

НЕИНВАЗИВНАЯ ДОСТУПНАЯ ИНФОРМАТИВНАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ПАНЕЛЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ — ИНДЕКС ТФА

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава РФ, 614090, Пермь;

²ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, 121552, Москва

Продолжается изучение информативных доступных биохимических тестов в качестве скрининговых неинвазивных методов диагностики фиброза при хроническом гепатите С (ХГС). Обследованы 70 пациентов с ХГС. Сопоставимая контрольная группа включала 30 здоровых лиц. Ультразвуковую эластографию (УЗЭ) печени проводили на аппарате FibroScan («EchoSens», Франция). Концентрацию фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа — ИФА («StatFax», США) с использованием реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), тромбоциты — на гематологическом анализаторе Medonic-620M (Швеция), альбумин — на анализаторе Archtekt-4000. Для расчёта пороговых значений и диагностической эффективности показателей, имеющих предикторную ценность, проводили ROC-анализ и определяли отношение шансов (OR). Установлена корреляционная связь плотности печёночной ткани по данным УЗЭ с тремя применёнными тестами: числом тромбоцитов ($r = -0,9$), содержанием ФНО- α ($r = 0,89$) и альбумина ($r = -0,9$) — это три теста, включённых в математическую модель диагностики стадии фиброза. Уравнение множественной регрессии отражено в Патенте на изобретение № 2592371. Диагностическое значение предложенного авторами индекса фиброза ТФА (тромбоциты, фактор некроза опухоли, альбумин) по шкале METAVIR для F0 составило 0—0,5; для F1—2 — 0,6—2,5; при выраженном фиброзе/циррозе индекс был более 2,5. Индекс ТФА по эффективности сопоставим с более сложными аналогами. Возможно индивидуальное использование предикторов фиброза: тесты позволяют исключить фиброз при ХГС при количестве тромбоцитов в крови более или равном $282 \times 10^9/\text{л}$, значении ФНО- α менее или равном 1,9 нг/мл, уровне альбумина более или равном 47,3 г/л, а также дифференцировать стадии умеренного (F1—2) и выраженного фиброза (F3—4).

Индекс фиброза печени ТФА можно применять для исключения фиброза при ХГС, а также для определения стадий фиброза с диагностической чувствительностью 93,3% и специфичностью 83%. При этом имеет важное значение низкая ориентировочная стоимость исследования.

Ключевые слова: хронический гепатит; тромбоциты; фактор некроза опухоли-альфа; альбумин; неинвазивный индекс фиброза печени.

Для цитирования: Щёктова А.П., Булатова И.А., Титов В.Н. Неинвазивная доступная информативная лабораторная панель определения фиброза печени — индекс ТФА. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62(11): 682-685. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-11-682-685>

Shchekotova A.P.¹, Bulatova I.A.¹, Titov V.N.²

THE NON-INVASIVE ACCESSIBLE INFORMATIVE LABORATORY PANEL FOR DETECTION OF LIVER FIBROSIS - TEA INDEX

¹The Federal state budget educational institution of higher education "The academician E.A. Wagner Perm state medical university" of Minzdrav of Russia, 614990 Perm, Russia

²The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

The article presents the results of continued studies of informative accessible tests as a screening non-invasive technique of diagnostic of fibrosis under chronic hepatitis C. The sampling included 70 patients with chronic hepatitis C. The comparable control group included 30 healthy individuals. The ultrasonic elastography of liver was implemented using FibroScan («EchoSens», France). The concentration of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in blood serum was detected by the enzyme-linked immunosorbent assay technique («StatFax», USA) using reagents of "Vektor-Best" (Russia); thrombocytes - by hematologic analyzer Medonic-620M (Sweden); albumin - by analyzer Archtekt-4000. The ROC-analysis and detection of odds ratio (OR) was implemented to calculate threshold values and diagnostic efficiency of indices with predictor value. The correlation relationship is established between density of hepatic tissue according ultrasonic elastography data and three applied tests: number of thrombocytes ($r = -0,9$), content of TNF- α ($r = 0,89$) and albumin ($r = -0,9$). These are the three tests included into mathematical model of diagnostic of fibrosis stage. The equation of multiple regression is reproduced in the utility patent № 2592371. The diagnostic value of the proposed index of fibrosis TTA (thrombocytes, TNF and albumin) according the scale METAVIR for F0 made up to 0-0.5; for F1-2 - 0.6-2.5; in case of expressed fibrosis/cirrhosis index made up to more than 2.5. The index TTA by its efficiency is comparable with more complicated analogues. The individual application of fibrosis predictors is possible: the test permit to exclude fibrosis under chronic hepatitis C at number of thrombocytes in blood more or equal to $282 \times 10^9/\text{l}$, value of TNF- α less or equal 1.9 ng/ml, level of albumin more or equal 47.3 g/l and also to differentiate stages of moderate (F1-2) and expressed fibrosis (F3-4).

