

## НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ

А.И. Фазульзянова, А.К. Хусаинова, С.В. Ткачева, Ф.М. Якупова  
Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

### Non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis in chronic HCV-infection

A.I. Fazul'zyanova, A.K. Husainova, S.V. Tkacheva, F.M. Yakupova  
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

#### Резюме

**Цель:** изучение показателей индексов фиброза и транзистной эластометрии у пациентов с хронической HCV-инфекцией, получивших противовирусную терапию.

**Материалы и методы:** в исследование были включены 64 пациента с хронической HCV-инфекцией, получивших противовирусную терапию препаратами с прямым противовирусным действием или комбинацией пегинтерферона и рибавирина.

**Индексы фиброза AAR, APRI и FIB-4** рассчитывались до начала терапии и через 6 месяцев после ее завершения. Значения  $AAR > 1$ ,  $APRI \geq 1,5$  и  $FIB-4 \geq 1,45$  считались показателями выраженного фиброза. Были изучены динамика индексов фиброза и показателей эластометрии в зависимости от схемы лечения, их корреляция и прогностическая значимость индексов фиброза по отношению к эластометрии.

**Результаты.** Среди пациентов, получивших терапию препаратами с прямым противовирусным действием, устойчивый вирусологический ответ был достигнут у 100 %, пегинтерферон-содержащую схему – у 85 %. Показатели эластометрии и индексов APRI и FIB-4 уменьшились в обеих группах. У пациентов без цирроза печени средние показатели эластометрии после лечения с  $9,5 \pm 1,7$  кПа снизились до  $6,7 \pm 1,4$  кПа ( $p=0,0006$ ). У пациентов с циррозом печени медиана значений эластометрии уменьшилась с 20 до 11,7 кПа ( $p=0,0006$ ), медиана значений APRI уменьшилась с 2,09 до 0,61 ( $p=0,005$ ), FIB-4 – с 3,95 до 2,22 ( $p=0,022$ ). Прогностическая значимость FIB-4 по отношению к эластометрии до лечения составила 81 %, после – 82 %.

**Заключение.** Успешная этиотропная терапия приводит к улучшению показателей индексов фиброза печени и транзистной эластометрии у пациентов с HCV-инфекцией, в том числе и при циррозе печени, независимо от схемы лечения. Индекс FIB-4 показал наивысшую чувствительность и прогностическую значимость в определении тяжелого фиброза.

**Ключевые слова:** хронический гепатит C, фиброз печени, цирроз печени, транзистная эластометрия, AAR, APRI, FIB-4.

#### Abstract

**Objective:** to study the values of fibrosis indices and transient elastometry in patients with chronic HCV infection who received antiviral therapy.

**Materials and methods:** The study included 64 patients with chronic HCV infection who received antiviral therapy with direct-acting antiviral drugs or a combination of peginterferon and ribavirin.

The fibrosis indices AAR, APRI and FIB-4 were calculated before the start of therapy and 6 months after its completion. Values of  $AAR > 1$ ,  $APRI \geq 1,5$ , and  $FIB-4 \geq 1,45$  were considered indicators of severe fibrosis. We studied the dynamics of fibrosis indices and elastometry values depending on the treatment regimen, their correlation and the prognostic significance of fibrosis indices in relation to elastometry.

**Results.** Among patients treated with direct-acting antiviral drugs, a sustained virologic response was achieved in 100 %, and peginterferon-containing regimen – in 85 %. Elastometry and APRI and FIB-4 indices decreased in both groups. In patients without liver cirrhosis, the average elastometry after treatment decreased from  $9,5 \pm 1,7$  kPa to  $6,7 \pm 1,4$  kPa ( $p = 0,0006$ ). In patients with liver cirrhosis, the median of elastometry decreased from 20 to 11,7 kPa ( $p = 0,0006$ ), the median of APRI decreased from 2,09 to 0,61 ( $p = 0,005$ ), FIB-4 from 3,95 up to 2,22 ( $p = 0,022$ ). The prognostic significance of FIB-4 in relation to elastometry before treatment was 81 %, after – 82 %.

**Conclusion.** Successful etiotropic therapy leads to an improvement in values of liver fibrosis indices and transient elastometry in patients with HCV infection, including liver cirrhosis, regardless of the treatment regimen. The FIB-4 index showed the highest sensitivity and prognostic significance in determining severe fibrosis.

**Key words:** chronic hepatitis C, liver fibrosis, cirrhosis, transient elastometry, AAR, APRI, FIB-4.

## Введение

Вирус гепатита С (ВГС) по-прежнему остается самой частой причиной развития хронического гепатита [1], у каждого пятого пациента с хроническим гепатитом С (ХГС) развивается цирроз печени (ЦП) [2], что обуславливает до 60% летальных исходов при этой инфекции [3].

ЦП представляет собой терминальную стадию фиброза печени (ФП), являющегося ответной реакцией ткани печени на хроническое воспаление. Главная роль в этом процессе принадлежит звездчатым клеткам, или клеткам Ито. Повреждение гепатоцитов приводит к выбросу цитокинов и факторов роста [4] и, как следствие, к активации звездчатых клеток и синтезу ими компонентов внеклеточного матрикса. В то же время звездчатые клетки синтезируют ферменты, разрушающие компоненты соединительной ткани — матриксные металлопротеиназы (ММП), что обуславливает возможность обратимости фиброза [5].

