

МАЛОИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ТЯЖЕСТИ ФИБРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Проф. В. Н. КОЗЬКО, проф. Е. В. ЮРКО, канд. мед. наук Н. В. АНЦЫФЕРОВА,
Н. Е. ХРИСТЕНКО, доц. А. О. СОЛОМЕННИК

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Представлен обзор отечественной и зарубежной научной литературы, посвященной современным возможностям диагностики фиброза печени у больных хроническим гепатитом С. В качестве маркеров фиброза печени предлагается анализ уровней ряда биохимических показателей в сыворотке крови пациентов. Освещены особенности комплексных тестов и фиброзных панелей при данной патологии с прогностической и диагностической точек зрения.

Ключевые слова: хронический гепатит С, фиброгенез, фиброз печени, биопсия печени, биохимическая диагностика, трансформирующий фактор роста – бета 1, половые гормоны.

Последствия процессов фиброгенеза, являющегося неотъемлемым звеном патогенеза хронического гепатита С (ХГС), представляют собой важную не только медицинскую, но и социальную проблему, которая на сегодняшний день относится к приоритетным направлениям национальной системы здравоохранения Украины. Фиброгенез – результат многократно повторяющихся повреждений и восстановлений гепатоцитов, представляющих основную мишень гепатотропных вирусов [1]. При этом краеугольным камнем проблемы выступает фиброз печени, индуцированный вирусом гепатита С (НСV), который является результатом избыточного отложения в ней внеклеточного матрикса вследствие активации звездчатых, или stellatных, клеток (клеток Ито) с последующей трансформацией в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [2, 3]. В связи с этим первоочередной задачей гепатологии на современном этапе становится своевременная диагностика стадии фиброза печени у пациента, что необходимо для решения вопроса о целесообразности и длительности проведения противовирусной терапии, оценки ее эффективности, прогноза, угнетения процессов фиброгенеза в печени, которые могут стать непосредственной причиной смерти.

На сегодняшний день «золотым стандартом» диагностики морфологических изменений в печени по-прежнему остается пункционная биопсия. Однако с каждым днем этот метод становится все более «непопулярным», что связано с наличием определенных противопоказаний к проведению данной инвазивной манипуляции, возможностью возникновения целого ряда осложнений, иногда летальных, сложностью выполнения процедуры с технической точки зрения, низкой воспроизводимостью результатов, трудностями динамического наблюдения и некоторых других недостатков [2]. Вот почему в течение последних десятилетий

ученые всего мира сосредоточили внимание на поиске так называемых сывороточных, или серологических, маркеров фиброза, многие из которых стали достойной альтернативой «золотому стандарту» [4–7].

Известно, что еще в 2002 г. Л. Л. Громашевская сформулировала и ввела в практику термин «биохимическая биопсия печени», которую предложила использовать вместо пункционной биопсии [8]. Последние годы ознаменовались открытием коллассального спектра малоинвазивных методик и способов оценки состояния печени, основанных на определении новых прогностических и диагностических лабораторных параметров, отражающих активность фибротических процессов [2].

Серологические маркеры фиброза в зависимости от их происхождения условно разделяют на прямые и непрямые [9]. Прямые непосредственно связаны с метаболизмом внеклеточного матрикса, а именно – фиброгенезом и фибролизом, основными продуцентами которого являются звездчатые клетки Ито. Это компоненты внеклеточного матрикса, а также молекулы – регуляторы его образования и регрессии. К прямым маркерам фиброза относят гиалуроновую кислоту (ГК), цитокератин-18, проколлагеновые пептиды, коллагены IV и VI типов, матриксные металлопротеиназы (ММП) и их тканевые ингибиторы (ТИММП), UKL-40, ламинин [9, 10].

Обсуждается диагностическая ценность определения сывороточного уровня трансформирующего фактора роста – бета 1 (ТФР-бета1) и ГК для определения фиброза печени [11]. Последний показатель признан точным маркером тяжелого фиброза на фоне неалкогольной жировой болезни печени [12].