The index TTA of liver fibrosis can be applied to exclude fibrosis under chronic hepatitis C and also to establish stages of fibrosis with diagnostic sensitivity 93.3% and specificity 83%. At that, low approximate cost of examination has an important value.

Key words: chronic hepatitis; platelets; tumor necrosis factor-alpha; albumin; noninvasive liver fibrosis index.

Для корреспонденции: Щёктова Алевтина Павловна, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России; e-mail: al_shchekotova@mail.ru

For citation: *Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Titov V.N. The non-invasive accessible informative laboratory panel for detection of liver fibrosis - TEA index. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62(11): 682-685. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-11-682-685>*

For correspondence: *Shchekotova A.P., doctor of medical sciences, professor, the head of chair of clinical laboratory diagnostic of the Federal state budget educational institution of higher education "The academician E.A. Wagner Perm state medical university". e-mail: al_shchekotova@mail.ru*

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 24.07.2017

Accepted 04.08.2017

Введение. При хронических заболеваниях печени независимо от этиологического фактора в ответ на первичное или вторичное воспаление происходит избыточное разрастание соединительной ткани с нарушением архитектоники органа и трансформацией фиброза в цирроз печени [1]. При этом снижается эффективность лечебных мероприятий, что диктует изменение тактики терапии. Тем не менее эффективная терапия улучшает прогноз даже при формировании цирроза, особенно при использовании препаратов, которые тормозят развитие фиброза печени (ФП) [2]. В дополнение, а нередко и вместо «золотого стандарта» - гистологического исследования биоптата печени, для оценки выраженности ФП используют неинвазивные методы, тем более что расхождения в интерпретации морфологической картины отдельными специалистами могут составлять 25—33% [3, 4]. Современные методы визуализации являются эффективными тестами оценки ФП — это ультразвуковая эластография (УЗЭ) печени, метод определяет степень формирования соединительной ткани в печени, выражая её плотность в кПа. Результаты многих исследований и применение метаанализов доказали высокую эффективность этого метода [5]. В то же время для проведения УЗЭ требуется специальное оборудование и обученный персонал. Имеются также факторы, ограничивающие возможности этого метода, например ожирение, наличие свободной жидкости в брюшной полости, сужение межреберий [6]. В этих случаях целесообразно применение сывороточных тестов оценки фиброза печени. Сывороточные маркеры фиброза эффективно характеризуют выраженность и динамику развития соединительной ткани в печени [7]. Все серологические маркеры ФП делят на прямые, которые отражают наличие грубой соединительной ткани в органе, и непрямые, характеризующие активность воспалительного процесса, повреждения паренхимы и нарушение синтетической функции печени и позволяющие косвенно судить о наличии и выраженности ФП [8, 9]. На основе комбинации непрямых лабораторных маркеров фиброза предложено более 20 разных индексов и шкал для диагностики стадии ФП. Предложен также ряд панелей на основе комбинации прямых и непрямых маркеров фиброза в сыворотке крови с дополнительным включением антропометрических параметров. Чувствительность и специфичность данных панелей составляют 70—93% и 60—91% соответственно [7, 10]. Наиболее распространённой является диагностическая панель FibroTest («BioPredictive», Франция), которая характеризует стадии фиброза [11]. Этот тест распространён за рубежом, и его рассматривают в качестве альтернативы чрескожной биопсии печени у пациентов с хроническим гепатитом. Благодаря его применению число биопсий печени сократилось на 46%. В России применение этого теста в настоящее время достаточно ограничено,

в частности из-за высокой стоимости исследования. К тому же при промежуточных стадиях фиброза эффективность многих неинвазивных маркеров невысока. В связи с этим создание безопасного, общедоступного и эффективного метода оценки фиброза печени остаётся актуальной проблемой современной гепатологии.