Персистенция ВГС, вызывающее хроническое воспаление ткани печени, является основной причиной формирования фиброза печени. Элиминация возбудителя приводит к угасанию воспаления и как следствие — к уменьшению фиброза.

В диагностике ФП «золотым стандартом» по-прежнему является биопсия печени, однако из-за инвазивности и наличия ошибки выборочного исследования [6] ее применение ограничено, она «используется для пациентов с неясным диагнозом или потенциально дополнительными этиологическими факторами» [7]. В рутинной клинической практике первоначально применяют неинвазивные методы — анализ сывороточных маркеров фиброза (прямых и непрямых) и измерение эластичности печени [8, 9].

Непрямые маркеры имеют высокую информативность и доступны к определению в любой клинико-диагностической лаборатории: это аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), количество тромбоцитов (Тр), билирубин, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), аполипопротеин А1, гаптоглобин и др., интегрированные в индексы фиброза. Сегодня для каждого заболевания печени, сопровождающегося развитием ФП и ЦП, разработаны свои индексы. Большинство индексов имеют высокую чувствительность в отношении наличия/отсутствия выраженного фиброза и цирроза печени, промежуточные стадии они выявляют не всегда. Для определения фиброза при ХГС в России рекомендованы к использованию индексы FibroTest и FibroMeter V [10], имеющие ограниченное применение из-за высокой стоимости [11]. Хорошо изученными и информативными при ХГС индексами считаются индексы APRI и FIB-4 [6, 11, 12, 13], нередко ис-

пользуется индекс AAR, или коэффициент де Ритиса [14].

Сывороточные маркеры позволяют оценить динамику фибротических процессов в печени, однако они не дают полного представления о структуре ткани печени. Для этого рекомендовано измерение эластичности печени методом эластометрии [15]. Как и индексы фиброза, ТЭ хорошо выявляет наличие или отсутствие выраженного фиброза и цирроза печени, но не всегда распознает промежуточные стадии фиброза [11]. Сочетанное применение индексов фиброза и эластометрии повышает точность диагностики и уменьшает потребность в биопсии печени [11, 12, 15]. Определение непрямых маркеров ФП у пациентов с ХГС легко выполнимо на любом этапе оказания медицинской помощи и может использоваться для мониторинга, а также отбора пациентов с целью своевременного проведения противовирусной терапии (ПВТ).

**Цель исследования** — изучение показателей неинвазивных методов оценки фиброза печени у пациентов с хронической HCV-инфекцией до и после ПВТ.

## Задачи исследования

1. Изучить показатели ТЭ до и через 6 месяцев после окончания ПВТ.
2. Определить значения индексов фиброза до и через 6 месяцев после окончания ПВТ.
3. Сопоставить данные индексов фиброза и показатели ТЭ.
4. Изучить влияние схемы ПВТ на динамику показателей ТЭ и индексов фиброза.

## Материалы и методы

В исследование были включены 64 пациента с хронической HCV-инфекцией, получивших ПВТ в условиях дневного стационара Республиканской клинической инфекционной больницы (РКИБ) им. профессора А.Ф. Агафонова г. Казани в 2015 — 2018 гг.

Всем пациентам для установления клинического диагноза и стадии хронической HCV-инфекции проводили стандартный комплекс обследований [10, 16, 17]. Уровень общего и прямого билирубина в сыворотке крови определяли с помощью тест-системы «HumaStar 600» в автоматическом анализаторе «HumaStar 600» фирмы «Human» (Германия) с нормами для общего билирубина не более 21 мкмоль/л, для прямого билирубина не более 4,3 мкмоль/л. Активность АЛТ и АСТ оценивали с помощью тест-системы «HumaStar 600» с нормами для АЛТ не более 20 Ед/л у женщин и не более 30 Ед/л у мужчин [16, 18], для АСТ не более 37 Ед/л. Протромбиновый индекс в сыворотке крови определяли тест-системами НПО «РЕНАМ» (Россия) с нормой 75 — 100%.

Определение рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса гепатита С в сыворотке крови для

верификации репликативной фазы хронической HCV-инфекции проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением тест-системы «АмплиСенс-HCV-FL» фирмы «ИнтерЛабСервис» (Россия) с чувствительностью качественного метода 100 МЕ/мл; количественное определение и генотипирование РНК ВГС проводилось методом ПЦР в режиме «реального времени» на анализаторе RotorGene-Q, Qiagen (Германия) с чувствительностью метода 300 МЕ/мл. Уровень вирусной нагрузки считали высоким при количестве РНК ВГС более  $8 \times 10^5$  МЕ/мл [10]. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось на аппарате HITACHI EUB-5500 (Япония). Транзиентная эластометрия печени проводилась на аппарате FibroScan 502 Touch, Echosens (Франция), по прилагаемому руководству к аппарату полученные результаты в кПа конвертировались в стадию фиброза по шкале METAVIR следующим образом: менее 5,8 кПа – F<sub>0</sub> (отсутствие фиброза); 5,9–7,1 кПа – F<sub>1</sub>; 7,2–9,5 – F<sub>2</sub> (промежуточные стадии фиброза); 9,5–12,5 – F<sub>3</sub> и более 12,5 кПа – F<sub>4</sub> (тяжелый фиброз).

