

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.36-002.2.-06:616.36-004]-074

Щекотова А.П.¹, Булатова И.А.¹, Щекотов В.В.¹, Титов В.Н.²

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

¹ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614090, г. Пермь;

²ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, 121552, г. Москва

Цель исследования — оценить скорость развития фиброза (СРФ) печени у больных хроническим гепатитом С (ХГС) с помощью лабораторных тестов.

В сыворотке крови 150 больных ХГС в фазе реактивации исследовали концентрацию гиалуроновой кислоты (ГК), альфа-фетопротеина (АФП), железа, ферритина, васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР), малонового диальдегида (МДА) и активность каталазы. Степень фиброза печени оценивали методом ультразвуковой эластографии (УЗЭ). СРФ рассчитывали как соотношение фиброза (в баллах) к длительности инфицирования (в годах).

СРФ в группе с медленным темпом прогрессирования заболевания составила в среднем $0,01 \pm 0,04$ балла/год, в группе с быстрым темпом прогрессирования ХГС — $0,45 \pm 0,34$ балла/год ($p < 0,001$). Медленный темп прогрессирования ХГС был ассоциирован с женским полом ($p = 0,01$). В группе больных с высокой СРФ регистрировали достоверно большие значения плотности печени, по данным УЗЭ ($p < 0,001$). Быстрая СРФ сопровождалась повышением сывороточных концентраций гиалуроновой кислоты (ГК) ($p < 0,001$), АФП ($p = 0,04$), ВЭФР ($p = 0,03$), железа ($p = 0,03$), ферритина ($p = 0,03$) и снижением активности каталазы ($p = 0,04$). Корреляционный анализ подтвердил наличие прямых достоверных взаимосвязей темпа прогрессирования фиброза с длительностью заболевания ($r = 0,27$; $p = 0,01$), плотностью печени ($r = 0,86$; $p < 0,001$), ГК ($r = 0,59$; $p < 0,001$), АФП ($r = 0,23$; $p = 0,04$), ферритином ($r = 0,23$; $p = 0,04$) и ВЭФР ($r = 0,21$; $p = 0,04$).

Ассоциация повышенных сывороточных уровней ГК, АФП, ВЭФР, железа, ферритина и низкой активности каталазы с быстрой СРФ позволяет рекомендовать их в качестве дополнительных критериев оценки темпа прогрессии фиброза при ХГС.

К л ю ч е в ы е с л о в а: скорость развития фиброза; гиалуроновая кислота; альфа-фетопротеин; каталаза; железо; васкулоэндотелиальный фактор роста; хронический гепатит С.

Для цитирования: Щекотова А.П., Булатова И.А., Щекотов В.В., Титов В.Н. Лабораторная оценка динамики прогрессирования фиброза печени при хроническом гепатите. *Клиническая лабораторная диагностика* 2016; 61 (10): 686-689. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-10-686-689

Schekotova A.N.¹, Bulatova I.A.¹, Schekotov V.V.¹, Titov V.N.²

THE LABORATORY EVALUATION OF DYNAMICS OF PROGRESSION OF LIVER FIBROSIS UNDER CHRONIC HEPATITIS

¹The E.A. Wagner Permskii state medical university of Minzdrav of Russia, 614090 Perm, Russia

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

The study was carried out to evaluate velocity of development of fibrosis of liver in patients with chronic hepatitis C using laboratory tests. The sampling of 150 patients with chronic hepatitis C were examined to analyze blood serum in phase of reactivation detecting concentration of hyaluronic acid, alpha-fetoprotein, iron, ferritin, vascular endothelial risk factor, malonic dialdehyde and activity of catalase. The degree of fibrosis of liver was evaluated using technique of ultrasound elastography. The velocity of development of fibrosis of liver was calculated as ratio of fibrosis (in points) to duration of infection (in years).