Создавшаяся ситуация привела к попытке разработки неинвазивного способа диагностики и оценки риска прогрессирования ФП на модели больных хроническим гепатитом С (ХГС) [12]. Независимо от этиологического фактора поражения печени (вирусы, алкоголь, токсические, лекарственные причины нарушения метаболизма и аутоиммунные заболевания), патогенез поражения органа является сходным [13]. Морфологической же основой и универсальным механизмом прогрессирования заболеваний печени является фиброз. В принципе, любой маркер, задействованный в формировании патологии печени, может отражать степень нарушения функции печени и развитие фиброза как общепатологического процесса в исходе первичного или вторичного воспаления.

Цель исследования — оценить диагностические возможности панели доступных лабораторных показателей, а именно: числа тромбоцитов, уровня фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и содержания альбумина в крови в качестве непрямых тестов оценки выраженности фиброза печени.

Материал и методы. На базе Пермского краевого гепатологического центра в 2015—2016 гг. обследованы 70 пациентов (30 мужчин и 40 женщин) с ХГС; средний возраст составил $36,0 \pm 6,7$ года. Группа контроля состояла из 30 практически здоровых лиц аналогичного возрастного и полового состава. Этиологическая верификация вирусного гепатита С проводилась методами иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) наборами ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Ультразвуковую эластографию печени проводили на аппарате FibroScan («EchoSens», Франция), значения плотности печени выражены в кПа. Для исследования тромбоцитов использовали гематологический анализатор модели Medonic-620M (Швеция). Концентрацию альбумина в сыворотке крови, а также другие тесты для оценки функции печени определяли на приборе Architect-4000 («Abbott», США). Содержание ФНО- α в сыворотке крови оценивали с помощью ИФА на приборе StatFax (США) с использованием реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Статистическую обработку результатов проводили с применением программы Statistica 7.0 («StatSoft»). Рассчитывали мощность исследования и распределение результатов по методу Колмогорова—Смирнова. Данные приведены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Для оценки значимости различий независи-

мых групп применяли непараметрический критерий Манна—Уитни. Корреляционный анализ проводили с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Критерий Фишера использовали для оценки значимости уравнения регрессии. Нулевую гипотезу отвергли при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Для расчёта пороговых значений и диагностической эффективности показателей, имеющих прогностическую ценность, проводили ROC-анализ и расчёт отношения шансов (QR) [14].

Результаты и обсуждение. По результатам УЗЭ в группе из 70 пациентов с ХГС у 25 человек проявлений ФП не выявлено, у 32 пациентов обнаружен умеренный фиброз (F1—2), у 13 больных диагностирован тяжёлый ФП с переходом в цирроз печени (F3—4). Установлена корреляционная зависимость между высокой степенью плотности печени по показателям эластографии и следующими тестами сыворотки крови: обратная для тромбоцитов ($r = -0,9$) и альбумина ($r = -0,9$) и прямая для ФНО- α ($r = 0,89$). Провоспалительный цитокин участвует в активации наработки элементов матрикса соединительной ткани звездчатыми клетками печени [1, 9] при явном усугублении поражения печени на фоне вирусной инфекции и снижения синтетической функции гепатоцитов, в том числе синтеза альбумина. Уменьшение количества тромбоцитов при прогрессировании гепатита может быть связано как с развитием проявлений начальной (функциональной) портальной гипертензии при воспалительной инфильтрации печени и сдавлении жёлчных протоков, так и с трансформацией её в органическую [1].

Таким образом, изменения содержания в крови ФНО- α , альбумина и тромбоцитов патогенетически связаны с тяжестью поражения печени и прогрессированием в ней фиброза и достоверно отражают происходящие нарушения: снижение выработки альбумина и уменьшение количества тромбоцитов на фоне воспаления. Определение чувствительности и специфичности таких непрямых тестов оценки выраженности ФП зависит от выбранных оптимальных пороговых значений лабораторных тестов [14].