Клинический диагноз гепатита и цирроза печени пациентам с хронической HCV-инфекцией выставлялся на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных [19]. При наличии у пациентов клинических проявлений и/или лабораторно-инструментальных признаков портальной гипертензии (спленомегалия, панцитопения/тромбоцитопения, данные УЗИ, ФГДС) устанавливали диагноз цирроза печени независимо от результатов эластометрии [7, 19, 20].

Всем пациентам была проведена ПВТ согласно приказу № 1407 от 14.07.2015 г. МЗ РТ «Об оказании медицинской помощи больным хроническими вирусными гепатитами в Республике Татарстан», в рамках программы государственных гарантий.

При проведении ПВТ использовались следующие схемы:

1. Пегинтерферон альфа-2в («Альгерон», фирма «Биокад», Россия) 1,5 мг/кг подкожно, 1 раз в неделю + рибавирин 800–1200 мг/сутки, перорально, ежедневно, в течение 24–48 недель – у 41 пациента.

2. Препараты с прямым противовирусным действием (ПППД): дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир [набор] («Викейра Пак», оригинальный препарат, производитель Fournier Laboratories Ireland Limited, Ирландия и AbbVie Ireland NL B.V., Ирландия), в суточной дозе: омбитасвир/паритапревир/ритонавир (12,5 мг/75 мг/50 мг) – 1 таблетка 1 раз в сутки, дасабувир (250 мг) – по 1 таблетке 2 раза в сутки, ежедневно в течение 12 недель – у 23 пациентов.

Вирусологическая эффективность лечения оценивалась по достижению устойчивого вирусологического ответа (УВО) – авиремии через 24 недели после окончания терапии.

Всем пациентам на основании данных, полученных из общего и биохимического анализов крови, выполненных перед началом ПВТ и через 24 недели после ее завершения, были рассчитаны 3 индекса фиброза по следующим формулам: AAR = АСТ/АЛТ [21]; APRI = (АСТ/верхняя граница нормы АСТ) × 100/Тр [22]; FIB-4 = (возраст, лет × АСТ) / (Тр ×  $\sqrt[3]{\text{АЛТ}}$ ) [23]. Значения индекса AAR > 1, APRI ≥ 1,5 и FIB-4 ≥ 1,45 считались показателями выраженного фиброза [21, 22, 23].

ТЭ проводилась до начала ПВТ и через 6 месяцев после ее окончания.

Обработка данных проводилась в программе Microsoft Excel 2019 и IBM SPSS Statistics 23. Проверка статистических гипотез о нормальности распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Проверка статистических гипотез о равенстве дисперсий проводилась с помощью критерия Фишера. Выборки с нормальным распределением описывались значениями выборочного среднего и стандартного отклонения вида «M ± SD». Выборки с ненормальным распределением описывались значениями медианы и интерквартильного размаха (значениями 25-го и 75-го процентилей) вида «Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)». Статистические гипотезы о существовании различий между двумя нормальными выборками с равными дисперсиями проверялись с помощью двустороннего Т-критерия Стьюдента; в иных случаях применялись непараметрические критерии – при анализе различий между двумя зависимыми выборками – критерий Уилкоксона; между двумя независимыми выборками – U-критерий Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости p < 0,05. При множественных сравнениях поправки уровня статистической значимости производились по методу Холма – Бонферрони. Для анализа корреляционных связей рассчитывался коэффициент Спирмена.

### Результаты и обсуждение

В исследование вошли 40 мужчин (62,5%) и 24 женщины (37,5%), средний возраст пациентов составил 47,5 лет (42; 56). Среди установленных по данным анамнеза путей передачи преобладал медицинский (25%). Минимальный срок инфицирования (по срокам обнаружения антител к ВГС) у пациентов без цирроза печени (n = 23) составил 12 (5; 16) лет, у пациентов с циррозом печени (n = 41) – 23 (16; 27) года. Среди пациентов с установленным диагнозом ЦП была выявлена спленомегалия по данным УЗИ в 55% случаев (n = 32), варикозное расширение вен пищевода (ВРВП)

1 – 2 степени – в 27% (n=11). Высокая вирусная нагрузка была установлена у 22 человек (39%). У 32 (56%) был обнаружен генотип 1b, у 4 (6%) – генотип 2, у 14 (22%) – 3a. Среди пациентов, получивших ПППД, УВО был достигнут у 100%; среди получивших пегинтерферон-содержащую схему – у 85%.