По некоторым данным, некоторые цитокины, прежде всего ТФР-бета1 и фактор роста тромбоцитов, относятся к прямым индикаторам фиброза.

Но этот вопрос остается скорее дискуссионным, нежели решенным. Уровни указанных показателей могут повышаться и при воспалительном процессе различной локализации (то же самое касается и ГК) [9].

Клинические данные о взаимосвязи сывороточного уровня ТФР-бета1 и выраженности фибротических изменений печеночной ткани достаточно противоречивы. Исследования, проведенные группой зарубежных ученых, выявили высокие уровни этого цитокина в ткани печени и сыворотке крови у взрослых пациентов с ХГС. При этом биохимические показатели коррелировали со степенью развития фиброза печени [13]. В других работах показано, что сывороточный уровень ТФР-бета1 у детей с билиарной атрезией, фульминантным гепатитом, хроническим гепатитом В и циррозом печени не коррелирует с выраженностью фиброза [14]. В некоторых исследованиях, где было показано наличие связи между уровнем ТФР-бета1 в сыворотке крови и фиброзом печени как у детей, так и у взрослых лиц, это наблюдалось только в группе пациентов со средней степенью выраженности фибротического процесса. Обращает на себя внимание тот факт, что данная связь отсутствовала у пациентов со слабым или тяжелым фиброзом печени [15].

Исследования, проведенные на кафедре инфекционных болезней Харьковского национального медицинского университета, продемонстрировали, что содержание ТФР-бета1 в сыворотке крови больных ХГС было повышено в среднем в 5 раз по сравнению со значением этого показателя в контрольной группе ($p < 0,001$). Корреляционный анализ выявил прямую сильную связь между стадией фиброза печени и содержанием в сыворотке крови упомянутого показателя [16]. Кроме этого, по нашим данным, тяжесть фиброза печени у пациентов с ХГС коррелировала с содержанием половых гормонов, а именно – тестостерона ($r = 0,61$; $p < 0,001$), эстрадиола ($r = -0,57$; $p < 0,001$) и прогестерона ($r = -0,55$; $p < 0,01$) в сыворотке крови [17].

Цитокератин-18 и УКЛ-40 считаются перспективными маркерами фиброза при хронических заболеваниях печени. Их серологические концентрации у пациентов с ХГС значительно повышены по сравнению с группой здоровых лиц. Недостаток описанных методов состоит в том, что по уровню этих показателей в сыворотке крови можно установить наличие фиброза печени у пациента, а не его конкретную стадию [18]. В качестве сывороточных маркеров фиброза печени было исследовано содержание ММП-2, ТИММП-1, коллагена IV типа, аминотерминального пептида III проколлагена и ГК [19]. Мониторинг изучаемого биохимического профиля проводился с интервалом в 12 мес. Состояние печени больных определяли пункционной биопсией. Полученные результаты выявили корреляцию всех этих показателей со стадией фиброза печени.

Другие авторы сообщают о повышенных уровнях ММП-1, -2 в сыворотке крови только на стадии цирроза печени. Доказана прямая связь между ТИММП-1 и индексом гистологической активности [9]. Вместе с тем исследования, посвященные изучению корреляции уровней ММП-1, -2, -9, а также ТИММП-1, -2 со стадией фиброза печени, к сожалению, не всегда демонстрируют результаты, которые согласуются между собой. К тому же ни один из них еще не был широко применен в клинической практике [20].

Под непрямыми маркерами фиброза понимают различные лабораторные, в том числе рутинные показатели, которые в той или иной степени отражают состояние основных функций печени (детоксикационная, синтетическая, выделительная и др.). К ним относят, по данным различных авторов, аминотрансферазы, щелочную фосфатазу, факторы свертываемости крови, холестерин, билирубин, ферритин и др. Эти показатели достаточно часто применяют с целью оценки наличия фиброза и его выраженности по соответствующим диагностическим шкалам [10, 21].

