https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-1-124-129
УДК 616.36-006.327-036-07

CC BY 4.0

# ТРОМБОЦИТЫ, АСПАРТАТАМИНОТРАНСФЕРАЗА, ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-α — ЛАБОРАТОРНАЯ ПАНЕЛЬ ДИАГНОСТИКИ СТАДИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

**А.П. Щекотова, И.А. Булатова*, Д.Ю. Соснин, Ю.И. Третьякова**

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
614000, Российская Федерация, Пермь, ул. Петропавловская, 26

**Цель:** оценить возможности количества тромбоцитов, активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и концентрации фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) для оценки выраженности фиброза печени при хроническом гепатите С (ХГС), разработать формулу подсчета индекса фиброза (ИФ).
**Материал и методы.** В исследование были включены 70 пациентов с ХГС и 30 практически здоровых лиц. Плотность печени определяли методом ультразвуковой эластографии (УЗЭ).
**Результаты.** При проведении корреляционного анализа выявлены сильные взаимосвязи между стадией фиброза по данным УЗЭ и количеством тромбоцитов ($r$=0,83), АСТ ($r$=0,83) и ФНО-α ($r$=0,81). Выявлены оптимальные точки разделения лабораторных тестов для исключения фиброза: количество тромбоцитов более $270\times10^9$/л (чувствительность теста 96,2%), активность АСТ менее 44 Е/л (чувствительность 96,2%), концентрация ФНО-α ниже 1,9 пг/мл (чувствительность 92,3%). Полученные значения лабораторных показателей использовали для расчета ИФ печени. Значение ИФ в интервале от 0 до 0,5 свидетельствует об отсутствии фиброза (стадия F0), значение ИФ в интервале от 0,6 до 2,5 соответствует умеренной стадии фиброза (F1-2), значение ИФ более 2,5 соответствует выраженному фиброзу/циррозу печени (F3-4) с диагностической чувствительностью 83% и специфичностью 78%.
**Заключение.** Количество тромбоцитов, активность АСТ, концентрация ФНО-α и ИФ с включением данных лабораторных тестов могут использоваться для исключения фиброза у пациентов с ХГС и стратификации стадий фиброза печени (ФП).

| | |
|---|---|
| **Ключевые слова:** | хронический гепатит С, фиброз печени, тромбоциты, аспартатаминотрансфераза, фактор некроза опухоли-α, индекс фиброза |
| **Конфликт интересов:** | авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов |
| **Прозрачность финансовой деятельности:** | никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах |
| **Для цитирования:** | Щекотова А.П., Булатова И.А., Соснин Д.Ю., Третьякова Ю.И. Тромбоциты, аспартатаминотрансфераза, фактор некроза опухоли-α — лабораторная панель диагностики стадии фиброза печени. Сибирский медицинский журнал. 2019;34(1):124–129. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-1-124-129 |

# PLATELETS, ASPARTATE AMINOTRANSFERASE, TUMOR NECROSIS FACTOR-α: LABORATORY PANEL FOR DIAGNOSIS OF LIVER FIBROSIS STAGE

**Alevtina P. Shchekotova, Irina A. Bulatova*, Dmitry Yu. Sosnin, Yulia I. Tretyakova**

Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner,
26, Petropavlovskaya str., Perm, 614000, Russian Federation

**Aim.** To study significance of platelet count and values of aspartate aminotransferase and tumor necrosis factor-α in the evaluation of the severity of liver fibrosis in chronic hepatitis C and for the development of fibrosis index calculation formula.
**Material and Methods.** The study included 70 patients with chronic hepatitis C end 30 healthy persons. Liver density was estimated by ultrasound elastography.
**Results.** The correlation analysis revealed strong relationships between the ultrasound elastography findings of fibrosis stage and the platelet count ($r$=0.83), aspartate aminotransferase ($r$=0.83), and tumor necrosis factor-α ($r$=0.81). The optimal separa-

