]. Оценка стадии хронического вирусного гепатита (ХВГ) является неотъемлемой частью работы клинициста, в арсенале которого значительное количество разнообразных диагностических подходов. Одни базируются на непосредственном исследовании ткани печени, полученной при пункционной биопсии. Другие представляют собой большую группу неинвазивных методов. Выбор того или иного способа возлагает на врача ответственность за результат, от достоверности которого могут зависеть как решение о необходимости назначения противовирусной терапии (ПВТ) в данный конкретный момент, так и прогноз заболевания в целом.

Целью обзора стал сравнительный анализ диагностических возможностей различных методов оценки ФП при ХВГ с позиции применения их в клинической практике.

Современные возможности терапии ХВГ, прежде всего гепатита С (ХВГС), несколько снизили актуальность мониторинга стадии ФП, так как в настоящее время лечение препаратами прямого противовирусного действия (ППВД) хорошо переносится пациентами и практически отсутствуют противопоказания к его проведению. К сожалению, мы пока далеки от подобных успехов при на-

блюдении больных с другими этиологическими вариантами ХВГ. Кроме того, экономическая составляющая лечения зарегистрированными на территории Российской Федерации препаратами ППВД не позволяет отнести их в разряд доступных для большинства пациентов. Поэтому значительное число лиц с ХВГС получает и в обозримом будущем будут получать комбинированную терапию с включением интерферонов как короткого, так и пролонгированного действия. В связи с этим необходимость тщательного выявления при первичном обследовании и контроля стадии ФП, особенно у больных, не получающих ПВТ, остается важной составляющей работы ответственных врачей.

В историческом аспекте интерес представляют различные полуколичественные системы ранговой оценки выраженности гистологических изменений в печени — по R. Knodell и соавт. [4], К. Ishak [5], V. Desmet [6], P. Scheuer [7], METAVIR [8] и др. В одних больше внимания уделено оценке некровоспалительных процессов, другие существенно дополнены рубриками по ранжированию стадии ФП.

Контактная информация:

Навроцкий Андрей Николаевич — доцент каф. инфекционных болезней; тел.: +7(381)253-2666; e-mail: annavrotskiy@yandex.ru

Каждая из систем имеет достоинства и недостатки, как общие для всех инвазивных методов, так и индивидуальные, связанные с интерпретацией ее отдельных компонентов. Однако при высоких квалификациях клиницистов и патологов, тщательном учете всех клинико-лабораторных показателей, адекватном объеме исследуемого гистологического материала и корректном выборе способа оценки гепатобиоптатов возможно получение достоверного результата.

Установлено, что отдельные схемы более применимы в научно-исследовательских целях — по R. Knodell и K. Ishak; некоторые более удобны в клинической практике, особенно в отсутствие большого опыта у патолога — по P.J. Scheuer и METAVIR [9]. В России широко используется схема, разработанная В.В. Серовым и соавт. [10], которая в итоге предусматривает выделение слабого, умеренного, тяжелого ФП и ЦП, установленных в зависимости от количества набранных баллов с учетом этиологии заболевания (HBV или HCV). Чаще других используются системы оценки по R. Knodell и METAVIR. Для сопоставления индекса ФП по системе R. Knodell и METAVIR предложен коэффициент пересчета — индекс фиброза по системе R. Knodell $0,8780+0,2775$ [11].

Более точно анализировать выраженность ФП, по мнению авторов, возможно при использовании морфометрических методов, в основе которых положен учет площади фиброза по отношению к объему объекта гистологического исследования [12—14].

Среди основных недостатков гистологических, в том числе морфометрических методов, как правило, указываются возможность погрешности исследования как при взятии образца (неоднородность биоптатов), так и вследствие субъективной оценки его морфологом, что преодолевается участием в описании результатов эксперта высокого класса, желательны двух экспертов. Однако это едва ли осуществимо в клинической практике. Помимо всего имеется определенный риск развития осложнений процедуры при заборе ткани печени [1, 11, 15]. Вследствие этого информированные пациенты, зная о наличии неинвазивных методов оценки фиброза, по вполне понятным причинам отказываются от проведения биопсии. Кроме того, неинвазивные методы оценки фиброза по сравнению с биопсией печени более удобны для динамического наблюдения за пациентами [16, 17].

