

10. Larina I.M., Pastushkova L.H., Kireev K.S., Grigor'ev A.I. Formirovanie proteoma mochi zdorovogo cheloveka. *Fiziologija cheloveka*. 2013; 2(39): 43–59. (in Russian)
11. Znamenskaja L.F. Proteomnye tehnologii v izuchenii patogeneza psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2011; 3: 27–33. (in Russian)
12. Kakurina G.V., Kondakova I.V., Chojnzonov E.L. Harakteristika proteoma biologicheskikh zhidkostei pri ploskokletochnyh karcinomakh golovy i shei. *Molekulyarnaya meditsina*. 2013; 2: 33–7. (in Russian)
13. Pyatnickii M.A., Lisica A.V., Moshkovskij S.A., Arnockaja N.E., Ahmedov B.B., Zaridze D.G. et al. Vyjavlenie differencial'nyh priznakov ploskokletochnogo raka legkogo s pomoshh'ju mass-spektrometričeskogo profilirovanija plazmy krovi. *Mass-spektrometrija*. 2011; 2(8): 99–105. (in Russian)
14. Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Nasonov E.L. Proteomnye issledovanija v revmatologii. Nauchno-praktičeskaya revmatologija. 2012; 6(50): 56–62. (in Russian)
15. Yau Y., Leong R.W., Zeng M., Wasinger V.C. Proteomics and metabolomics in inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2013; Jul 28(7): 1076–86.
16. Hannivoort R.A., Hernandez-Gea V., Friedman S.L. Genomics and proteomics in liver fibrosis and cirrhosis. *Fibrogenesis & Tissue Repair*. 2012; 5: 1.
17. Paulo J.A., Kadiyala V., Banks P.A., Steen H., Conwell D.L. Massspectrometry-based proteomics for translational research: a technical overview. *Yale J. Biol. Med*. 2012; 85(1): 59–73.
18. Calabrese C., Marsano V., Urbani A., Lazzarini G., Valerii M.C., Lig-uori G.Di. et al. Distinct proteomic profiles characterize non-erosive from erosive reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2011; Oct 34(8): 982–93.
19. Candiano G., Musante L., Petretto A., Bruschi M., Santucci L., Urbani A. et al. Proteomics of plasma and urine in primary nephrotic syndrome in children. *Contrib. Nephrol*. 2008; 160: 17–28.
20. Sarvilina I.V., Romancov M.G. Proteomnyj profil' i nespecificheskaja immunoprolifaktika respiratornyh zabojevanij u chasto bolejuših detei. *Vestnik RAMN*. 2012; 2: 69–74. (in Russian)
21. Vidmanova T.A., Zhukova E.A., Syresina O.V., Kolesov S.A. Gastrojezofageal'naja refljuksnaja bolezn' v pediatričeskoj praktike. *Consilium medicum*. 2010; 4: 59–63. (in Russian)
22. Chang W.C., Hsu P.I., Chen Y.Y., Hsiao M., Lu P.J., Chen C.H. Observation of peptide differences between cancer and control in gastric juice. *Proteomics Clin. Appl*. 2008; 2(1): 55–62.
23. Ziganshin R.H., Alekseev D.G., Arapidi G.P., Ivanov V.T., Moshkovskij S.A., Govorun V.M. Proteomnoe profilirovanie syvorotki krovi dlja diagnostiki raka jaichnika s ispol'zovaniem tehnologii magnitnyh granul Clinprot i MALDI-TOF-mass-spektrometrii. *Bio-meditsinskaya khimiya*. 2008; 4(54): 408–19. (in Russian)
24. Hsu P.I., Chen C.H., Hsieh C.S., Chang W.C., Lai K.H., Lo G.H. et al. Alpha1-antitrypsin precursor in gastric juice is a novel biomarker for gastric cancer and ulcer. *Clin. Cancer Res*. 2007; 13(3): 876–83.

Поступила 01.06.14  
Received 01.06.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.36-002.2-022.6-008.9-074-073.432

Булатова И.А.<sup>1</sup>, Щёктова А.П.<sup>1</sup>, Кривцов А.В.<sup>2</sup>, Щёкотов В.В.<sup>1</sup>, Павлов А.И.<sup>3</sup>

## НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ И ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614090, г. Пермь; <sup>2</sup>ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора РФ, 614000, г. Пермь; <sup>3</sup>ФГБУ «3-й центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России, 143400, г. Красногорск

Цель исследования – оценить степень выраженности фиброза, репаративных процессов в печени и значение полиморфизма гена гиалуроновой кислоты *HAS1* (*rs11084111*) в прогрессировании поражения печени у больных хроническим гепатитом С (ХГС).