tion points of laboratory tests for fibrosis exclusion were identified as follows: platelet count>270×10$^9$/L (test sensitivity=96.2%), aspartate aminotransferase level<44 E/L (sensitivity=96.2%), and tumor necrosis factor-α concentration below 1.9 pg/mL (sensitivity=92.3%). The obtained values of laboratory parameters were used for calculation of the liver fibrosis index. The value of the fibrosis index ranging between 0 and 0.5 indicated the absence of fibrosis (stage F0), the value of the fibrosis index ranging between 0.6 and 2.5 corresponded to the moderate stage of fibrosis (F1-2), and the value of the fibrosis index>2.5 corresponded to the severe fibrosis/cirrhosis of the liver (F3-4) with diagnostic sensitivity of 83% and specificity of 78%.

**Conclusion.** Platelet count, the values of aspartate aminotransferase and tumor necrosis factor-α levels, fibrosis index, and laboratory test data can be used for ruling out fibrosis in chronic hepatitis C patients as well as for stratification of liver fibrosis stages.

**Keywords:** chronic hepatitis C, liver fibrosis, platelets, aspartate aminotransferase, tumor necrosis factor-α, fibrosis index

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**For citation:** Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Sosnin, D.Yu., Tretyakova Y.I. Platelets, Aspartate Aminotransferase, Tumor Necrosis Factor-α: Laboratory Panel for Diagnosis of Liver Fibrosis Stage. The Siberian Medical Journal. 2019;34(1):124–129. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-1-124-129

## Введение

Хронические заболевания печени входят в число основных причин смертности населения. В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости и смертности среди лиц трудоспособного возраста. В патогенезе хронических заболеваний печени, несмотря на различные этиологические факторы, центральное место занимает развитие фиброза, который в конечном итоге приводит к циррозу печени [1]. В прошлом цирроз печени считался необратимым состоянием, однако в последнее время происходит изменение взгляда на проблему. Появились экспериментальные и клинические доказательства возможной обратимости фиброза печени (ФП) как на стадии гепатита, так и цирроза [2]. Стратификация выраженности ФП имеет значение для определения тактики лечения больного и прогноза, особенно при выраженном фиброзе [1].

«Золотым стандартом» диагностики ФП остается пункционная биопсия печени, но введение неинвазивных тестов в алгоритм обследования пациентов с диффузными поражениями печени позволяет уменьшить необходимость биопсии почти на 50% [3]. Как альтернатива пункционной биопсии печени предложен метод ультразвуковой эластометрии с помощью аппарата FibroScan (Франция). Метод позволяет судить о плотности органа, которая возрастает пропорционально накоплению соединительной ткани, но при этом имеет ряд технических ограничений: асцит, ожирение, узкие межреберные промежутки у пациента. Результат исследования зависит от модификации прибора/датчика и даже от опыта специалиста [4].

Среди неинвазивных методов лабораторной диагностики выраженности ФП традиционно применяются стандартные «печеночные» пробы, в том числе билирубин, холестерин, общий белок, альбумин, активность трансаминаз, протромбиновый индекс и другие. Эти тесты позволяют выявить функциональные нарушения печени, но не являются специфическими маркерами фиброза/цирроза [5]. Прямые сывороточные маркеры фиброза — гиалуроновая кислота, коллагеназы, матриксные металлопроТеіназы, тканевые ингибиторы металлопроТеіназ и др. имеют высокую эффективность для диагностики фиброза/цирроза печени [6]. Тем не менее применение прямых маркеров ФП не нашло широкого использования для диагностики, во-первых, из-за высокой стоимости, во-вторых, по причине относительной специфичности тестов, которые могут быть изменены не только при развитии грубой соединительной ткани в печени [5].

В результате многолетних исследований, проведенных профессором T. Poynard и сотрудниками в 2004 г., установлена связь между сывороточными уровнями биомаркеров дисфункции печени и стадиями фиброза — FibroTest. В эту общепризнанную панель тестов для диагностики ФП входят, помимо антропометрических данных, непрямые биохимические маркеры фиброза. Стадия фиброза в данной панели определяется по запатентованной формуле с привязкой к шкале METAVIR, тем не менее метод имеет ряд ограничений [8]. В Российской Федерации имеется ряд лабораторий, лицензированных для определения этого теста, но высокая стоимость ограничивает его использование, поэтому продолжаются поиски простых и более дешевых тестов для диагностики патологии печени в целом и фиброза в частности.