Для построения математической модели, которая учитывала бы индивидуальную совокупность лабораторных предикторов (тестов, отражающих тяжесть поражения печени) выраженности ФП, применён метод множественной регрессии. В данной модели зависимой переменной являлась плотность печени в кПа по результатам эластографии, а независимыми переменными — лабораторные тесты, для которых были определены сильные корреляции с тяжестью ФП. Полученная формула позволила вычислить так называемый индекс фиброза, отражающий плотность печени, и стратифицировать стадии фиброза при ХГС. Оценку адекватности прогноза ФП проводили с вычислением показателей чувствительности и специфичности, степени воспроизводимости и соответствия [14]. ROC-кривая отображает графическую зависимость количества правильно верифицированных истинно положительных результатов от количества отрицательных и позволяет оценить эффективность тестов. Качество модели можно оценить по значениям площади под ROC-кривой (AUC): при 0,9—1,0 качество модели отличное, при 0,8—0,9 — качество очень хорошее, 0,7—0,8 — хорошее [14]. При построении ROC-кривой тромбоцитов для оценки тяжести фиброза AUC составила $0,95 \pm 0,02$ (доверительный интервал 0,86—0,99), $p < 0,001$, индекс Юдена — 0,78.

Уровень тромбоцитов более $282 \times 10^9/\text{л}$ при ХГС указывал на отсутствие ФП, при этом чувствительность теста достигала 100%, а специфичность — 77,8%. Для ФНО- α AUC достигала $0,90 \pm 0,03$ (доверительный интервал 0,80—0,96), $p < 0,001$, индекс Юдена для показателя равен 0,73. Концентрация ФНО- α ниже 1,9 пг/мл свидетельствовала об отсутствии фиброза с чувствительностью 100%, а показатель специфичности также был удовлетворительным — 73,3%. ROC-кривая альбумина для прогнозирования фиброза имела AUC $0,86 \pm 0,04$ (доверительный интервал 0,76—0,93), $p < 0,001$, индекс Юдена при этом был равен 0,69. Концентрация альбумина при отсутствии фиброза составила 47,3 г/л (чувствительность 96%, специфичность 73,3%). Следовательно, с учетом показателей AUC качество моделей для изученных показателей отличное и очень хорошее.

Таким образом, о наличии ФП при ХГС свидетельствует количество тромбоцитов менее $282 \times 10^9/\text{л}$, концентрация ФНО- α более 1,9 пг/мл и альбумина менее 47,3 г/л. Следовательно, возможно индивидуальное использование значимых предикторов ФП на основании ROC-кривых для тромбоцитов, ФНО- α и альбумина. Использование этих тестов в комплексе способствует повышению диагностической эффективности метода, который получил авторское название — индекс ТФА (тромбоциты, фактор некроза опухоли, альбумин).

С целью оценки события индивидуально для каждого пациента (степени выраженности ФП) использованы показатели плотности печени по данным УЗЭ, в модель диагностической стадии ФП были включены: число тромбоцитов ($r = -0,9$), содержание ФНО- α ($r = -0,89$) и уровень альбумина ($r = 0,9$). Построение уравнения расчёта индекса ТФА печени выполнено у 70 больных ХГС. Формула отражена в Патенте на изобретение № 2592371 [15]:

Индекс фиброза (ТФА) = $K - A \times \text{Тр} + B \times \text{ФНО-}\alpha - C \times \text{альбумин}$,

где ИФ — индекс фиброза ТФА, K — константа, A , B , C — рассчитанные коэффициенты показателей, Тр — тромбоциты ($10^9/\text{л}$), ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа (пг/мл), альбумин — альбумин (г/л).

Диагностическое значение индекса фиброза печени ТФА для стратификации стадий фиброза приведено ниже:

Стадия фиброза	Значения индекса фиброза
F0 (отсутствие фиброза)	0—0,5
F1—2 (умеренный фиброз)	0,6—2,5
F3—4 (выраженный фиброз/цирроз)	более 2,5

Диагностическая чувствительность данной математической модели ИФ ТФА составила 93,3%, специфичность — 83% [14], ориентировочная стоимость — 450—500 руб.