Обследовано 100 больных ХГС, группа контроля – 83 здоровых донора. В сыворотке крови больных ХГС определяли концентрацию гиалуроновой кислоты (ГК) и альфа-фетопротеина (АФП). Стадию фиброза печени (F) оценивали методом ультразвуковой фиброэластографии (ФЭГ). Полиморфизм гена (*rs11084111*) исследовали методом ПЦР.

Средняя концентрация ГК в сыворотке крови в группе больных с F1 в 1,8 раза превышала этот показатель в группе с F0, почти в 2 раза была выше при F3 в сравнении с F1, F2, а также позволяла дифференцировать F3 и F4, что сопровождалось активацией цитолиза и холестаза в F1 и F3, а также ростом уровня АФП в стадиях F1 и F4. В исследовании не было установлено статистически значимого различия частот генотипов и аллелей гена *HAS1* (*rs11084111*) между группами здоровых и больных ХГС. Выявлены прямые взаимосвязи ГК с маркерами цитолиза, холестаза, АФП ( $p = 0,001$ ), вирусной нагрузкой ( $p = 0,003$ ), индексом эластичности печени по данным ФЭГ ( $p < 0,001$ ) и индексом фиброза ( $p < 0,001$ ), что указывает на ассоциацию гепатофиброза с цитолизом, холестазом, регенерацией гепатоцитов и активностью вируса.

Гиалуроновая кислота позволяет стратифицировать минимальный, выраженный фиброз, а также переход заболевания в стадию цирроза.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота; альфа-фетопротеин; фиброз печени; ген *HAS1* (*rs11084111*); хронический гепатит С.

Для корреспонденции:

Булатова Ирина Анатольевна, канд. мед. наук, доц. кафедры клин.-лаб. диагностики ФПК  
Адрес: 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26

Bulatova I.A.<sup>1</sup>, Schekotova A.P.<sup>1</sup>, Krivtsov A.V.<sup>2</sup>, Schekotov V.V.<sup>1</sup>, Pavlov A.I.<sup>3</sup>

THE NONINVASIVE EVALUATION OF DEGREE OF EXPRESSION OF FIBROSIS OF LIVER AND SIGNIFICANCE OF POLYMORPHISM OF GENE OF HYALURONIC ACID UNDER CHRONIC HEPATITIS C

<sup>1</sup>The academician E.A. Wagner Perm state medical university of Minzdrav of Russia, 614090, Perm, Russia; <sup>2</sup>The Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies of Rospotrebnadzor, 614000, Perm, Russia; <sup>3</sup>The A.A. Vishnevskii 3 central military clinical hospital of Minoborona of Russia, 143400, Krasnogorsk, Russia

*The study was carried out to evaluate degree of expression of fibrosis, reparation processes in liver and value of polymorphism of gene of hyaluronic acid HAS1 (rs11084111) in progression of affection of liver in patients with chronic hepatitis C. The sampling included 100 patients with chronic hepatitis C. The control group included 83 healthy donors. The blood serum was tested to detect concentration of hyaluronic acid and alpha-fetoprotein. The stage of liver fibrosis (F) was evaluated by using ultrasound fibroflexography. The polymorphism of gene (rs11084111) was analyzed by polymerase chain reaction technique.*

*In the group of patients with F1 the average concentration of hyaluronic acid in blood serum in 1.8 times surpassed this indicator in group with F0. The concentration of hyaluronic acid was almost 2 times higher under F3 as compared with F1-F2. This indicator permitted differentiating F3 and F4 which followed by activation of cytolysis and cholestasis in F1 and F3 and by increasing of level of alpha-fetoprotein at stages F1 and F4. The study detected no statistically significant difference between rates of genotypes and alleles of gene HAS1 (rs11084111) in groups of healthy patients and patients with chronic hepatitis C. The direct relationships are established between hyaluronic acid and markers of cytolysis, cholestasis, alpha-fetoprotein ( $p=0.001$ ), viral load ( $p=0.003$ ) liver elasticity index according fibroflexography data ( $p<0.001$ ) and fibrosis index ( $p<0.001$ ). The established relationships indicate association of hepatofibrosis with cytolysis, cholestasis, hepatocytes regeneration and virus activity. The hyaluronic acid permits to stratify minimal expressed fibrosis and also the transition of disease to the stage of cirrhosis.*

