

БІОХІМІЧНІ ЕКВІВАЛЕНТИ ТЯЖКОСТІ ФІБРОТИЧНИХ ЗМІН ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

В.М. Козько, Н.В. Анциферова, Г.О. Соломенник, О.М. Винокурова, Д.Б. Пеньков

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

У статті наведені результати власних досліджень та огляд вітчизняної та зарубіжної літератури, що стосується сучасних можливостей діагностування фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С. У якості еквівалентів фіброзу печінки запропонований аналіз ранніх біохімічних показників. Розглядаються особливості протеїназ, цитокинового профілю, протеїнов, трансфераз, а також комплексних тестів та фіброзних панелей, що стосуються цієї патології з прогностичної та діагностичної точки зору.

Ключові слова: хронічний гепатит С, фіброгенез, фіброз печінки, біопсія печінки, біохімічна діагностика, трансформуючий фактор росту- β 1.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ ТЯЖЕСТИ ФИБРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

В.Н. Козько, Н.В. Анцыферова, А.О. Соломенник, О.Н. Винокурова,
Д.Б. Пеньков

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Приведен обзор отечественной и зарубежной научной литературы, касающейся современных возможностей диагностики фиброза печени у больных хроническим гепатитом С. В качестве эквивалентов фиброза печени предлагается анализ уровней биохимических показателей. Освещены особенности протеиназ, цитокинового профиля, протеинов, трансфераз, а также комплексных тестов и фиброзных панелей при данной патологии с прогностической и диагностической точки зрения. Приведены результаты собственных исследований.

Ключевые слова: хронический гепатит С, фиброгенез, фиброз печени, биопсия печени, биохимическая диагностика, трансформирующий фактор роста - β 1.

BIOCHEMICAL EQUIVALENTS OF FIBROTIC CHANGES SEVERITY OF PATIENTS WITH HEPATITIS C

V. Kozko, N. Antsyferova, A. Solmennyk, O. Vinokurova, D. Penkov.

Kharkov National Medical University. Kharkov, Ukraine

The review of the national and foreign scientific literature on modern possibilities of liver fibrosis diagnosis in patients with chronic hepatitis C is presented in the article. Analysis of early biochemical parameters is proposed as the equivalents of liver fibrosis. The peculiarities of proteinases, cytokine profile, proteins, transferases as well as complex tests and fibrous panels concerning this pathology are considered as prognostic and diagnostic points of view. The results of our own studies are given as well.

Key words: chronic hepatitis C, fibrogenesis, liver fibrosis, liver biopsy, biochemical diagnostics, transforming growth factor- β 1.

Вступ. Наслідки невинних процесів фіброгенезу, який є невід'ємним ланцюгом хронічного гепатиту С (ХГС), становить важливу медико-соціальну проблему, що відноситься до пріоритетів національної системи охорони здоров'я України. Фіброгенез являє собою результат повторюваного в часі процесу пошкодження–відновлення гепатоцитів, які є основною мішенню вірусів гепатитів [1]. Наріжним каменем проблеми виступає HCV-індукований фіброз печінки як результат відкладення в ній позаклітинного матриксу внаслідок активації зірчастих клітин з наступною трансформацією в цироз і гепатоцелюлярну карциному печінки [2, 3]. У зв'язку з цим важливим завданням сучасної гепатології є своєчасне визначення стадії фіброзу печінки у пацієнта, що необхідно для прийняття рішення про доцільність проведення противірусної

терапії, оцінки її ефективності, прогнозу, пригнічення процесів фіброгенезу печінки, які стають безпосередньою причиною смерті хворого.

Звертаючи увагу на дедалі більшу «непопулярність» пункційної біопсії печінки, що викликана цілою низкою об'єктивних та суб'єктивних причин (наявність протипоказань, потенційний ризик і побічні ефекти та ускладнення процедури, низька відновлюваність результатів та технічна складність процедури), вчені всього світу зосереджують зусилля на пошуку сироваткових маркерів фіброзу, які стануть гідною альтернативою вищезначеній інвазивній маніпуляції [4–7].

Мета роботи – огляд вітчизняної та зарубіжної наукової літератури, що стосується сучасних можливостей діагностики фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С.

Ще у 2002 р. Л. Л. Громашевською було надано особливого значення т.з.