Цель нашего исследования: оценка диагностических возможностей лабораторных показателей — количества тромбоцитов, активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и концентрации фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) в крови в качестве непрямых тестов оценки выраженности фиброза печени при хроническом гепатите С (ХГС), разработка формулы подсчета индекса фиброза (ИФ) и определение его операционных характеристик.

## Материал и методы

На базе Пермского краевого гепатологического центра обследовано 70 пациентов (30 мужчин и 40 женщин) с ХГС, средний возраст составил 36,0±6,7 года. Сопоставимая по полу и возрасту группа контроля состояла из 30 практически здоровых человек. Ультразвуковую эластографию (УЗЭ) печени проводили на аппарате FibroScan (EchoSens, Франция), единицы плотности печени приведены к шкале METAVIR.

У пациентов в цельной крови, забранной с антикоагулянтом ЭДТА, определяли количество тромбоцитов на автоматическом гематологическом анализаторе Medonic M20 (Boule Medical AB, Швеция). На автоматическом биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott Laboratories, США) исследовали активность АСТ в сыворотке крови кинетическим методом с использованием набора AST (Abbott Clinical Chemistry, США). В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на аппарате Stat Fax 2100 (Awareness Technology, США) определяли концентрацию ФНО-α с использованием набора «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 6.1 (© StatSoft, Inc. 1984–2004) и встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2013 MSO (© Microsoft, 2013). Исходные данные оценивались на соответствие нормальному распределению по критерию Колмогорова — Смирнова. Зависимости анализировали с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Для оценки значимости различий при нормальном распределении использовался двухвыборочный t-критерий (для средних), в иных случаях — критерий *U* Манна — Уитни (для медиан). Для множественных сравнений (число групп более 2) применялся критерий *h* Краскела — Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. С помощью программы MedCalc® 15.8 Portable (© MedCalc Software, 1993–2014) проводили расчет коэффициентов множественной регрессии, для расчета пороговых значений и диагностической эффективности показателей использовался ROC-анализ.

## Результаты

По данным УЗЭ больные ХГС были разделены на 3 группы: в 1-ю группу вошли 27 пациентов, у которых ФП не выявлен (F0), во 2-ю группу включены 30 больных с умеренным фиброзом (F1–2), у пациентов 3-й группы (11 человек) диагностирован тяжелый фиброз с переходом в цирроз печени (F3–4). Данная стратификация с объединением стадий ФП по шкале METAVIR с практических позиций позволяет выявлять более значимые различия степени выраженности развития соединительной ткани в печени и таким образом повышать эффективность лабораторной диагностической панели.

Количество тромбоцитов в цельной крови у пациентов без ФП и больных с умеренным ФП формально было в пределах референтных показателей для гематологического анализатора, но между группами выявлено статистически значимое отличие (табл. 1). В 3-й группе (F3–4) практически все обследованные имели тромбоцитопению.

Активность АСТ у большинства пациентов 1-й группы была в пределах «нормы», а при умеренном ФП более половины больных имели повышение активности АСТ, различия между группами были статистически значимыми. При ФП 3–4-й стадии показатель АСТ у всех обследованных был повышен, значимые отличия выявлены между пациентами 2 и 3-й групп (см. табл. 1).

Исследование ФНО-α выявило повышение концентрации этого цитокина практически у всех пациентов, в меньшей степени при F0, в среднем в 2 раза во 2-й группе по сравнению с 1-й, а при выраженном ФП (F3-4) по сравнению с умеренным фиброзом — в 7,6 раза. Различия между группами были статистически значимыми (см. табл. 1).

Выявлены сильные взаимосвязи между плотностью печени по данным эластографии и количеством тромбоцитов ($r=0,83$; $p<0,001$), АСТ ($r=0,83$; $p<0,001$) и ФНО-α ($r=0,81$; $p<0,001$).