В то же время результаты повторных (чаще с интервалом в несколько лет) гистологических исследований у пациентов с ХВГ также позволяют выявить динамические изменения в развитии ФП как в сторону прогрессирования, так и регрессирования стадии заболевания. Так, при естественном течении ХВГС у женщин почти в $1/4$ случаев фиксировали регресс фиброза [18]. Вероятным объяснением обратного развития ФП большинство авторов считают неоднородность биоптатов, что, однако, по мнению авторов статьи, не принимается во внимание при объяснении прогрессирования стадии ФП. Установлено, что регресс перигепатоцеллюлярного фиброза возможен за счет выраженных макрофагальных свойств гепатоцитов, их способности участвовать в эндцитозе внеклеточного матрикса [19].

Результаты повторных гистологических исследований ткани печени позволили выделить прогностические факторы прогрессирования фиброза, к которым относят

стадию фиброза в момент первичного обследования, исходный индекс гистологической активности, наличие стеатоза печени, ультраструктурные нарушения эндотелия синусоидов с формированием пресинусоидального блока [12, 11]. Кроме того, фактором, способствующим прогрессированию фиброза, может выступать длительное лечение ВИЧ-инфекции с применением антиретровирусных препаратов, обладающих митохондриальной токсичностью [20].

Сравнительный анализ гепатобиоптатов помогает в ряде случаев сделать вывод об эффективности и необходимости продолжения ПВТ. При использовании иммуногистохимических методов установлено, что лечение ламивудином при хроническом вирусном гепатите В (ХВГВ) приводит к снижению презентации в печени маркера активации синтеза коллагена [14]. При этом результаты исследований HALT-C и SLAM-C свидетельствуют об отсутствии необходимости проведения терапии пегилированными интерферонами с целью снижения темпов прогрессирования фиброза у не отвечающих на лечение пациентов, так как демонстрируют, что продолжительная терапия не предотвращает развитие у них ЦП [21, 22].

В последние годы все большее распространение приобретают неинвазивные способы оценки стадии ФП. В основу последних положен анализ изменений клеточного состава крови и ряда биохимических показателей сыворотки, компонентов внеклеточного матрикса и медиаторов фиброгенеза, острофазовых белков, выведенный с их использованием целый ряд интегративных индексов, а также данные, полученные при помощи инструментальных методов исследования.

Показано, что изменение количества тромбоцитов в крови больных с ХВГ может отражать стадию фиброза. Установлено, что снижение количества тромбоцитов менее $150 \cdot 10^9/\text{л}$ позволяет предположить у пациентов ЦП [23, 24].

Измерение абсолютного числа тромбоцитов в крови является составной частью многих интегративных тестов для неинвазивной оценки ФП — тест APRI (индекс отношения аспаратаминотрансфераза — АсАТ/количество тромбоцитов), индекс Forns (γ -глутамилтрансфераза — ГГТ, холестерин, количество тромбоцитов, возраст), Fibroindex (АсАТ, γ -глобулин, количество тромбоцитов), Fibrometer (возраст, пол, α_2 -макроглобулин — α_2 -МГ, гиалуроновая кислота — ГК, тромбоциты, протромбиновый индекс, АсАТ, мочевины), Model 3 (АсАТ/аланинаминотрансфераза — АлАТ, количество тромбоцитов, протромбиновое время), FIB-4 (АлАТ/АсАТ, количество тромбоцитов, возраст), Wai (АсАТ, щелочная фосфатаза, количество тромбоцитов). Выявление пограничных значений индексов, по мнению разработчиков, позволяет выявить или исключить наличие ФП/ЦП более чем у 70% пациентов с ХВГС [25—29].

Сравнение диагностической значимости различных тестов отдельными авторами показало, что система Fibroindex позволяла выявлять фиброз, связанный с ХВГС, более эффективно, чем индексы Forns и APRI, и это позволило избежать биопсии у 35% пациентов [30]. По мнению других авторов, результаты исследований у пациентов с ХВГС с постоянно нормальной активностью аминотрансфераз показывают, что тесты APRI, коэффициент де Ритиса, Fibroindex, Fibrotest (α_2 -МГ, гаптогло-

бин, аполипопротеин А1, АлАТ, ГГТ, общий билирубин) и индекс Forns имеют низкую эффективность и обуславливают необходимость проведения биопсии для диагностики ФП [31].