The velocity of development of fibrosis of liver in group with slow rate of progression of disease made up in average 0.01 ± 0.04 points per year and in the group with fast rate of progression of chronic hepatitis C - 0.45 ± 0.34 points per year ($p < 0.001$). In the group of patients with high velocity of development of fibrosis of liver were registered reliably higher values of density of liver ($p < 0.001$). The fast velocity of development of fibrosis of liver was accompanied by increasing of serum concentrations of hyaluronic acid ($p < 0.001$), alpha-fetoprotein ($p = 0.04$), iron ($p = 0.03$), ferritin ($p = 0.03$) and decreasing of activity of catalase ($p = 0.04$). The correlation analysis substantiated availability of reliable direct relationships of rate of progression of fibrosis with duration of disease ($r = 0.27$, $p = 0.01$), density of liver ($r = 0.86$; $p < 0.001$), hyaluronic acid ($r = 0.59$; $p < 0.001$), alpha-fetoprotein ($r = 0.23$; $p = 0.04$), ferritin ($r = 0.23$; $p = 0.04$), vascular endothelial risk factor ($r = 0.21$; $p = 0.04$).

The association of increased serum levels of hyaluronic acid, alpha-fetoprotein, vascular endothelial risk factor, iron, ferritin and low activity of catalase with fast velocity of development of fibrosis of liver can be recommended as additional criteria of evaluation of rate of progression of fibrosis under chronic hepatitis C.

Key words: velocity of development of fibrosis; hyaluronic acid; alpha-fetoprotein; vascular endothelial risk factor; iron; ferritin; catalase; chronic hepatitis C

For citation: Schekotova A.N., Bulatova I.A., Schekotov V.V., Titov V.N. The laboratory evaluation of dynamics of progression of liver fibrosis under chronic hepatitis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2016; 61 (10): 686-689 (in Russ.)

DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-10-686-689

Для корреспонденции: Булатова Ирина Анатольевна, канд. мед. наук, доц. каф. клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России; e-mail: bula.1977@mail.ru

For correspondence: Bulatova I.A., candidate of medical sciences, associate professor of chair of clinical laboratory diagnostic. e-mail: bula.1977@mail.ru

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

Financing. The study had no sponsor support

Received 10.01.2016
Accepted 15.02.2016

За последние десятилетия вопросам оценки фиброза печени (ФП) посвящена масса как клинических, так и экспериментальных исследований. Однако остаются нерешенными вопросы темпа прогрессирования фиброза как прогностического маркера фатальных осложнений. При этом независимо от этиологического фактора только выраженность фиброза определяет, на какой стадии находится заболевание, т.е. фиброз служит именно тем показателем, который отражает темпы прогрессирования заболеваний печени в целом. Соответственно предикторами активного фиброгенеза становятся не только факторы, стимулирующие рост соединительной ткани, но и причины, усугубляющие механизмы этого многокомпонентного процесса [1, 2].

В некоторых исследованиях, помимо генотипа и уровня вирусной нагрузки, приводится ряд факторов, ассоциированных с увеличением скорости развития фиброза (СРФ) и определяющих индивидуальный прогноз пациента, такие как длительность воздействия этиологического фактора, пожилой возраст на момент заражения, мужской пол, наличие вирусов гепатита В и D, выраженный холестаза, инсулинорезистентность, синдром перегрузки железом, злоупотребление алкоголем [2—4].

В настоящее время предложено несколько десятков биохимических показателей, претендующих на роль неинвазивных маркеров фиброза печени [5—9]. Много исследований посвящено определению диагностических возможностей неинвазивной оценки степени выраженности ФП с помощью прямых маркеров, в том числе гиалуроновой кислоты (ГК), уровень которой прямо коррелирует со степенью поражения печени [9]. Данные о концентрации ГК при патологии печени не достаточно однородны. При этом главная ценность ГК, по мнению многих исследователей, заключается в возможности исключить преимущественно выраженный фиброз (F3) и цирроз печени с чувствительностью, по разным данным, 80—100% и специфичностью 80—100% по сравнению с биопсией при точке разделения 102—183,5 нг/мл [10—14].

Альфа-фетопротейн (АФП) — рутинный сывороточный маркер гепатоцеллюлярной карциномы, но в то же время его уровень может увеличиваться у 10—43% пациентов с острым и хроническим гепатитом без признаков карциномы, что обусловлено повышением регенераторной активности печени на фоне воспаления. По материалам многих исследований, АФП служит показателем некровоспалительных процессов, фиброза и нарушенной архитектоники органа [15—19].

Таким образом, в настоящее время недостаточно изучена диагностическая ценность неинвазивных показателей характера течения ХГС на различных стадиях прогрессирования заболевания. И практически неизвестны возможности различных молекул, участвующих в прогрессировании процесса фиброза печени, прогнозировать темпы его развития при ХГС.