Широкое распространение в повседневной клинической практике получили два главных независимых предиктора улучшения состояния пациентов на фоне терапии: аланинаминотрансфераза (АлАТ) и аспартатаминотрансфераза (АсАТ) [22]. Определение соотношения АлАТ/АсАТ, хоть и редко применяется для оценки фиброза, но, как свидетельствуют авторы [23], оно является простым и надежным маркером для оценки функции и диагностики имеющегося морфологического состояния печени. Однако доказан факт отсутствия корреляционных взаимоотношений между активностью сывороточных АлАТ и АсАТ и стадией фиброза печени при хронических вирусных гепатитах [24].

Было неоднократно показано и подтверждено, что к сывороточным показателям тяжести фиброза у больных хроническими заболеваниями печени относятся параоксаназа-1 [25, 26], количество тромбоцитов [27], протромбиновый индекс и протромбиновое время [9], гамма-глутамилтранспептидаза [9, 10], инсулинорезистентность [2] и др.

Белок гаптоглобин выступает как положительный реактант острой фазы воспаления. При тяжелых патологических процессах в печени, в том числе и циррозе, этот показатель в сыворотке крови значительно снижается. Кроме того, установлена его обратная связь с выраженностью фиброза печени. Комплекс «гаптоглобин – гемоглобин» также имеет высокую пероксидазную активность, которая оказывает тормозящий эффект на процессы перекисного окисления липидов и формирование гидроксильного радикала в участке воспаления [9, 28].

Следует отметить, что негативным моментом указанных методов является то, что по сывороточным биохимическим тестам не всегда можно

установить стадию фиброза печени. Однако в большей степени это касается дифференциации мягкого и умеренного фиброза [29]. Исходя из этого с целью оптимизации ранней диагностики начальных стадий фиброза и цирроза печени при хронических заболеваниях гепатобилиарной системы гепатологи разработали и предложили для использования в клинической практике множество биохимических тестов на наличие фиброза печени, основой которых являются прямые и непрямые маркеры и их различные комбинации.

В последние годы особое значение приобрели тесты на наличие фиброза, воспалительно-некротической активности, стеатоза печени системы FibroMax (FibroTest, ActiTest, SteatoTest, AshTest, NashTest) [30, 31]. В январе 2007 г. Министерство здравоохранения Франции признало эти тесты реальной альтернативой биопсии печени, что, в свою очередь, стало поводом для их одновременного внедрения в США, Канаде, Великобритании, России, Украине и других странах. Этот тест успешно прошел весь ряд необходимых уровней клинических испытаний. В исследовании, проведенном его разработчиками, показано, что FibroTest предусматривает морфологические изменения печени при ХГС лучше, чем гистологическое определение стадии фиброза [32, 33].

Другие непрямые тесты на определение фиброза по биохимическим сывороточным показателям не получили такого широкого распространения в практическом здравоохранении [34]. Вместе с тем недавно проведенное специальное внешнее исследование продемонстрировало, что такие тесты, как APRI, AAR, Fibroindex и Forns'score [35], несут некоторую информативность у пациентов с ХГС, фиброзом печени при нормальных значениях активности АЛАТ в сыворотке крови.

МРЗ относится к числу прямых биотестов и базируется на анализе соотношения N-терминального пептида проколлагена (PIIN) и ММП-1. Показатели этого соотношения дают возможность дифференцировать стадии фиброза печени по шкале METAVIR [36]. Состояние фиброза печени от F0-F1 до F2-F4 по шкале METAVIR у больных ко-инфекцией ХГС/ВИЧ-1 успешно оценивался с помощью коэффициента ГК/ТИММП-1 [37].

