

И. В. Юркевич

**НЕИНВАЗИВНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ
ВЫРАЖЕННОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ И ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С:
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

Комитет по здравоохранению Мингорисполкома

В публикации рассмотрена классификация, клиническое значение и принципы использования современных неинвазивных биомаркеров, используемых для оценки выраженности воспаления и фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С.

Ключевые слова: *биомаркеры, вирусный гепатит С, неинвазивная диагностика.*

I. V. Yurkevich

NON-INVASIVE BIOMARKERS FOR ASSESSMENT OF EXPRESSION OF THE INFLAMMATION AND THE FIBROSIS OF THE LIVER AT THE CHRONIC VIRAL HEPATITIS WITH: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

In the publication classification, clinical value and the principles of use of the modern non-invasive biomarkers used for assessment of expression of an inflammation and a fibrosis of a liver at patients with a chronic viral hepatitis of Page is considered.

Key words: biomarkers, a viral hepatitis With, non-invasive diagnostics.

Примерно 135 миллионов человек в мире инфицировано вирусом гепатита С (ВГС), при этом наибольшая распространенность хронического вирусного гепатита С (ХВГС) отмечается в странах с низким и средним уровнями дохода [1, 2]. Данное хроническое прогрессирующее заболевание может приводить в итоге к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме с последующим неблагоприятным исходом. Учитывая по-прежнему ограниченные возможности доступа пациентов с ХВГС к терапии высокоэффективными противовирусными средствами в большинстве регионов мира, особую роль играет определение выраженности фиброза печени для инициации противовирусного лечения прежде всего у контингентов с продвинутым фиброзом и начинающимся циррозом печени (приоритизация терапии).

Существует несколько ключевых подходов оценки степени выраженности фиброза печени. Длительное время золотым стандартом являлась биопсия печени. Однако данный метод имеет ряд негативных моментов: высокую стоимость, инвазивность процедуры с риском жизнеугрожающих осложнений, недооценка или переоценка поражения ткани печени при выполнении биопсии в участках с наименее или наиболее выраженными отклонениями, соответственно, высокая вариабельность оценки степени фиброза разными патоморфологами и даже одним специалистом при анализе нескольких биоптатов печени одного и того же пациента и т. д. [3, 4]. Поэтому на сегодняшний день широкое распространение в клинической практике получили неинвазивные методы оценки фиброза печени, которые могут быть инструментальными (чаще основанными на методе транзientной эластографии, например, ФиброСкан) и лабораторными (основанными на детекции определенных биомаркеров, ассоциированных с наличием и прогрессией фиброза печени). Неинвазивные сы-

вороточные биомаркеры являются приемлемой альтернативой для градирования пациентов с ХВГС по степени фиброза печени и позволяют в большинстве случаев исключить тяжелый фиброз и цирроз даже без использования биопсии печени и транзientной эластографии [5, 6]. В данной публикации рассмотрены наиболее изученные биомаркеры, исследования которых показали их применимость для оценки степени выраженности воспаления и фиброза у пациентов с ХВГС.

В настоящее время все биомаркеры, используемые для диагностики при ХВГС, можно разделить на несколько классов.

Прямые сывороточные биомаркеры (биомаркеры I класса). Биомаркеры I класса отражают метаболизм компонентов внеклеточного матрикса печени и/или изменения клеток, задействованных в фиброгенезе, и, таким образом, могут использоваться для оценки динамики развития фиброза печени [7]. Практическая польза данных маркеров в том, что помимо установления стадии фиброза печени, они могут применяться для определения скорости прогрессирования фиброза. В свою очередь, оценка скорости процессов фиброгенеза может использоваться для изучения ответа на противовирусную терапию и мониторингования эффективности антифибротических средств [8]. К биомаркерам I класса относятся несколько гликопротеинов (гиалуроновая кислота (гиалуронат), ламинин и др.), представители семейства коллагена (проколлаген III типа, коллаген IV типа, 7s домен коллагена IV типа), коллагеназы и их ингибиторы (металлопротеиназы и тканевые ингибиторы металлопротеиназ), а также ряд цитокинов, вовлеченных в процесс фиброгенеза (в частности, трансформирующий ростовой фактор бета TGF- β 1). Данные биомаркеры в целом ряде работ изучались как по отдельности, так и в комбинации с целью оценки их роли в определении

тяжести и скорости прогрессирования печеночного фиброза, а также изменений в ответ на противовирусную терапию.

Гиалуроновая кислота – один из наиболее изученных прямых сывороточных маркеров. Это глюкозаминогликан, который синтезируется и распределяется во внеклеточном пространстве звездчатыми клетками печени. Гиалуроновая кислота разрушается синусоидальными (эндотелиальными) клетками печени [9]. Повышенные уровни гиалуроновой кислоты в сыворотке крови ассоциированы со сниженным удалением данного вещества в печени при развитии капилляризации печеночных синусоидов, повышенной продукцией гиалуроновой кислоты в поврежденной печени и увеличенным внепеченочным образованием гиалуроновой кислоты вследствие воспаления [10, 11]. Уровень гиалуроновой кислоты коррелирует с выраженностью фиброза и особенно повышен при циррозе печени как у пациентов с моноинфекцией ВГС, так и у пациентов, одновременно инфицированных ВГС и вирусом иммунодефицита человека [12–14]. Выявлена выраженная корреляция между уровнем гиалуроновой кислоты и последними стадиями фиброза печени (значение площади под ROC-кривой для значительного фиброза варьирует в пределах 0,73–0,86, для продвинутого фиброза – в пределах 0,92–0,97) [12–16]. Кросс-секционное исследование у 201 пациента, коинфицированных ВГС и ВИЧ, продемонстрировало, что диагностическая точность сывороточной гиалуроновой кислоты лучше, чем других неинвазивных индексов, в частности, **FIB-4, индекса соотношения АСТ и тромбоцитов (APRI), Forns** [16]. Но, несмотря на то, что результаты ряда работ предлагают использовать гиалуроновую кислоту как маркер для определения тяжелого фиброза печени, наилучшие результаты могут быть получены, когда значение данного показателя комбинируется со значениями других маркеров фиброза печени [7].