Для изучаемых показателей были построены ROC-кривые, которые отображают графическую зависимость количества правильно верифицированных истинно положительных результатов от количества отрицательных и позволяют оценить эффективность тестов. Определение чувствительности и специфичности используемых непрямых тестов ФП зависит от выбранных оптимальных пороговых значений лабораторных тестов [7]. Были определены оптимальные пороговые значения количества тромбоцитов, АСТ, ФНО для дифференциации F0 (отсутствие фиброза) и наличия фиброза (рис. 1–3).

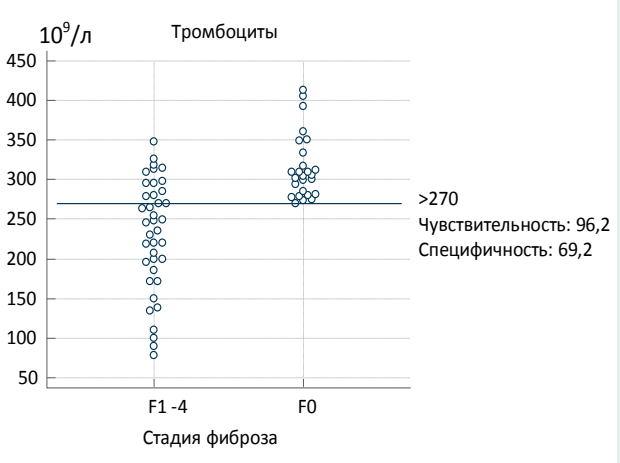


Рис. 1. Точка разделения 270×10⁹/л для дифференциации F0 и F1–4

Fig. 1. Cutoff point of 270×10⁹/L for differentiation of F0 и F1–4

**Таблица 1.** Сравнительный анализ количества тромбоцитов, активности АСТ и концентрации ФНО-α у больных хроническим вирусным гепатитом С

**Table 1.** Comparative analysis of platelet count, aspartate aminotransferase, and tumor necrosis factor-α in patients with chronic hepatitis C virus infection

| № | Группы обследованных | Стадия фиброза (F) по шкале METAVIR по данным УЗЭ | Показатели, Me (25–75 перцентилей) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | тромбоциты, ·10⁹/л | АСТ, Е/л | ФНО-α, пг/мл |
| 1 | Больные ХГС (*n*=27) | F0 | 304,0 (281–334) | 31,0 (25–34) | 0,9 (0,3–1,6) |
| 2 | Больные ХГС (*n*=30) | F1-2 | 264,5 (230–296) | 39,5 (35–51) | 1,9 (1,2–2,8) |
| 3 | Больные ХГС (*n*=11) | F3-4 | 134,8 (88–149) | 131,0 (88–149) | 14,5 (9,8–21) |
| Критерий Манна — Уитни (1 и 2-я группы) | | | *U*=161 *p*<0,001 | *U*=302 *p*=0,09 | *U*=189 *p*=0,0005 |
| Критерий Манна — Уитни (2 и 3-я группы) | | | U=4 *p*<0,0001 | *U*=0 *p*<0,0001 | *U*=0 p<0,0001 |
| Критерий Краскела — Уоллиса | | | *CU*=7,5 *p*<0,000001 | *CU*=29,2 *p*<0,000001 | *CU*=35,6 *p*<0,000001 |

