

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕПРЯМЫХ МАРКЕРОВ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

Д.В. Терешков¹, В.М. Мицура²

¹Гомельская областная инфекционная клиническая больница, Гомель, Беларусь

²Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

The diagnostic value of indirect markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B

D.V. Tereshkov¹, V.M. Mitsura²

¹Gomel Regional Infectious Clinical Hospital, Gomel, Belarus,

²Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Резюме

Цель: оценить возможность использования непрямых маркеров и рассчитанных на их основе индексов при определении выраженности фиброза печени для проведения динамического мониторинга прогрессирования фиброза и своевременного назначения противовирусной терапии пациентам с хроническим гепатитом В.

Материалы и методы: обследовано 130 пациентов с хроническим гепатитом В (средний возраст $41,8 \pm 13,5$ лет, 70 % мужчин) с известной степенью выраженности фиброза на основании фиброэластометрии либо биопсии печени. Учитывались возраст пациентов, 9 показателей биохимического анализа крови, гемограммы и коагулограммы, а также 7 индексов, рассчитанных на их основе. Прогностическая значимость непрямых показателей фиброза и индексов оценивалась с помощью ROC-анализа.

Результаты: с нарастанием стадии фиброза печени в периферической крови снижается уровень альбумина, протромбинового индекса, тромбоцитов, холестерина, повышается уровень аспаратаминотрансферазы, международного нормализованного отношения, гамма-глутамилтранспептидазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы ($p < 0,01$). Все лабораторные показатели и индексы значимо различаются у пациентов с минимальным (F0–F1) и выраженным (F2–F4) фиброзом печени ($p < 0,01$). Наиболее прогностически значимы для определения выраженного фиброза печени индексы GUCI, King's score и шкала eLIFT, а наиболее информативным (площадь под характеристической кривой 0,866) с чувствительностью 89,5 % и специфичностью 78,0 % при точке разделения $\geq 0,7$ является индекс GUCI.

Заключение: исследование непрямых маркеров фиброза печени легко выполнимо на любом этапе оказания медицинской помощи и может использоваться для проведения динамического мониторинга прогрессирования фиброза и определения показаний к противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом В.

Ключевые слова: хронический гепатит В, фиброз печени, непрямые маркеры фиброза печени, индексы фиброза.

Abstract

Aim of investigation: The aim of the present study was to evaluate the possibility using of indirect liver fibrosis markers for the estimation of fibrosis severity and timely prescribing of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B.

Materials and methods: We examined 130 patients with chronic hepatitis B (mean age $41,8 \pm 13,5$ years, 70 % of men) having known liver fibrosis stage based on fibroelastography or liver biopsy. The age of patients, 9 parameters of biochemical blood analysis, complete blood count and coagulogram along with 7 indices calculated on their base were considered. Their prognostic values were estimated by means of ROC analysis.

Results: According to increase of liver fibrosis stage albumin, prothrombin index, platelet count, cholesterol reduce and aspartate aminotransferase, international normalized ratio, gamma-glutamyl transpeptidase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase levels rise ($p < 0,01$). All of the laboratory parameters and indices were significantly different ($p < 0,01$) in patients with minimal (F0–F1) and advanced (F2–F4) fibrosis. For patients with chronic hepatitis B the most significant predictors of advanced liver fibrosis (F2–F4) were: GUCI and King's score indices as well as eLIFT scale. Index GUCI had the best diagnostic performance (area under the receiver operating characteristic curve 0,866) with 89,5 % sensitivity and 78,0 % specificity at cut off $\geq 0,7$.

Conclusion: The assessment of indirect liver fibrosis markers in patients with chronic hepatitis B can be easily performed at any stage of medical care; they are quite informative and can be used for the estimation of fibrosis severity and timely conducting antiviral therapy.

Key words: chronic hepatitis B, liver fibrosis, indirect liver fibrosis markers, fibrosis indices.