В печени здорового человека наиболее распространены коллагены – фибрилл формирующие I и III типы коллагена. В своей зрелой форме коллаген интегрирован во внеклеточный матрикс. В особенности, аминотерминальный пептид проколлагена III типа (PIIINP) является главной составляющей соединительной ткани печени. В процессе фиброгенеза, соотношение коллагенов типа I/III **изменяется от 1:1 в здоровой печени до 1:2 при циррозе** [17]. Относительная концентрация PIIINP в базальной мембра-

не при фиброгенезе печени повышается и это в свою очередь сопровождается увеличением его уровня в сыворотке крови [18]. При остром гепатите сывороточные уровни PIIINP коррелируют с уровнем аминотрансфераз, в то время как при хроническом поражении печени сывороточные уровни PIIINP **отражают стадию фиброза** печени, хотя работы, исследующие диагностическое значение данного маркера, демонстрируют противоречивые результаты [19]. Leroy et al. показал, что диагностическая точность PIIINP была лучше, чем у гиалуроновой кислоты, но способность различить **F0/F1/F2 от F3/F4 была минимальной**, при этом мощность обоих маркеров для определения стадии фиброза являлась сопоставимой (значение площади под ROC-кривой 0,88 для PIIINP и 0,81 для гиалуроновой кислоты) [20]. **Zheng et al. также продемонстрировал, что PIIINP обладает лучшей диагностической точностью, чем гиалуроновая кислота, для оценки фиброза печени, имеющих значение площади под ROC-кривой 0,80 и 0,72, соответственно** [21]. В то же время согласно результатам других авторов, диагностическое значение PIIINP может быть ниже, чем у других маркеров фиброза печени, таких как коллаген IV типа или гиалуроновая кислота [14, 22, 23]. PIIINP не является специфическим маркером фиброза печени, так как его значения в сыворотке крови повышаются также при акромегалии, фиброзе легких, хроническом панкреатите и ревматологических заболеваниях [17]. Коллаген IV типа также изучался как потенциальный сывороточный маркер для диагностики продвинутого фиброза. Однако по диагностическим характеристикам он уступал гиалуроновой кислоте [8, 22, 23].

Ламинин является основным не коллагеновым гликопротеином, синтезируемым звездчатыми клетками печени, который откладывается в базальной мембране печени. В процессе фиброза ламинин аккумулируется вокруг сосудов, в перисинусоидальном пространстве и возле портального тракта [24]. Повышенные уровни ламинина и пепсин-резистентного фрагмента ламинина (ламинина P1) коррелируют со степенью перисинусоидального фиброза [25]. В то же время исследования показывают, что диагностическое значение ламинина является не столь значительным, как гиалуроновой кислоты и коллагена IV типа [26, 27].

Процесс фиброзирование печени характеризуется патологическим накоплением в ней ком-

□ В помощь практикующему врачу

понентов внеклеточного матрикса вследствие нарушения синтеза и/или деградации матричных протеинов. Матриксные металлопротеиназы представляют собой семейство цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Они играют важную роль в ремоделировании ткани, заживлении ран и в нескольких патологических процессах, включая фиброз печени [28]. Так как активность матриксных металлопротеиназ регулируется специфическими тканевыми ингибиторами металлопротеиназ, дисбаланс между последними и матричными металлопротеиназами является важной детерминантой отложения внеклеточного матрикса [20, 29, 30]. Матриксная металлопротеиназа 2 (MMP-2) и тканевые ингибиторы матриксной металлопротеиназы 1 и 2 (TIMP-1 и TIMP-2) обладают определенным диагностическим потенциалом для выявления фиброза печени у пациентов с ХВГС [20, 31]. TIMP-1 был особенно изучен как сывороточный маркер повреждения печени, однако результаты исследований оказались противоречивыми. Часть авторов нашли взаимосвязь между уровнями TIMP-1 и стадией фиброза у взрослых пациентов, в то время как другие данной взаимосвязи не обнаружили [14, 20, 32, 33]. Тем не менее, наилучшие результаты получены при комбинировании TIMP-1 с другими потенциальными маркерами фиброза [34].

YKL-40 (хондрекс) – гомолог бактериальных хитиназ у млекопитающих, задействованный в ремоделировании или деградации внеклеточного матрикса [35]. При заболевании печени сывороточные уровни YKL-40 коррелируют с тяжестью ее фиброза [19]. В исследовании, включавшем 109 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, было показано, что значение площади под ROC-кривой хондрекса при выраженном фиброзе печени было равным 0,81 (чувствительность 78 %, специфичность 81 %), а точность для прогноза цирроза печени была еще меньшей (площадь под ROC-кривой 0,80) [22].

При развитии фиброза печени многочисленные цитокины активируют звездчатые клетки печени и трансформируют их в миофибробласты с новыми фенотипическими свойствами, такими как синтез коллагена и активация цитокинов. TGF- β 1 является одним из мультифункциональных цитокинов, связанных с продукцией и деградацией внеклеточного матрикса и апоптозом клеток печени [29]. Однако взаимоотношение между TGF- β 1, профибриногенным цито-

кином, и фиброзом печени достаточно хорошо не установлено. Nelson et al. предположил, что фиброгенез является длительным процессом и выраженность фиброза – это суммирование многих факторов, действовавших в прошлом; соответственно, уровень активного TGF- β 1 на определенный момент времени может не коррелировать с выраженностью фиброза [36]. В одной из работ показано, что уровень TGF- β 1 в сыворотке крови у взрослых пациентов с ХВГС имел обратное отношение со стадией фиброза, когда более низкие значения TGF- β 1 соответствовали более тяжелой стадии фиброза (значение площади под ROC-кривой 0,835), а наименьшие уровни TGF- β 1 обнаруживались в образцах сыворотки от взрослых пациентов с циррозом печени [14]. Таким образом, низкие уровни TGF- β 1 могут указывать на продвинутый фиброз печени, при этом данный маркер скорее отражает процесс фиброгенеза, чем непосредственно сам фиброз [37, 38].

Использование в клинической практике прямых биомаркеров фиброза печени возможно также в виде комбинированных панелей биомаркеров с целью улучшения их диагностических характеристик по сравнению с диагностическими характеристиками единичных биохимических предикторов фиброза.

Тест FIBROSpect II использует комбинацию нескольких компонентов фиброгенного каскада, таких как гиалуриновая кислота, TIMP-1 и α 2-микроглобулин и предназначен для дифференциации между умеренным (стадии по METAVIR F0–F1) и более выраженным (стадии по METAVIR F2–F4) фиброзом, в том числе у пациентов с ХВГС [39]. Значение площади под ROC-кривой для данного теста составляет 0,82–0,87 при значительном фиброзе [39–41].