**Key words:** hyaluronic acid; alpha-fetoprotein; liver fibrosis; gene HAS1 (rs11084111); chronic hepatitis C.

В последнее десятилетие большие усилия исследователей направлены на изучение механизмов фиброза печени и точек приложения для антифибротической терапии. Определение выраженности фиброза имеет решающее значение в избрании схемы лечения при хроническом гепатите С (ХГС), а методы диагностики фиброза входят в современные стандарты ведения пациентов этой категории [1]. На протяжении десятилетий единственным методом оценки фиброза печени оставалась биопсия. И в настоящее время морфологическое исследование биоптата печеночной ткани сохраняет статус «золотого стандарта» [2, 3]. Но инвазивность, ошибки интерпретации и риск осложнений требуют разработки новых методов диагностики фиброза печени: безопасных и точных.

На настоящий момент для оценки стадии фиброза печени (F) предложен ряд инструментальных методик, среди которых наибольшее распространение получила ультразвуковая фиброэластография (ФЭГ). По результатам нескольких мета-анализов при ХГС чувствительность и специфичность ФЭГ составляют соответственно 64–83 и 83–87% для выраженного фиброза и 84–98 и 84–94% для цирроза печени [4–6]. В последние годы достигнут большой прогресс в неинвазивной диагностике фиброза печени как с помощью прямых маркеров, в том числе гиалуроновой кислоты (ГК), так и с помощью «печеночных панелей», включающих различные не прямые показатели, в том числе соотношение АСТ/АЛТ. Именно маркеры регуляции фиброгенеза и фибролиза являются наиболее перспективными среди биохимических тестов на фиброз [7]. Известно, что наличие фиброза печени стадий F3 и F4 существенно снижает вероятность успеха противовирусной терапии от 70 до 44%. ГК позволяет стратифицировать минимальный фиброз при ХГС и выраженный фиброз при переходе заболевания в стадию цирроза с чувствительностью 80% и специфичностью 80% по сравнению с биопсией при точке разделения 183,5 нг/мл [8]. Отрицательное прогностическое значение ГК в отношении возможности исключения выраженного фиброза и цирроза печени составляет 89–93 и 93–100% соответственно [9–11]. На течение инфекционного процесса и прогрессирование поражения печени при ХГС оказывает влияние генетическая предрасположенность [12].

Цель исследования – оценить степень выраженности фиброза и роль полиморфизма *HAS1* (rs11084111) при поражении печени у больных ХГС.

**Материалы и методы.** Обследовано 100 пациентов с ХГС в фазе реактивации, среди них было 45 мужчин и 55 женщин, средний возраст составил 37,6±11,5 года. По генотипу пациенты с ХГС разделились следующим образом: генотип 1 определен у 63% больных, генотип 2 – у 7% и генотип 3 – у 30% пациентов. Сопоставимая по полу и возрасту контрольная группа состояла из 83 практически здоровых лиц (доноров) без патологии печени. Исследование биохимических показателей – АЛТ, АСТ и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы ( $\gamma$ -ГТП) – в сыворотке крови проводили на автоматическом анализаторе Architect-4000 (США). В качестве теста регенерации гепатоцитов оценивали уровень альфа-фетопротеина (АФП) иммунохемилюминесцентным методом с помощью набора AFP («Siemens») на анализаторе Immulite-1000 (Германия). Концентрацию ГК в сыворотке крови больных ХГС определяли методом иммуноферментного анализа с помощью одноименного набора ЗАО ВСМ Diagnostics (США). Стадию фиброза печени оценивали методом ФЭГ на приборе Fibroscan-502 («Echosens», Франция) с измерением индекса эластичности в килопаскалях и оценкой стадии фиброза по шкале METAVIR. У 15 пациентов с ХГС была проведена биопсия печени с оценкой индекса фиброза по шкале METAVIR. Для выявления полиморфных вариантов гена *HAS1* (rs11084111) использовали аллельспецифическую ПЦР ЗАО «Синтол» (Москва) с детекцией продуктов в режиме реального времени на амплификаторе Real-time CFX-96 («Bio-Rad Laboratories, Inc», США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0 («Stat-Soft»). Проверку распределения результатов с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для описания полученных количественных признаков данные представляли в виде среднего арифметического ( $M$ ) ± одно стандартное отклонение ( $SD$ ), минимума ( $min$ ) и максимума ( $max$ ). Так как распределение показателей отклонялось от нормального, для оценки значимости различий независимых групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Для описания соотношения частот генотипов и аллелей генов использовали равновесие Харди–Вайнберга. Изучаемые группы находились в равновесном (устойчивом) состоянии по частотам генотипов изученного гена ( $p > 0,05$ ). Различия в двух популяциях рассчитывались по отношению шансов (OR) с использованием подхода случай–контроль для различных моделей наследования: аддитивной, общей, мультипликатив-