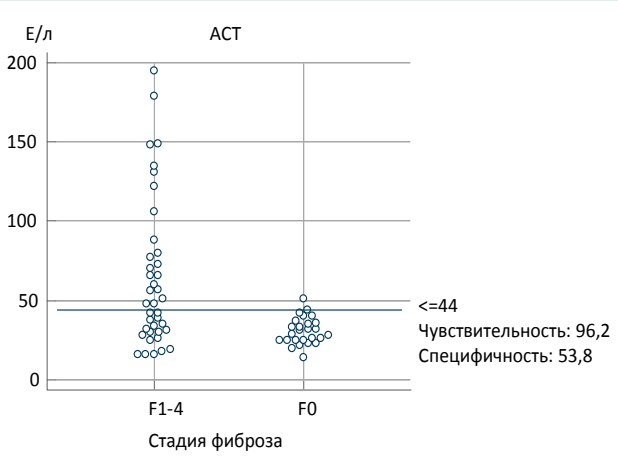


Рис. 2. Точка разделения 44 Е/л для дифференциации F0 и F1–4

Fig. 2. Cutoff point of 44 U/L for differentiation of F0 и F1–4

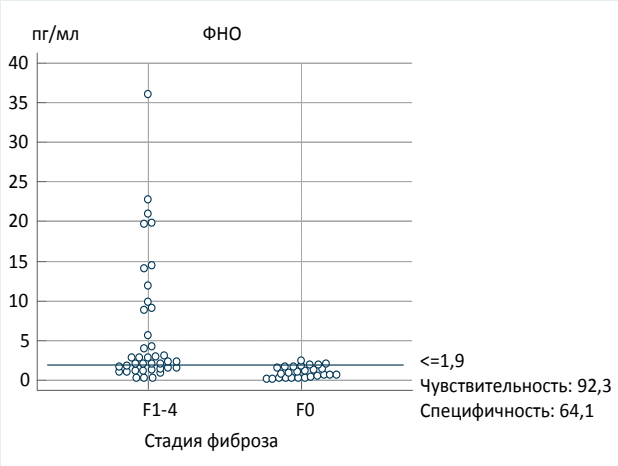


Рис. 3. Точка разделения 1,9 пг/мл для дифференциации F0 и F1–4

Рис. 3. Cutoff point of 1.9 pg/mL for differentiation of F0 и F1–4

В таблице 2 представлены статистически оптимальные точки разделения: при количестве тромбоцитов более 270×10$^9$/л с чувствительностью 96,2% можно предположить отсутствие фиброза. Активность АСТ менее 44 Е/л предполагает отсутствие фиброза с чувствительностью 96,2%. Концентрация ФНО-α ниже 1,9 пг/мл указывает на отсутствие фиброза с чувствительностью 92,3%.

При этом специфичность 100% для исключения фиброза (F1–4 стадии) по количеству тромбоцитов составляет ≥413×10$^9$/л, активность АСТ — ≤14 Е/л, концентрация ФНО-α — ≤0,1 пг/мл. В отношении уровня тромбоцитов необходимо учитывать возможность тромбоцитоза различной причины у больных ХГС (полиморбидность).

Полученные значения лабораторных показателей у больных ХГС использовали для расчета ИФ печени ТАФ (тромбоциты, АСТ, ФНО-α) с помощью уравнения множественной регрессии:

$$ИФ\text{-}ТАФ=1{,}52–0{,}0047\times ТР+0{,}0091\times АСТ+0{,}0429\times ФНО\text{-}\alpha,$$

где ИФ — индекс фиброза, 1,52 — константа, -0,0047, 0,0091 и 0,0429 — числовые коэффициенты показателей, ТР — тромбоциты (10$^9$/л), АСТ — аспартатаминотрансфераза сыворотки крови (Е/л), ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа сыворотки крови (пг/мл). В качестве зависимой переменной был использован показатель плотности печени по данным эластографии печени. Значение ИФ в интервале от 0 до 0,5 свидетельствует об отсутствии фиброза (стадия F0), значение ИФ в интервале от 0,6 до 2,5 соответствует умеренной стадии фиброза (F1–2), значение ИФ более 2,5 соответствует выраженной стадии фиброза (F3–4). Данная модель является эффективной и статистически значимой — множественный $R$=0,91; $R^2$=0,83; $F$=33,6; $p$<0,001. Значимость коэффициентов регрессии: Y-пересечение ($t$=4,08; $p$=0,0001), ТР ($t$=–4,18; $p$<0,0001), АСТ ($t$=4,56; $p$<0,0001), ФНО-α ($t$=3,48; $p$=0,0009). Остатки регрессии распределены нормально ($\chi^2$=14,4; DF=11; $p$=0,211).