“біохімічній біопсії печінки” замість пункційної маніпуляції [8]. Останні десятиріччя ознаменувалися відкриттям колосального спектра малоінвазивних методик та способів оцінки стану печінки, які засновані на дослідженні нових прогностичних і діагностичних лабораторних параметрів, що відображають активність фібротичних процесів [2].

Серологічні маркери фіброзу умовно поділяють на прямі та непрямі [9].

Прямі біомаркери характеризують метаболізм у клітинному матриксі (фіброгенез та фіброліз) та/чи зміни у стелатних клітинах печінки, які домінують в профіброзних клітинах. Тобто це фрагменти клітинного матриксу печінки, що утворені стелатними клітинами, і молекули, які беруть участь у регуляції прогресування та регресії фіброзу. До них відносяться: гіалуринова кислота (ГК), цитокератин-18, проколагенові пептиди, колагени IV, VI типів, матриксні металопротеїнази (ММП) та їх тканинні інгібітори (ТІММП), YKL-40 , ламінін [9, 10].

Обговорюється практична цінність дослідження сироваткових рівнів трансформуючого фактору росту- β 1 (ТФР- β 1) і ГК для визначення фіброзу печінки [11]. Останню визнали точним маркером тяжкого фіброзу на тлі неалкогольної жирової хвороби печінки [12].

За деякими джерелами, певні цитокіни, насамперед ТФР- β 1 та фактор росту тромбоцитів, відносяться до прямих індикаторів фіброзу. Але ці питання є дискусійними. Рівні зазна-

чених показників можуть підвищуватися при запаленні іншої локалізації. Те ж саме стосується і ГК [9].

Клінічні дані про зв'язок сироваткового рівня ТФР- β 1 та вираженістю фібротичних змін печінкової тканини суперечливі. Група зарубіжних науковців спостерігала високі рівні цього цитокіна у тканині печінки та сироватці крові дорослих пацієнтів з ХГС. При цьому біохімічні показники корелювали зі ступенем розвитку фіброзу печінки [13]. В інших роботах показано, що сироватковий рівень ТФР- β 1 дітей з біліарною атрезією, фульмінантним гепатитом, цирозом печінки і хронічним гепатитом В не корелює з фіброзом [14]. Існують дослідження, що показали наявність зв'язку сироваткового рівня ТФР- β 1 з фіброзом печінки у дітей і дорослих, тільки в групі пацієнтів з середнім ступенем вираженості, але не у пацієнтів зі слабким або тяжким фіброзом [15].

Дослідження, проведені на кафедрі інфекційних хвороб ХНМУ, продемонстрували, що рівень ТФР- β 1 у хворих на ХГС був достовірно підвищений проти аналогічного значення у контрольній групі аж у 5 разів, а проведення кореляційного аналізу виявило наявність прямого сильного зв'язку між фіброзом печінки та вмістом у сироватці крові вищезазначеного показника [16].

Цитокератин-18 та YKL-40 вважаються перспективними маркерами хронічних захворювань печінки. Серологічні концентрації цих показників у пацієнтів з ХГС знач-

но підвищені порівняно зі здоровими особами. Недоліком описуваних методів є те, що за рівнем показників в сироватці можна встановити фіброз печінки взагалі, а не конкретну його стадію [17]. У якості сироваткових маркерів фіброзу печінки було досліджено вміст ММП-2, ТІМП-1, колаген ІV типу, амінотермінальний пептид ІІІ проколагену та ГК. Моніторинг біохімічного профілю, що вивчався, проводили з інтервалом в 1 рік. Стан печінки хворих підтверджували пункційною біопсією. За отриманими результатами всі показники корелювали зі стадією печінки [18].

Інші автори повідомляють про підвищені рівні ММП-1,2 у сироватці крові тільки на стадії цирозу печінки. Доведено прямий зв'язок між ТІММП-1 та індексом гістологічної активності [9].

Проте дослідження з виявлення кореляції рівнів ММП-1,2,9, а також ТІММП-1,2 зі стадією фіброзу печінки, нажаль, не завжди демонструють результати, що узгоджуються між собою. До того ж жоден з них ще не був широко застосований у клінічній практиці [19].

Непрямі біомаркери – це прості лабораторні показники, що відображають стан синтетичної, видільної та дезінтоксикаційної функцій печінки. Це амінотрансферази, лужна фосфатаза, фактори згортання крові, холестерин, білірубін, феритин та інші. Ці показники часто застосовуються для оцінки фіброзу за діагностичними шкалами [10, 20].