Введение

Несмотря на наличие эффективных систем скрининга, вакцинопрофилактики и противовирусной терапии, инфекция, вызванная вирусом гепатита В (ВГВ), остаётся глобальной социально-экономической и медицинской проблемой. Около 2 миллиардов человек во всем мире имеют маркеры перенесенной или текущей инфекции, вызванной ВГВ, а более 257 миллионов человек (3,5% мировой популяции) являются носителями поверхностного антигена ВГВ (HBsAg) с высоким риском прогрессирования заболевания печени. Ежегодно от цирроза и рака печени в исходе хронической ВГВ-инфекции умирает более 680 000 человек. Согласно имеющимся прогнозам, при отсутствии мер число людей, живущих с ВГВ, в ближайшие 40 – 50 лет сохранится на существующем высоком уровне; при этом в период с 2015 по 2030 г. от этого заболевания умрут 20 миллионов человек [1, 2].

Прогрессирование фиброза печени длительно протекает без значимой клинической симптоматики, нередко пациенты обращаются за медицинской помощью только при развитии цирроза и его осложнений. На сегодняшний день достоверно установлено, что фиброз печени обратим. Терапия хронического гепатита В (ХГВ) направлена на устранение или ослабление действия этиологического фактора, что позволяет прекратить повреждение печени и прогрессирование фиброза и даже добиться обратного развития выраженного фиброза [3].

Одним из критериев для принятия решения о начале противовирусной терапии при ХГВ является информация о стадии фиброза печени. Противовирусная терапия показана, если имеется фиброз печени 2 стадии (F2) и выше [4,5].

Биопсия печени традиционно считается «золотым стандартом» при оценке заболеваний печени, однако у этого метода есть ряд существенных недостатков. Биопсия печени является дорогим и инвазивным исследованием с риском развития тяжелых осложнений, летальность после выполнения процедуры достигает 0,1%. Изменения при диффузных поражениях печени обычно неоднородны и выражены в различной степени, поэтому оценка фиброза на основании исследования небольшого фрагмента печёночной ткани может быть неточной. Важное значение имеет квалификация и опыт морфолога, что не позволяет исключить наличие субъективного фактора. Учитывая данные ограничения, биопсия не может применяться для мониторинга прогрессирования фиброза печени, а также для массового скрининга. Таким образом, обоснован интерес к неинвазивным методам определения выраженности печёночного фиброза, которые позволяют дать более точную оценку поражения пече-

ни и могут использоваться вместо биопсии или как дополнение к ней. Кроме того, они являются более безопасными, дешёвыми и привлекательными для пациентов, чем биопсия [4, 6, 7, 8].

Неинвазивные методы определения фиброза печени базируются на двух разных подходах: «биологический» (количественное определение биомаркеров в сыворотке) и «физический», основанный на измерении плотности ткани печени (фиброэластометрия). Изначально неинвазивные методы оценки выраженности фиброза печени были разработаны и преимущественно использовались у пациентов с хроническим гепатитом С. Однако в последние годы появляется все больше данных о возможности применения неинвазивной диагностики фиброза при ХГВ. Определение комплекса биомаркёров или комбинация анализа крови с эластометрией повышает точность диагностики фиброза и уменьшает потребность в проведении биопсии печени [6, 9, 10].

Биомаркеры фиброза делят на прямые и непрямые, они могут быть использованы по отдельности или в комбинации. К прямым маркерам фиброза относят продукты синтеза и распада печеночного матрикса (гиалуроновая кислота, коллагены, матриксные металлопротеиназы и др.). Данные маркеры не являются строго специфичными для печени, их определение имеет высокую стоимость и доступно не во всех лабораториях. Непрямые маркёры – это показатели функции печени, которые не отражают напрямую метаболизм внеклеточного матрикса. В указанную группу входят: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), билирубин, альбумин, холестерин (ХС), аполипопротеин А1, гаптоглобин, количество тромбоцитов (Тр), протромбин (ПТИ), а также международное нормализованное отношение (МНО) [7, 8, 11].