При сравнительном проспективном исследовании по оценке эффективности тестов APRI, Fibrometer, Fibrotest, Forns, Hepascore (α_2 -МГ, ГК, ГГТ, билирубин, возраст, пол) и MP3 (соотношение уровней N-концевого пептида проколлагена и матричной металлопротеиназы-1 — ММП-1) у 180 пациентов с ХВГС наиболее точные результаты получены у 1/3 пациентов только при сочетанном применении нескольких тестов и лишь для диагностики отсутствия фиброза или наличия его тяжелой стадии. Промежуточные стадии ФП диагностировались с низкой надежностью [32].

Анализ диагностической значимости панели Fibrotest при основных хронических заболеваниях печени (вирусные гепатиты В и С, алкогольная болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит) не выявил отличий при всех перечисленных заболеваниях, особенно при выявлении критических значений ФП (F3, F4). Авторами установлено преимущество его использования перед применением оценки уровня ГК, индексов Forns [33] и Wai [34]. В то же время в клинической практике могут возникнуть трудности дифференцировки смежных значений ФП (F1—F2, F2—F3), как между собой, так и с крайними показателями (F0, F4). Полученные данные позволяют использовать систему Fibrotest в качестве метода первого ряда, особенно для выявления пациентов с тяжелым ФП, а биопсию печени — только для уточнения характера ее поражения при неинтерпретируемых результатах [35]. В связи с этим, как подчеркивают авторы публикации, ни биомаркеров, ни биопсии не достаточно, чтобы в одиночку принять окончательное решение у конкретного пациента, и все клинические и биологические данные должны быть приняты во внимание.

При обследовании пациентов с ХВГС с помощью индексов Fibrometer, Fibrotest, APRI, Hepascore и FIB-4 показано, что эффективность тестов в диагностике ФП неоднозначная, а преимущество каждой из панелей зависит от организации исследования [36—39].

Панели Fibrotest, Hepascore, Fibrometer достоверно диагностировали F2 (по шкале METAVIR) у 62, 68 и 71% пациентов, инфицированных вирусами иммунодефицита человека и гепатита С соответственно, а FIB-4, APRI и Forns — только у 37—61% пациентов, причем сочетание нескольких тестов не повысило точности диагностики [40, 41].

Результаты исследования с помощью индексов Fibrotest, Fibrometer, Hepascore и Zeng's score (α_2 -МГ, ГГТ, ГК и возраст) соответствовали данным биопсии печени только у 50% пациентов. Сочетанное применение двух показателей не повышало диагностической значимости методов [42].

Оценка точности набора серологических маркеров FIBROSpect II (ГК, тканевый ингибитор ММП-1 и α_2 -МГ) показала неэффективность применения данного метода для достоверного разграничения стадий фиброза [43, 44]. Для отличия стадий F0—F1 по шкале METAVIR от стадий F2—F4 у пациентов с ХВГС точность метода составила 75%. При сравнении панелей Fibrotest и FIBROSpect II для диагностики стадий ФП F2—F4 у пациентов с ХВГС

тесты имели высокую чувствительность (100 и 95%), но низкую специфичность (61 и 66%) [45].

У пациентов с ХВГВ и ХВГС выявлена корреляция стадии ФП с содержанием коллагена IV типа [46], N-концевого пептида III проколлагена, ГК и тканевого ингибитора ММП-1 [11, 47, 48]. Однако не установлено статистически значимых различий по уровням ГК между пациентами со слабовыраженными изменениями в печени и здоровыми добровольцами. Это может свидетельствовать о возможности использования определения уровня ГК лишь для выявления пациентов с тяжелым ФП и ЦП.

В качестве потенциальных серологических критериев ФП рассматриваются также различные белки сыворотки — гаптоглобин, макроглобулин, аполипопротеин-А1, аполипопротеин-А4, α_2 -МГ, ретинолсвязывающий белок, компонент С4-комплемента, альбумин. Так, у пациентов со стадиями ФП F3, F4 показано увеличение содержания макроглобулина, гаптоглобина и альбумина при снижении уровня прочих белков [49].