В комплексной модели ИФ-ТАФ использованы статистически оптимальные точки стратификации стадий ФП. При этом диагностическая чувствительность предлагаемого способа определения стадии ФП у пациентов с ХГС составила 83%, диагностическая специфичность — 78%, при показателе воспроизводимости 72,3% и показателе соответствия 81% (Патент. Способ диагностики стадии фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Щекотова А.П., Булатова И.А., Щекотов В.В., Шелудько В.С., Насибуллина Н.И. RU 2601113 по заявке № 2015139205/15 от 27.10.2016).

*Клинический пример.* Больная П., 32 года. В течение 4 лет наблюдается у инфекциониста по поводу хронического гепатита С, 1-й генотип, вирусная нагрузка 1,15×10$^6$ копий/мл.

**Таблица 2.** Точки разделения, чувствительность и специфичность показателей тромбоцитов, АСТ и ФНО-α для исключения фиброза печени

**Table 2.** The cutoff points, sensitivity, and specificity of platelet indices, aspartate aminotransferase, and tumor necrosis factor-α to rule out liver fibrosis

| Показатели | Тромбоциты | АСТ | ФНО-α |
|---|---|---|---|
| Точка разделения | ≥270×10$^9$/л | ≤44 Е/л | ≤1,9 пг/мл |
| AUC | 0,85±0,05 | 0,75±0,06 | 0,83±0,05 |
| Индекс Юдена | 0,654 | 0,500 | 0,564 |
| p | 0,0001 | <0,0001 | 0,0001 |
| Чувствительность | 96,2% | 96,2% | 92,3% |
| Специфичность | 69,2% | 53,9% | 64,1% |

Направлена в инфекционное отделение для проведения комбинированной противовирусной терапии. На момент осмотра пациентка предъявляет жалобы на небольшую утомляемость. Кожа и склеры физиологической окраски, печень +1,0 см ниже края реберной дуги, живот безболезненный. Количество тромбоцитов в крови $248\times10^9$/л, активность АСТ в сыворотке крови — 39 Е/л, сывороточная концентрация ФНО-α — 1,8 пг/мл. Расчет ИФ: ИФ=1,52–0,0047×248+0,0091×39+0,0429×1,8=0,8, что позволяет диагностировать умеренный фиброз (F1–2). Результат согласуется с данными УЗЭ, при которой плотность печени составила 8,9 кПа (стадия F2).

## Обсуждение

Уменьшение количества тромбоцитов и увеличение активности АСТ выше референтных уровней в крови традиционно позиционируются как непрямые показатели выраженного ФП. В частности, для дифференциации гепатита и цирроза широко применяется индекс APRI, определяемый по соотношению АСТ и тромбоцитов [8]. Снижение тромбоцитов ассоциировано с развитием портальной гипертензии на фоне фиброза, который закономерно сопровождается ремоделированием сосудистой системы печени [1]. Преимущественное повышение активности АСТ, связанной с митохондриальной фракцией, свидетельствует о тяжелом структурном поражении гепатоцитов. Менее выраженные изменения показателей тромбоцитов и АСТ определены при незначительном и умеренном фиброзе по сравнению с выраженным ФП (F3–4), что согласуется с литературными данными [8].

При хронических диффузных заболеваниях печени ключевым патогенетическим фактором развития фиброза является воспаление [1]. В этом плане представляет интерес исследование провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО-α при ФП, повышение выработки которых коррелирует с нарушением функциональных проб печени [10]. Если снижение тромбоцитов при прогрессировании стадии фиброза в трех группах пациентов с ХГС отмечено ориентировочно в 1,5–2 раза, увеличение концентрации АСТ наблюдалось в 1,5–4 раза, то выработка ФНО-α возрастала в 2 раза во 2-й группе и в 14 раз у пациентов с выраженным фиброзом/циррозом (F3–4). В работе Левитана Б.Н. и соавт. (2017) установлено, что повышение TNF-α является признаком персистирующего системного воспаления при циррозе и свидетельствует о прогрессировании заболевания [11]. Таким образом, показатели количества тромбоцитов, активности АСТ и концентрации ФНО-α патогенетически связаны с тяжестью поражения печени на фоне воспаления, некроза гепатоцитов и формирования портальной гипертензии и являются непрямыми маркерами ФП [1, 5].