Для оценки выраженности фиброза печени на основании определения непрямых маркёров предложены различные шкалы и индексы [6, 8, 9]. Наиболее известными из них являются: соотношение АСТ/АЛТ [12], индекс APRI (АСТ, Тр) [4,12], индекс FIB-4 (АСТ, АЛТ, Тр, возраст) [14,15]. Некоторые индексы и шкалы для определения фиброза печени включают в себя показатели протромбинового времени или МНО: индексы GUCI (предложен как индекс цирроза университетом Гётеборг – АСТ, МНО, Тр) [6,16,17] и King's score (АСТ, МНО, Тр, возраст) [18,19], а также шкала eLIFT (easy liver fibrosis test), которая учитывает сумму баллов по возрасту, полу, АСТ, ГГТ, Тр и протромбиновому времени [20]. Для диагностики фиброза печени у пациентов с ХГВ разработан S-index, учитывающий значения ГГТ, Тр и альбумина [21]. Комбинированные тесты могут быть основаны на слож-

ных запатентованных формулах (например, тесты FibroTest, Fibrometer, ELF) [6, 9].

В связи с тем, что проведение эластометрии печени доступно не во всех лечебных учреждениях, а исследования, основанные на запатентованных формулах, имеют высокую стоимость, представляют интерес методы неинвазивной диагностики фиброза у пациентов с ХГВ, которые могут быть выполнены в любой клинической лаборатории. Определение выраженности фиброза печени на основе не прямых маркеров фиброза позволит врачам на любом этапе оказания медицинской помощи отбирать пациентов с целью дообследования (фиброэластометрия, а в спорных или неясных случаях – биопсия печени) и своевременного проведения противовирусной терапии.

Цель исследования – оценить возможность использования не прямых маркеров и рассчитанных на их основе индексов для определения выраженности фиброза печени с целью проведения динамического мониторинга прогрессирования фиброза и своевременного назначения противовирусной терапии пациентам с ХГВ.

Задачи исследования

1. Определить наличие связи не прямых маркеров фиброза и рассчитанных на их основе индексов со степенью фиброза печени, а также различий при минимальном и выраженном фиброзе у пациентов с ХГВ.
2. Установить наиболее прогностически значимые лабораторные показатели и индексы для определения выраженности фиброза печени при ХГВ.

Материалы и методы

На базе Гомельской областной инфекционной клинической больницы обследовано 130 пациентов с ХГВ. Характеристика пациентов: средний возраст $41,8 \pm 13,5$ лет, 70% мужчин. Критерии исключения: ко-инфекция вирусами иммунодефицита человека, гепатита С, гепатита D; сопутствующие заболевания гепатобилиарной зоны (желчнокаменная болезнь, хронический холецистит, неалкогольная жировая болезнь печени); пациенты, получающие антикоагулянтную или антиагрегантную терапию; возраст менее 18 лет. На момент включения в исследование пациенты не получали противовирусную терапию. Согласно классификации Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) 2017 г. [5], по фазам хронической ВГВ-инфекции пациенты распределились следующим образом: HBeAg-позитивный ХГВ – 15 чел. (11,5%), HBeAg-негативная хроническая ВГВ-инфекция – 34 чел. (26,2%), HBeAg-негативный ХГВ – 81 чел. (62,3%). У всех участ-

ников исследования было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании. Оценка степени выраженности фиброза, согласно шкале METAVIR, от F0 (отсутствие фиброза) до F4 (цирроз печени) проводилась на основании фиброэластометрии либо биопсии печени.