Во всех работах, анализирующих возможность использования серологических и инструментальных неинвазивных методик оценки ФП, отмечается необходимость сопоставления полученных результатов с полноценным физическим и обычным клинико-лабораторным обследованием пациентов. Исследование J. Romagnuolo и соавт. [50] выявило, что наличие «сосудистых звездочек», гепато- и/или спленомегалии, числа лейкоцитов менее $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$, активности АлАТ >120 ед/л, уровня билирубина >20 мкмоль/л, содержания альбумина <35 г/л, тромбоцитов $<150 \cdot 10^9/\text{л}$ и ферритина >200 мкг/л свидетельствовали о 2-й и выше стадии ФП (3-я стадия в исследовании соответствовала ЦП). Независимыми факторами, прогнозирующими наличие фиброза печени, являлись «сосудистые звездочки» и тромбоцитопения в сочетании со спленомегалией или гипоальбуминемией. По убеждению авторов, физические методы обследования могут дать достаточно точную оценку наличия тяжелого ФП и ЦП при ХВГС, что позволит сократить применение дорогостоящих методов.

Полученные результаты свидетельствуют лишь о скрининговой роли серологических маркеров для выявления больных на стадиях выраженного (тяжелого) ФП и ЦП. В качестве одиночных тестов применение серологических маркеров ограничено, поскольку, отражая метаболизм экстрацеллюлярного матрикса, они могут давать ложноположительный результат в диагностике ФП при наличии активного воспаления в ее ткани. Помимо всего прочего они неспецифичны для печеночной ткани и могут отражать процессы, происходящие в других органах и системах [1].

Обзор исследований эффективности ультразвуковой транзитной эластометрии (УЗТЭ) в оценке ФП показал высокую чувствительность и специфичность методики для выявления поздних стадий (выраженного ФП и ЦП) и ограниченную возможность при определении промежуточных и ранних стадий ФП [51, 52]. Низкая чувствительность метода на ранних стадиях ФП диктует необходимость проведения биопсии печени или использования других тестов с целью уточнения стадии заболевания.

Диагностическую ценность метода снижают асцит, избыток массы тела (индекс массы тела более $28 \text{ кг}/\text{м}^2$),

возраст старше 50 лет, наличие узких межреберных промежутков у пациентов [2, 53].

Обследование пациентов с ХВГВ показало, что как при пункционной биопсии печени, так и при УЗТЭ чаще регистрировались стадии ФП F0—F1. Однако во многом результаты исследований не совпадали: в 52,4% случаев имелась недооценка и в 19% — переоценка на 1—2 стадии ФП по данным неинвазивной диагностики при сравнении с результатами морфологического исследования [54]. Следует отметить также, что сопоставление результатов оценки стадии ФП проводилось с применением шкалы METAVIR.

Многих недостатков УЗТЭ, индексов Fibrotest, Forns, APRI и определения уровня ГК, по мнению ряда авторов, лишена магнитно-резонансная эластометрия. Позволяет оценить всю печень, а не маленький ее участок, метод дает достоверные результаты при необходимости отличить нормальную ткань (F0) от умеренного ФП (F2), а также умеренный фиброз от выраженного (F3—F4) [55—57].

Дополнительные сведения о состоянии печени клиницисты могут получить также при использовании таких визуализационных методов, как ультразвуковое исследование с доплерографией [58]. Установлено, что расширение воротной и/или селезеночной вен в сочетании с отклонением максимальной скорости кровотока в них у пациентов с ХВГВ и ХВГС свидетельствует о наличии стадий ФП F1—F3 с прогностической ценностью положительного результата 72% и отрицательного результата 68%. Использование метода ограничено при наличии микст-гепатита, стеатоза печени, умеренной и высокой активности гепатита.

Интерес представляют исследования, в которых оценивалась возможность использования экспираторных проб с ¹³C-галактозой и ¹³C-аминопирином для неинвазивной диагностики ЦП. Прогностическая точность обеих методик составляла 80%, а чувствительность и специфичность — 92,5 и 100% соответственно. По сравнению с панелью Fibrotest данная методика отражает не только наличие ФП, но и функцию органа. Одновременно авторы рекомендуют соотносить результаты исследования с клинической картиной заболевания [59].

Обратная корреляция установлена между уровнем инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) в крови и выраженностью ФП при ХВГС [12], что стало поводом для рекомендаций по использованию уровня IGF-1 в качестве

неинвазивного маркера, особенно для выявления ЦП. Индивидуальные значения концентрации IGF-1 были ниже 150 нг/мл у 78,9% больных ЦП и лишь у 11,5% пациентов без ЦП.