У пациентов без ЦП до лечения наблюдалась следующая структура показателей ТЭ, соответствующая стадиям фиброза: F<sub>0</sub> – 4%, F<sub>1</sub> – 4%, F<sub>2</sub> – 35%, F<sub>3</sub> – 57%, в среднем – 9,5±1,7 кПа. Значения индекса AAR были больше 1 у 9% пациентов; индекс APRI превышал 1,5 у 27% пациентов, индекс FIB-4 превышал 1,45 у 59% пациентов. Через 6 месяцев после ПВТ показатели ТЭ у данной группы снизились: F<sub>0</sub> – 25%, F<sub>1</sub> – 44%, F<sub>2</sub> – 25%, F<sub>3</sub> – 6%, в среднем 6,7±1,4 кПа (p=0,0006, 95% ДИ для разности средних 2,5-3,9 кПа); индекс AAR>1 у 69%, (p=0,001), индекс APRI ≥1,5 у 0%; (p=0,225); индекс FIB-4 ≥1,45 у 40%, (p=0,893). Средние значения ТЭ и индексов фиброза представлены в таблице 1.

У пациентов с ЦП до лечения были выявлены следующие показатели ТЭ: F<sub>3</sub> – 12%, F<sub>4</sub> – 88%, в среднем 20 (14,1; 24,5) кПа; индекс AAR>1 у 29%, индекс APRI ≥1,5 у 68%, индекс FIB-4 ≥1,45 у 89%. Через 6 месяцев после ПВТ у них также наблюдалось снижение показателей ТЭ: F<sub>0</sub> – 4%, F<sub>1</sub> – 15%, F<sub>3</sub> – 15%, F<sub>4</sub> – 46%, в среднем – 11,7 (8,6; 17) кПа (p=0,0006, 95% ДИ для разности средних 4,3 – 9,9 кПа). Доля пациентов, у которых индекс AAR превысил 1, выросла и достигла 70% (p=0,204) (рис. 1), что объясняется более выраженным снижением на фоне ПВТ АЛТ, чем АСТ.

Количество пациентов с индексом APRI ≥1,5 снизилось до 27% (p=0,005) (рис. 2), как и количество пациентов с индексом FIB-4 ≥1,45 – 73% (p=0,022) (рис. 3).

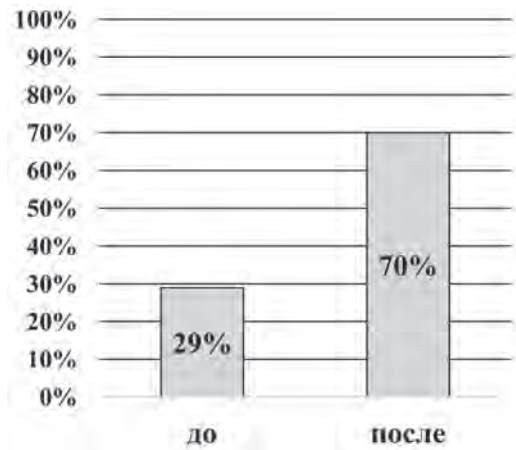


Рис. 1. Доля пациентов с ЦП с показателями индекса AAR, указывающими на наличие выраженного фиброза, до и после ПВТ

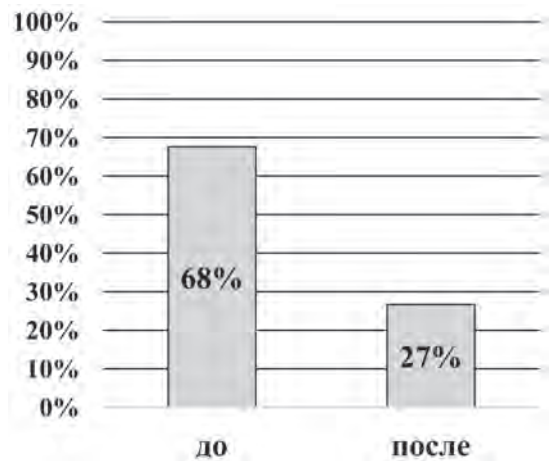
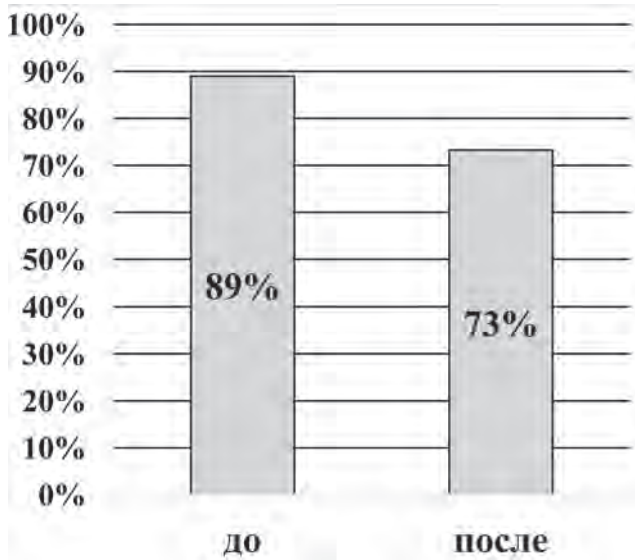


Рис. 2. Доля пациентов с ЦП с показателями индекса APRI, указывающими на наличие выраженного фиброза, до и после ПВТ

Таблица 1

**Показатели ТЭ и индексов фиброза у пациентов без ЦП до и после ПВТ. Представлены средние значения в виде M±SD и Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)**