Таблица 1

Данные ФЭГ, биохимические показатели, АФП и ГК у больных ХГС с разной степенью выраженности фиброза печени;  $M \pm SD$  (min-max)

Показатель	F0	F1	F2	F3	F4
Индекс эластичности печени, кПа	5,5 ± 0,9 (3,5–6,9)	7,4 ± 0,3* (7,1–7,8)	8,7 ± 0,49** (7,8–9,5)	11,6 ± 2,9*** (9,5–14,5)	35 ± 16,2*4 (17–63)
АЛТ, ед/л	41,3 ± 21 (8–88)	60,3 ± 32* (34–130)	56 ± 27,4 (20–116)	119 ± 56*** (58–208)	103 ± 54 (40–179)
АСТ, ед/л	33,9 ± 25 (11–160)	39,4 ± 11,9 (30–70)	41,8 ± 10,2 (28–55)	74 ± 18,4*** (47–106)	99 ± 52 (49–195)
АСТ/АЛТ	0,65 ± 0,19 (0,3–1)	0,72 ± 0,19 (0,4–1)	0,85 ± 0,2 (0,6–1,1)	0,63 ± 0,17 (0,4–0,9)	0,88 ± 0,19 (0,64–1,1)
γ-ГТП, ед/л	25,9 ± 12 (9–56)	39,2 ± 28* (17–97)	37,1 ± 10,2 (26–60)	84 ± 71,1*** (45–265)	79,6 ± 39 (42–127)
АФП, МЕ/мл	2 ± 0,63 (0,94–2,8)	2,7 ± 0,88* (1,7–3,5)	3,4 ± 1,1 (2,2–5)	2,57 ± 0,3 (2,2–2,9)	10,7 ± 8,5*4 (4,2–27)
ГК, нг/мл	29,2 ± 13 (9–66)	51,6 ± 19,2* (31–90)	59,7 ± 29 (32–106)	98,4 ± 24*** (76–129)	470 ± 305*4 (146–825)

Примечание. \* – различия достоверны в группе с F1 в сравнении с F0; \*\* – различия достоверны в группе с F2 в сравнении с F1; \*\*\* – различия достоверны в группе с F3 в сравнении с F2; \*4 – различия достоверны в группе с F4 в сравнении с F3.

ной, доминантной и рецессивной и считались достоверными при  $p < 0,05$ . Количественная оценка линейной связи между двумя независимыми величинами определялась с использованием коэффициента ранговой корреляции по Спирмену ( $r$ ). Значимость различий между выборками и взаимосвязей показателей считалась достоверной при значении  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** По результатам ФЭГ при первичном обследовании у 49% больных ХГС фиброз печени не выявлен – F0, минимальный – F1 регистрировался у 15%, умеренный – F2 – у 13% пациентов, выраженный фиброз – F3 – у 12% и F4 – у 11% больных ХГС. Индекс эластичности печени у больных ХГС в целом по группе в среднем составил 11,7 кПа (от 3,5 до 63,9 кПа). По данным морфологического исследования, проведенного у 15 больных ХГС, у 30% фиброз печени не выявлен – F0, у 10% регистрировался F1, у 10% пациентов – F2, выраженный фиброз F3 – у 30% и F4 – у 20% больных. Маркеры цитолиза, преимущественно АЛТ, и наиболее чувствительный маркер холестаза γ-ГТП демонстрировали достоверные различия в группе F1 в сравнении с F0 ( $p = 0,03$  и  $p = 0,02$  соответственно), а также в группе с F3 в сравнении с F2 ( $p = 0,01$  и  $p = 0,03$  соответственно) и были максимально выражены при F3 и F4. Соотношение АСТ/АЛТ в группах с разной стадией фиброза достоверно не различалось. Усиление регенерации гепатоцитов в виде роста концентрации АФП отмечалось в начальной стадии фиброза – F1 ( $p = 0,04$ ) и конечной – F4 ( $p = 0,001$ ) (табл. 1). Средняя концентрация ГК в сыворотке крови в группе больных с F1 в 1,8 раза превышала уровень этого показателя в группе с F0 ( $p < 0,001$ ), почти в 2 раза была выше при F3 в сравнении с начальным и умеренным фиброзом F1–2 ( $p = 0,03$ ), а также позволяла дифференцировать F3 и F4 ( $p = 0,04$ ) (см. табл. 1). При этом соотношение средних показателей ГК и АФП демонстрирует рост при увеличении выраженности фиброза.