Тест ELF (Enhanced Liver Fibrosis), включающий такие показатели, как ГК, PIIN, ТИММП-1, возраст, был разработан в результате многоцентровых исследований, в которые вошли пациенты с хроническими болезнями печени различной этиологии. Четкий алгоритм этого теста дает возможность устанавливать фиброз печени с чувствительностью 90%. Однако обращает на себя внимание тот факт, что у детей с неалкогольной жировой болезнью печени фибротические изменения подтверждаются с более высокой чувствительностью и специфичностью, нежели у взрослых пациентов с аналогичной болезнью [38, 39].

Популярный сегодня тест FibroMeter — пример комплексной фиброзной панели, которую ис-

пользуют с целью диагностики фиброза и определения воспалительного процесса при трех основных патологиях печени: ХГС, алкогольной и неалкогольной жировой болезни. Составляющими биомаркерами теста являются возраст, пол, вес пациента, альфа2-макроглобулин, ГК, тромбоциты, протромбиновый индекс, АсАТ, АлаТ, гамма-глутамилтранспептидаза, общий билирубин, мочевины, ферритин, глюкоза крови. По мнению разработчиков этой панели, она по своей чувствительности и специфичности превосходит многие другие тесты, в том числе FibroTest, Fibrospect, APRI и Forns'scores [40].

Системы SHASTA и Hepascore также продемонстрировали высокую точность в разграничении умеренного и тяжелого фиброза печени у пациентов с ХГС [41].

Сравнительный анализ характеристик многих фиброзных панелей, к сожалению, не в состоянии адекватно определить наибольшую эффективность этих или других тестов. Большое количество широкомасштабных исследований, которые были проведены по этой тематике, дало неоднозначные результаты в попытке доказать наиболее вероятную точность любого из разработанных алгоритмов. Так, опубликованные результаты сравнения панелей FibroTest, FibroMeter, Hepascore и Zeng's выявили следующую точность в определении выраженности морфологических изменений в печени: F2 — 71%, 71%, 67%, 70%; F3 — 77%, 81%, 82%, 76% и F4 — 83%, 84%, 88%, 85% соответственно. Исследование проводилось на примере больных ХГС и ко-инфекцией ХГС/ВИЧ-1. Стадию фиброза печени подтверждали данными пункционной биопсии [42].

В другом исследовании [43] доказана более высокая диагностическая эффективность FibroMeter по сравнению с другими тестами, в том числе с FibroTest. В то же время в соответствии с выводами еще одного независимого исследования [44] данные, полученные с помощью Hepascore (68%), были более точными, нежели аналогичные результаты FibroTest (62%).

Наиболее прогностически значимыми при диагностике выраженного фиброза и цирроза печени оказались FibroTest, FibroMeter и Hepascore по сравнению с APRI, Forns и FIB-4. Первое место занял именно FibroTest [45].

Многочисленные клинические исследования, касающиеся вопросов малоинвазивной диагностики фиброза печени и его стадий, нельзя признать исчерпывающими, поскольку в них, как правило, отсутствует четкое сопоставление биохимических показателей с морфологическими маркерами хронических гепатитов. Поэтому диагностическая ценность показателей фиброза у пациентов с ХГС также остается до конца не выясненной. Неоднозначны маркеры тяжести течения гепатитов, критерии формирования осложнений и предикторы эффективности лечения. Не уста-

новлена диагностическая чувствительность этих маркеров у пациентов с промежуточными стадиями фиброза печени. Отсюда можно сделать вывод, что необходимость продолжения научных

исследований по поводу выяснения достоверных биохимических эквивалентов степени тяжести фибротических изменений печени больных ХГС не вызывает сомнений.