Показатели	Показатели ТЭ	Индекс AAR	Индекс APRI	Индекс FIB-4
До ПВТ	9,5±1,7 кПа	0,62 (0,55; 0,75)	0,95 (0,54; 1,54)	1,67 (1,14; 1,88)
После ПВТ	6,7±1,4 кПа	1,13 (1; 1,27)	0,37 (0,2; 0,39)	1,17 (1,15; 1,95)
Уровень значимости	p=0,0006	p=0,001	p=0,225	p=0,893

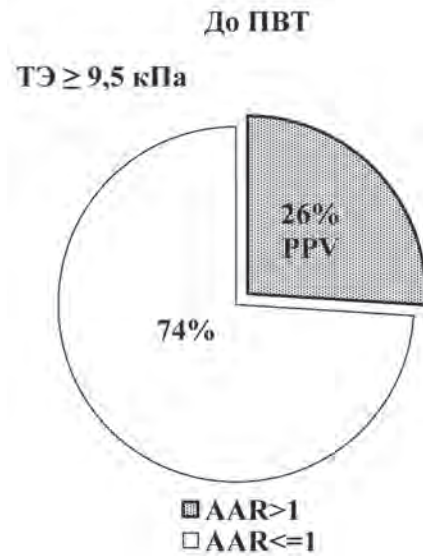


**Рис. 3.** Доля пациентов с ЦП с показателями индекса FIB-4, указывающими на наличие выраженного фиброза, до и после ПВТ

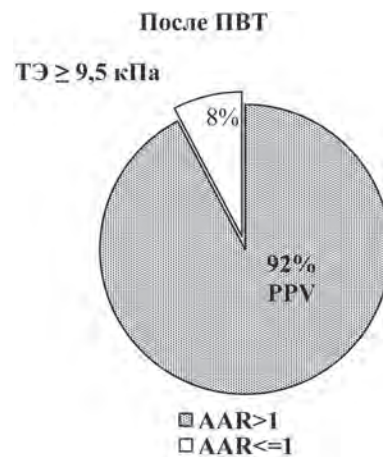
Средние значения ТЭ и индексов фиброза представлены в таблице 2.

Все индексы фиброза прямо коррелировали с показателями эластометрии (табл. 3).

По полученным результатам была определена положительная прогностическая значимость (PPV) индексов фиброза по отношению к ТЭ, т.е. процент совпадений показателей индексов фиброза и ТЭ, указывающих на выраженный фиброз. Для индекса AAR до лечения доля совпадений с показателями ТЭ составила 26% (рис. 4), после лечения – 92% (рис. 5). Однако нельзя сказать, что прогностическая значимость AAR после лечения повысилась: среди пациентов, у которых показатели ТЭ не превышают 9,5 кПа, AAR указывает на наличие выраженного фиброза у 77% пациентов (рис. 6), что свя-



**Рис. 4.** Прогностическая значимость индекса AAR до ПВТ



**Рис. 5.** Прогностическая значимость индекса AAR после ПВТ

Таблица 2

**Показатели ТЭ и индексов фиброза у пациентов с ЦП до и после ПВТ. Представлены средние значения в виде  $M \pm SD$  и Me ( $Q_{25}; Q_{75}$ )**

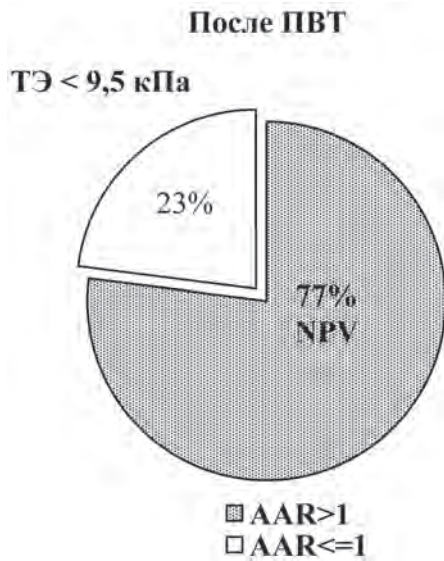
Показатели	Показатели ТЭ	Индекс AAR	Индекс APRI	Индекс FIB-4
До ПВТ	20 (14,1; 24,5)	0,83 (0,67; 1,07)	2,09 (1,14; 3,61)	3,95 (2,39; 6,04)
После ПВТ	11,7 (8,6; 17)	1,3 (0,97; 1,5)	0,61 (0,46; 1,73)	2,22 (1,72; 7,65)
Уровень значимости	$p = 0,0006$	$p = 0,204$	$p = 0,005$	$p = 0,022$

Таблица 3

**Корреляция индексов фиброза и показателей ТЭ**

Показатели	Индекс AAR	Индекс APRI	Индекс FIB-4
Показатели ТЭ до ПВТ	0,4 ( $p = 0,001$ , $n = 60$ )	0,5 ( $p = 0,0001$ , $n = 58$ )	0,6 ( $p = 0,0001$ , $n = 58$ )
Показатели ТЭ после ПВТ	0,4 ( $p = 0,032$ , $n = 26$ )	0,7 ( $p = 0,001$ , $n = 17$ )	0,7 ( $p = 0,003$ , $n = 17$ )

Корреляционная связь считается сильной при показателях коэффициента от  $\pm 0,7$  до  $\pm 1$ , средней силы – от  $\pm 0,3$  до  $\pm 0,699$ , слабой – от  $\pm 0$  до  $\pm 0,299$ .