Таким образом, активация фиброгенеза в печени при ХГС сопровождается усилением цитолиза, нарастанием холестаза и активацией пролиферативных и регенеративных процессов в гепатоцитах. ГК позволяет дифференцировать стадии фиброза, что согласуется с данными литературы [6, 8–11].

При исследовании однонуклеотидной замены в гене *HAS1* (*rs11084111*) не было установлено статистически значимого различия частот генотипов и аллелей между груп-

пами здоровых и больных ХГС. Распространенность гомозигот по аллелю G (GG) в группе здоровых и пациентов с ХГС составила соответственно 82 и 78% ( $\chi^2 = 1,12$ ;  $p = 0,57$ ). В группах больных ХГС с F0–F1 и с F2–F4 гомозиготы GG составили соответственно 76 и 78%. Встречаемость патологических гомозигот AA в группе больных ХГС составила 1% ( $\chi^2 = 0,60$ ;  $p = 0,44$ ), при F0–F1 – 1%, а в группе здоровых и при F2–F4 отсутствовала. При этом гетерозиготы AG составили 21% в группе с ХГС ( $\chi^2 = 0,87$ ;  $p = 0,35$ ), 23% – при F0–F1, 22% – в группе с F2–F4 и 18% в группе здоровых. Встречаемость минорного аллеля A составила 11% при ХГС ( $\chi^2 = 0,56$ ;  $p = 0,45$ ), 13% – при F0–F1, 11% – в группе с F2–F4 и 9% в группе контроля.

Корреляционный анализ выявил прямые взаимосвязи ГК с функциональными печеночными тестами: АЛТ ( $p = 0,006$ ), АСТ ( $p = 0,001$ ) и γ-ГТП ( $p = 0,014$ ), а также с уровнем АФП ( $p = 0,001$ ) и вирусной нагрузкой ( $p = 0,003$ ), что указывает на ассоциацию гепатофиброза с цитолизом, холестазом, регенерацией гепатоцитов и активностью вируса. Маркеры цитолиза также демонстрировали прямые корреляции с индексом фиброза по результатам гистологического исследования и данными ФЭГ (табл. 2).

Таблица 2

Корреляции исследуемых показателей в группе больных ХГС

Показатели	$r$	$p$
АЛТ и индекс фиброза	0,47	<0,001
АСТ и индекс фиброза	0,94	<0,001
АСТ и ФЭГ	0,29	0,007
ГК и АЛТ	0,27	0,006
ГК и АСТ	0,35	0,001
ГК и γ-ГТП	0,25	0,014
ГК и АФП	0,51	0,001
ГК и вирусная нагрузка	0,28	0,003
ГК и индекс фиброза	0,69	<0,001
ГК и индекс эластичности печени	0,67	<0,001

Примечание.  $r$  – коэффициент взаимосвязи показателей;  $p$  – значимость корреляции по Спирмену.

Корреляции ГК с показателем эластичности печени по данным ФЭГ ( $p < 0,001$ ) и индексом фиброза по результатам гистологического исследования ( $p < 0,001$ ) свидетельствуют о сопоставимости данных методик для оценки выраженности фиброза при ХГС (см. табл. 2), что согласуется с данными литературы [7, 8].

**Выводы.** 1. При ХГС усиление фиброгенеза в печени связано с действием вируса, активирующего звездчатые клетки, и сопровождается активацией цитолиза, холестаза и регенерацией гепатоцитов.