Цель исследования — оценить скорость прогрессирования фиброза печени у больных ХГС с помощью лабораторных маркеров.

Материал и методы. Обследованы 150 пациентов с ХГС в фазе реактивации, средний возраст $38,89 \pm 11,31$ года, из них 74 мужчин и 76 женщин. По генотипу вируса пациенты с ХГС разделились следующим образом: генотип 1 определен у 52% больных, генотип 2 — у 10% и генотип 3 — у

38% пациентов. Уровни аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ, АСТ), а также железа в сыворотке крови исследовали на автоматическом биохимическом анализаторе Architect-c4000 (Abbott Laboratories, США) с использованием одноименных наборов (Abbott Clinical CHEMISTRY, США). Сывороточную ГК — прямой лабораторный маркер фиброза определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью одноименного набора BCM Diagnostics (США). В качестве теста регенерации гепатоцитов оценивали уровень АФП в сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом с помощью набора AFOP (Siemens) на анализаторе Immulite-1000 (Германия). Уровни васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР) и ферритина исследовали методом ИФА на планшетном фотометре Stat-Fax-2100 (США) с использованием соответствующих наборов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия). Активность фермента каталазы и концентрацию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови больных ХГС исследовали фотометрически: каталазу определяли по методу М.А. Королюка (1988), МДА — методом Ю.В. Владимирова, А.В. Арчакова (1972).

Степень выраженности фиброза печени оценивали методом ультразвуковой эластографии (УЗЭ) на приборе Fibrockan-502 (Echosens, Франция) по плотности печени, выраженной в килопаскалях, и с оценкой стадии фиброза по шкале METAVIR. У всех пациентов с определенной длительностью инфекции и стадией фиброза по результатам УЗЭ печени рассчитана СРФ как соотношение фиброза (в баллах) к длительности инфицирования (в годах) [3]. Данный показатель — количественное отражение темпов прогрессирования ХГС. Этот метод определения скорости развития ХГС позволил нам выделить быстрый (до 10 лет) и медленный (более 10 лет) темпы прогрессирования фиброза при гепатите в цирроз печени.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft). Проверку распределения показателей — с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Для описания полученных количественных признаков данные представляли в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm s$), а также медианы и 25 и 75 перцентиля (Me, 25; 75). Статистическую значимость различий определяли по критерию Манна—Уитни. Количественную оценку линейной связи между двумя независимыми величинами проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Значимость различий между выборками и взаимосвязей показателей считалась достоверной при значении для $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Предполагаемая длительность инфекционного процесса у пациентов с ХГС составила в среднем $5,96 \pm 3,49$ года (от 2 до 18 лет). У мужчин средняя длительность заболевания была короче и составила $5,3 \pm 2,9$ года, у женщин — $6,5 \pm 2,8$ года ($p < 0,04$). Анализ длительности заболевания в зависимости от генотипов вируса не дал значимых различий ($p = 0,87$). При сравнительном изучении предполагаемого периода инфицирования в зависимости от стадии ФП достоверное его нарастание выявлено от стадии F3 ($7,7 + 4,0$ года) к F4 ($11,3 + 5,9$ года) ($p = 0,01$). Корреляционный анализ подтвердил наличие взаимосвязи между длительностью инфицирования и выраженностью ФП по данным УЗЭ ($r = 0,27$; $p = 0,01$). Таким образом, длитель-

Показатели у пациентов с ХГС в зависимости от СРФ

Показатель	СРФ медленная	СРФ высокая	<i>p</i> *
Плотность печени, кПа	5,3 (4,6; 5,8)	8,5 (6,8; 8,9)	< 0,001
ГК, нг/мл	22,3 (17; 30,9)	52,3 (34; 78,6)	< 0,001
АФП, МЕ/мл	1,8 (1,3; 2,6)	2,4 (1,9; 3,1)	0,04
АЛТ, Е/л	58,2 (33; 103)	57,9 (34; 96)	0,98
АСТ, Е/л	37,9 (26; 46)	38,3 (25; 57)	0,67
МДА, мкмоль/л	7,8 (5,7; 12,8)	7,0 (5,1; 11,2)	0,24
Каталаза, мкат/л	9,8 (6,7; 15,9)	8,6 (6,1; 12)	0,04
Железо сыворотки, мкмоль/л	15,4 (3; 19)	24,3 (13; 43)	0,03
Ферритин, нг/мл	55,2 (30; 101)	110,2 (42; 452)	0,03
ВЭФР, пг/мл	335,9 (177; 490)	387,0 (279; 710)	0,03

Примечание. * — различия достоверны при $p < 0,05$.