Fibrometer – запатентованный тест, комбинирующий возраст, число тромбоцитов, протромбиновый индекс, уровни гиалуриновой кислоты, АСТ, мочевины, α 2-макроглобулина в качестве предикторов фиброза печени. У пациентов с ХВГС значения площади под ROC-кривой варьировали в пределах 0,85–0,89 при выраженном фиброзе печени, достигая 0,91 для цирроза [42–44]. При сравнении данного теста с APRI и ФиброТестом показано преимущество Fibrometer как для выявления выраженного фиброза, так и для диагностики цирроза печени [6, 45].

Hepascore – еще один запатентованный тест, включающий комбинацию возраста, пола, уров-

ней гиалуроновой кислоты, билирубина, гамма-глутамил-транспептидазы и α -2-макроглобулина. Одно из преимуществ данного теста в том, что он полностью автоматизирован (используется один анализатор и один образец сыворотки пациента) [46]. У пациентов с ХВГС значение площади под ROC-кривой при диагностике выраженного фиброза варьируют в пределах 0,79–0,85, достигая 0,89–0,94 при циррозе, демонстрируя высокую производительность [44, 47, 48].

Оригинальная Европейская панель фиброза печени (OELF – the Original European Liver Fibrosis), предложенная Европейской группой по изучению фиброза печени, включает гиалуроновую кислоту, TIMP-1, PIIINP и возраст пациента. Данный тест является достаточно чувствительным и специфичным для оценки фиброза печени при ее хронических поражениях различной этиологии [49]. Европейская панель фиброза печени (ELF – the European Liver Fibrosis) является упрощенной версией OELF, исключающей возраст пациента [34]. Значения площади под ROC-кривой для ELF составляют 0,77–0,87 у пациентов с ХВГС и значительным фиброзом печени, достигая 0,82–0,90 у лиц с циррозом [12, 34, 50].

Индекс SHASTA, включающий уровни гиалуроновой кислоты, АСТ и альбумина, исследован в когорте 95 пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГС [51]. Значение площади под ROC-кривой для данного индекса при значительном фиброзе составило 0,88, при этом производительность теста превосходила таковую для APRI в группе пациентов с ВИЧ и ХВГС [19].

Непрямые сывороточные маркеры (биомаркеры II класса). Первый подход, который был применен в клинической практике для оценки степени фиброза печени неинвазивным путем, состоял в рутинном определении ряда биохимических и/или гематологических показателей. Данные так называемые биомаркеры II класса являются непрямые сывороточными биомаркерами, отражающими частые нарушения функции печени, не обязательно ассоциированные с обменом внеклеточного матрикса и/или изменениями клеток печени, наблюдаемыми при фиброгенезе. Использование биомаркеров II типа для оценки степени фиброза удобно прежде всего тем, что данные показатели возможно получить в условиях обычной биохимической лаборатории. Наиболее известные тесты, основанные на непрямых сывороточных маркерах, включают индексы AAR (соотноше-

ние АСТ к АЛТ), APRI (соотношение АСТ к количеству тромбоцитов) [52], PGA (протромбиновый индекс, ГГТП, аполипопротеин) [53], PGAA (протромбиновый индекс, ГГТП, аполипопротеин и α -2-макроглобулин) [54], FIB-4 (комбинация уровня тромбоцитов, АЛТ, АСТ, возраста), Forns (возраст, число тромбоцитов, ГГТП, холестерол) [55] и FibroTest (α -2-макроглобулин, гаптоглобин, ГГТП, аполипопротеин А1 и билирубин) [56, 57].

Диагностические характеристики индекса AAR (соотношения АСТ к АЛТ) как неинвазивного маркера фиброза в целом низкие, особенно для выявления начальных стадий фиброза [58, 59]. Увеличение индекса AAR более 0,8 отражает прогрессирующее нарушение функции печени, в то время как значение ≥ 1 характерно для цирроза [60]. Диагностическая точность индекса AAR для дифференциации между пациентами с циррозом и без цирроза в различных исследованиях была вариабельной со значением площади под ROC-кривой от 0,51 до 0,83 [8]. Данный тест обладал низкой способностью выявлять значительный фиброз (значение площади под ROC-кривой 0,66) по сравнению с другими простыми тестами, такими как APRI (значение площади под ROC-кривой 0,79) и FIB-4 (значение площади под ROC-кривой 0,81) [46].

Индекс APRI (соотношение АСТ к количеству тромбоцитов) является полезным инструментом для выявления или исключения выраженного фиброза печени (точка разделения 0,5–1,5) и цирроза печени (точка разделения 1–2). Однако у значительного числа пациентов (30–50 %) значения индекса APRI находятся в промежуточной области, затрудняя его практическое использование. Тем не менее, на сегодня именно данный индекс является наиболее валидированным среди неинвазивных биомаркеров для оценки фиброза печени [61]. В первом исследовании, в котором было предложено использование APRI, значение площади под ROC-кривой для значительного фиброза составляло 0,88, для цирроза – 0,94 [52]. Последующие работы показывали вариабельные результаты, при этом диапазон значения площади под ROC-кривой при значительном фиброзе составлял 0,69–0,88, при циррозе – 0,61–0,94 [62, 63]. Данная вариабельность частично может быть объяснена различными точками разделения, выбираемыми в каждом исследовании, а также разнородностью изучаемой популяции. Согласно результатам мета-анализа 40 исследований, включающих 8739 пациентов с ХВГС, индекс APRI

□ В помощь практикующему врачу

может использоваться в клинической практике для подтверждения тяжелого фиброза / цирроза, если другие клинические признаки и результаты физикального осмотра являются недостаточно диагностическими (площадь под ROC-кривой для значительного фиброза, тяжелого фиброза и цирроза составили 0,77, 0,80 и 0,83, соответственно) [64]. В данном мета-анализе наилучшая точка разделения для диагностики значительного фиброза равнялась 0,7, для выявления цирроза – 1,0. Так как индекс APRI является простым и дешевым, он может рассматриваться как референтный тест, с которым сравниваются другие неинвазивные методы диагностики фиброза печени. Он остается приемлемым методом выявления значительного фиброза у пациентов с ХВГС в регионах с ограниченными ресурсами системы здравоохранения.

