

И.В. Нагорнов, С.В. Губкин, С.С. Горохов

ФАКТОРЫ И ПРИЗНАКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У МУЖЧИН ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ

Военно-медицинский факультет в УО «БГМУ»

49 мужчин обследованы с применением пункционной биопсии двукратно с интервалом в 9 лет с целью определения скорости прогрессирования, факторов, повлиявших на прогрессирование и выявление признаков, указывающих на прогрессирование фиброза печени. Пациенты были разделены на группы по возрастам: 41 призывного возраста - 17-25 лет и 8 - в возрасте 27-44 года; и по этиологии: с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГ) – 18 человек, ХВГ В – 11 пациентов, ХВГ С+В – 8 человек, пациенты с исключенным при повторном исследовании хроническим гепатитом – 12 человек. У пациентов призывного возраста с ХВГ за 9 летний промежуток времени заболевание прогрессировало у 17% (5/29) пациентов. Статистически значимым фактором ускоряющим развитие фиброза у пациентов с ХВГ призывного возраста явилась наличие микст-инфекции ХВГС+В. Среди пациентов старшей возрастной группы прогрессирование фиброза наблюдалась у 6 из 8 пациентов. У всех обследованных нами пациентов статистически значимыми факторами прогрессии явились возраст, наличие микст-инфекции, количество употребляемого им алкоголя. Пациентов с прогрессирующим фиброзом печени характеризовал более высокий уровень АЛТ, степень некровоспалительной активности при первом обследовании. Наряду с этим, у них чаще наблюдался исходный фиброз в биоптатах печени. У пациентов с прогрессирующим фиброзом печени при повторном обследовании уровень трансаминаз (АЛТ, АСТ, ГГТП) и α 2-глобулинов был выше, чем у пациентов без прогрессирования.

Ключевые слова: хронический гепатит, прогрессирование фиброза печени.

I.V. Nagornov, S.V. Gubkin, S.S. Gorochoz

**FACTORS AND SIGNS PROGRESSION OF LIVER FIBROSIS OF CALL-UP AGE
MEN WITH CHRONIC HEPATITIS.**

49 men were examined twice with the usage of the liver biopsy with the 9-year interval for the purpose of identifying the progression speed of the factors having influenced on the progression of liver fibrosis.

The Patients were divided into groups according their age: 41 call-up ages - 17-25 years and 8 - men at the age of 27-44 years; and according the etiology: having chronic viral hepatitis C (CVH) - 18 men, CVH B - 11 patients, CVH C+B - 8 persons and 12 patients having excepted during the recurring examination chronic hepatitis. Having CVH, 17 % (5/29) call-up ages patients had the disease progressed during the stretch 9 years. The statistically important factor accelerating the fibrosis development of call-up age patients having CVH is the presence of mixed infection CVH C+B. Among The patients of the older age group the fibrosis progressing had 6 out of 8 patients. The statistically important factor disease progression of all the examined patients are age, presence of the mixed infection presence, the amount of taking alcohol drinks. During the first examination the patients having progressing liver fibrosis were characterized by the higher level ALT, the degree necroinflammatory activity. In addition to that they had the initial fibrosis more frequently in the liver biopsy. During the recurring examination the patients having progressing liver fibrosis had the higher level of transaminases (ALT, AST, gGTP) and level of a2-globulins was higher than level had by the patients not having the progressing.

Key words: chronic hepatitis, progressing liver fibrosis

Фиброз печени – это накопление протеинов экстрацеллюлярного матрикса, включая коллаген, который является исходом большинства хронических диффузных заболеваний печени [1]. Скорость накопления волокон коллагена зависит от ряда факторов, которое принято разделять на факторы макроорганизма, микроорганизма и факторы внешней среды [2,11]. Со стороны макроорганизма, независимо от вируса вызываемого хронический гепатит (ХГ), выявлены зависимости от расовой принадлежности, активности некровоспалительного процесса, пола, и возраста [2,4,7]. Факторы микроорганизма при хроническом вирусном гепатите В (ХВГВ): вирусная нагрузка, генотип вируса гепатита В, инфицирующая доза, мутации в pre-core регионе. [3]. При хроническом вирусном гепатите С (ХГВС) не доказано влияние генотипа вируса гепатита С и его вирусной нагрузки, однако возможно влияние инфицирующей дозы (пути заражения) [4]. Коинфекция (суперинфекция) хронический вирусный гепатит В + D, хронический вирусный гепатит С + В (ХВГС+В) значительно ухудшает течение ХГ, быстрее развиваются ЦП и его осложнения [5,6]. Факторы среды: синдром перегрузки железом, ожирение, систематическое употребление алкоголя, постоянный прием гепатотоксичных препаратов, отравление гепатотоксичными ядами – могут как самостоятельно вызывать поражение печени так и усугублять течение хронического вирусного гепатита [2,4,7,8,9].