ность инфекционного процесса, характеризующая темпы прогрессии HCV-инфекции, увеличивается преимущественно к стадии F4 заболевания и короче у мужчин и не была связана с генотипом вируса гепатита С, что согласуется с рядом работ [2—4].

В нашем исследовании у больных с начальным фиброзом (F1) средняя СРФ была достоверно ниже ($0,21 \pm 0,13$ балла/год), чем у больных ХГС с последующими стадиями заболевания: F2 $0,44 \pm 0,31$ балла/год ($p = 0,01$), F3 $0,53 \pm 0,4$ балла/год ($p = 0,01$), F4 — $0,32 \pm 0,03$ балла/год ($p = 0,69$). При анализе темпов прогрессирования ХГС в зависимости от пола пациентов у мужчин СРФ была в 2 раза выше, чем у женщин ($p = 0,04$). Достоверных различий темпов прогрессирования ХГС у пациентов с генотипами HCV-1 и HCV-2,3 не найдено ($p = 0,47$). Таким образом, СРФ, характеризующая темпы прогрессии HCV-инфекции, увеличивается от стадии к стадии заболевания, более выражена у мужчин и не связана с генотипом вируса гепатита С, о чем упоминается в других исследованиях [3].

Пациенты были условно разделены на две группы по СРФ. В первую группу вошли 90 (60%) больных с медленной СРФ ($< 0,19$ балла/год), а во вторую группу включены 50 (40%) пациентов ХГС с высокой СРФ ($> 0,19$ балла/год). СРФ в группе с медленным темпом прогрессирования заболевания составила в среднем $0,02 \pm 0,02$ балла/год, в группе с быстрым темпом прогрессирования фиброза при ХГС — $0,45 \pm 0,34$ балла/год ($p < 0,001$). Длительность заболевания в группе с медленным темпом прогрессирования фиброза составила в среднем $6,65 \pm 3,1$ года, в группе быстрым темпом прогрессирования ХГС — $5,1 \pm 3,6$ года ($p = 0,02$). В группе с медленной СРФ преобладали женщины — 58% ($p = 0,01$). Таким образом, наблюдается ассоциация медленного темпа прогрессирования ХГС с женским полом. Значимых различий по возрасту в зависимости от темпов прогрессирования ФП не найдено ($p = 0,45$). При анализе распределения по стадиям ФП отмечено, что при медленном темпе прогрессирования ХГС преобладали пациенты со стадией F0 (84%), больные со стадиями F1 и F2 составляли соответственно 14 и 2%. При быстром темпе прогрессирования заболевания преобладали пациенты со стадией F4 (37%), больные со стадиями F1, F2 и F3 составляли соответственно 24, 26 и 13%.

В группе пациентов с высокой СРФ ожидаемо регистрировались достоверно большие значения плотности печени, по данным УЗЭ ($p < 0,001$). Сывороточные уровни ГК и АФП при быстром темпе прогрессии HCV-инфекции были выше в 2,3 и 1,3 раза соответственно, чем при медленном темпе

прогрессирования заболевания ($p < 0,001$ и $p = 0,04$) (см. таблицу). Корреляционный анализ подтвердил наличие прямых достоверных взаимосвязей темпа прогрессирования фиброза с плотностью печени ($r = 0,86$; $p < 0,001$), ГК ($r = 0,59$; $p < 0,001$) и АФП ($r = 0,23$; $p = 0,04$).

При анализе уровня трансаминаз АЛТ и АСТ в сыворотке крови в группах больных ХГС с медленной и быстрой СРФ значимых различий не было получено ($p = 0,98$ и $p = 0,67$). Это не согласуется с результатами некоторых исследований, в которых у пациентов с наличием прогрессии фиброза наблюдали повышение активности АЛТ [3].

