

Диагностическая точность предиктивных индексов оценки фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С

И.В. Маев, Е.И. Кузнецова, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка диагностической точности предиктивных индексов оценки фиброза печени при идентификации выраженного фиброза и цирроза печени (F3–F4) у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС).

Материалы и методы. В исследование ретроспективного дизайна включено 127 пациентов с ХГС (средний возраст – 44,5±11,1 года). Всем пациентам для оценки степени фиброза печени выполнялась транзистентная эластография на аппарате Fibroscan (EchoSens, Франция) и рассчитывались предиктивные индексы оценки фиброза печени (APRI, FIB-4, дискриминантная шкала Боначини). Транзистентная эластография рассматривалась как референтный метод оценки степени фиброза печени для последующего сопоставления результатов с предиктивными индексами фиброза.

Результаты. Показатели предиктивных индексов фиброза печени, свидетельствующие в пользу наличия у пациента выраженного фиброза и цирроза печени (F3–F4), выявлены у 64 пациентов при расчете индекса APRI (>1,5), у 47 пациентов при расчете индекса FIB-4 (>3,25) и у 41 больного при оценке по дискриминантной шкале Боначини (>6). Чувствительность индекса APRI при идентификации выраженного фиброза и цирроза печени (F3–F4) составила 79%, а специфичность – 69%. Индекс FIB-4 продемонстрировал большую специфичность (86%), однако меньшую чувствительность (68%). Чувствительность дискриминантной шкалы Боначини составила 81%, а специфичность – 77%. Положительная предсказательная ценность индекса APRI, FIB-4 и шкалы Боначини при идентификации выраженного фиброза и цирроза печени (F3–F4) у пациентов с ХГС составила 66; 78 и 72% соответственно, а негативная предсказательная ценность – 82; 78 и 84% соответственно.

Заключение. Результаты настоящего исследования свидетельствуют об относительно высокой диагностической точности ряда предиктивных индексов оценки фиброза печени (APRI, FIB-4, дискриминантная шкала Боначини) при идентификации выраженного фиброза и цирроза печени (F3–F4) у пациентов с ХГС.

Ключевые слова: хронический гепатит С, фиброз печени, транзистентная эластография, APRI, FIB-4, дискриминантная шкала Боначини.

Для цитирования: Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Диагностическая точность предиктивных индексов оценки фиброза печени при идентификации выраженного фиброза и цирроза печени у пациентов с хроническим гепатитом С. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (2): 24–28. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000261

Diagnostic accuracy of predictive indexes of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C

I.V. Maev, E.I. Kuznetsova, D.N. Andreev, D.T. Dicheva

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Aim. Assessment of the diagnostic accuracy of predictive indexes of liver fibrosis for the identification of severe fibrosis and cirrhosis (F3–F4) in patients with chronic hepatitis C (CHC).

Materials and methods. The retrospective design study included 127 patients with chronic hepatitis C (mean age 44.5±11.1 years). To assess the degree of liver fibrosis, all patients underwent transient elastography using a Fibroscan (EchoSens, France) and predictive indexes of liver fibrosis were calculated (APRI, FIB-4, discriminant Bonacini score). Transient elastography was considered as a reference method for assessing the degree of liver fibrosis for subsequent comparison of results with predictive fibrosis indexes.

Results. The sensitivity of the APRI index for the identification of severe fibrosis and cirrhosis of the liver (F3–F4) was 79%, and specificity was 69%. The FIB-4 index showed greater specificity (86%), but less sensitivity (68%). The sensitivity of the discriminant Bonacini scale was 81%, and the specificity was 77%. The positive predictive value of the APRI index, FIB-4 and the Bonacini scale for the identification of severe fibrosis and cirrhosis of the liver (F3–F4) in patients with chronic hepatitis C was 66; 78 and 72% respectively, and negative predictive value – 82; 78 and 84% respectively.