Похожие результаты получены А.Н. Ивковой и соавт. [60] при исследовании фактора роста гепатоцитов (HGF), основного фибробластного фактора (FGF-2) и IGF-1 в сыворотке крови пациентов с ХВГС. Установлены повышение уровней HGF и FGF-2 по мере возрастания степени ФП и снижение показателей IGF-1 при ЦП, сильная корреляция концентрации FGF-2 с индексом ФП по шкале METAVIR.

Таким образом, к настоящему времени предложено достаточное количество разнообразных методов оценки выраженности ФП, в основном при ХВГС и реже при ХВГВ.

С практических позиций, несмотря на указываемые недостатки, гистологическое исследование сохраняет свою актуальность при обследовании пациентов, у которых получены трудно интерпретируемые результаты с использованием неинвазивных методов оценки стадии ФП. Клиницистам необходимо более тесное сотрудничество с морфологами для получения более достоверных результатов, основанных на адекватном выборе схемы оценки данных гистологического исследования в зависимости от поставленной цели. Вызывает вопрос использование системы METAVIR, разработанной для случаев ХВГС, при оценке стадии у больных с ХВГВ в целом ряде работ, в том числе при интерпретации результатов УЗТЭ.

Результаты отдельных неинвазивных исследований носят неоднозначный и порой противоречивый характер в отношении как установления конкретной стадии, так и значимости тех или иных маркеров для подтверждения наличия ФП. Это, несомненно, ограничивает их широкое использование в повседневной клинической практике. Таким образом, только комплексный подход с одновременным применением наиболее адекватных методов позволит с высокой степенью достоверности определить стадию ФП у конкретного пациента.

Автор считает необходимым выразить благодарность за ценные замечания и рекомендации всем лицам, участвовавшим при написании и редактировании статьи.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Исаков В.А. Как определять выраженность фиброза печени и зачем? *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание*. 2008;1(2):72-75.
- Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008;XVIII(4):43-52.
- Pinzani M, Rombouts K, Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. *J Hepatol*. 2005;42(1):S22-S36. doi:10.1016/j.jhep.2004.12.008
- Knodel RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*; 1981;1:431-435. doi:10.1002/hep.1840010511
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween RN, Phillips M, Portmann BG, Poulsen H, Scheuer PJ, Schmid M, Thaler H. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22(6):696-699. doi:10.1016/0168-8278(95)80226-6
- Desmet V. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology*. 1994;19(6):1513-1520. doi:10.1016/0270-9139(94)90250-x