Для пациентов с прогрессией фиброза были характерны: достоверно низкая активность каталазы ($p = 0,04$), высокий уровень сывороточного железа ($p = 0,03$) и ферритина ($p = 0,03$), а также сывороточной концентрации ВЭФР ($p = 0,03$). Корреляционный анализ подтвердил наличие прямых достоверных взаимосвязей темпа прогрессирования фиброза с уровнем ферритина ($r = 0,23$; $p = 0,04$) и концентрацией ВЭФР ($r = 0,21$; $p = 0,04$). Эти данные частично согласуются с результатами, полученными в других исследованиях, в которых у пациентов с наличием прогрессии фиброза регистрировали достоверно больший уровень сывороточного железа, ферритина и ВЭФР, прямо коррелировавших со степенью фиброза [10, 13, 20].

Значимых различий концентраций МДА при медленной и быстрой СРФ не обнаружено ($p = 0,24$). Результаты тестов, хотя и коррелирует с тяжестью воспалительного процесса в печени, по данным некоторых исследователей, но не могут применяться для прогнозирования СРФ при ХГС [21].

Заключение. Прогрессирование процессов фиброза при ХГС сопровождается активацией механизмов регенерации и неогенеза, нарастанием синдрома перегрузки железом и истощением механизмов антиоксидантной защиты. Скорость развития фиброза увеличивается по мере прогрессирования ХГС и не связана с генотипом вируса.

Медленный темп прогрессирования ХГС ассоциирован с женским полом. Ассоциация повышенных сывороточных уровней ГК, АФП, ВЭФР, железа, ферритина и низкой активности каталазы с быстрой СРФ позволяет рекомендовать их в качестве дополнительных критериев оценки темпа прогрессии фиброза при ХГС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 3, 5, 6, 8, 9, 12, 15—17 см. REFERENCES)

- Ивашкин В.Т. Фиброз печени. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
- Мехтиев С.Н., Степаненко В.В., Зиновьева Е.Н., Мехтиева О.А. Современные представления о фиброзе печени и методах его коррекции. *Фарматека*. 2014; (6): 80—7.
- Краснова Л.И., Никольская М.В. Встречаемость и выраженность фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом в зависимости от возраста и длительности заболевания. В кн.: *Сборник тезисов XIX Российского конгресса «Гепатология сегодня»*. М.; 2014: 26.
- Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2008; (4): 43—52.
- Щекотова А.П., Булатова И.А., Ройтман А.П. Чувствительность и специфичность определения гиалуриновой кислоты, коэффициента де Ритиса и ВЭФР для диагностики хронического гепатита и цирроза печени. *Пермский медицинский журнал*. 2013; 30(4): 84—9.
- Винницкая Е.В., Дроздов В.Н., Юнусова Ю.М., Варванина Г.Г., Шапошникова Н.А., Петраков А.В. и др. Диагностическая значимость сывороточных маркеров фиброза при хронических заболеваниях печени. *Терапевтический архив*. 2013; (2): 27—31.