Индексы PGA и PGAA отражают одновременно воспаление и фиброз при хронических поражениях печени; однако по сравнению с другими индексами их диагностическая точность является относительно невысокой [19]. Индекс Forns может использоваться для дифференциации пациентов с умеренным (F0–F1) от пациентов с тяжелым (F2–F4) фиброзом печени, но обладает меньшей точностью для дифференциации пациентов со стадией фиброза F2 от пациентов со стадией фиброза F4. Значение площади под ROC-кривой для индекса Forns при выявлении тяжелого фиброза печени составляет 0,76–0,79 [44, 55, 63]. Основное ограничение индекса Forns в том, что он часто не позволяет сделать окончательное заключение о наличии цирроза печени [46].

Индекс FIB-4 первоначально был разработан для пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГС, со значениями пограничных точек от 1,45 и 3,25 для исключения или подтверждения значительного фиброза печени, соответственно [65]. Данная модель была впоследствии валидирована Vallet et al. в большой когорте пациентов с моноинфекцией ВГС [66]. Индекс FIB-4 корректно идентифицировал пациентов с тяжелым фиброзом (F3–F4) и циррозом со значениями площади под ROC-кривой 0,85 и 0,91, соответственно. Для исключения тяжелого фиброза значение FIB-4 < 1,45 обладало отрицательной прогностической ценностью 94,7% с чувствительностью 74,3%. Значение FIB-4 > 3,25 обладало положительной прогностической ценностью 82,1% для подтверждения значительного фиброза (F3–F4) со специфичностью 98,2%. Так

как индекс FIB-4 является простым и недорогим, он был валидирован в ряде исследований с варьирующей точностью у пациентов с ХВГС [67–69]. Amorim et al. сравнил FIB-4 и APRI и обнаружил схожие значения площади под ROC-кривой для обеих индексов (0,81 и 0,79, соответственно), однако процент биопсий, результат которых совпадали с результатами использования FIB-4 был выше по сравнению с результатами, получаемыми при исследовании APRI (63% против 47%), поэтому индекс FIB-4 является более полезным инструментом для использования в повседневной клинической практике [70].

FibroTest/FibroSure (одинаковые тесты под разными названиями в Европе и Америке, соответственно) используется для оценки выраженности фиброза. Их бал подсчитывается на специальном собственном сайте после введения данных о пациенте (возраст, пол, уровень гаптоглобина, α 2-макроглобулина, аполипопротеина A1, ГГТП и билирубина), полученных только при выполнении обследования в валидированных лабораториях [71, 72]. Итоговый бал данных тестов коррелирует со степенью повреждения печени различного генеза. FibroTest/FibroSure демонстрирует значение площади под ROC-кривой в диапазоне 0,74–0,89 для выявления выраженного фиброза и 0,82–0,92 для цирроза [49]. Среди всех запатентованных панелей, которые комбинируют различные параметры для диагностики фиброза печени, FibroTest/FibroSure является наиболее валидированной; однако важно отметить, что факторы, приводящие к ошибочным результатам данного теста, включают повышенные уровни билирубина независимо от фиброза (например, вследствие холестаза или синдрома Жильбера), уменьшение уровня гаптоглобина вследствие гемолиза и повышение уровня гаптоглобина и α 2-макроглобулина из-за внепеченочного воспаления [8].

В отличие от многочисленных биомаркеров фиброза печени, на сегодня изучены только несколько биомаркеров некровоспалительной гистологической активности печени. ActiTest – один из таких биомаркеров, который первоначально был валидирован именно у пациентов с ХВГС [56, 73]. Он широко используется в комплексе с FibroTest как неинвазивная альтернатива биопсии печени [74]. Данный тест сочетает значение АЛТ и пять компонентов FibroTest. Poynard et al. оценил точность ActiTest в сравнении с АЛТ в мета-анализе 6 исследований, включавших

2017 пациентов, и выявил, что точность ActiTest для градирования некрвоспалительной активности в печени у пациентов с ХВГС была значительно выше по сравнению с изолированным определением уровня АЛТ сыворотки крови [74]. Суммарная точность ActiTest для выявления любой активности варьировала между 0,79–0,74. Следует подчеркнуть, что неинвазивная оценка некрвоспалительной активности вместе со стадией фиброза печени остается критически важной по нескольким причинам: 1) для решения о назначении противовирусной терапии у пациентов без продвинутого фиброза, но с умеренной или выраженной некрвоспалительной активностью и для поддерживающей терапии у пациентов с циррозом с целью уменьшить явления воспаления и некроза; 2) для оценки риска ложно положительных результатов вследствие влияния некрвоспалительной активности на уровень биомаркеров фиброза; 3) для определения риска переоценки уменьшения степени фиброза после противовирусной терапии, если не учитывается влияние некрвоспалительной активности [75–78].

В дополнение к комбинированным панелям, включающим различные биомаркеры, многие исследователи предлагают улучшить точность неинвазивных методов для правильной диагностики повреждения печени при ХВГС, используя специальные комбинации тестов (одновременно или последовательно). Применение двух или более неинвазивных методов увеличивает диагностическую точность по сравнению с использованием каждого из них по отдельности [44, 63, 79–81].

Биомаркеры гибели печеночных клеток.

Основываясь на морфологических характеристиках биопсий печени, сегодня принято, что повреждение гепатоцитов является результатом, по крайней мере частично, индукции апоптоза. Данные исследований *in vitro*, а также на моделях *in vivo* демонстрируют возможность индукции апоптоза вирусом гепатита С [82, 83]. Кроме того, часть работ, включающих взрослых пациентов, выявили, что апоптоз гепатоцитов играет значительную роль в патогенезе ХВГС [82, 84, 85]. Неинвазивные биомаркеры гибели клеток являются многообещающим инструментом для оценки степени повреждения печени как при острых, так и при ее хронических заболеваниях.