Список литературы

1. Проблеми епідеміології та профілактики гепатиту С в Україні / А. Л. Гураль, В. Ф. Марієвський, Т. А. Сергеева [та ін.] // Інфекційні хвороби.— 2007.— № 3.— С. 23–31.
2. Федорченко С. В. Хроническая HCV-инфекция / С. В. Федорченко.— К.: Медицина, 2010.— 271 с.
3. ВОЗ. Гепатит С // Информационный бюллетень.— 2015.— № 164.— doi: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru/>
4. Малый В. П. Серозный менингит как редкая форма внепеченочных проявлений хронического вирусного гепатита С / В. П. Малый, П. В. Нартов // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.— 2011.— № 2 (41).— С. 59–60.
5. Вірусні гепатити у схемах, таблицях та малюнках. Керівництво з проблеми вірусних гепатитів для лікарів-інтернів і слухачів ФПДО / Б. А. Герасун, Р. Ю. Грицько, О. В. Ворожбит [та ін.].— Львів: Ліга-Прес, 2008.— 102 с.
6. Tannapfel A. The indications for liver biopsy / A. Tannapfel, H. P. Dienes, A. W. Lohse // Dtsch. Arztebl. Int.— 2012.— № 109 (27–28).— P. 477–483.
7. Шептулина А. Ф. Неинвазивная диагностика фиброза печени: роль сывороточных маркеров / А. Ф. Шептулина Е. Н. Широкова, В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.— 2015.— № 2.— С. 28–40.
8. Громашевська Л. Л. Трагування результатів біохімічних досліджень у хворих на гепатити В і С / Л. Л. Громашевська // Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами: матеріали VI з'їзду інфекціоністів України, 25–27 вересня 2002 р., м. Одеса.— Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.— С. 239–242.
9. Бурневич Э. З. Неинвазивные серологические маркеры фиброза печени / Э. З. Бурневич, М. С. Краснова // Гепатологический форум.— 2007.— № 2.— С. 18–22.
10. Вельков В. В. Сывороточные биомаркеры фиброза печени: до свидания, биопсия? / В. В. Вельков.— М.: Диакон, 2009.— 40 с.
11. Sanvisens A. Hyaluronic acid, transforming growth factor-beta1 and hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus and human immunodeficiency virus co-infection / A. Sanvisens // Viral. Hepatitis.— 2009.— № 16 (7).— P. 513–518.
12. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / A. Suzuki, P. Angulo, J. Lymp [et al.] // Liver. Int.— 2005.— № 25.— P. 779–786.
13. Prediction of progressive liver fibrosis in hepatitis C infection by serum and tissue levels of transforming growth factor-beta 1 / S. Kanzler, M. Baumann, P. Schirmacher [et al.] // Viral. Hepat.— 2001.— № 8 (6).— P. 430–437.
14. Serum concentration of transforming growth factor-beta 1 does not predict advanced liver fibrosis in children with chronic hepatitis B / D. M. Lebensztejn, M. Sobanias-Lotowska, M. Kaczmarski [et al.] // Hepatogastroenterology.— 2004.— № 51 (55).— P. 229–233.
15. The role of serum biomarkers in predicting fibrosis progression in pediatric and adult hepatitis C virus chronic infection // P. Valva, P. Casciato, J. M. Diaz Carrasco [et al.] // PloS one.— 2011.— № 6 (8).— P. 17.
16. Можливості діагностики стадії фіброзу печінки у хворих на хронічну HCV-інфекцію / Н. В. Анциферова, Г. О. Соломенник, А. А. Кузнецова [та ін.] // Медицина третього тисячоліття: зб. тез Міжвузівської конф. молодих вчених та студентів, Харків, 20–21 січня 2015 р.— Харків, 2015.— С. 318–319.
17. Христенко Н. Е. Взаимосвязь содержания половых гормонов и липидов у пациентов с хроническим гепатитом С / Н. Е. Христенко // Клиническая инфектология и паразитология.— 2018.— Т. 7, № 3.— С. 361–369.
18. Elevated serum levels of caspase-cleaved cytokeratin 18 (CK 18-Asp396) in patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis C / Y. Yilmaz, E. Dolar, E. Ulukaya [et al.] // Med. Sci. Monit.— 2009.— № 15 (4).— P. 189–193.
19. Пинцани М. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу / М. Пинцани // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.— 2002.— № 5.— С. 4–9.
20. Непрямая эластография с помощью ультразвука в диагностике фиброза: систематический обзор и мета-анализ / J. A. Talwalkar, D. M. Kurtz, S. J. Shoenleber [et al.] // Клин. гастроэнтерология, гепатология. Русское издание.— 2008.— № 1 (2).— С. 76–83.
21. Noninvasive markers of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B / T. Poynard, Y. Ngo, M. Munteanu [et al.] // Curr. Hepat. Rep.— 2011.— № 10.— P. 87–97.
22. Francesca J. Endothelial Function in HIV-Infected Antiretroviral Naive Subjects Before and After Starting Potent Antiretroviral Therapy: AIDS Clinical Trials Group Study 5152s / J. Francesca // J. Am. Coll. Cardiol.— 2008.— № 52 (7).— P. 569–576.
23. Якушенко С. М. Клиническая значимость морфологических индексов при хронических болезнях печени у детей: автореф. дис. на соискание науч. степ. канд. мед. наук, спец. 14.01.08 «Педиатрия» / С. М. Якушенко.— М., 2005.— 28 с.
24. Hepatitis C infection in Alaska Natives with persistently normal, persistently elevated or fluctuating alanine aminotransferase levels / M. G. Bruce, D. Bruden, B. J. McMahon [et al.] // Liver International.— 2006.— № 26 (6).— P. 643–649.
25. Camps J. Measurement of serum paraoxonase-1 activity in the evaluation of liver function / J. Camps,