У всех пациентов определяли показатели биохимического анализа крови – АЛТ, АСТ, ГГТ, ХС, щелочную фосфатазу (ЩФ), альбумин; гемограммы – Тр; параметры коагулограммы – ПТИ, МНО. Рассчитаны следующие индексы: соотношение АСТ/АЛТ; APRI = (АСТ / верхняя граница нормы АСТ) * 100 / Тр; FIB-4 = (возраст, лет * АСТ) / (Тр * sqrt (АЛТ)); S-index = $1000 * ГГТ / (Тр * альбумин^2)$; GUCI = (АСТ / верхняя граница нормы АСТ) * МНО * 100 / Тр; King's score = $возраст, лет * АСТ * МНО / Тр$. Также была рассчитана шкала eLIFT, которая учитывает сумму баллов по возрасту, полу, АСТ, ГГТ, Тр и ПТИ.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета Statistica 10 с использованием непараметрических статистических критериев (ранговая корреляция по Спирмену, тест Манна – Уитни, двусторонний точный критерий Фишера), различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для оценки прогностического значения показателей (ROC-анализ) использовалась программа MedCalc.

Результаты и обсуждение

Всего у пациентов исследуемой группы выявлены следующие стадии фиброза: F0 – 46 чел. (35,4%), F1 – 31 чел. (23,8%), F2 – 20 чел. (15,4%), F3 – 7 чел. (5,4%) и F4 – 26 чел. (20,0%).

Проведен корреляционный анализ по Спирмену лабораторных показателей и индексов, а также возраста пациентов со степенью фиброза печени (F0 – F4). Все показатели имели статистически значимую корреляционную связь с выраженностью фиброза печени ($p < 0,01$). С нарастанием стадии фиброза снижался уровень альбумина ($r_s -0,58, p < 0,001$), ПТИ ($r_s -0,56, p < 0,001$), Тр ($r_s -0,48, p < 0,001$), ХС ($r_s -0,37, p < 0,001$), повышался уровень АСТ ($r_s 0,60, p < 0,001$), МНО ($r_s 0,58, p < 0,001$), ГГТ ($r_s 0,49, p < 0,001$). Также слабую положительную корреляционную связь со степенью фиброза печени имели возраст пациентов ($r_s 0,38, p < 0,001$), АЛТ ($r_s 0,35, p < 0,001$) и ЩФ ($r_s 0,27, p = 0,002$). Среди индексов наиболее значимую положительную корреляционную связь со степенью фиброза печени показали шкала eLIFT ($r_s 0,69, p < 0,001$), индексы GUCI ($r_s 0,69, p < 0,001$) и King's score ($r_s 0,68, p < 0,001$). Умеренная прямая корреляционная связь отмечена у индексов APRI ($r_s 0,64, p < 0,001$), S-index ($r_s 0,62, p < 0,001$), FIB-4 ($r_s 0,59, p < 0,001$), слабая – у соотношения АСТ/АЛТ ($r_s 0,23, p = 0,004$).

Пациенты были разделены на 2 группы: 1 – без фиброза и с минимальным фиброзом (F0–F1, n=77) и 2 – с продвинутым и выраженным фиброзом, включая цирроз печени (F2–F4, n=53). У пациентов этих двух групп с помощью теста Манна – Уитни проведено сравнение лабораторных показателей и индексов для оценки фиброза, а также возраста исследуемых. Все показатели и индексы статистически значимо различались в представленных группах ($p<0,01$), в связи с этим было решено оценить их диагностическую ценность для определения выраженного фиброза (F2–F4).

С помощью ROC-анализа оценивалось прогностическое значение лабораторных показателей на основе сравнения площадей под характеристической кривой (ППК). Оценивались площадь под кривой, 95% доверительный интервал (ДИ) оценки площади, находилась точка разделения, определялась чувствительность (Чв), специфичность (Сп), позитивная (ППЦ) и негативная прогностическая ценность (НПЦ) параметра при использовании найденной точки разделения. Также для характеристики потенциала теста по подтверждению и опровержению выраженного фиброза опреде-

лялся индекс Юдена, который рассчитывался по формуле: Чв + Сп – 1. Данные в порядке убывания показателя ППК представлены в таблице 1 ($p\leq 0,001$).