Conclusion. The results of this study indicate the relatively high diagnostic accuracy of a number of predictive indexes for evaluating liver fibrosis (APRI, FIB-4, discriminant Bonacini scale) in identifying severe fibrosis and cirrhosis of the liver (F3–F4) in patients with chronic hepatitis C.

Keywords: chronic hepatitis C, liver fibrosis, transient elastography, APRI, FIB-4, discriminant Bonacini score.

For citation: Maev I.V., Kuznetsova E.I., Andreev D.N., Dicheva D.T. Diagnostic accuracy of predictive indexes of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (2): 24–28. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000261

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
МНО – международное нормализованное отношение
НПЦ – негативная предсказательная ценность

ППЦ – положительная предсказательная ценность
ХГС – хронический гепатит С
2D SWE – эластография сдвиговой волны
ARFI – импульсно-волновая эластография
HCV – вирус гепатита С

Введение

В соответствии с современными представлениями, хронический гепатит С (ХГС) – это заболевание, в основе которого лежит поражение печени вирусом гепатита С (HCV), продолжающееся более 6 мес, характеризующееся воспалительными, некротическими и фибротическими изменениями печеночной ткани различной степени тяжести [1, 2]. По разным оценкам, от 71 до 158 млн человек во всем мире инфицировано HCV [3, 4]. При этом около 3–4 млн человек инфицируется HCV каждый год [5]. Проблема ХГС актуальна и для Российской Федерации, где наблюдается тренд к увеличению заболеваемости с 12,9 случая на 100 тыс. населения в 1999 г. до 36,2 в 2016 г. [1].

ХГС является ведущей причиной формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) во всем мире [2, 4, 6]. Прогрессирующий паттерн заболевания в 10–20% случаев приводит к развитию цирроза печени, а в 1–5% – к развитию ГЦК [7, 8]. При этом в случае развития цирроза печени ежегодная частота его трансформации в ГЦК достигает 2–5% [9]. По состоянию на текущий момент данные осложнения ХГС являются лидирующей причиной трансплантации печени в странах Западной Европы и США [2, 4, 6]. Именно с ними ассоциировано около 350 тыс. смертей ежегодно [5].

Как уже отмечено выше, одним из ключевых патологических процессов, ассоциированных с ХГС, является прогрессирующий паттерн формирования фиброза печени [10]. Под понятием «фиброз печени» подразумевают избыточное накопление компонентов экстрацеллюлярного матрикса, таких как коллаген, ламинин, эластин, фибронектин, в ткани органа [11, 12]. HCV-инфекция за счет вирусных белков (ядерного, NS3 и NS5) способна напрямую модулировать сигнальные и метаболические пути, задействованные в процессе фиброгенеза [13]. Помимо этого, индуцированные HCV противовирусные механизмы иммунного ответа макроорганизма, ассоциированные с инициацией воспаления, также участвуют в этих процессах [10].

В клинической практике диагностика выраженности фиброза печени у пациентов с ХГС имеет принципиальное значение не только с точки зрения оценки тяжести заболевания, но и с точки зрения приоритетности проведения противовирусного лечения [14, 15]. Так, у пациентов с выраженным фиброзом (F3) или циррозом (F4) печени лечение имеет приоритетное значение, тогда как у пациентов без фиброза или с минимальным фиброзом печени (F0–F1) противовирусная терапия может быть отсрочена [1, 14]. Золотым стандартом оценки стадии фиброза печени является чрескожная пункционная биопсия с последующим анализом биоптата патоморфологом [16]. Однако, с учетом инвазивности данной процедуры, в настоящее время в Европе получили широкое распространение визуализационные методы диагностики фиброза печени, такие как транзитная эластография, акустическая импульсно-волновая эластография (ARFI), эластография сдвиговой волны (2D SWE), магнитно-резонансная эластография [15, 17, 18]. Помимо этого, для предиктивной неинвазивной диагностики фиброза