Клинический пример 1. Пациентка Т., 35 лет. ХГС выявлен 4 года назад, жалоб на момент осмотра нет. Кожа и склеры физиологической окраски, печень +0,5 см ниже края рёберной дуги. Лабораторные показатели: тромбоциты — $392 \times 10^9/\text{л}$, ФНО- α — 0,1 пг/мл, уровень альбумина — 50,1 г/л — позволяют предполагать отсутствие значимого фиброза у пациентки.

ИФ ТФА = $K - A \times 392 + B \times 0,1 - C \times 50,1 = 0,08$, т. е. стадия ФП соответствует F0.

УЗЭ: 4,5 кПа (стадия F0). Таким образом, большая для решения о терапевтической тактике не нуждается в биопсии печени.

Клинический пример 2. Пациентка Ш., 27 лет. Диагноз ХГС установлен 7 лет назад. Жалобы на момент осмотра на снижение работоспособности. Кожа и склеры физио-

логической окраски, печень у края рёберной дуги. Тромбоциты — $250 \times 10^9/\text{л}$ (соответствуют F1—2), ФНО- α — 3 пг/мл (предполагает наличие тяжёлого фиброза/цирроза), альбумин — 47,2 г/л (характерен для F1—2). Возможно, значительное повышение уровня провоспалительного цитокина было связано с активацией воспаления в печени либо другой воспалительной активностью.

ИФ ТФА = $K - A \times 250 + B \times 3 - C \times 47,2 = 0,98$, что свидетельствует об умеренном фиброзе (F1—2).

УЗЭ: 7,8 кПа — стадия F2, то есть индекс ТФА и данные эластографии совпали.

Таким образом, комплекс лабораторных показателей для определения выраженности ФП, условно названный авторами ТФА, демонстрирует большую точность диагностики по сравнению с отдельными непрямими тестами, которые также могут быть использованы для диагностики и стратификации фиброза. В целом, эффективность ТФА сопоставима с современными неинвазивными лабораторными панелями [7, 10, 11].

Заключение. На модели ХГС предложено уравнение множественной регрессии, которое позволяет рассчитать индекс фиброза печени ТФА, исключить фиброз при гепатите и прогнозировать стадию фиброза по трём лабораторным параметрам, которые выявили высокую корреляционную зависимость с плотностью печени по результатам эластографии: для тромбоцитов и альбумина — обратную, для ФНО- α — прямую. Данный индекс имеет высокие диагностические характеристики: диагностическая чувствительность предложенной нами панели составила 93,3%, специфичность — 83%. Индекс ТФА по эффективности сопоставим с более сложными аналогами. При этом низкая ориентировочная стоимость исследования имеет определённое значение в условиях ограниченных ресурсов. Возможно и индивидуальное использование значимых лабораторных предикторов для прогнозирования развития фиброза у пациентов с ХГС.

Выражаем благодарность за помощь в статистической обработке результатов исследования канд. мед. наук В.С. Шелудько, старшему научному сотруднику ЦНИЛ ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава РФ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wynn A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J. Pathol.* 2008; 214: 199—210.
2. Fallowfield J., Hayes P. Pathogenesis and treatment of hepatic fibrosis: is cirrhosis reversible? *Clin. Med.* 2011; 11(2): 179—83.
3. Bravo A.A., Sheth S.G., Chopra S. Liver biopsy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344(7): 495—500.
4. Szymczak A., Simon K., Ingot M., Gladysz A. Safety and effectiveness of blind percutaneous liver biopsy: analysis of 1412 procedures. *Hepat. Mon.* 2012; 12(1): 32—7.
5. Stebbing J., Farouk L., Panos G., Anderson M., Jiao L.R., Mandalia S., Bower M., Gazzard B., Nelson M. A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010; 44(1): 214—9.
6. Tsochatzis E.A., Gurusamy K.S., Ntaoula S., Cholongitas E., Davidson B.R., Burroughs A.K. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J. Hepatol.* 2011; 54(4): 650—9.
7. Rockey D.C., Bissell D.M. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology.* 2006; 43: 113—20.
8. Щёктова А.П., Булатова И.А., Ройтман А.П. Чувствительность