Также с помощью ROC-анализа проведена оценка прогностического значения для диагностики выраженного фиброза печени (F2–F4) некоторых индексов. Данные в порядке убывания показателя ППК представлены в таблице 2 ($p\leq 0,001$).

Наиболее значимыми для оценки выраженности фиброза печени (ППК>0,85) оказались индексы GUCI, King's score и шкала eLIFT. Формулы для расчета индексов King's score и eLIFT включают возраст пациентов, который продемонстрировал слабую корреляционную связь с выраженностью фиброза и самую низкую прогностическую ценность среди всех оцениваемых показателей. Исходя из этого, наиболее информативным для определения выраженного фиброза печени (стадия F2–F4) с чувствительностью 89,5% и специфичностью 78,0% при точке разделения $\geq 0,7$ мы считаем индекс GUCI, который не учитывает возраст пациентов и имеет самые оптимальные диагностические характеристики (ППК=0,866, индекс Юдена =

Таблица 1

Прогностическое значение некоторых лабораторных показателей и возраста для определения продвинутого и выраженного фиброза (F2–F4) у пациентов с ХГВ

Показатель	ППК	95% ДИ	Точка разделения	Чв, %	Сп, %	ППЦ, %	НПЦ, %	Индекс Юдена
МНО	0,843	0,750–0,912	>1,23	71,1	86,0	79,4	79,6	0,57
ПТИ	0,830	0,754–0,890	$\leq 0,82$	58,5	90,9	81,6	76,1	0,49
АСТ	0,822	0,745–0,884	>31,3	96,2	63,6	64,6	96,1	0,60
Альбумин	0,801	0,722–0,866	$\leq 39,8$	64,2	89,6	81,0	78,4	0,54
ГГТ	0,753	0,670–0,825	>35,8	75,5	79,2	71,4	82,4	0,55
Тр	0,726	0,640–0,800	≤ 135	45,3	96,1	88,9	71,8	0,41
Возраст	0,721	0,635–0,796	>42	67,9	74,0	64,3	77,0	0,42

Таблица 2

Прогностическое значение индексов для определения продвинутого и выраженного фиброза (F2–F4) у пациентов с ХГВ

Показатель	ППК	95% ДИ	Точка разделения	Чв, %	Сп, %	ППЦ, %	НПЦ, %	Индекс Юдена
GUCI	0,866	0,777–0,930	$\geq 0,7$	89,5	78,0	75,6	90,7	0,67
eLIFT	0,856	0,783–0,911	>7	73,6	85,7	78,0	82,5	0,59
King's score	0,853	0,761–0,919	>11,38	81,6	82,0	77,5	85,4	0,64
APRI	0,831	0,756–0,891	>0,67	81,1	74,0	68,3	85,1	0,55
FIB-4	0,817	0,740–0,880	>2,11	64,2	92,2	85,0	78,9	0,56
S-index	0,812	0,734–0,875	>0,16	62,3	92,2	84,6	78,0	0,55
АСТ/АЛТ	0,660	0,571–0,740	>0,92	50,9	80,5	64,3	70,5	0,31

0,67). График характеристической кривой для индекса GUCI представлен на рисунке.