Великого поширення у повсякденній клінічній практиці набули два головних незалежних предиктори по-

ліпшення стану пацієнтів на тлі терапії: аланінамінотрансфераза (АлАТ) і аспартатамінотрансфераза (АсАТ) [21]. Співвідношення АлАТ/АсАТ, хоча і рідко, застосовується для оцінки фіброзу, але як свідчать автори, воно є простим і надійним маркером для оцінки функції та прогнозування наявного морфологічного стану печінки [22]. Однак доведено факт відсутності кореляційних взаємовідносин між рівнями сироваткових АлАТ і АсАТ та стадіями фіброзу при хронічних вірусних гепатитах [23].

Багаторазово показано і підтверджено, що сироватковими показниками тяжкості фіброзу у хворих на хронічні захворювання печінки є параоксаназа-1 [24, 25], кількість тромбоцитів [26], протромбіновий час та протромбіновий індекс [9], гаммаглютамілтранспептидаза [9, 10], інсулінорезистентність [2] тощо.

Гаптоглобін є позитивним реактантом гострої фази. При тяжкому запальному процесі у печінці, у тому числі при цирозі, рівень показника у сироватці крові значно знижений. Однак встановлено його негативний зв'язок з фіброзом печінки. Крім того, комплекс гаптоглобін-гемоглобін має високу пероксидазну активність, що надає гальмуючого ефекту на процеси перикисного окислення ліпідів та формування гідроксильного радикала в ділянках запалення [9, 27].

Треба зауважити, що негативним моментом вищезазначених методів є те, що за сироватковими біохімічними тестами не завжди можна визначити стадію фіброзу печінки. Особли-

во це стосується диференціації стадій м'якого і помірного фіброзу [28].

Виходячи з цього, з метою оптимізації ранньої діагностики початкових стадій фіброзу і цирозу печінки при хронічних захворюваннях гепатобіліарної системи, дослідниками у галузі гепатології було розроблено та запропоновано для використання у клінічній практиці безліч біохімічних тестів на фіброз, що ґрунтувалися на прямих і непрямих маркерах та на їх комбінаціях.

В останні роки особливого значення набули тести на фіброз печінки сімейства FibroMax (FibroTest, ActiTest, SteatoTest, AshTest, NashTest) [29, 30]. У січні 2007 р. Міністерство охорони здоров'я Франції визнало тести реальною альтернативою біопсії печінки, що, у свою чергу, стало приводом для їх одночасного впровадження у США, Канаді, Великобританії, Росії, Україні та інших країнах. Тест пройшов внутрішню та зовнішню валідацію. У дослідженні, проведеному розробниками, показано, що FibroTest передбачає ускладнення ХГС краще за гістологічне визначення стадії фіброзу [31, 32].

Інші непрямі тести на визначення фіброзу за біохімічними сироватковими показниками не набули поширення у практичній охороні здоров'я [33]. Однак у недавньому спеціальному зовнішньому дослідженні було продемонстровано, що такі тести, як APRI, AAR, Fibroindex та Forns'index, все ж таки мають знижену ефективність у пацієнтів з HCV-індукованим фіброзом та нормальними значеннями АлАТ [34].

Тест МРЗ належить до числа прямих біотестів. Він базується на аналізі

співвідношення N-термінального пептиду проколагену РІІІН і ММІ-1. Показники цього співвідношення мають змогу диференціювати стадії фіброзу печінки за шкалою METAVIR [35].

Групою вчених були досліджені показники ГК/ТІМІ-1 у хворих на ХГС і вірус імунодефіциту людини -1, що успішно дискримінували стан фіброзу печінки від F0-F1 до F2-F4 за шкалою METAVIR [36].

Тест ELF ("підвищений фіброз печінки") визначає такі складові як ГК, термінальний пептид проколагену РІІІН, ТІМІ-1, вік. Він був розроблений на основі багатоцентрових досліджень пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки різної етіології. Чіткий алгоритм дозволяє діагностувати фіброз з чутливістю у 90 %. У дітей з неалкогольною жировою хворобою печінки цей тест передбачає фіброз з більшою специфічністю та чутливістю, ніж у дорослих пацієнтів з аналогічною хворобою [37, 38].