13. Гусев Д.А. Хронический гепатит С: течение, прогноз и лечение больных в военно-медицинских учреждениях: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб.; 2006.
14. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Сафиуллина Н.Х., Келли Е.И. Пункционная биопсия печени и возможности неинвазивного мониторинга фиброза при хроническом вирусном гепатите С. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2002; (1): 9—16.
18. Белавина И.А., Дуданова О.П. Роль альфа-фетопротейна в комплексной диагностике прогрессирующего течения хронических гепатитов В и С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012; (3): 57—62.
19. Жданов К.В., Гусев Д.А., Пастушенков В.Л., Шкуро А.В. Сывороточное содержание а-фетопротейна у больных хроническим гепатитом С на фоне интерферонотерапии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2004; 14(1): 12.
20. Павлов Ч.С., Маевская М.В., Левина А.А., Лукина Е.А., Ивашкин В.Т. Содержание железа и ферритина в ткани печени больных хроническими вирусными гепатитами. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2002; 12(1): 12.
21. Гейвандова Н.И., Ягода А.В., Гудзовская Д.А., Косторная И.В. Сывороточные фосфолипиды, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как дополнительные неинвазивные маркеры активности хронического вирусного гепатита С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008; 18(6): 38—42.
8. Boursier J., de Ledinghen V., Poynard T., Guechot L., Carrat F., Leroy V. et al. An extension of STARD statements for reporting diagnostic accuracy studies on liver fibrosis tests: The Liver-FibroSTARD standards. *J. Hepatol.* 2015; 62(4): 807—15.
9. Parsian H., Rahimipour A., Nouri M., Somi M.H., Qujeq D., Fard M.K. et al. Serum hyaluronic acid and laminin as biomarkers in liver fibrosis. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2010; 19(2): 169—74.
10. Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Roytman A.P. The sensitivity and specificity of the hyaluronic acid ratio and de Rytis VEFR for diagnosis of chronic hepatitis and cirrhosis. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 30(4): 84—9. (in Russian)
11. Vinnitskaya E.V., Drozdov V.N., Yunusova Yu.M., Varvanina G.G., Shaposhnikova N.A., Petrakov A.V. et al. Diagnostic value of serum markers of fibrosis in chronic liver diseases. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; (2): 27—31. (in Russian)
12. Halfon P., Bourliere M., Penaranda G., Deydier R., Renou C., Botta-Fridlund D. et al. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus. *Comp. Hepatology*. 2005; 4: 6—13.
13. Gusev D.A. Chronic Hepatitis C: For, Prognosis and Treatment of Patients in Military Hospitals: Diss. St.Petersburg; 2006. (in Russian)
14. Yushchuk N.D., Znoyko O.O., Safiullina N.Kh., Kelli E.I. Needle biopsy of the liver and the possibility of non-invasive monitoring of fibrosis in chronic viral hepatitis C. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2002; (1): 9—16. (in Russian)
15. Chen C.H., Lin S.T., Kuo C.L., Nien C.K. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in chronic hepatitis C without hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2008; 55(55): 1423—7.
16. Di Bisceglie A.M., Sterling R.K., Chung R.T., Everhart J.E., Dienstag J.L., Bonkovsky H.L. et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C. Results from the HALT-C trial. *J. Hepatol.* 2005; 43(3): 434—41.
17. Tai W.C., Hu T.H., Wang J.H., Hung C.H., Lu S.N., Changchien C.S. et al. Clinical implications of alpha-fetoprotein in chronic hepatitis C. *J. Formos. Med. Assoc.* 2009; 108(3): 210—8.
18. Belavina I.A., Dudanova O.P. The role of alpha-fetoprotein in the complex diagnosis of progressive course of chronic hepatitis B and C. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2012; (3): 57—62. (in Russian)
19. Zhdanov K.V., Gusev D.A., Pastushenkov V.L., Shkuro A.V. Serum content of a-fetoprotein in patients with chronic hepatitis C interferon in the background. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2004; 14(1): 12. (in Russian)
20. Pavlov Ch.S., Maevskaya M.V., Levina A.A., Lukina E.A., Ivashkin V.T. The content of iron and ferritin in the liver tissue of patients with chronic viral hepatitis. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2002; 12(1): 12. (in Russian)
21. Geyvandova N.I., Yagoda A.V., Gudzovskaya D.A., Kostornaya I.V. The serum phospholipids, lipid peroxidation and antioxidant protection as additional non-invasive marker of chronic hepatitis C. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2008; 18(6): 38—42. (in Russian)

Поступила 10.01.16

REFERENCES

1. Ivashkin V.T. Liver Fibrosis [Fibroz pecheni]. Moscow; GEOTAR-Media; 2011. (in Russian)
2. Mekhtiev S.N., Stepanenko V.V., Zinov'eva E.N., Mekhtieva O.A. Modern ideas of hepatic fibrosis, and the methods of its correction. *Farmateka*. 2014; (6): 80—7. (in Russian)
3. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*. 1997; 349: 825—32.
4. Krasnova L.I., Nikol'skaya M.V. The incidence and severity of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis B, depending on the age and duration of disease. In: Abstracts XIX Russian Congress «Hepatology today» [Sbornik tezisov XIX Rossiyskogo kongressa «Gepatologiya segodnya»]. Moscow; 2014: 26. (in Russian)
5. Poynard T., Ngo Y., Munteanu M., Thabut D., Massard J., Moussalli J. et al. Biomarkers of liver injury for hepatitis clinical trials: a meta-analysis of longitudinal studies. *Antivir. Ther.* 2010; 15(4): 617—31.
6. Castera L., Vergniol J., Foucher J., Le Bail B., Chanteloup E., Haaser M. et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005; 128(2): 343—50.
7. Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Ivashkin V.T. Modern possibilities elastometry, fibrosis and ActiTest in the diagnosis of liver fibrosis. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*. 2008; (4): 43—52. (in Russian)

Received 10.01.16