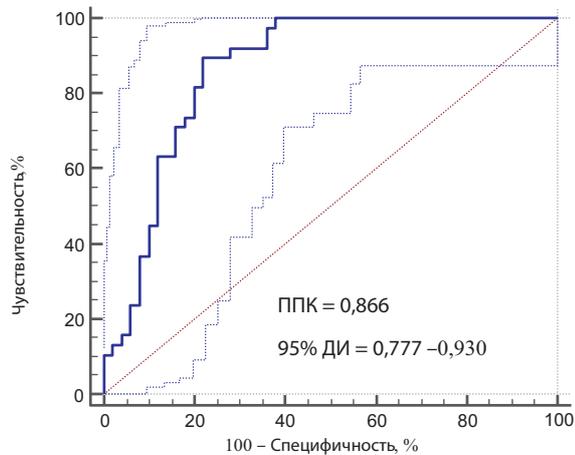


Рис. Характеристическая ROC-кривая для индекса GUCI, позволяющего определять продвинутый и выраженный фиброз (F2 – F4) у пациентов с ХГВ

При показателе индекса GUCI $\geq 0,7$ имеется высокая вероятность (75,6%) наличия выраженного фиброза печени, если показатель $< 0,7$, вероятность наличия выраженного фиброза составляет 9,3%.

Нельзя исключить возможность искажения результатов оценки фиброза печени при различных клинических фазах хронической ВГВ-инфекции. Поэтому был проведен анализ соответствия определения градаций фиброза с помощью индекса GUCI с оценкой на основе фиброэластометрии либо биопсии печени. Так, среди пациентов с HBeAg-положительным ХГВ результаты совпадают у 12 из 15 пациентов (80,0%; 54,1 – 93,7), среди пациентов с HBeAg-негативным ХГВ – у 68 из 81 (84%; 74,3 – 90,5), а из 34 пациентов с HBeAg-негативной хронической ВГВ-инфекцией совпадение результатов оценки фиброза отмечено у 33 (97,1%, 83,8 – 100). Статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$, точный критерий Фишера). Таким образом, данная методика может успешно применяться для оценки выраженности фиброза при любой клинической фазе хронической инфекции, вызванной ВГВ, но наиболее информативна она у HBeAg-негативных пациентов.

Определение индекса GUCI не требует значительных финансовых затрат, основано на рутинных показателях (АСТ, МНО, Тр), доступных для любой клинической лаборатории, имеет простую формулу для расчета. Данное исследование достаточно информативно и может быть использовано в комплексе медицинских услуг, направленных на определение показаний к противовирусной те-

рапии и проведение динамического мониторинга прогрессирования фиброза у пациентов с ХГВ.

Выводы

1. При нарастании стадии фиброза печени в периферической крови снижается уровень альбумина, ПТИ, тромбоцитов, холестерина, повышается уровень АСТ, МНО, ГГТ, АЛТ, щелочной фосфатазы. Возраст пациентов имеет слабую положительную корреляцию с выраженностью фиброза. Все изученные лабораторные показатели и индексы существенно различаются у пациентов с минимальным (F0 – F1) и выраженным (F2 – F4) фиброзом печени.

2. Наиболее значимы для определения выраженного фиброза печени у пациентов с ХГВ индексы GUCI, King's score и шкала eLIFT, а наиболее информативным (ППК = 0,866) с чувствительностью 89,5% и специфичностью 78,0% при точке разделения $\geq 0,7$, является индекс GUCI.

3. Оценка выраженности фиброза печени с помощью расчета индекса GUCI может успешно применяться при любой клинической фазе хронической инфекции, вызванной ВГВ, но максимально информативна у HBeAg-негативных пациентов.

4. Определение непрямых маркеров фиброза печени легко выполнимо на любом этапе оказания медицинской помощи и может использоваться для динамического мониторинга прогрессирования фиброза, а также для отбора пациентов с целью своевременного проведения противовирусной терапии.