Популярний зараз тест FibroMeter – приклад комплексної фіброзної панелі, яку використовують для визначення фіброзу та характеристики запального процесу при трьох основних паталогіях печінки: ХГС, алкогольний та неалкогольний жировий хворобі печінки. Складовими біомаркерами тесту є вік, стать, вага, α 2-макроглобулін, ГК, тромбоцити, протромбіновий індекс, АсАТ, АлАТ, гаммаглутамілтранспептидаза, загальний білірубін, сечовина, феритин, глікемія. На думку авторів, розроблена ними панель за своєю чутливістю та специфічністю перевершує такі тести, як FibroTest, Fibrospect, APRI та Forns scores [39].

Панелі SHASTA index, Hepascore також мають високу диференціальну діагностичну точність у розрізненні помірного та важкого фіброзу, цирозу печінки у хворих на ХГС [40].

Аналіз порівняльної характеристики багатьох фіброзних панелей, на жаль, неспроможний адекватно визначити найбільшу ефективність тих чи інших тестів. Велика кількість широкомасштабних досліджень, що були проведені за цією тематикою, надала неоднозначні результати у спробі довести найбільш ймовірну точність будь-яких з розроблених алгоритмів.

Так, опубліковані результати порівняння панелей FibroTest, FibroMeter, Hepascore та Zeng's виявили таку точність у визначенні вираженості морфологічних змін у печінці: F2 – 71%, 71%, 67%, 70%; F3 – 77%, 81%, 82%, 76% та F4 – 83%, 84%, 88%, 85 % відповідно. Дослідження проводилося на прикладі хворих на ХГС і вірус імунодефіциту людини -1. Стадію фіброзу печінки підтверджували даними пункційної біопсії [41].

В іншому дослідженні наочно доведено більш високу діагностичну ефективність FibroMeter порівняно з іншими тестами, у тому числі з FibroTest [42].

Натомість, відповідно до висновків ще одного незалежного дослідження,

дані, отримані за Hepascore (68 %), були точніші за аналогічні результати, отримані за FibroTest (62 %) [43].

У хворих на алкогольні захворювання печінки при діагностиці вираженого фіброзу і цирозу печінки найбільш прогностично значущими виявилися FibroTest, FibroMeter-A та Hepascore порівняно із APRI, Forns та FIB-4. Першість посів саме FibroTest [44].

Висновок. Численні клінічні дослідження з питань малоінвазивної діагностики фіброзу печінки та його стадій не можна визнати вичерпаними, оскільки в них, як правило, відсутнє досконале зіставлення біохімічних показників з морфологічними маркерами хронічних гепатитів. Тому діагностична цінність показників фіброзу у пацієнтів з ХГС також залишається практично невідомою. Неоднозначно висвітлено маркери тяжкості перебігу гепатитів, критерії формування ускладнень та предиктори ефективності лікування. Не з'ясована діагностична чутливість цих маркерів у пацієнтів з проміжними стадіями печінки. З огляду на ці недоліки, залишається необхідність продовження наукових досліджень щодо з'ясування достовірних біохімічних еквівалентів ступеня тяжкості фібротичних змін печінки хворих на ХГС.

Література

1. Гураль А. Л. Проблеми епідеміології та профілактики гепатиту С в Україні / А. Л. Гураль, В. Ф. Марієвський, Т. А. Сергеева [та ін.] // Інфекц. хвороби. – 2007. – №3. – С. 23–31.
2. Федорченко С. В. Хроническая HCV-инфекция / С.В. Федорченко: – Киев: ВСИ “Медицина”, 2010. – 271 с.
3. ВООЗ. Гепатит С / Информационный бюллетень № 164. – июль 2015.