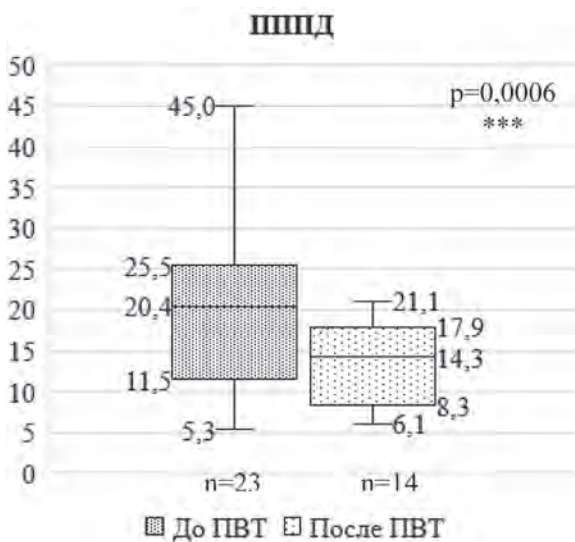
**Рис. 6.** Прогностическая значимость индекса AAR у пациентов с показателями ТЭ менее 9,5 кПа

зано с теми же особенностями биохимического ответа на ПВТ, которые были описаны выше.

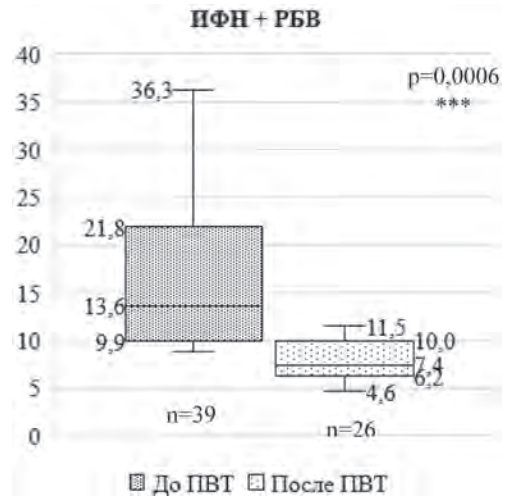
Прогностическая значимость индекса APRI до лечения составила 56%, после лечения – 27%. Индекс FIB-4 продемонстрировал стабильно высокую прогностическую значимость: 81% до лечения и 82% после лечения.

Мы проанализировали динамику показателей ТЭ в зависимости от схемы ПВТ (рис. 7, 8).

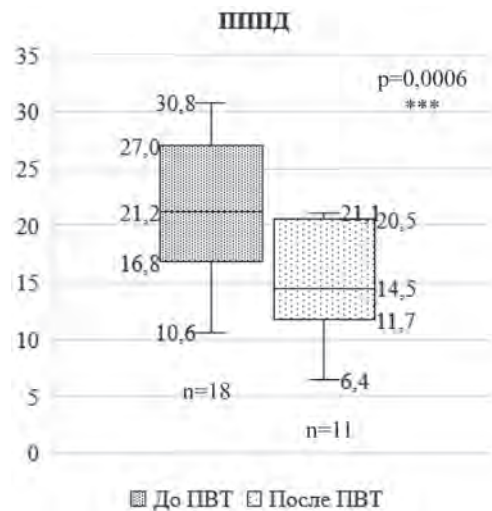
Было выявлено снижение показателей ТЭ у всех пациентов, в том числе и с ЦП как на ПППД, так и на пегинтерферон-содержащей схеме (рис. 9, 10).



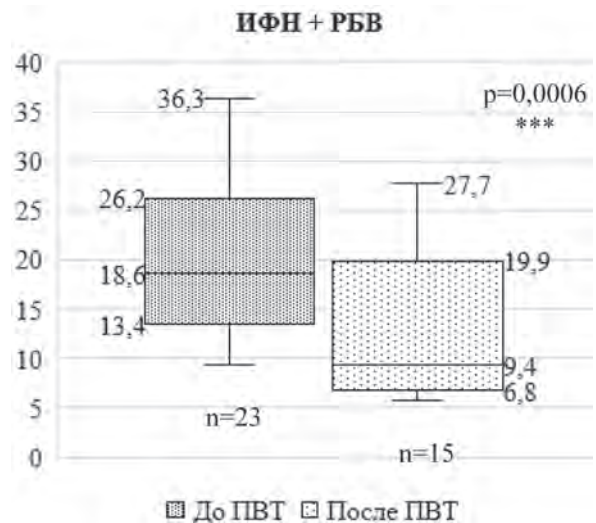
**Рис. 7.** Показатели ТЭ у пациентов до и после терапии ПППД. Здесь и далее указаны медианы и показатели дисперсии



**Рис. 8.** Показатели ТЭ у пациентов до и после терапии интерферонами



**Рис. 9.** Показатели ТЭ у пациентов с ЦП до и после терапии ПППД



**Рис. 10.** Показатели ТЭ у пациентов с ЦП до и после терапии интерферонами

Анализ показателей индексов фиброза у пациентов с ЦП также показал их снижение после ПВТ: медиана значений индекса APRI у пациентов, получивших ПППД, уменьшилась с 3,02 до 1,08 ( $p=0,028$ ), FIB-4 — с 6,05 до 3,18 ( $p=0,066$ ); у пациентов, получивших пегинтерферон-содержащую схему, медиана значений APRI уменьшилась с 1,87 до 0,48 ( $p=0,043$ ), FIB-4 — с 2,35 до 1,72 ( $p=0,138$ ).