печени предложено множество тестов/индексов, основанных на моделях соотношения рутинных клинических и лабораторных показателей пациента [17, 19]. Часть из них (APRI, FIB-4, дискриминантная шкала Боначини) валидированы на европейской и американской популяции пациентов с ХГС, показав достаточно приемлемые показатели чувствительности и специфичности в сравнении с референсным методом (биопсия печени) [20–23]. Преимуществом этих индексов является достаточно высокая точность при идентификации выраженного фиброза и цирроза печени (F3–F4) у пациентов с ХГС [24, 25]. Безусловно, данные индексы не могут заменить инструментальную диагностику фиброза печени, однако могут служить вспомогательными инструментами в трудных клинических ситуациях, в условиях недоступности других методик диагностики, а также в случае недавнего поступления пациента в стационар в качестве метода скрининга выраженного фиброза и цирроза печени.

Исходя из вышесказанного, **целью** настоящего исследования явилась оценка диагностической точности предиктивных индексов оценки фиброза печени при идентификации выраженного фиброза и цирроза печени у пациентов с ХГС.

Материалы и методы

На клинической базе кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» в ФКУЗ «ГКГ МВД России» нами проведено ретроспективное исследование, в рамках которого проанализировано 128 пациентов с ХГС, поступивших в стационар в период с 2014 по 2017 г.

Серологическая диагностика ХГС у исследуемых пациентов осуществлялась методом иммуноферментного анализа с детекцией суммарных антител к HCV с использованием тест-системы четвертого поколения Monolisa HCV Ag-Ab Ultra Assay (Bio-Rad, США). Верификация диагноза проводилась методом полимеразной цепной реакции с детекцией HCV РНК в лаборатории «Литех».

Всем проанализированным пациентам на этапе стационарного лечения для оценки выраженности фибротических изменений в печени выполнялась транзитная эластография на аппарате Fibroscan 502 (EchoSens, Франция) с использованием датчиков Probe M и Probe XL по стандартному протоколу и согласно инструкции [26]. Обследование пациента проводилось в положении лежа с максимально отведенной за голову правой рукой, датчик устанавливали в шестом межреберье по правой передней подмышечной линии, в пятом межреберье по правой среднеключичной линии, а также в девятом-десятом межреберьях по правой среднеключичной линии. Алгоритм обследования соответствовал рекомендациям EASL-ALEN (2015): производилось не менее 10 корректных измерений, соотношение интерквартильного размаха к медиане измерений составляло менее 30%, уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) на момент проведения исследования был ниже 5 норм, а признаков внепеченочного холестаза по данным других методов обследования не выявлено [15].

В настоящем исследовании транзитная эластография рассматривалась как референтный метод оценки степени фиброза печени для последующего сопоставления результатов

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – д.м.н., проф., академик РАН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Кузнецова Елена Ивановна – клинический ординатор каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Дичева Диана Тодоровна – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Контактная информация:

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, н.с. лаб. функциональных методов исследования в гастроэнтерологии; тел.: +7(905)524-25-53; e-mail: dna-mit8@mail.ru

Таблица 1. Дискриминантная шкала Боначини [23]

Число баллов	Число тромбоцитов ($\cdot 10^9/\text{л}$)	Отношение АЛТ/АСТ	МНО
0	>340	>1,7	<1,1
1	280–340	1,2–1,7	1,1–1,4
2	220–279	0,6–1,19	>1,4
3	160–219	<0,6	–
4	100–159	–	–
5	40–99	–	–
6	<40	–	–

с предиктивными индексами фиброза. Это вполне обоснованно, так как, согласно результатам крупного метаанализа, показатель диагностической точности транзиторной эластографии варьирует от 84 до 96%, демонстрируя максимальную точность при диагностике выраженного фиброза (F3) и цирроза печени (F4) [27].

Всем пациентам рассчитывались такие предиктивные индексы оценки фиброза печени, как APRI, FIB-4, а также дискриминантная шкала Боначини. Индекс APRI рассчитывался по формуле [20]:

$$\text{АСТ} / (\text{верхний предел нормы АСТ}) \times 100 / \text{тромбоциты} (\cdot 10^9/\text{л}),$$

где АСТ – аспартатаминотрансфераза (ЕД/л).