Операционные характеристики предложенной панели — ИФ-ТАФ занимают промежуточную позицию между данными эластографии и Fibrotest, с одной стороны, и индексом APRI, с другой стороны. Эластография диагностирует цирроз печени (F4 METAVIR) с чувствительностью 94%, выявляет выраженный фиброз (F2-3) с чувствительностью 84% [4]. Чувствительность Fibrotest для диагностики стадий F2–F4 составляет 100%, специфичность — 61% [7]. Чувствительность для диагностики фиброза в целом составляет 83%. Значение индекса APRI более 2 предполагает наличие цирроза печени (т. е. F4) с чувствительностью 65% [12]. Тест APRI признан неэффективным при легком и умеренном ФП [13]. ИФ-ТАФ в значении 0–0,5 позволяет исключить ФП при ХГС с вероятностью 78%. При этом важно, что чувствительность панели рассчитана для диагностики разной выраженности фиброза, в том числе тяжелого ФП, и перехода гепатита в цирроз печени.

Таким образом, результаты подсчета ИФ-ТАФ в конкретных клинических ситуациях сопоставимы с данными современного информативного метода визуализации — ультразвуковой фиброэластографии. С учетом простоты и низкой себестоимости исследования ИФ может применяться для динамического наблюдения пациентов на фоне лечения.

## Выводы

Лабораторные показатели количества тромбоцитов, активности АСТ и концентрации ФНО-α с чувствительностью 96,2–92,3% диагностируют отсутствие ФП и со специфичностью 53,9–69,0% исключают F1–4 (METAVIR).

Интегративный ИФ ТАФ позволяет диагностировать отсутствие фиброза (F0), умеренный (F1–2) и выраженный (F3–4) ФП у пациентов с ХГС с чувствительностью 83% и специфичностью 78%. Способ имеет хорошую воспроизводимость и может применяться как простой лабораторный метод диагностики и мониторинга течения заболевания, в том числе на фоне лечения.

## Литература


1. Wynn A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J. Pathol.* 2008; 214(2):199–210. https://doi:10.1002 / path.2277.
2. Saffioti F., Pinzani M. Development and Regression of Cirrhosis. Dig Dis. 2016;34(4):374–381. https://doi: 10.1159/000444550
3. Baranova A., Lal P., Birerdinc A., Younossi Z.M. Non-invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:91. DOI: 10.1186/1471-230x-11-91.
4. Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M., Yon S., Fournier C., Mal F. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29:1705–1713. http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001.
5. Chou R., Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann. Intern. Med*. 2013;158:807–820. DOI: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00005.
6. Щекотова А.П., Булатова И.А., Ройтман А.П. Чувствительность и специфичность определения гиалуроновой кислоты, коэффициента де Ритиса и ВЭФР для диагностики ХГ и ЦП. *Пермский медицинский журнал*. 2013;4(30):84–89.
7. Poynard T., Morra R., Halfon P., Castera L., Ratziu V., Imbert-Bismut F., et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2007;7:40–51. DOI: 10.1186/1471-230x-7-40.
8. Williams A.L., Hoofnagle J.H. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterol.* 1988;95(3):734–739.
9. Pinzani M., Rombouts K., Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. *J. Hepatol.* 2005;42:22–36.
10. Булатова И.А. Фиброз при хронических заболеваниях печени: механизмы развития, клинико-лабораторная оценка прогрессирования и мониторинг терапии. Автореф. дис. …. д-ра мед. наук. Пермь; 2016:50.
11. Левитан Б.Н., Астахин А.В., Левитан Г.Б. Фактор некроза опухоли и его растворимые рецепторы при хронических гепатитах и циррозах печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;2(138):62–66.
12. Lin Z.H., Xin Y.N., Dong Q.J., Wang Q., Jiang X.J., Zhan S.H., et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *J. Hepatol.* 2011;53:726–736.
13. Sebastiani G., Vario A., Guido M. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Ann. Gastroenterol.* 2012;3(25):218–231.