4. Малый В. П. Серозный менингит как редкая форма внепеченочных проявлений хронического вирусного гепатита С / В. П. Малый, П. В. Нартов // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – № 2(41). – С. 59–60.
5. Герасун Б. А. Вирусные гепатиты в схемах, таблицах и рисунках. Руководство по проблеме вирусных гепатитов для врачей-интернов и слушателей ФПДО/ Б. А. Герасун, Р. Ю. Грицко, А.Б. Герасун, Е.Ю. Малинникова, М.И. Михайлов . – Львов : Кварт, 2012. – 122 с.
6. Tannapfel A. The indications for liver biopsy / A. Tannapfel, H. P. Dienes, A. W. Lohse // Dtsch. Arztebl. Int. – 2012. – № 109 (27–28). – P. 477–483.
7. Бурневич Э. З. Неинвазивные серологические маркеры фиброза печени / Э. З. Бурневич, М. С. Краснова // Гепатол. форум. – 2007. – №2. – С. 18–22.
8. Громашевська Л. Л. Трагування результатів біохімічних досліджень у хворих на гепатити В і С / Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами. Матеріали VI з'їзду інфекціоністів України. – Тернопіль : Укрмедкнига. – 2002. – С. 239–242.
9. Бурневич Э. З. Неинвазивные серологические маркеры фиброза печени / Э. З. Бурневич, М. С. Краснова // Гепатол. форум. – 2007. – №2. – С. 18–22.
10. Вельков В. В. Сывороточные биомаркеры фиброза печени / В. В. Вельков. – М.: ЗАО “Диакон”, 2009. – 40 с.
11. Sanvisens A. Hyaluronic acid, transforming growth factor-beta1 and hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus and human immunodeficiency virus co-infection / A. Sanvisens // Viral. Hepatitis. – 2009. – № 16 (7). – P. 513–518.
12. Suzuki A. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / A. Suzuki, P. Angulo, J. Lymp [et al.] // Liver. Int. – 2005. – № 25. – P. 779–786.
13. Kanzler S. Prediction of progressive liver fibrosis in hepatitis C infection by serum and tissue levels of transforming grown factor-beta 1 / S. Kanzler, M. Baumann, P. Schirmacher [et al.] // Viral. Hepat. – 2001. – № 8 (6). – P. 430–437.
14. Lebensztejn DM. Serum concentration of transforming grown factor-beta 1 does not predict advanced liver fibrosis in children with chronic hepatitis B / DM. Lebensztejn, M. Sobanies-Lotowska, M. Kaczmarek [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2004. – № 51 (55). – P. 229–233.
15. Valva P. The role of serum biomarkers in predicting fibrosis progression in pediatric and adult hepatitis C virus chronic infection // P/ Valva, P. Casciato, JM Diaz Carrasco [et al.] // PloS one. – 2011. – № 6 (8). – P. 17.
16. Анциферова Н.В. Возможности диагностики стадий фиброзу печінки у хворих на хронічну НСV-інфекцію // Н.В. Анциферова, Г.О. Соломенник, А.А. Кузнецова [та ін.] // Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузів. конференції молодих вчених та студентів (Харків, 20–21 січня 2015). – Харків. – 2015. – С. 318–319.
17. Yilmaz Y. Elevated serum levels of caspase-cleaved cytokeratin 18 (CK 18-Asp396) in patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis C / Y. Yilmaz, E. Dolar, E. Ulukaya [et al.] // Med. Sci. Monit. – 2009. – № 15 (4). – P. 189–193.
18. Пинцани М. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу / М. Пинцани // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 5. – С. 4–9.
19. Talwalkar J. A. Непрямая эластография с помощью ультразвука в диагностике фиброза : систематический обзор и мета-анализ / J. A. Talwalkar, D. M. Kurtz, S. J. Shoenleber [et al.] // Клин. гастроэнтерол. гепатология. Русское издание. – 2008. – № 1 (2). – С. 76–83.
20. Poynard T. Noninvasive markers of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B / T. Poynard, Y. Ngo [et al.] // Curr. Hepat. Rep. – 2011. – № 10. – P. 87–97.
21. Francesca J. Endothelial Function in HIV-Infected Antiretroviral Naïve Subjects Before and After Starting Potent Antiretroviral Therapy: AIDS Clinical Trials Group Study 5152s / J. Francesca // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008 – № 52 (7). – P. 569–576.