- и специфичность определения гиалуриновой кислоты, коэффициента де Ритиса и васкулоэндотелиального фактора роста для диагностики хронического гепатита и цирроза печени. *Пермский медицинский журнал.* 2013; 4(30): 84—9.
9. Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Nasibullina N.I. Role of proinflammatory cytokines in fibrogenesis in chronic hepatitis. *13-th International Euroasian Congress Surgeons and Gastroenterologists, Baku, September 12—15. 2013.*
10. Вельков В.В. *Сывороточные биомаркеры фиброза печени: до свидания биопсия?* М.: LomonosoffPrint; 2009.
11. Poynard T., Ngo Y., Munteanu M., Thabut D., Ratziu V. Noninvasive markers of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B. *Curr. Hepat. Rep.* 2011; 10(2): 87—97.
12. Булатова И.А. *Фиброз печени при хронических заболеваниях печени: механизмы развития, клинико-лабораторная оценка прогрессирования и мониторинг терапии.* Дисс. ...д-ра мед. наук: 14.01.04/ ФГОУ ВО ПГМА им. Е.А. Вагнера Минздрава РФ. Пермь; 2016.
13. Титов В.Н. *Клиническая биохимия. Курс лекций.* М.: ИНФРА-М; 2017.
14. Власов В.В. *Эффективность диагностических исследований.* М.: Медицина; 1988.
15. Щёктова А.П., Булатова И.А., Щёкотов В.В., Шелудько В.С., Насибуллина Н.И. Способ диагностики стадии фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. *Патент на изобретение № 2592371 RUS 02.06.2015.*

REFERENCES

1. Wynn A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J. Pathol.* 2008; 214: 199—210.
2. Fallowfield J., Hayes P. Pathogenesis and treatment of hepatic fibrosis: is cirrhosis reversible? *Clin. Med.* 2011; 11(2): 179—83.
3. Bravo A.A., Sheth S.G., Chopra S. Liver biopsy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344(7): 495—500.
4. Szymczak A., Simon K., Ingot M., Gladysz A. Safety and effectiveness of blind percutaneous liver biopsy: analysis of 1412 procedures. *Hepat. Mon.* 2012; 12(1): 32—7.
5. Stebbing J., Farouk L., Panos G., Anderson M., Jiao L.R., Mandalia S., Bower M., Gazzard B., Nelson M. A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010; 44(1): 214—9.
6. Tsochatzis E.A., Gurusamy K.S., Ntaoula S., Cholongitas E., Davidson B.R., Burroughs A.K. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J. Hepatol.* 2011; 54(4): 650—9.
7. Rockey D.C., Bissell D.M. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology.* 2006; 43: 113—20.
8. Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Roitman A.P. Sensitivity and specificity of the determination of hyaluronic acid, de Ritis coefficient and vasculoendothelial growth factor for the diagnosis of chronic hepatitis and cirrhosis of the liver. *Permskiy meditsinskiy zhurnal.* 2013; 4(30): 84—9. (in Russian)
9. Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Nasibullina N.I. Role of proinflammatory cytokines in fibrogenesis in chronic hepatitis. *13-th International Euroasian Congress Surgeons and Gastroenterologists, Baku, September 12—15. 2013.*
10. Vel'kov V.V. *Serum biomarkers of liver fibrosis: goodbye biopsy? [Syvorotochmye biomarkery fibroza pecheni: dosvidaniya biopsiya?]* Moscow: LomonosoffPrint; 2009.
11. Poynard T., Ngo Y., Munteanu M., Thabut D., Ratziu V. Noninvasive markers of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B. *Curr. Hepat. Rep.* 2011; 10(2): 87—97.
12. Bulatova I.A. *Fibrosis of the liver in chronic liver diseases: development mechanisms, clinical and laboratory evaluation of progression and monitoring of therapy.* Diss. Perm'; 2016. (in Russian)
13. Titov V.N. *Clinical biochemistry. Lecture course. [Klinicheskaya biokhimiya. Kurs lektsiy].* Moscow: INFRA-M; 2017. (in Russian)
14. Vlasov V.V. *The effectiveness of diagnostic studies. [Effektivnost' diagnosticheskikh issledovaniy].* Moscow: Meditsina; 1988. (in Russian)
15. Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Shchekotov V.V., Sheludko V.S., Nasibullina N.I. A method for diagnosing the stage of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis C. *Patent na izobreteniyе № 2592371 RUS 02.06.2015.* (in Russian)

Поступила 24.07.17
Принята к печати 01.08.17