Успешная ПВТ хронической HCV-инфекции приводит к улучшению показателей индексов фиброза печени и ТЭ у пациентов, в том числе и при циррозе печени. Это может объясняться как уменьшением хронического воспаления в результате лечения, так и антифибротическим эффектом препаратов интерферона [5], возможно, и ПППД.

Из изученных нами индексов фиброза индекс AAR показал наименьшую прогностическую значимость относительно ТЭ до лечения и чрезвычайно низкую специфичность после лечения. Индекс FIB-4, напротив, показал стабильно высокую прогностическую значимость, что позволяет нам рекомендовать его для использования в клинической практике как при установлении диагноза, так и при дальнейшем наблюдении и лечении пациентов с хронической HCV-инфекцией.

### Выводы

1. Успешная ПВТ хронической HCV-инфекции приводит к улучшению показателей индексов фиброза печени и ТЭ у пациентов, в том числе и при циррозе печени.

2. У пациентов с ЦП была выявлена положительная динамика показателей индексов фиброза и ТЭ при ПВТ как пегинтерферон-содержащей схемой, так и ПППД.

3. Индекс FIB-4 показал наивысшую чувствительность и прогностическую значимость в определении тяжелого фиброза печени при хронической HCV-инфекции.

### Литература

1. Overview of Chronic Hepatitis // MSD Manual: Professional Version. URL: <https://www.msdmanuals.com/professional/hepatic-and-biliary-disorders/hepatitis/overview-of-chronic-hepatitis> (дата обращения: 23.02.2020).
2. Hepatitis C, Chronic // MSD Manual: Professional Version. URL: <https://www.msdmanuals.com/professional/hepatic-and-biliary-disorders/hepatitis/hepatitis-c-chronic> (дата обращения: 23.02.2020).
3. Hepatitis C // World Health Organization. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (дата обращения: 23.02.2020).
4. Cirrhosis // MSD Manual: Professional Version. URL: <https://www.msdmanuals.com/professional/hepatic-and-biliary-disorders/fibrosis-and-cirrhosis/cirrhosis> (дата обращения: 23.02.2020).
5. Шифф, Ю.Р. Болезни печени по Шиффу. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени / Ю.Р. Шифф, М.Ф. Соррел, У.С. Мэддрей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 592 с.

6. Шептулина, А.Ф. Неинвазивная диагностика фиброза печени: роль сывороточных маркеров / А.Ф. Шептулина, Е.Н. Широкова, В.Т. Ивашкин // Гепатология. — 2015. — № 2. — С. 28–40.

7. European Association for the Study of the Liver, Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // Journal of Hepatology. — 2018.

8. Сывороточные маркеры фиброза в диагностике и лечении хронического гепатита С / Ю. В. Лобзин [и др.]. // Инфекционные болезни. — 2005. — № Т. 3, № 3. — С. 28–30.

9. European Association for the Study of the Liver, Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // Journal of Hepatology. — 2015.

10. Ивашкин, В.Т. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С / В.Т. Ивашкин [и др.]. — М., 2017.

11. Федоров, П.Н. Лабораторные маркеры фиброза печени / П.Н. Федоров, Н.А. Беляков // Медицинский академический журнал. — 2014. — Т. 14, № 1. — С. 16–23.

12. Мицура, В.М. Непрямые маркеры фиброза печени у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С / В.М. Мицура, Д.Б. Терешков // Проблемы здоровья и экологии. — 2016. — № 1. — С. 24–29.

13. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases – Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection.

14. Гущина, Е.В. Современные методы оценки фиброза печени / Е.В. Гущина, Т.В. Чередниченко // Детские инфекции. — 2013. — № 1. — С. 18–22.

15. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version) // European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. URL: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0043-103952.pdf> (дата обращения: 23.02.2020).

16. Еналеева, Д.Ш. Хронические вирусные гепатиты В, С и D: руководство для врачей / Д.Ш. Еналеева, В.Х. Фазылов, А.С. Созинов. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 464 с.

17. Приказ №1407 от 14.07.2015 МЗ РТ «Об оказании медицинской помощи больным хроническими вирусными гепатитами в Республике Татарстан».

18. Prati D. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. / Prati D(1), Taioli E, Zanella A et al. // Ann Intern Med. 2002 Jul 2;137(1):1-10.

19. Гастроэнтерология [Электронный ресурс]: Национальное руководство: краткое издание / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 480 с. — URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434086.html> (дата обращения: 08.02.2021).