22. Якушенко С. М. Клиническая значимость морфологических индексов при хронических болезнях печени у детей / С. М. Якушенко // Автореф. дисс. на соиск. науч. степ. канд. мед. наук. Москва. – 2005. – 28 с.
23. Bruce M. G. Hepatitis C infection in Alaska Natives with persistently normal, persistently elevated or fluctuating alanine aminotransferase levels / M. G. Bruce, D. Bruden [et. al.] // *Liver International*. – 2006. – № 26 (6). – P. 643–649.
24. Camps J. Measurement of serum paraoxonase-1 activity in the evaluation of liver function / J. Camps, J. Marsillach, J. Joven // *World J. gastroenterol.* – 2009. – № 15 (16). – P. 1929–1933.
25. Marsillach J. The measurement of the lactonase activity of paraoxonase-1 in the clinical evaluation of patients with chronic liver impairment / J. Marsillach, G. Aragonts, R. Beltran [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2009. – № 42 (1–2). – P. 91–98.
26. Gorka J. Fluorescence of age in serum in detecting liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma among patients with anti-HCV antibodies Przegł / J. Gorka, J. Zuwała-Jagiello, M. Pazgan-Simon [et al.] // *Epidemiol.* – 2008. – № 62 (2). – P. 393–400.
27. Lackner C. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C / C. Lackner, G. Struber, B. Liegl [et al.] // *Hepatology*. – 2005. – № 41. – P. 1376–1382.
28. Fontana R. J. Serum fibrosis marker levels decrease after successful antiviral treatment in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis / R. J. Fontana // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – № 7 (2). – P. 219–226.
29. Trifan A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C / A. Trifan, C. Cojocariu, C. Sfarti [et al.] // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* – 2012. – № 116 (1). – P. 135–138.
30. Hermeziu B. Evaluation of FibroTest-ActiTest in children with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Clin Bio* / B. Hermeziu, D. Messous, M. Fabre, M. Munteanu // *Med. Pr.* – 2010. – № 34 (1). – P. 16–22.
31. Munteanu M. FibroTest-FibroMax experience. Noninvasive biomarkers for the screening of fibrosis, steatosis and steatohepatitis in patients with metabolic risk factors / M. Munteanu, V. Ratziu, R. Morra [et al.] // *Gastrointestin. Liver. Dis.* – 2008. – № 17 (2). – P. 187–191.
32. Halfon P. Independent prospective validation of biochemical markers (fibro-actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: the fibropaca study / P. Halfon, M. Bourliere, R. Deydier [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – № 101. – P. 547–555.
33. Crisan D. Two or more synchronous combination of noninvasive tests to increase accuracy of liver fibrosis assesment in chronic hepatitis C; results from a cohort of 446 patients / D. Crisan, C. Radu, M. Lupsor [et al.] // *Hepat. Mon.* – 2012. – № 12 (3). – P. 177–184.
34. Sebastiani G. Performance of noninvasive markers for liver fibrosis is reduced in chronic hepatitis C with normal transaminases / G. Sebastiani, A. Vario, M. Gudino [et al.] // *Viral. Hepatitis.* – 2008. – № 15 (3). – P. 212–218.
35. Trocme C. Longitudinal evaluation of a fibrosis index combining MMP-1 and PIIINP compared with MMP-9, TIMP-1 and hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C treated by interferon-alpha and ribavirin / C. Trocme, V. Leroy, N. Sturm [et al.] // *Viral. Hepatitis.* – 2006. – № 13 (10). – P. 643–651.
36. Larrousse M. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients / M. Larrousse, M. Laguno, M. Segarra [et al.] // *Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2007. – № 46 (3). – P. 304–311.
37. Rosenberg W. M. Serum markers detect the presense of liver fibrosis: a cohort study / W. M. Rosenberg, M. Voelker, R. Their [et al.] // *Gastroenterology.* – 2004. – № 127. – P. 1704–1713.
38. Nobili V. Performance of ELF serum markers in predictsng fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease / V. Nobili, J. Parkes, G. Bottazzo [et al.] // *Gastroenterology.* – 2009. – № 136 (1). – P. 160–167.
39. Cales P. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis / P. Cales, F. Oberti, S. Michalak [et al.] // *Hepatology.* – 2005. – № 42 (6). – P. 1373–1381.

40. Kelleher T. B. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index / T. B. Kelleher, S.H. Mehta, R. Bhaskar [et al.] // *Hepatology*. – 2005. – № 43 (1). – P. 78–84.
41. Bottero J. Performance of 11 biomarkers for liver fibrosis assessment in HIV/HBV co-infected patients / J. Bottero, K. Lacombe, J. Guechot [et al.] // *Hepatology*. – 2009, Mar. 20.
42. Boursier J. Improved diagnostic accuracy of blood tests for severe fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C / J. Boursier, Y. Bacq, P. Halfon [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – № 21 (1). – P. 28–38.
43. Cacoub P. Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV co-infected patients: the fibroic study-ANRS HCO2 / P. Cacoub, F. Carrat, P. Bedossa [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – № 48 (5). – P. 765–773.
44. Naveau S. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease / S. Naveau, G. Gaude, A. Asnacios [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – № 49 (1). – P. 97–105.