7. Scheuer P. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol.* 1991;13(3):372-374.
doi:10.1016/0168-8278(91)90084-o
8. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1996;24(2):289-293.
doi:10.1002/hep.510240201
9. Mannan R, Misra V, Misra SP, Singh PA, Dwivedi M. A Comparative Evaluation of Scoring Systems in Liver Biopsies of Patients with Chronic Viral Hepatitis. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(8):FC08-FC12.
doi:10.7860/JCDR/2014/8704.4718
10. Серов В.В., Севергина Л.О. Морфологические критерии оценки этиологии, степени активности и стадии заболевания при хронических вирусных гепатитах В и С. *Архив патологии.* 1996;58(4):61-64.
11. Пинцани М. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2002;XII(5):4-9.
12. Романова Е.Б. Клинико-иммунологические и иммуногенетические аспекты фиброгенеза в печени при хроническом гепатите С: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2008. Ссылка активна на 14.10.2015. Доступно по <http://www.crie.ru/pdf/avtorefl%28romanova%29.pdf>
13. Goodman Z, Becker R, Pockros P, Afdhal N. Progression of fibrosis in advanced chronic hepatitis C: Evaluation by morphometric image analysis. *Hepatology.* 2007;45(4):886-894.
doi:10.1002/hep.21595
14. Kweon Y, Goodman Z, Dienstag J et al. Decreasing fibrogenesis: an immunohistochemical study of paired liver biopsies following lamivudine therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2001;35(6):749-755.
doi:10.1016/s0168-8278(01)00218-5
15. Afdhal N, Nunes D. Evaluation of Liver Fibrosis: A Concise Review. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(6):1160-1174.
doi:10.1111/j.1572-0241.2004.30110.x
16. Cross T, Antoniadis C, Harrison P. Non-invasive markers for the prediction of fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Hepatol Res.* 2008;38(8):762-769.
doi:10.1111/j.1872-034x.2008.00364.x
17. Christiansen K, Mössner B, Hansen J, Jarnbjer E, Pedersen C, Christensen P. Liver Stiffness Measurement among Patients with Chronic Hepatitis B and C: Results from a 5-Year Prospective Study. *PLoS ONE.* 2014;9(11):e111912.
doi:10.1371/journal.pone.0111912
18. Levine R, Sanderson S, Ploutz-Snyder R et al. Assessment of Fibrosis Progression in Untreated Irish Women With Chronic Hepatitis C Contracted From Immunoglobulin Anti-D. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(10):1271-1277.
doi:10.1016/j.cgh.2006.05.028
19. Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В., Непомнящих Д.Л., Нохрина Ж.В., Виноградова Е.В., Караваева Ю.Ю. Морфогенез хронического гепатита С и цирроза печени инфекционно-вирусного генеза. *Бюллетень СО РАМН.* 2008;28(6):66-77.
20. Bani-Sadr F, Lapidus N, Bedossa P et al. Progression of Fibrosis in HIV and Hepatitis C Virus-Coinfected Patients Treated with Interferon plus Ribavirin-Based Therapy: Analysis of Risk Factors. *Clin Infect Dis.* 2008;46(5):768-774.
doi:10.1086/527565
21. Sherman KE, Andersen JW, Butt AA, Umbleja T, Alston B, Koziel MJ, Peters MG, Sulkowski M, Goodman ZD, Chung R.T. Sustained Long-Term Antiviral Maintenance Therapy in HCV/HIV-Coinfected Patients (SLAM-C). *JAIDS.* 2010;55(5):597-605.
doi:10.1097/qai.0b013e3181f6d916
22. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, Lee WM, Lok AS, Bonkovsky HL, Morgan TR, Ghany MG, Morishima C, Snow KK, Dienstag JL. Prolonged Therapy of Advanced Chronic Hepatitis C with Low-Dose Peginterferon. *New Engl J Med.* 2008;359(23):2429-2441.
doi:10.1056/nejmoa0707615
23. Ono E. Platelet count reflects stage of chronic hepatitis C. *Hepatol Res.* 1999;15(3):192-200.
doi:10.1016/s1386-6346(98)00075-8
24. Lackner C, Struber G, Liegl B, Leibl S, Ofner P, Bankuti C, Bauer B, Stauber RE. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41(6):1376-1382.
doi:10.1002/hep.20717
25. Carvalho-Filho RJ, Schiavon LL, Narciso-Schiavon JL, Sampaio JP, Lanzoni VP, Ferraz MLG, Silva AEB. Optimized cutoffs improve performance of the aspartate aminotransferase to platelet ratio index for predicting significant liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus co-infection. *Liver Int.* 2008;28(4):486-493.
doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01675.x
26. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, Fontaine H, Pol S. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology.* 2007;46(1):32-36.
doi:10.1002/hep.21669
27. Macías J, Girón-González JA, González-Serrano M, Merino D, Cano P, Mira JA, Arizcorreta-Yarza A, Ruiz-Morales J, Lomas-Cabeza JM, García-García JA, Corzo JE, Pineda JA. Prediction of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients by simple non-invasive indexes. *Gut.* 2006;55(3):409-414.
doi:10.1136/gut.2005.065904
28. Lok ASF, Ghany MG, Goodman ZD, Wright EC, Everson GT, Sterling RK, Everhart JE, Lindsay KL, Bonkovsky HL, Di Bisceglie AM, Lee WM, Morgan TR, Dienstag JL, Morishima C. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: Results of the HALT-C cohort. *Hepatology.* 2005;42(2):282-292.
doi:10.1002/hep.20772
29. Fornis X, Ampurdanès S, Llovet JM, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E, Bruguera M, Sánchez-Tapias JM, Rodés J. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology.* 2002;36(4):986-992.
doi:10.1053/jhep.2002.36128
30. Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Murawaki Y. Fibroindex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;45(2):297-306.
doi:10.1002/hep.21520
31. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Performance of noninvasive markers for liver fibrosis is reduced in chronic hepatitis C with normal transaminases. *J Viral Hepatitis.* 2008;15(6):474-474.
doi:10.1111/j.1365-2893.2008.00987.x
32. Leroy V, Hilleret M, Sturm N, Trocme C, Renversez J, Faure P, Morel F, Zarski J. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2007;46(5):775-782.
doi:10.1016/j.jhep.2006.12.013