Клеточное содержимое растворимой фракции цитокератина-18 (ЦК18), основного белка

промежуточного филамента в печени, высвобождается во внеклеточное пространство во время гибели клеток печени. При апоптозе ЦК18 разрезается каспазами на два консервативных остатка, один из которых (Asp396) представляет нео-эпитоп (М30), не определяемый в жизнеспособных или некротических клетках. Было показано, что циркулирующие уровни М30 повышены при различных заболеваниях печени, однако первоначально данный маркер был изучен как критерий диагностики неалкогольного стеатогепатита у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени [86]. Bantel et al. интенсивно исследовали гибель гепатоцитов и высвобождение М30 у пациентов с ХВГС [87]. Они обнаружили, что количественное определение уровня М30 в сыворотке крови является высоко чувствительным методом определения выраженности раннего фиброза [87]. Уровни М30 были ассоциированы с более тяжелыми стадиями фиброза только у пациентов с нормальными значениями трансаминаз; в то же время не было ассоциации между М30 и тяжестью гепатита или фиброза в общей популяции взрослых с ХВГС. С другой стороны, Seidel et al. выявили повышение уровня М30 у взрослых пациентов с ХВГС и тяжелым стеатозом [88]. Наконец, Rapatheodoridis et al. обнаружили ассоциацию М30 с общей тяжестью повреждения печени, фиброзом и стеатозом [89].

Взаимодействие Fas-рецептора/Fas-лиганда является первичным активатором внешнего пути апоптоза в печени. Элиминация апоптотических телец при патологических состояниях может индуцировать воспалительную реакцию с последующей активацией звездчатых клеток печени, которые в свою очередь способствуют развитию фиброза печени [90]. Часть исследователей предположили, что растворимый Fas-рецептор (sFas) ассоциирован с тяжестью повреждения печени, так как существенно повышенные уровни sFas наблюдались у пациентов с терминальными стадиями заболеваний печени, таких как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома [91, 92]. В свою очередь, Toyoda et al. выявил, что уровни sFas у пациентов с ХВГС коррелируют с тяжестью гепатита [93]. Kakiuchi et al. подтвердил результаты Toyoda et al., однако уточнил, что уровень sFas не ассоциирован с выраженностью фиброза печени [94]. В то же время другие работы показывают, что уровень sFas может не коррелировать с тяжестью гепатита, но ассоциирован с выраженностью фи-

□ В помощь практикующему врачу

броза печени [95]. Таким образом, можно сделать вывод, что сывороточный уровень sFas повышен у пациентов с ХВГС, однако клиническое значение данного маркера окончательно не понятно.

Фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) – плейотропный цитокин моноцитарного происхождения, который ассоциируется с прогрессией рака, тяжелыми воспалительными процессами и поражением печени в целом [96]. Для того, чтобы запустить воспалительные реакции в ткани, ФНО- α связывается с двумя различными рецепторами: ФНОР1 и ФНОР2. Уровни ФНО- α в плазме были существенно выше у пациентов с ХВГС, циррозом печени и ГЦК по сравнению с пациентами с острым гепатитом С или среднетяжелым ХВГС. Также описана положительная корреляция между прогрессией ХВГС и растворимыми фракциями ФНОР1 и ФНОР2 [97].

Тщательное определение степени поражения печени является крайне необходимым для принятия клинических решений при ведении пациентов с ХВГС. Длительное время биопсия печени являлась ведущим методом для оценки степени повреждения ткани печени, обеспечивая клиницистов и пациентов необходимой информацией о степени выраженности заболевания и дальнейшем прогнозе. В то же время инвазивный характер процедуры, риск потенциальных осложнений и возможность диагностических ошибок привели к появлению целой плеяды неинвазивных методов оценки функционального и морфологического состояния печени – от определения сывороточных биомаркеров до современных методов ультразвуковой и магнитно-резонансной визуализации.

Несмотря на то, что за последние десятилетия появилось множество новых маркеров для оценки степени фиброза и воспаления в печени, остается ряд вопросов об их диагностической значимости в конкретных подгруппах пациентов, влиянии на их значение сопутствующих заболеваний, проводимой медикаментозной терапии, их применимости в различных регионах мира и т. д. Продолжение исследований в данной области позволит более точно использовать существующие биомаркеры с целью оценки выраженности воспаления и степени фиброза печени, а также открыть принципиально новые биомаркеры и алгоритмы обследования, позволяющие улучшить тактику ведения пациентов с ХВГС.

Литература

1. Mohd Hanafiah, K. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence / K. Mohd Hanafiah [et al.] // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 57, № 4. – P. 1333–1342.
2. Messina, J. P. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes / J. P. Messina [et al.] // *Hepatology* (Baltimore, Md.). – 2015. – Vol. 61, № 1. – P. 77–87.
3. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group *Hepatology* (Baltimore, Md.). – 1994. – Vol. 20, № 1, pt 1. – P. 15–20.
4. Bedossa, P. Dargère, D. & Paradis, V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C / P. Bedossa, D. Dargère, V. Paradis // *Hepatology* (Baltimore, Md.). – 2003. – Vol. 38, № 6. – P. 1449–1457.
5. Castera, L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C / L. Castera // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 142, № 6. – P. 1293–1302.e4.
6. Chou, R. & Wasson, N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review / R. Chou, N. Wasson // *Annals of Internal Medicine*. – 2013. – Vol. 158, № 11. – P. 807–820.
7. Valva, P. et al. Chronic hepatitis C virus infection: Serum biomarkers in predicting liver damage / P. Valva [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 22, № 4. – P. 1367–1381.
8. Sebastiani, G., Gkouvatsos K. & Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis / G. Sebastiani, K. Gkouvatsos, K. Pantopoulos // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20, № 32. – P. 11033–11053.
9. Gressner, A. M. & Schäfer, S. Comparison of sulphated glycosaminoglycan and hyaluronate synthesis and secretion in cultured hepatocytes, fat storing cells, and Kupffer cells / A. M. Gressner, S. Schäfer // *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry. Zeitschrift Fur Klinische Chemie Und Klinische Biochemie*. – 1989. – Vol. 27, № 3. – P. 141–149.
10. Plevris, J. N. et al. Serum hyaluronan – a non-invasive test for diagnosing liver cirrhosis / J. N. Plevris [et al.] // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2000. – Vol. 12, № 10. – P. 1121–1127.
11. Wong, V. S. et al. Serum hyaluronic acid is a useful marker of liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection / V. S. Wong [et al.] // *Journal of Viral Hepatitis*. – 1998. – Vol. 5, № 3. – P. 187–192.
12. Patel, K. et al. Clinical use of hyaluronic acid as a predictor of fibrosis change in hepatitis C / K. Patel [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2003. – Vol. 18, № 3. – P. 253–257.
13. Sanvisens, A. et al. Hyaluronic acid, transforming growth factor-beta1 and hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus and human immunodeficiency

ciency virus co-infection / A. Sanvisens et al. // Journal of Viral Hepatitis. – 2009. – Vol. 16, № 7. – P. 513–518.