Литература

1. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017 <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
2. Stanaway J.D., Flaxman A.D., Naghavi M., Fitzmaurice C., Vos T., Abubakar I., et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the global burden disease study 2013. *Lancet* 2016;388:1081 – 1088. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30579-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30579-7)
3. Trautwein C., Friedman S.L., Schuppan D., Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J Hepatology* 2015;62:15 – 24. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.039>
4. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: WHO, 2015 – 166 p. <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-b-guidelines/en/>
5. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatology* 2017;67:370 – 398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
6. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatology* 2015;63:237 – 264. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>
7. Papastergiou V., Tsochatzis E., Burroughs A.K. Non-invasive assessment of liver fibrosis. *Ann Gastroenterol* 2012;25(2):218-231. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24714123>

8. Шептулина, А.Ф. Неинвазивная диагностика фиброза печени: роль сывороточных маркеров / А.Ф. Шептулина, Е.Н. Широкова, В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол. — 2015. — № 2. — С. 28 — 40.

9. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012;142(6):1293 — 1302. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.02.017>

10. Castera L. Hepatitis B: are non-invasive markers of liver fibrosis reliable? *Liver Int* 2014;34 (Suppl. 1):91 — 96. <https://doi.org/10.1111/liv.12393>

11. Фёдоров, П.Н. Лабораторные маркеры фиброза печени / П.Н. Фёдоров, Н.А. Беляков // Мед. академический журнал. — 2014. — Т. 14, № 1. — С. 16 — 23. — <https://rucont.ru/efd/614205>

12. Giannini E., Risso D., Botta F., Chiarbonello B., Fasoli A., Malfatti F., Romagnoli P., Testa E., Ceppa P., Testa R. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med* 2003;163:218 — 224. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.2.218>

13. Wai C.T., Greenson J.K., Fontana R.J., Kalbfleisch J.D., Marrero J.A., Conjeevaram H.S., Lok A.S. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518 — 526. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50346>

14. Sterling R.K., Lissen E., Clumeck N., Sola R., Correa M.C., Montaner J., Sulkowski M.S., Torriani F.J., Dieterich D.T., Thomas D.L., Messinger D., Nelson M. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43(6):1317 — 1325. <https://doi.org/10.1002/hep.21178>

15. Xiao G., Yang J., Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015;61(1):292 — 302. <https://doi.org/10.1002/hep.27382>

16. Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:867-872. <https://doi.org/10.1080/00365520510015674>

17. Gudowska M., Gruszewska E., Panasiuk A., Cylwik B., Swiderska M., Flisiak R., Szmitkowski M., Chrostek L. Selected noninvasive markers in diagnosing liver diseases. *Laboratory Medicine* 2016;47(1):67 — 72. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmv015>

18. Cross T.J., Rizzi P., Berry P.A. King's Score: an accurate marker of cirrhosis in chronic hepatitis C. *European J Gastroenterol Hepatol* 2009;21(7):730 — 738. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32830dfcb3>

19. Marpaung Y.A., Sembiring J., Zain L.H. Accuracy of liver fibrosis degree based on King's score to Fibroscan in chronic hepatitis B. *Indonesian J Gastroenterol Hepatol Digestive Endoscopy* 2016;17(1):10 — 15. <https://doi.org/10.24871/171201610-15>

20. Boursier J., de Ledinghen V., Leroy V., Anty R, Francque S., Salmon D., Lannes A., Bertrais S., Oberti F., Fouchard-Hubert I, Calès P. A stepwise algorithm using an at-a-glance first-line test for the non-invasive diagnosis of advanced liver fibrosis and cirrhosis. *J Hepatology* 2017;66:1158 — 1165. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.01.003>

21. Zhou K., Gao C.-F, Zhao Y.-P., Liu H.-L., Zheng R.-D., Xian J.-C., Xu H.-T., Mao Y.-M., Zeng M.-D., Lu L.-G. Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1569 — 1577. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06383.x>

References

1. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017 <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>

2. Stanaway J.D., Flaxman A.D., Naghavi M., Fitzmaurice C., Vos T., Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the global burden disease study 2013. *Lancet* 2016;388:1081 — 1088. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30579-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30579-7)

3. Trautwein C., Friedman S.L., Schuppan D., Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J Hepatology* 2015;62:15 — 24. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.039>

4. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: WHO, 2015 — 166 p. <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-b-guidelines/en/>

5. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatology* 2017;67:370 — 398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>

6. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatology* 2015;63:237 — 264. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>

7. Papastergiou V., Tsochatzis E., Burroughs A.K. Non-invasive assessment of liver fibrosis. *Ann Gastroenterol* 2012;25(2):218-231. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24714123>

8. Sheptulina A.F., Shirokova Y.N., Ivashkin V.T. Non-invasive of liver fibrosis diagnostics: the role of serum markers. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* 2015;2:28 — 40 (In Russian).

9. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012;142(6):1293 — 1302. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.02.017>

10. Castera L. Hepatitis B: are non-invasive markers of liver fibrosis reliable? *Liver Int* 2014;34 (Suppl. 1):91 — 96. <https://doi.org/10.1111/liv.12393>

11. Fedorov P.N., Belyakov N.A. Laboratory markers of liver fibrosis. *Medical academic journal* 2014;14(1):16 — 23 (In Russian). <https://rucont.ru/efd/614205>

12. Giannini E., Risso D., Botta F., Chiarbonello B., Fasoli A., Malfatti F., Romagnoli P., Testa E., Ceppa P., Testa R. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med* 2003;163:218 — 224. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.2.218>

13. Wai C.T., Greenson J.K., Fontana R.J., Kalbfleisch J.D., Marrero J.A., Conjeevaram H.S., Lok A.S. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518 — 526. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50346>

14. Sterling R.K., Lissen E., Clumeck N., Sola R., Correa M.C., Montaner J., Sulkowski M.S., Torriani F.J., Dieterich D.T., Thomas D.L., Messinger D., Nelson M. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43(6):1317 — 1325. <https://doi.org/10.1002/hep.21178>

15. Xiao G., Yang J., Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015;61(1):292 — 302. <https://doi.org/10.1002/hep.27382>

16. Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index

of standard biochemical serum markers. Scand J Gastroenterol 2005;40:867-872. <https://doi.org/10.1080/00365520510015674>

17. Gudowska M., Gruszewska E., Panasiuk A., Cylwik B., Swiderska M., Flisiak R., Szmitkowski M., Chrostek L. Selected noninvasive markers in diagnosing liver diseases. Laboratory Medicine 2016;47(1):67–72. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmv015>

18. Cross T.J., Rizzi P., Berry P.A. King's Score: an accurate marker of cirrhosis in chronic hepatitis C. European J Gastroenterol Hepatol 2009;21(7):730–738. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32830dfcb3>

19. Marpaung Y.A., Sembiring J., Zain L.H. Accuracy of liver fibrosis degree based on King's score to Fibroscan in chronic hep-

atitis B. Indonesian J Gastroenterol Hepatol Digestive Endoscopy 2016;17(1):10–15. <https://doi.org/10.24871/171201610-15>

20. Boursier J., de Ledinghen V., Leroy V., Anty R, Francque S., Salmon D., Lannes A., Bertrais S., Oberti F., Fouchard-Hubert I, Calès P. A stepwise algorithm using an at-a-glance first-line test for the non-invasive diagnosis of advanced liver fibrosis and cirrhosis. J Hepatology 2017;66:1158–1165. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.01.003>

21. Zhou K., Gao C.-F, Zhao Y.-P., Liu H.-L., Zheng R.-D., Xian J.-C., Xu H.-T., Mao Y.-M., Zeng M.-D., Lu L.-G. Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol 2010;25:1569–1577. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06383.x>

Авторский коллектив:

Терешков Дмитрий Валерьевич — заведующий инфекционным отделением № 4 Гомельской областной инфекционной клинической больницы; тел.: +375-447-26-95-19; e-mail: tereshkovd@tut.by

Мицура Виктор Михайлович — декан медико-диагностического факультета, профессор кафедры инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: +375-296-47-17-10; e-mail: mitsura_victor@tut.by