Значение индекса APRI >1,5 расценивалось как показатель, свидетельствующий в пользу фиброза (F3–F4) [20]. Индекс FIB-4 рассчитывался по формуле [22]:

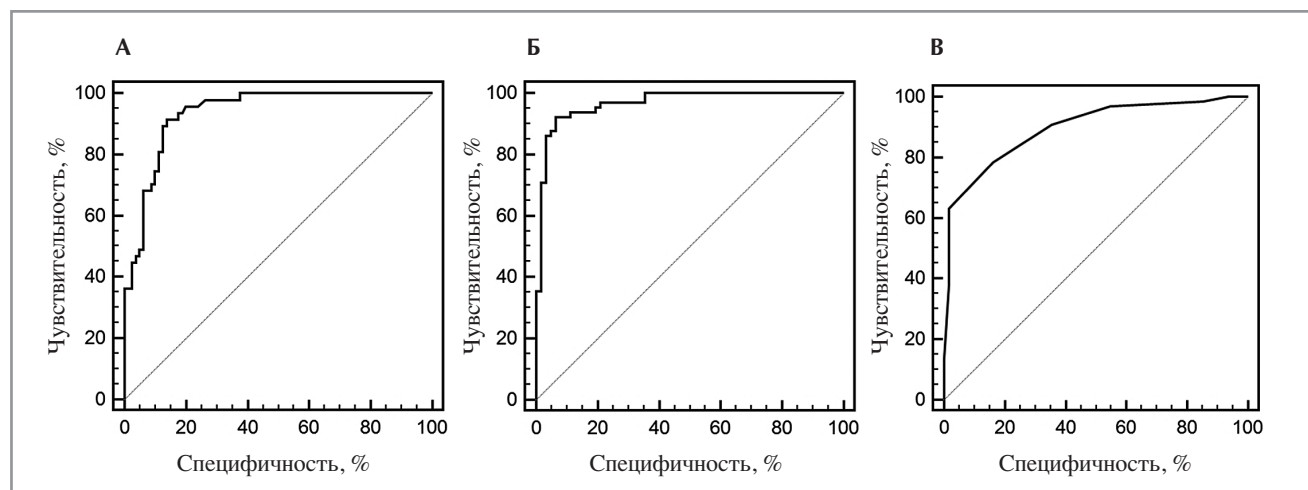
$$\text{Возраст пациента} \times \text{АСТ (ЕД/л)} / \text{тромбоциты} (\cdot 10^9/\text{л}) \times \text{АЛТ (ЕД/л)}.$$

Показатель индекса >3,25 свидетельствовал в пользу фиброза (F3–F4) [22]. Оценка степени фиброза по шкале Боначини происходит путем суммации баллов, полученных при анализе уровня международного нормализованного отношения (МНО), отношения АЛТ/АСТ, количества тромбоцитов (табл. 1) [23]. Показатель >7 баллов по шкале Боначини расценивался в пользу наличия выраженного фиброза или цирроза печени (F3–F4) [23].

Ретроспективные данные формировались в вариационные ряды в программном обеспечении Microsoft Excel (США) в среде Microsoft Windows 10 (США) для последующей обработки результатов. Чувствительность и специфичность методов рассчитывались по стандартным формулам. Чувствительность оценивалась как доля истинно положительных результатов (свидетельствующих в пользу F3–F4) среди всех проведенных тестов, а специфичность – как доля истинно отрицательных результатов среди здоровых лиц в группе исследуемых. В дальнейшем для предиктивных индексов оценки фиброза печени рассчитывалась положительная предсказательная ценность (ППЦ) и негативная предсказательная ценность (НПЦ). ППЦ оценивалась как отношение истинно положительного результата к сумме истинно положительного результата и ложноположительного результата, а НПЦ – как отношение истинно отрицательного результата к сумме истинно отрицательного и ложноотрицательного результата.