2. В проведенном исследовании не выявлено значимых различий в частотах генотипов и аллелей гена HAS1 (*rs11084111*) у больных ХГС и здоровых жителей Пермского края, что отрицает участие полиморфизма данного гена в поражении печени при ХГС.

3. Определение концентрации ГК сопоставимо с инструментальными и морфологическими методами оценки степени фиброза печени.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маевская М.В. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2013; 2: 41–70.
- Sporea I., Popescu A., Sirlu R. Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14 (21): 3396–402.
- Szymczak A., Simon K., Ingtot M. Safety and effectiveness of blind percutaneous liver biopsy: analysis of 1412 procedures. *Hepat. Mon.* 2012; 12 (1): 32–7.
- Shaheen A.A., Wan A.F., Myers R.P. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102 (11): 2589–600.
- Sterling R.K., Lissen E., Clumeck N. et al. APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006; 43 (6): 1317–25.
- Щёкотова А.П., Булатова И.А., Ройтман А.П. Чувствительность и специфичность определения гиалуроновой кислоты, коэффициента де Ритиса и васкулоэндотелиального фактора роста для диагностики хронического гепатита и цирроза печени. *Пермский медицинский журнал*. 2013; 4 (30): 84–9.
- Исаков В.А. Как определять выраженность фиброза печени и зачем? Клиническая гастроэнтерология и гепатология. *Русское издание*. 2008; 2: 72–5.
- Saitou Y., Shiraki K., Yamanaka 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. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11(4): 476–81.
- Винницкая Е.В., Дроздов В.Н., Юнусова Ю.М. и др. Диагностическая значимость сывороточных маркеров фиброза при хронических заболеваниях печени. *Терапевтический архив*. 2013; 2: 27–31.
- Halfon P., Bourliere M., Penaranda G. et al. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus. *Comp. Hepatol.* 2005; 4: 6–13.
- McHutchison J.G., Blatt L.M., de Medina M. et al. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000; 15 (8): 945–51.
- Hartmann D., Srivastava U., Thaler M. et al. Telomerase gene mutations are associated with cirrhosis formation. *Hepatology*. 2011; 53: 1608–17.

#### REFERENCES

- Ivashkin V.T., Jushhuk N.D., Maevskaja M.V. Rekomendacii po diagnostike i lecheniju vzroslyh bol'nyh gepatitom S. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*. 2013; 2: 41–70. (in Russian)
- Sporea I., Popescu A., Sirlu R. Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14 (21): 3396–402.
- Szymczak A., Simon K., Ingtot M. Safety and effectiveness of blind percutaneous liver biopsy: analysis of 1412 procedures. *Hepat. Mon.* 2012; 12 (1): 32–7.
- Shaheen A.A., Wan A.F., Myers R.P. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102 (11): 2589–600.
- Sterling R.K., Lissen E., Clumeck N. et al. APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006; 43 (6): 1317–25.
- Shhokotova A.P., Bulatova I.A., Rojtmán A.P. Chuvstvitel'nost' i specifichnost' opredelenija gialuronovoj kisloty, koeficienta de Ritisa i vaskuljendotelial'nogo faktora rosta dlja diagnostiki hronicheskogo gepatita i cirroza pecheni. *Permskii meditsinskii zhurnal*. 2013; 4 (30): 84–9. (in Russian)
- Isakov V.A. Kak opredeljat' vyrashennost' fibroza pecheni i zachem? *Klinicheskaya gastroenterologiya i gepatologiya. Russkoe izdanie*. 2008; 2: 72–5. (in Russian)
- Saitou Y., Shiraki K., Yamanaka 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. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11(4): 476–81.
- Vinnickaja E.V., Drozdov V.N., Junusova Ju.M. et al. Diagnosticheskaja znachimost' syvorotochnyh markerov fibroza pri hronicheskikh zaboljevanijah pecheni. *Terapevticheskij archiv*. 2013; 2: 27–31. (in Russian)
- Halfon P., Bourliere M., Penaranda G. et al. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus. *Comp. Hepatol.* 2005; 4: 6–13.
- McHutchison J.G., Blatt L.M., de Medina M. et al. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000; 15 (8): 945–51.
- Hartmann D., Srivastava U., Thaler M. et al. Telomerase gene mutations are associated with cirrhosis formation. *Hepatology*. 2011; 53: 1608–17.

Поступила 01.10.14  
Received 01.10.14