33. Thabut D, Simon M, Myers RP, Messous D, Thibault V, Imbert-Bismut F, Poynard T. Noninvasive prediction of fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;37(5):1220-1221. doi:10.1053/jhep.2003.50109
34. Le Calvez S, Thabut D, Messous D, Munteanu M, Ratziu V, Imbert-Bismut F, Poynard T. The predictive value of Fibrotest vs. APRI for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39(3):862-863. doi:10.1002/hep.20099
35. Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert-Bismut F, Naveau S, Thabut D, Lebrech D, Zoulim F, Bourliere M, Cacoub P, Messous D, Munteanu M, de Ledinghen V. Meta-analysis of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2007;7(1):40. doi:10.1186/1471-230x-7-40
36. Boursier J, Bacq Y, Halfon P, Leroy V, de Ledinghen V, de Muret A, Bourliere M, Sturm N, Foucher J, Oberti F, Rousselet MC, Calès P. Improved diagnostic accuracy of blood tests for severe fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(1):28-38. doi:10.1097/meg.0b013e32830cebd7
37. Calès P, Boursier J, de Ledinghen V, Halfon P, Bacq Y, Leroy V, Dib N, Oberti F, Sawadogo A, Rousselet M, Lunel F. Evaluation and improvement of a reliable diagnosis of cirrhosis by blood tests. *Gastroentérol Clin Biol*. 2008;32(12):1050-1060. doi:10.1016/j.gcb.2008.09.017
38. Calès P, De Ledinghen V, Halfon P, Bacq Y, Leroy V, Boursier J, Foucher J, Bourliere M, De Muret A, Sturm N, Hunault G, Oberti F. Evaluating the accuracy and increasing the reliable diagnosis rate of blood tests for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2008;28(10):1352-1362. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01789.x
39. Leroy V, Halfon P, Bacq Y, Boursier J, Rousselet MC, Bourliere M, de Muret A, Sturm N, Hunault G, Penaranda G, Bréchet M, Trocme C, Calès P. Diagnostic accuracy, reproducibility and robustness of fibrosis blood tests in chronic hepatitis C: A meta-analysis with individual data. *Clin Biochem*. 2008;41(16-17):1368-1376. doi:10.1016/j.clinbiochem.2008.06.020
40. Tural C, Tor J, Sanvisens A, Pérez-Alvarez N, Martínez E, Ojanguren I, García-Samaniego J, Rockstroh J, Barluenga E, Muga R, Planas R, Sirera G, Rey-Joly C, Clotet B. Accuracy of Simple Biochemical Tests in Identifying Liver Fibrosis in Patients Co-Infected With Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(3):339-345. doi:10.1016/j.cgh.2008.11.019
41. Cacoub P, Carrat F, Bédossa P, Lambert J, Péñaranda G, Perronne C, Pol S, Halfon P. Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV co-infected patients: The fibrovic study — ANRS HC02. *J Hepatol*. 2008;48(5):765-773. doi:10.1016/j.jhep.2008.01.025
42. Bottero J, Lacombe K, Guéchet J, Serfaty L, Miaillhes P, Bonnard P, Wendum D, Molina J, Lascoux-Combe C, Girard P. Performance of 11 biomarkers for liver fibrosis assessment in HIV/HBV co-infected patients. *J Hepatol*. 2009;50(6):1074-1083. doi:10.1016/j.jhep.2009.01.022
43. Patel K, Nelson D, Rockey D, Afdhal N, Smith K, Oh E, Hettinger K, Vallée M, Dev A, Smith-Riggs M, McHutchison J. Correlation of FIBROSpect II With Histologic and Morphometric Evaluation of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(2):242-247. doi:10.1016/j.cgh.2007.11.009
44. Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hézode C, Oh E, Smith KM, Pawlotsky J, McHutchison JG. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol*. 2004;41(6):935-942. doi:10.1016/j.jhep.2004.08.008
45. Patel K, Benhamou Y, Yoshida EM, Kaita KD, Zeuzem S, Torbenson M, Pulkstenis E, Subramanian GM, McHutchison JG. An independent and prospective comparison of two commercial fibrosis marker panels (HCV FibroSURE and FIBRO Spect II) during albinterferon alfa-2b combination therapy for chronic hepatitis C. *J Viral Hepatitis*. 2009;16(3):178-186. doi:10.1111/j.1365-2893.2008.01062.x
46. Кузнецова А.В., Жердева А.И., Горovenko Н.А., Дуботолкина Е.В., Лойфман Е.А. Место и роль серологических маркеров фиброза в диагностике и лечении хронической HCV-инфекции. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2007;3:35-39.
47. Halfon P, Bourliere M, Péñaranda G, Deydier R, Renou C, Botta-Fridlund D, Tran A, Portal I, Allemand I, Rosenthal-Allieri A, Ouzan D. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus. *Comp Hepatol*. 2005;4:6. doi:10.1186/1476-5926-4-6
48. Montazeri G, Estakhri A, Mohamadnejad M, Nouri N, Montazeri F, Mohammadkani A, Derakhshan MH, Zamani F, Samiee S, Malekzadeh R. Serum hyaluronate as a non-invasive marker of hepatic fibrosis and inflammation in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *BMC Gastroenterology*. 2005;5:32. doi:10.1186/1471-230X-5-32
49. White IR, Patel K, Symonds WT, Dev A, Griffin P, Tsokanas N, Skehel M, Liu C, Zekry A, Cutler P, Gattu M, Rockey DC, Berrey M, McHutchison JG. Serum proteomic analysis focused on fibrosis in patients with hepatitis C virus infection. *J Translational Med*. 2007;5(1):33. doi:10.1186/1479-5876-5-33
50. Romagnuolo J. Predicting the liver histology in chronic hepatitis C: how good is the clinician? *Am J Gastroenterol*. 2001;96(11):3165-3174. doi:10.1016/s0002-9270(01)03837-0
51. Castera L. Noninvasive Methods to Assess Liver Disease in Patients With Hepatitis B or C. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1293-1302.e4. doi:10.1053/j.gastro.2012.02.017
52. Degos F, Perez P, Asselineau J, Bedossa P. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: A multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol*. 2011;55(1):234-235. doi:10.1016/j.jhep.2011.01.015
53. Talwalkar J, Kurtz D, Schoenleber S, West C, Montori V. Ultrasound-Based Transient Elastography for the Detection of Hepatic Fibrosis: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(10):1214-1220. doi:10.1016/j.cgh.2007.07.020
54. Дудина К., Знойко О., Шутько С., Козина А., Юшук Н. Сравнительный анализ инвазивной и неинвазивной диагностики фиброза печени у больных ХГВ. *Врач*. 2011;(10):57-59.
55. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, Miller FH, Motosugi U, Low RN, Hassanein T, Asbach P, Godfrey EM, Yin M, Chen J, Keaveny AP, Bridges M, Bohte A, Murad MH, Lomas DJ, Talwalkar JA, Ehman RL. Diagnostic Performance of Magnetic Resonance Elastography in Staging Liver Fibrosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):440-451.e6. doi:10.1016/j.cgh.2014.09.046

56. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Manduca A, Grimm RC, Rossman PJ, Fidler JL, Ehman RL. Оценка выраженности фиброза печени с помощью магнитно-резонансной эластографии. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание*. 2008;1(2):92-100.
57. Lewin M, Poujol-Robert A, Boëlle P, Wendum D, Lasnier E, Viallon M, Guéchet J, Hoeffel C, Arrivé L, Tubiana J, Poupon R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007;46(3):658-665.
doi:10.1002/hep.21747
58. Раевнева Т.Г. Визуализационные методы в диагностике стадии фиброза при хронических диффузных заболеваниях печени. *Здравоохранение*. 2012;(5):31-33.
59. Giannini EG, Fasoli A, Borro P, Botta F, Malfatti F, Fumagalli A, Testa E, Polegato S, Cotellessa T, Milazzo S, Risso D, Testa R. Применение экспираторных проб с С-галактозой и С-аминопирином для оценки функции печени при хронических заболеваниях печени. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание*. 2008;1(2):110-116.
60. Ивкова А.Н., Ильченко Л.Ю., Кушлинский Н.Е., Сторожаков Г.И. Содержание ростовых факторов в сыворотке крови пациентов с хроническим гепатитом С и С-индуцированным циррозом печени. *Мир вирусных гепатитов*. 2008;10(2):5-8. Ссылка активна на 14.10.2015. Доступно по <http://astro-sirius.ru/hi0208/hi0208.pdf>

Поступила 27.11.2015