Результаты

В наше исследование включено 127 пациентов с ХГС, средний возраст больных составил $44,5 \pm 11,1$ года. Учитывая контингент обследованных больных (сотрудники внутренней службы), в гендерной структуре преобладали мужчины ($n=118$). Средняя продолжительность анамнеза по HCV составила 4 года.



ROC-кривые чувствительности и специфичности проанализированных предиктивных индексов оценки фиброза печени при идентификации выраженного фиброза и цирроза печени у пациентов с ХГС.

А – APRI, Б – FIB-4, В – шкала Боначини.

Таблица 2. Показатель диагностической точности проанализированных предиктивных индексов оценки фиброза печени при идентификации выраженного фиброза и цирроза печени у пациентов с ХГС

Предиктивный индекс	Чувствительность, %	Специфичность, %	ППЦ, %	НПЦ, %
APRI	79	69	66	82
FIB-4	68	86	78	78
Шкала Боначини	81	77	72	84

Показатели предиктивных индексов фиброза печени, свидетельствующие в пользу наличия у пациента выраженного фиброза и цирроза печени (F3–F4), выявлены у 64 пациентов при расчете индекса APRI ($>1,5$), у 47 пациентов при расчете индекса FIB-4 ($>3,25$) и у 41 больного при оценке по дискриминантной шкале Боначини (>6).

При анализе чувствительности и специфичности исследованных предиктивных индексов оценки фиброза печени у пациентов с ХГС получены следующие результаты. Чувствительность индекса APRI при идентификации выраженного фиброза и цирроза печени составила 79%, а специфичность – 69% (см. рисунок, А). Индекс FIB-4 продемонстрировал большую специфичность (86%), однако меньшую чувствительность (68%; см. рисунок, Б). Чувствительность дискриминантной шкалы Боначини составила 81%, а специфичность – 77% (см. рисунок, В).

ППЦ индекса APRI, FIB-4 и шкалы Боначини при идентификации выраженного фиброза и цирроза печени у пациентов с ХГС составила 66; 78 и 72%, соответственно, а НПЦ – 82; 78 и 84%, соответственно.

Суммарные данные по оценке диагностической точности проанализированных предиктивных индексов оценки фиброза печени у пациентов с ХГС представлены в табл. 2.

Обсуждение

ХГС является одним из наиболее распространенных вирус-индуцированных поражений печени и ведущей причиной формирования цирроза печени и ГЦК во всем мире [1, 2, 4]. Диагностика выраженности фибротических изменений печени у пациентов с ХГС имеет принципиальное значение как с точки зрения оценки тяжести заболевания, так и с точки зрения приоритетности проведения противовирусного лечения [14, 15]. Для оценки степени фиброза печени в рутинной клинической практике зарубежных стран и России все чаще используются неинвазивные методы диагностики, включая ряд визуализационных методик и предиктивных индексов/шкал оценки фиброза печени, основанных на моделях соотношения рутинных клинических и лабораторных показателей пациента [17, 19].

В настоящем исследовании мы решили оценить диагностическую точность ряда предиктивных индексов оценки фиброза печени (APRI, FIB-4, дискриминантная шкала Боначини) при идентификации выраженного фиброза и цирроза печени (F3–F4) у российской популяции пациентов с ХГС. По результатам исследования нами показано, что проанализированные предиктивные индексы оценки фиброза печени имеют относительно высокую диагностическую точность при сопоставлении с данными референтного для текущего исследования метода оценки фиброза печени (транзиентная эластография), что соответствует результатам исследований наших зарубежных коллег.