14. Valva, P. et al. The role of serum biomarkers in predicting fibrosis progression in pediatric and adult hepatitis C virus chronic infection / P. Valva [et al.] // PloS One. – 2011. – Vol. 6, № 8. – P. E23218.

15. Halfon, P. et al. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus / P. Halfon [et al.] // Comparative Hepatology. – 2005. – Vol. 4, – P. 6.

16. Resino, S. et al. Can serum hyaluronic acid replace simple non-invasive indexes to predict liver fibrosis in HIV/Hepatitis C coinfecting patients? / S. Resino [et al.] // BMC infectious diseases. – 2010. – Vol. 10, – P. 244.

17. Gressner, O. A. Weiskirchen, R. & Gressner, A. M. Biomarkers of hepatic fibrosis, fibrogenesis and genetic pre-disposition pending between fiction and reality / O. A. Gressner, R. Weiskirchen, A. M. Gressner // Journal of Cellular and Molecular Medicine. – 2007. – Vol. 11, № 5. – P. 1031–1051.

18. Veidal, S. S. et al. Procollagen type I N-terminal propeptide (PINP) is a marker for fibrogenesis in bile duct ligation-induced fibrosis in rats / S. S. Veidal [et al.] // Fibrogenesis & Tissue Repair. – 2010. – Vol. 3, № 1. – P. 5.

19. Baranova, A. et al. Non-invasive markers for hepatic fibrosis / A. Baranova [et al.] // BMC gastroenterology. – 2011. – Vol. 11, – P. 91.

20. Leroy, V. et al. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid / V. Leroy [et al.] // The American Journal of Gastroenterology. – 2004. – Vol. 99, № 2. – P. 271–279.

21. Zheng, M. et al. ROC curves in evaluation of serum fibrosis indices for hepatic fibrosis / M. Zheng [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2002. – Vol. 8, № 6. – P. 1073–1076.

22. Saitou, Y. et al. Noninvasive estimation of liver fibrosis and response to interferon therapy by a serum fibrogenesis marker, YKL-40, in patients with HCV-associated liver disease / Y. Saitou [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2005. – Vol. 11, № 4. – P. 476–481.

23. Murawaki, Y. et al. Diagnostic value of serum markers of connective tissue turnover for predicting histological staging and grading in patients with chronic hepatitis C / Y. Murawaki [et al.] // Journal of Gastroenterology. – 2001. – Vol. 36, № 6. – P. 399–406.

24. Kropf, J. Gressner, A. M. & Negwer, A. Efficacy of serum laminin measurement for diagnosis of fibrotic liver diseases / J. Kropf, A. M. Gressner, A. Negwer // Clinical Chemistry. – 1988. – Vol. 34, № 10. – P. 2026–2030.

25. Körner, T. Kropf, J. & Gressner, A. M. Serum laminin and hyaluronan in liver cirrhosis: markers of progression with high prognostic value / T. Körner, J. Kropf, A. M. Gressner // Journal of Hepatology. – 1996. – Vol. 25, № 5. – P. 684–688.

26. Misaki, M. et al. Basement membrane-related and type III procollagen-related antigens in serum of patients with chronic viral liver disease / M. Misaki [et al.] // Clinical Chemistry. – 1990. – Vol. 36, № 3. – P. 522–524.

27. Török, N. J. Recent advances in the pathogenesis and diagnosis of liver fibrosis / N. J. Török // Journal of Gastroenterology. – 2008. – Vol. 43, № 5. – P. 315–321.

28. Friedman, S. L. Liver fibrosis – from bench to bedside / S. L. Friedman // Journal of Hepatology. – 2003. – Vol. 38, suppl. 1, – P. S38-53.

29. Friedman, S. L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis / S. L. Friedman // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 134, № 6. – P. 1655–1669.

30. Goto, T. et al. Mechanical stretch induces matrix metalloproteinase 1 production in human hepatic stellate cells / T. Goto [et al.] // Pathophysiology: The Official Journal of the International Society for Pathophysiology. – 2004. – Vol. 11, № 3. – P. 153–158.

31. Walsh, K. M. et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and tissue inhibitors of metalloproteinases-1 and -2 (TIMP-1 and TIMP-2) as noninvasive markers of liver disease in chronic hepatitis C: comparison using ROC analysis / K. M. Walsh [et al.] // Digestive Diseases and Sciences. – 1999. – Vol. 44, № 3. – P. 624–630.

32. Macías, J. et al. Combined use of aspartate aminotransferase, platelet count and matrix metalloproteinase 2 measurements to predict liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients / J. Macías [et al.] // HIV medicine. – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 14–21.

33. Badra, G. et al. Significance of serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in chronic hepatitis C patients / G. Badra [et al.] // Acta Microbiologica Et Immunologica Hungarica. – 2010. – Vol. 57, № 1. – P. 29–42.

34. Parkes, J. et al. Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test accurately identifies liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C / J. Parkes [et al.] // Journal of Viral Hepatitis. – 2011. – Vol. 18, № 1. – P. 23–31.

35. Tran, A. et al. Chondrex (YKL-40), a potential new serum fibrosis marker in patients with alcoholic liver disease / A. Tran [et al.] // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. – 2000. – Vol. 12, № 9. – P. 989–993.

36. Nelson, D. R. [et al.] Transforming growth factor-beta 1 in chronic hepatitis C / D. R. Nelson [et al.] // Journal of Viral Hepatitis. – 1997. – Vol. 4, № 1. – P. 29–35.

37. Rallón, N. I. et al. Elevated TGF-β1 levels might protect HCV/HIV-coinfecting patients from liver fibrosis / N. I. Rallón [et al.] // European Journal of Clinical Investigation. – 2011. – Vol. 41, № 1. – P. 70–76.

38. Soliman, G. M. M. et al. The role of plasma transforming growth factor beta-1 in the development of fibrosis in patient with HCV related steatohepatitis / G. M. M. Soliman [et al.] // Journal of the Egyptian

□ В помощь практикующему врачу

Society of Parasitology. – 2010. – Vol. 40, № 3. – P. 759–772.