20. Хронический вирусный гепатит С и цирроз печени: руководство для врачей / под ред. А.Г. Рахмановой. — СПб.: СпецЛит, 2016. — 380 с.

21. Ann L. B. Williams, Jay H. Hoofnagle. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. // Gastroenterology. — 1988. — № 95. — С. 734-739.

22. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C // ScienceDirect. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12883497> (дата обращения: 19.03.2020).

23. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest //

AASLD. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.21669> (дата обращения: 15.08.2019).

## References

1. Overview of Chronic Hepatitis // MSD Manual: Professional Version. URL: <https://www.msmanuals.com/professional/hepatic-and-biliary-disorders/hepatitis/overview-of-chronic-hepatitis> (date of the application: 23.02.2020).
2. Hepatitis C, Chronic // MSD Manual: Professional Version. URL: <https://www.msmanuals.com/professional/hepatic-and-biliary-disorders/hepatitis/hepatitis-c-chronic> (date of the application: 23.02.2020).
3. Hepatitis C // World Health Organization. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (date of the application: 23.02.2020).
4. Cirrhosis // MSD Manual: Professional Version. URL: <https://www.msmanuals.com/professional/hepatic-and-biliary-disorders/fibrosis-and-cirrhosis/cirrhosis> (date of the application: 23.02.2020).
5. Eu.R. Schiff, M.F. Sorrel, W.C. Maddrey, Shiff's Diseases of the Liver. Tenth edition. — M. : GEOTAR-Media, 2012. — 592 p.
6. Sheptulina A.F., Shirokova Ye.N., Ivashkin V.T. Non-invasive of liver fibrosis diagnostics: the role of serum markers // Hepatology. — 2015. — № 2. — P. 28-40.
7. European Association for the Study of the Liver, Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // Journal of Hepatology. — 2018.
8. Lobzin, Y. V. Serologic markers of fibrosis in diagnosing and treatment of chronic hepatitis C / Y. V. Lobzin, K. V. Zhdanov, Gusev D.A. [et.al]. // Infectious Diseases. — 2005. — № Т. 3, №3. — С. 28-30.
9. European Association for the Study of the Liver, Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // Journal of Hepatology. — 2015.
10. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D. and oth. Recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis C. — Moscow, 2017.
11. Fedorov P.N., Belyakov N. A. Noninvasive assesment of liver fibrosis, serological markers // Medical Academic Journal. — 2014. — V. 14. — № 1. — P. 16-23.
12. Mitsura V.M., Tereshkov D.V. Indirect markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C // Problems of health and the environment. — 2016. — № 1. — P. 24-29.
13. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases – Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection.
14. Guschina E.V., Cherednichenko T.V. Modern Methods for Estimation of Liver Fibrosis // Children's Infections. — 2013. — № 1. — P. 18-22.
15. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version) // European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. URL: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0043-103952.pdf> (date of the application: 23.02.2020).
16. Enaleeva D.Sh., Fazylov V.Kh., Sozinov A.S. Chronic viral hepatitis B, C and D: manual for doctors. — M. : MEDpress-inform, 2011. — 464 с.
17. Prikaz №1407 от 14.07.2015 MZ RT «Ob okazanii meditsinskoi pomoshchi bol'nym khronicheskimi virusnymi gepatitami v Respublike Tatarstan».
18. Prati D. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. / Prati D(1), Taioli E, Zanella A et al. // Ann Intern Med. 2002 Jul 2;137(1):1-10.
19. Ivashkin V.T., Gastrojenterologija [Elektronnyj resurs]: Nacional'noe rukovodstvo: kratkoe izdanie / pod red. V.T. Ivashkina, T.L. Lapinoy — M.: GJeOTAR-Media, 2015. — 480 s. — ISBN 978-5-9704-3408-6 — URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434086.html> (date of the application: 08.02.2021).
20. Hronicheskij virusnyj gepatit S i cirroz pecheni: rukovodstvo dlja vrachej/pod red. A.G. Rahmanovoj. — Sankt-Peterburg : Spec.Lit, 2016. — 380 s.
21. Ann L. B. Williams, Jay H. Hoofnagle. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. // Gastroenterology. — 1988. — № 95. — P. 734-739.
22. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C // PubMed. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12883497> (date of the application: 19.03.2020).
23. FIB – 4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest // AASLD. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.21669> (date of the application: 15.08.2019).

## Авторский коллектив:

*Фазульязнова Альфия Ильдусовна* — доцент кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: 8 + 7-917-877-34-67, e-mail: [al-faz@mail.ru](mailto:al-faz@mail.ru)

*Хусаинова Аида Камилевна* — студентка 6 курса лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета; тел.: + 7-905-374-83-05, e-mail: [aida.husainowa@yandex.ru](mailto:aida.husainowa@yandex.ru)

*Ткачева Светлана Васильевна* — доцент кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: + 7-917-269-05-15, e-mail: [tkacheva-kgmu@mail.ru](mailto:tkacheva-kgmu@mail.ru)

*Якупова Фарида Мударисовна* — ассистент кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: + 7-904-766-42-36, e-mail: [faridalet@mail.ru](mailto:faridalet@mail.ru)