В мировой практике для определения диагностической ценности предиктивных индексов оценки фиброза печени в качестве метода сопоставления, как правило, используется биопсия печени. Так, в недавнем исследовании P. Schmid и соавт. (2015) при сопоставлении данных биопсии и результатов, полученных при расчете предиктивных индексов оценки фиброза печени, получены следующие данные: чув-

ствительность индекса APRI составила 42,9%, а специфичность – 92,2%, чувствительность индекса FIB-4 равнялась 57,1%, а специфичность – 93,3% [28]. В работе A. Vallet-Pichard и соавт. (2007) также продемонстрирована высокая специфичность индекса FIB-4 при идентификации выраженного фиброза и цирроза печени у пациентов с ХГС, равная 98,2%, с ППЦ 82,1% [22]. Также заслуживают внимания результаты исследования J. Berenguer и соавт. (2015) по оценке прогноза течения ХГС с использованием неинвазивных индексов оценки фиброза печени при сравнении с данными биопсии печени. Авторы сделали вывод, что предпочтительнее использовать расчет индекса фиброза FIB-4 при определении прогноза состояния пациента и риска развития осложнений, нежели выполнять повторные биопсии печени, так как диагностическая точность FIB-4 в этом случае достаточно высока [29].

Учитывая высокую диагностическую точность транзитной эластографии, практически сопоставимую с биопсией печени при диагностике выраженного фиброза и цирроза печени, ряд авторов для оценки точности предиктивных индексов оценки фиброза печени в качестве метода сопоставления использовали именно ее. Так, в недавнем исследовании E. Dolmazashvili и соавт. (2017), включившем в себя 750 пациентов с ХГС, при оценке выраженности фиброза печени посредством индекса FIB-4 отмечена прямая корреляция между данными транзитной эластографии и полученными результатами рассматриваемого индекса. Так, при расчете индекса FIB-4 продемонстрировал высокую ППЦ и НПЦ, равную 100 и 89%, соответственно [30]. Аналогично, в работе P. Bonnard и соавт. (2015) у пациентов с ХГС, инфицированных 4-м генотипом HCV, не отмечено значимой разницы при верификации выраженного фиброза и цирроза печени между данными транзитной эластографии и предиктивными индексами оценки фиброза APRI и FIB-4 [31]. В исследовании S. Taneja и соавт. (2016), включившем в себя 330 пациентов с ХГС, также показана высокая диагностическая точность индексов APRI и FIB-4 при сравнении данных с результатами транзитной эластографии. Так, ППЦ и НПЦ при идентификации выраженного фиброза и цирроза печени у индекса APRI составили 73,4 и 81,9%, а у индекса FIB-4 – 84,6 и 84,9%, соответственно [32].

Заключение

Результаты настоящего исследования, а также данные зарубежных коллег свидетельствуют об относительно высокой диагностической точности ряда предиктивных индексов оценки фиброза печени (APRI, FIB-4, дискриминантная шкала Боначини) при идентификации выраженного фиброза и цирроза печени (F3–F4) у пациентов с ХГС. Данные индексы могут служить вспомогательными инструментами в трудных клинических ситуациях, в условиях недоступности других методик диагностики фиброза печени, а также в случае недавнего поступления пациента в стационар в качестве метода скрининга выраженного фиброза и цирроза печени.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Маев И.В. и др. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018

- [Yushchuk ND, Klimova EA, Znoiko OO, Karetkina GN, Maksimov SL, Maev IV, et al. Viral hepatitis: a clinic, diagnosis, treatment. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (In Russ.).]