39. Patel, K. et al. Correlation of FIBROSpect II with histologic and morphometric evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C / K. Patel [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. – 2008. – Vol. 6, № 2. – P. 242–247.

40. Christensen, C. et al. Diagnostic accuracy of a fibrosis serum panel (FIBROSpect II) compared with Knodell and Ishak liver biopsy scores in chronic hepatitis C patients / C. Christensen [et al.] // *Journal of Viral Hepatitis*. – 2006. – Vol. 13, № 10. – P. 652–658.

41. Zaman, A. et al. Assessment of FIBROSpect II to detect hepatic fibrosis in chronic hepatitis C patients / A. Zaman [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 120, № 3. – P. 280.e9-14.

42. Calès, P. et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD / P. Calès [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2009. – Vol. 50, № 1. – P. 165–173.

43. Calès, P. et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis / P. Calès et al.] // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 2005. – Vol. 42, № 6. – P. 1373–1381.

44. Leroy, V. et al. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C / V. Leroy [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2007. – Vol. 46, № 5. – P. 775–782.

45. Zarski, J.-P. et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study / J.-P. Zarski [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2012. – Vol. 56, № 1. – P. 55–62.

46. Schiavon, L. de L. Narciso-Schiavon, J. L. & de Carvalho-Filho, R.J. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C / L. de L. Schiavon, J. L. Narciso-Schiavon, R. J. de Carvalho-Filho // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20, № 11. – P. 2854–2866.

47. Adams, L. A. et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection / L. A. Adams [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2005. – Vol. 51, № 10. – P. 1867–1873.

48. Becker, L. et al. Validation of hepascore, compared with simple indices of fibrosis, in patients with chronic hepatitis C virus infection in United States / L. Becker [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. – 2009. – Vol. 7, № 6. – P. 696–701.

49. Martínez, S. M. et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis / S. M. Martínez [et al.] // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 2011. – Vol. 53, № 1. – P. 325–335.

50. Rosenberg, W. M. C. et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study / W. M. C. Rosenberg [et al.] // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 127, № 6. – P. 1704–1713.

51. Kelleher, T. B. et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis

markers: the SHASTA index / T. B. Kelleher [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2005. – Vol. 43, № 1. – P. 78–84.

52. Wai, C.-T. et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / C.-T. Wai [et al.] // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 2003. – Vol. 38, № 2. – P. 518–526.

53. Teare, J. P. et al. Comparison of serum procollagen III peptide concentrations and PGA index for assessment of hepatic fibrosis / J. P. Teare [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 1993. – Vol. 342, № 8876. – P. 895–898.

54. Naveau, S. et al. Alpha-2-macroglobulin and hepatic fibrosis. Diagnostic interest / S. Naveau [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 1994. – Vol. 39, № 11. – P. 2426–2432.

55. Forns, X. et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model / X. Forns [et al.] // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 2002. – Vol. 36, № 4 pt 1. – P. 986–992.

56. Imbert-Bismut, F. et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study / F. Imbert-Bismut [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 2001. – Vol. 357, № 9262. – P. 1069–1075.

57. Myers, R. P. et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B / R. P. Myers [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2003. – Vol. 39, № 2. – P. 222–230.

58. Parise, E. R. et al. Noninvasive serum markers in the diagnosis of structural liver damage in chronic hepatitis C virus infection / E.R. Parise [et al.] // *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. – 2006. – Vol. 26, № 9. – P. 1095–1099.

59. Shaikh, S. et al. Validation of three non-invasive markers in assessing the severity of liver fibrosis in chronic hepatitis C / S. Shaikh [et al.] // *Journal of the College of Physicians and Surgeons–Pakistan: JCPSP*. – 2009. – Vol. 19, № 8. – P. 478–482.

60. Giannini, E. et al. 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 / E. Giannini [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2003. – Vol. 163, № 2. – P. 218–224.

61. Sebastiani, G. & Alberti, A. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy / G. Sebastiani, A. Alberti // *World Journal of Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 12, № 23. – P. 3682–3694.

62. Sebastiani, G. & Alberti, A. How far is noninvasive assessment of liver fibrosis from replacing liver biopsy in hepatitis C? / G. Sebastiani, A. Alberti // *Journal of Viral Hepatitis*. – 2012. – Vol. 19, suppl. 1. – P. 18–32.

63. Sebastiani, G. et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C / G. Sebastiani [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2006. – Vol. 44, № 4. – P. 686–693.

64. Lin, Z.-H. et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis / Z.-H. Lin [et al.] // *Hepatology* (Baltimore, Md.). – 2011. – Vol. 53, № 3. – P. 726–736.

65. Sterling, R. K. et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection / R. K. Sterling [et al.] // *Hepatology* (Baltimore, Md.). – 2006. – Vol. 43, № 6. – P. 1317–1325.

66. Vallet-Pichard, A. et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection comparison with liver biopsy and fibrotest / A. Vallet-Pichard [et al.] // *Hepatology* (Baltimore, Md.). – 2007. – Vol. 46, № 1. – P. 32–36.

67. Güzelbulut, F. et al. AST-platelet ratio index, Forns index and FIB-4 in the prediction of significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / F. Güzelbulut [et al.] // *The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 22, № 3. – P. 279–285.

68. Schiavon, L. L. et al. Expanding the applicability of noninvasive fibrosis markers in HIV/HCV co-infected patients / L. L. Schiavon [et al.] // *Hepatology* (Baltimore, Md.). – 2007. – Vol. 45, № 1. – P. 257–258.

69. Adler, M. et al. The predictive value of FIB-4 versus FibroTest, APRI, FibroIndex and Forns index to noninvasively estimate fibrosis in hepatitis C and non-hepatitis C liver diseases / M. Adler [et al.] // *Hepatology* (Baltimore, Md.). – 2008. – Vol. 47, № 2. – P. 762–763; author reply 763.

70. Amorim, T. G. F. et al. Validation and comparison of simple noninvasive models for the prediction of liver fibrosis in chronic hepatitis C / T. G. F. Amorim [et al.] // *Annals of Hepatology*. – 2012. – Vol. 11, № 6. – P. 855–861.

71. Imbert-Bismut, F. et al. Intra-laboratory analytical variability of biochemical markers of fibrosis (Fibrotest) and activity (Actitest) and reference ranges in healthy blood donors / F. Imbert-Bismut et al. // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2004. – Vol. 42, № 3. – P. 323–333.