- J. Marsillach, J. Joven // *World J. Gastroenterol.*— 2009.— № 15 (16).— P. 1929–1933.
26. The measurement of the lactonase activity of paraoxonase-1 in the clinical evaluation of patients with chronic liver impairment / J. Marsillach, G. Aragons, R. Beltran [et al.] // *Clin. Biochem.*— 2009.— № 42 (1–2).— P. 91–98.
 27. Fluorescence of age in serum in detecting liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma among patients with anti-HCV antibodies *Przegl. / J. Gorka, J. Zuwała-Jagiello, M. Pazgan-Simon [et al.] // Epidemiol.*— 2008.— № 62 (2).— P. 393–400.
 28. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C / C. Lackner, G. Struber, B. Liegl [et al.] // *Hepatology.*— 2005.— № 41.— P. 1376–1382.
 29. Fontana R. J. Serum fibrosis marker levels decrease after successful antiviral treatment in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis / R. J. Fontana // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2009.— № 7 (2).— P. 219–226.
 30. Non-invasive evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C / A. Trifan, C. Cojocariu, C. Sfarti [et al.] // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.*— 2012.— № 116 (1).— P. 135–138.
 31. Evaluation of FibroTest-ActiTest in children with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterol. Clin. Biol. / B. Hermeziu, D. Messous, M. Fabre, M. Munteanu // Med. Pr.*— 2010.— № 34 (1).— P. 16–22.
 32. FibroTest-FibroMax experience. Noninvasive biomarkers for the screening of fibrosis, steatosis and steatohepatitis in patients with metabolic risk factors / M. Munteanu, V. Ratziu, R. Morra [et al.] // *Gastrointestin. Liver. Dis.*— 2008.— № 17 (2).— P. 187–191.
 33. Independent prospective validation of biochemical markers (fibro-actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: the fibropaca study / P. Halfon, M. Bourliere, R. Deydier [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.*— 2006.— № 101.— P. 547–555.
 34. Two or more synchronous combination of noninvasive tests to increase accuracy of liver fibrosis assessment in chronic hepatitis C; results from a cohort of 446 patients / D. Crisan, C. Radu, M. Lupsor [et al.] // *Hepat. Mon.*— 2012.— № 12 (3).— P. 177–184.
 35. Performance of noninvasive markers for liver fibrosis is reduced in chronic hepatitis C with normal transaminases / G. Sebastiani, A. Vario, M. Gudino [et al.] // *Viral. Hepatitis.*— 2008.— № 15 (3).— P. 212–218.
 36. Longitudinal evaluation of a fibrosis index combining MMP-1 and PIIINP compared with MMP-9, TIMP-1 and hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C treated by interferon-alpha and ribavirin / C. Trocme, V. Leroy, N. Sturm [et al.] // *Viral. Hepatitis.*— 2006.— № 13 (10).— P. 643–651.
 37. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients / M. Larrousse, M. Laguno, M. Segarra [et al.] // *Acquir. Immune Defic. Syndr.*— 2007.— № 46 (3).— P. 304–311.
 38. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study / W. M. Rosenberg, M. Voelker, R. Their [et al.] // *Gastroenterology.*— 2004.— № 127.— P. 1704–1713.
 39. Performance of ELF serum markers in predicting fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease / V. Nobili, J. Parkes, G. Bottazzo [et al.] // *Gastroenterology.*— 2009.— № 136 (1).— P. 160–167.
 40. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis / P. Cales, F. Oberti, S. Michalak [et al.] // *Hepatology.*— 2005.— № 42 (6).— P. 1373–1381.
 41. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index / T. B. Kelleher, S. H. Mehta, R. Bhaskar [et al.] // *Hepatology.*— 2005.— № 43 (1).— P. 78–84.
 42. Performance of 11 biomarkers for liver fibrosis assessment in HIV/HBV co-infected patients / J. Bottero, K. Lacombe, J. Guehot [et al.] // *Hepatology.*— 2009.— № 50 (6).— P. 1074–1083.— doi: 10/1016/j.hep.2009.01.022
 43. Improved diagnostic accuracy of blood tests for severe fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C / J. Boursier, Y. Bacq, P. Halfon [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2009.— № 21 (1).— P. 28–38.
 44. Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV co-infected patients: the fibrovic study-ANRS HCO2 / P. Cacoub, F. Carrat, P. Bedossa [et al.] // *Hepatology.*— 2008.— № 48 (5).— P. 765–773.
 45. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease / S. Naveau, G. Gaude, A. Asnacios [et al.] // *Hepatology.*— 2009.— № 49 (1).— P. 97–105.