2. Wedemeyer H. Hepatitis C. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 10th ed. Elsevier, 2015.
3. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–59. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
4. Dore GJ, Hatzakis A, Negro F, Waked I. Estimating HCV disease burden-volume 4 (editorial). *J Viral Hepat*. 2017;24 Suppl 2:4–7. doi: 10.1111/jvh.12763
5. Negro F. Epidemiology of hepatitis C in Europe. *Dig Liver Dis*. 2014 Dec 15;46 Suppl 5:S158–64. doi: 10.1016/j.dld.2014.09.023
6. Poterucha JJ. Viral hepatitis. In: Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review. New York, 2015.
7. Alberti A, Chemello L, Benvegñù L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:17–24.
8. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48(2):418–31. doi: 10.1002/hep.22375
9. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, et al. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol*. 1998;28(6):930–8.
10. Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(32):11033–53. doi: 10.3748/wjg.v20.i32.11033
11. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005;115(2):209–18.
12. Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25:195–206. doi: 10.1016/j.bpg.2011.02.005
13. Bataller R, Paik YH, Lindquist JN, Lemasters JJ, Brenner DA. Hepatitis C virus core and nonstructural proteins induce fibrogenic effects in hepatic stellate cells. *Gastroenterology*. 2004;126(2):529–40.
14. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66(1):153–94. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.001
15. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63(1):237–64. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006
16. Kamath PS, Shah VH. Overview of Cirrhosis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 10th ed. Elsevier, 2015.
17. Carey E, Carey WD. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? *Cleve Clin J Med*. 2010;77(8):519–27. doi: 10.3949/ccjm.77a.09138
18. Crespo G, Fernández-Varo G, Mariño Z, Casals G, Miquel R, Martínez SM, et al. ARFI, FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study. *J Hepatol*. 2012;57(2):281–7. doi: 10.1016/j.jhep.2012.03.016
19. Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum*. 2015;17(8):20–7 [Maev IV, Kuznetsova EI, Andreev DN, Dicheva DT. Current and future approaches to the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Consilium Medicum*. 2015;17(8):20–7 (In Russ.)].
20. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518–26. doi: 10.1053/jhep.2003.50346
21. Ragazzo TG, Paranagua-Vezozzo D, Lima FR, de Campos Mazo DF, Pessoa MG, Oliveira CP, et al. Accuracy of transient elastography-FibroScan®, acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging, the enhanced liver fibrosis (ELF) test, APRI, and the FIB-4 index compared with liver biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017 Oct;72(9):516–25. doi: 10.6061/clinics/2017(09)01
22. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32–6. doi: 10.1002/hep.21669
23. Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay KL. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(8):1302–4.
24. *Advances in Clinical Chemistry*. Vol. 70. 1st ed. Academic Press, 2015.
25. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):807–20. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00005
26. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Краснякова Е.А. Непрямая ультразвуковая эластография печени: от диагностики фиброза печени – к контролю над лечением. *Доказательная гастроэнтерология*. 2013;(2):31–7 [Morozov SV, Kucheriavyy IuA, Stukova NIu, Krasniakova EA. Indirect ultrasound elastography of the liver: from diagnostics of liver fibrosis to control over its treatment. *Dokazatel'naya Gastroenterologiya*. 2013;(2):31–7 (In Russ.)].
27. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134(4):960–74. doi: 10.1053/j.gastro.2008.01.034
28. Schmid P, Bregenzer A, Huber M, Rauch A, Jochum W, Müllhaupt B, et al. Progression of Liver Fibrosis in HIV/HCV Co-Infection: A Comparison between Non-Invasive Assessment Methods and Liver Biopsy. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138838. doi: 10.1371/journal.pone.0138838. eCollection 2015.
29. Berenguer J, Zamora FX, Aldámiz-Echevarría T, Von Wichmann MA, Crespo M, López-Aldegue J, et al. Comparison of the prognostic value of liver biopsy and FIB-4 index in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis*. 2015;60(6):950–8. doi: 10.1093/cid/ciu939
30. Dolmazashvili E, Karchava M, Abutidze A, Sharvadze L, Tsertsvadze T. Comparative study of FIB-4 index and transient elastography among patients with chronic hepatitis C virus infection in Georgia. *Georgian Med News*. 2017;(264):81–6.
31. Bonnard P, Elsharkawy A, Zalata K, Delarocque-Astagneau E, Biard L, Le Foulher L, et al. Comparison of liver biopsy and noninvasive techniques for liver fibrosis assessment in patients infected with HCV-genotype 4 in Egypt. *J Viral Hepat*. 2015;22(3):245–53. doi: 10.1111/jvh.12285
32. Taneja S, Tohra S, Duseja A, Dhiman RK, Chawla YK. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis by Transient Elastography and FIB4/APRI for Prediction of Treatment Response in Chronic Hepatitis C-An Experience from a Tertiary Care Hospital. *J Clin Exp Hepatol*. 2016;6(4):282–90. doi: 10.1016/j.jceh.2016.08.001

Поступила 25.12.2017