## References

1. Wynn A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J. Pathol.* 2008; 214(2): 199–210. doi: 10.1002 / path.2277.
2. Saffioti F., Pinzani M. Development and Regression of Cirrhosis. Dig Dis. 2016;34(4):374–381. https://doi: 10.1159/000444550
3. Baranova A., Lal P., Birerdinc A., Younossi Z.M. Non-invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:91. https://doi: 10.1186/1471-230x-11-91
4. Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M., Yon S., Fournier C., Mal F. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med. Biol*. 2003;29:1705–1713. http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001.
5. Chou R., Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann. Intern. Med*. 2013;158:807–820. DOI: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00005.
6. Shchyokotova A.P., Bulatova I.A., Rojtman A.P. Chuvstvitel'nost' i specifichnost' opredeleniya gialuronovoj kisloty, koehfficienta de Ritisa i VEFR dlya diagnostiki HG i CP. *Permskij medicinskij zhurnal.* 2013;4(30):84–89 (In Russ.).
7. Poynard T., Morra R., Halfon P., Castera L., Ratziu V., Imbert-Bismut F., et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2007;7:40–51. DOI: 10.1186/1471-230x-7-40.
8. Williams A.L., Hoofnagle J.H. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterol.* 1988;95(3):734–739.
9. Pinzani M., Rombouts K., Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. *J. Hepatol.* 2005;42:22–36.
10. Bulatova I.A. Fibroz pri hronicheskih zabolevaniyah pecheni: mekhanizmy razvitiya, kliniko-laboratornaya ocenka progressirovaniya i monitoring terapii. Avtoref dis. … dokt. med. nauk. Perm'; 2016:50 (In Russ.).
11. Levitan B.N., Astahin A.V., Levitan G.B. Faktor nekroza opuholi i ego rastvorimye receptory pri hronicheskih gepatitah i cirrozah pecheni. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya.* 2017;2(138):62–66 (In Russ.).
12. Lin Z.H., Xin Y.N., Dong Q.J., Wang Q., Jiang X.J., Zhan S.H., et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *J. Hepatol.* 2011;53:726–736.
13. Sebastiani G., Vario A., Guido M. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Ann. Gastroenterol.* 2012;3(25):218–231.

## Информация о вкладе авторов

Щекотова А.П. — разработка концепции исследования, руководство научной темой исследования, интерпретация результатов, проверка и окончательное утверждение статьи для печати.

Булатова И.А. — разработка дизайна исследования, отбор больных для проведения исследования, курация лабораторных исследований, статистический анализ и интерпретация, написание статьи.

Соснин Д.Ю. — курация больных, курация и анализ лабораторных данных, интерпретация результатов.

Третьякова Ю.И. — заполнение базы данных, курация больных, статистический анализ полученных данных.

## Сведения об авторах

**Щекотова Алевтина Павловна,** д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера.
E-mail: al_shchekotova@mail.ru.

**Булатова Ирина Анатольевна***, д-р мед. наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера.
E-mail: bula.1977@mail.ru.

**Соснин Дмитрий Юрьевич**, д-р мед. наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера.
E-mail: sosnin_dm@mail.ru.

**Третьякова Юлия Игоревна**, канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера.
E-mail: tretyakovayi@gmail.com.

## Information about the authors

**Alevtina P. Shchekotova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics Faculty, Faculty of Continuous Medical Education, Perm State Medical University n. a. E.A. Wagner.
E-mail: al_shchekotova@mail.ru.

**Irina A. Bulatova*,** Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics Faculty, Faculty of Continuous Medical Education, Perm State Medical University n. a. E.A. Wagner.
E-mail: bula.1977@mail.ru.

**Dmitry Y. Sosnin,** Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics Faculty, Faculty of Continuous Medical Education, Perm State Medical University n. a. E.A. Wagner.
E-mail: sosnin_dm@mail.ru.

**Yulia I. Tretyakova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Policlinic Therapy, Perm State Medical University n. a. E.A. Wagner.
E-mail: tretyakovayi@gmail.com.

Поступила 27.10.2018, принята к печати 08.02.2019
Received October 27, 2018, accepted for publication February 08, 2019