МАЛОІНВАЗИВНА ДІАГНОСТИКА ТЯЖКОСТІ ФІБРОТИЧНИХ ЗМІН ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

В. М. КОЗЬКО, К. В. ЮРКО, Н. В. АНЦИФЕРОВА, Н. Є. ХРИСТЕНКО,
Г. О. СОЛОМЕННИК

Подано огляд вітчизняної та зарубіжної наукової літератури, присвяченої сучасним можливостям діагностики фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С. Як маркери фіброзу печінки запропоновано аналіз рівнів низки біохімічних показників у сироватці крові пацієнтів. Висвітлено особливості комплексних тестів і фіброзних панелей при зазначеній патології з прогностичної та діагностичної точок зору.

Ключові слова: хронічний гепатит С, фіброгенез, фіброз печінки, біопсія печінки, біохімічна діагностика, трансформуючий фактор росту — бета 1, статеві гормони.

**LOW-INVASIVE DIAGNOSIS OF SEVERITY OF LIVER FIBROSIS CHANGES
IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C**

V. M. KOZKO, K. V. YURKO, N. V. ANTSYFEROVA, N. Ye. KHRYSTENKO, G. O. SOLOMENNYK

Article provides an overview of the national and foreign scientific reports, concerning the current possibilities of liver fibrosis diagnosis in the patients with chronic hepatitis C. The markers of liver fibrosis suggest an analysis of the levels of a number of biochemical parameters in the serum of patients. The peculiarities of complex tests and fibrous panels with the specified pathology from the prognostic and diagnostic points of view are highlighted.

Key words: chronic hepatitis C, fibrogenesis, liver fibrosis, liver biopsy, biochemical diagnosis, transforming growth factor beta 1, sex hormones.

Поступила 27.11.2018