72. Friedrich-Rust, M. et al. Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis / M. Friedrich-Rust [et al.] // *BMC gastroenterology*. – 2010. – Vol. 10. – P. 103.

73. Poynard, T. et al. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin / T. Poynard [et al.] // *Hepatology* (Baltimore, Md.). – 2003. – Vol. 38, № 2. – P. 481–492.

74. Poynard, T. et al. ActiTest accuracy for the assessment of histological activity grades in patients with chronic hepatitis C, an overview using Obuchowski measure / T. Poynard [et al.] // *Gastroenterologie Clinique Et Biologique*. – 2010. – Vol. 34, № 6–7. – P. 388–396.

75. Di Bisceglie, A. M. et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon / A. M. Di Bisceglie [et al.] // *The New England*

Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 359, № 23. – P. 2429–2441.

76. Poynard, T. et al. Biomarkers of liver injury for hepatitis clinical trials: a meta-analysis of longitudinal studies / T. Poynard [et al.] // *Antiviral Therapy*. – 2010. – Vol. 15, № 4. – P. 617–631.

77. Poynard, T. et al. Concordance in a world without a gold standard: a new non-invasive methodology for improving accuracy of fibrosis markers / T. Poynard [et al.] // *PloS One*. – 2008. – Vol. 3, № 12. – P. E3857.

78. Coco, B. et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases / B. Coco [et al.] // *Journal of Viral Hepatitis*. – 2007. – Vol. 14, № 5. – P. 360–369.

79. Bourliere, M. et al. Validation and comparison of indexes for fibrosis and cirrhosis prediction in chronic hepatitis C patients: proposal for a pragmatic approach classification without liver biopsies / M. Bourliere et al. // *Journal of Viral Hepatitis*. – 2006. – Vol. 13, № 10. – P. 659–670.

80. Castéra, L. et al. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C / L. Castéra [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2010. – Vol. 52, № 2. – P. 191–198.

81. Boursier, J. et al. Comparison of eight diagnostic algorithms for liver fibrosis in hepatitis C: new algorithms are more precise and entirely noninvasive / J. Boursier [et al.] // *Hepatology* (Baltimore, Md.). – 2012. – Vol. 55, № 1. – P. 58–67.

82. Fischer, R. Baumert, T. & Blum, H.-E. Hepatitis C virus infection and apoptosis / R. Fischer, T. Baumert, H.-E. Blum // *World Journal of Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 13, № 36. – P. 4865–4872.

83. Silberstein, E. et al. HCV-Mediated Apoptosis of Hepatocytes in Culture and Viral Pathogenesis / E. Silberstein [et al.] // *PloS One*. – 2016. – Vol. 11, № 6. – P. E0155708.

84. Kountouras, J., Zavos C. & Chatzopoulos D. Apoptosis in hepatitis C / J. Kountouras, C. Zavos, D. Chatzopoulos // *Journal of Viral Hepatitis*. – 2003. – Vol. 10, № 5. – P. 335–342.

85. Valva, P. et al. Distinctive intrahepatic characteristics of paediatric and adult pathogenesis of chronic hepatitis C infection / P. Valva [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2014. – Vol. 20, № 12. – P. 0998–1009.

86. Musso, G. et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity / G. Musso [et al.] // *Annals of Medicine*. – 2011. – Vol. 43, № 8. – P. 617–649.

87. Bantel, H. et al. Detection of apoptotic caspase activation in sera from patients with chronic HCV infection is associated with fibrotic liver injury / H. Bantel [et al.] // *Hepatology* (Baltimore, Md.). – 2004. – Vol. 40, № 5. – P. 1078–1087.

□ В помощь практикующему врачу

88. *Seidel, N.* et al. The extent of liver steatosis in chronic hepatitis C virus infection is mirrored by caspase activity in serum / N. Seidel [et al.] // *Hepatology* (Baltimore, Md.). – 2005. – Vol. 42, № 1. – P. 113–120.

89. *Papatheodoridis, G. V.* et al. Serum apoptotic caspase activity in chronic hepatitis C and nonalcoholic Fatty liver disease / G. V. Papatheodoridis [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 44, № 4. – P. E87-95.

90. *Canbay, A., Friedman S. & Gores G. J.* Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis / A. Canbay, S. Friedman, G. J. Gores // *Hepatology* (Baltimore, Md.). – 2004. – Vol. 39, № 2. – P. 273–278.

91. *El Bassiouny, A. E. I.* et al. Circulating and hepatic Fas expression in HCV-induced chronic liver disease and hepatocellular carcinoma / A. E. I. El Bassiouny [et al.] // *Medscape Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 10, № 6. – P. 130.

92. *Zekri, A.-R. N.* et al. Serum levels of soluble Fas, soluble tumor necrosis factor-receptor II, interleukin-2 receptor and interleukin-8 as early predictors of hepatocellular carcinoma in Egyptian patients with hepatitis C virus genotype-4 / A.-R.N. Zekri [et al.] // *Comparative Hepatology*. – 2010. – Vol. 9, № 1. – P. 1.

93. *Toyoda, M.* et al. Role of serum soluble Fas / soluble Fas ligand and TNF-alpha on response to interferon-alpha therapy in chronic hepatitis C / M. Toyoda [et al.] // *Liver*. – 2000. – Vol. 20, № 4. – P. 305–311.

94. *Kakiuchi, Y.* et al. Circulating soluble Fas levels in patients with hepatitis C virus infection and interferon therapy / Y. Kakiuchi [et al.] // *Journal of Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 39, № 12. – P. 1189–1195.

95. *Valva, P.* et al. Serum apoptosis markers related to liver damage in chronic hepatitis C: sFas as a marker of advanced fibrosis in children and adults while M30 of severe steatosis only in children / P. Valva [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. E53519.

96. *Liedtke, C. & Trautwein C.* The role of TNF and Fas dependent signaling in animal models of inflammatory liver injury and liver cancer / C. Liedtke, C. Trautwein // *European Journal of Cell Biology*. – 2012. – Vol. 91, № 6–7. – P. 582–589.

97. *Eguchi, A. Wree, A. & Feldstein A. E.* Biomarkers of liver cell death / A. Eguchi, A. Wree, A. E. Feldstein // *Journal of Hepatology*. – 2014. – Vol. 60, № 5. – P. 1063–1074.

Поступила 26.12.2016 г.