Скорость развития фиброзных изменений варьирует в широких пределах в зависимости от перечисленных факторов и их сочетаний. Разделяют быстро прогрессирующее течение (от начала заболевания до цирроза проходит менее 20 лет), средне прогрессирующее (около 30 лет) и медленно прогрессирующее (50 лет и более) к ним же относят и пациентов без развития фиброза в ткани печени [4]. В настоящее время наряду с

активным изучением факторов влияющих на процесс фиброгенеза ведется поиск способов отслеживания фиброзных изменений в ткани печени. Из биохимических признаков, которые характерны для пациентов с развивающимся фиброзом печени, можно выделить уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ). Из морфологических – стадия фиброза и степень некровоспалительной активности [4]. В настоящее время ведется поиск серологических маркеров фиброгенеза и открыто уже их более десятка: проколлаген III типа, N-терминальный пептид проколлагена III, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназа, трансформирующий фактор роста-b1, фактор роста соединительной ткани, гиалуроновая кислота, ламинин и его фрагменты, б2-макроглобулин, гаптоглоблин, аполипопротеин-a1, гаммаглутамилтранспептидаза, и др. [1,10].

Фиброгенез – процесс длительный, переход из одной стадии в другую может занимать десятилетия, к тому же для определения динамики фиброзных изменений необходимо минимум две пункционные биопсии, которые являются болезненной и небезопасной процедурой, что существенно затрудняет и увеличивает стоимость проведения подобных исследований. На территории постсоветского пространства исследования с серией пункционных биопсий практически не проводились [11]. Другие методики определения динамики фиброза, например: использование в качестве начала отсчета момент возможного заражения вирусом гепатита, или использование неинвазивных методик определения фиброза не является точным.

Целью нашего исследования явилось установление характера фиброзных изменений ткани печени у мужчин призывного возраста с хроническими гепатитами за 9 летний промежуток времени, используя парные пункционные биопсии, а также определение лабораторных признаков, указывающие на прогрессирующее течение ХГ.

Материал и методы

Исследование проходило на базе 432 ГВКМЦ и носило динамический, пассивный, ретроспективный характер. Исследование состояло из двух обследований: первое – в 1997 – 2003 гг. Повторное обследование состоялось в 2009 – 2011 гг. Интервал наблюдения пациентов составил 9,3±2 года (M±s). При первом обследовании 49 мужчин разделены по возрастам и этиологии на 3 группы: Основную группу составили 29 пациентов с

Таблица 1 – Прогрессирование фиброза печени у обследованных пациентов

Группы		Фиброз печени	
		непрогрессировал	прогрессировал
Группа сравнения	n=12	12	0
Пациенты призывного возраста	ХВГВ n=11	11	0
	ХВГС+В n=8	3	5
	ХВГС n=10	10	0
Пациенты старшей возрастной группы.	n=8	2	6
Всего	n=49	38	11

ХВГ (ХВГС-34% (10/29), ХВГВ-38% (11/29), ХВГС+В-28% (8/29)) в возрасте 17-25 лет (призывной возраст). Во вторую группу вошли 8 пациентов с ХВГС в возрасте 27-44 года. Третья группа (сравнения) состояла из 11 пациентов, у которых при первом обследовании этиологию ХГ установить не удалось. При повторном обследовании у них не обнаружено каких либо лабораторных или морфологических признаков ХГ, что позволило у них снять диагноз ХГ.

Все обследованные пациенты проживали на территории Республики Беларусь, относились к европейской расе, не имели тяжелой соматической патологии.

Морфологическая оценка препаратов в обоих обследованиях производилась по методу Desmet et al. [12].

Статистическая обработка выполнена с использованием биномиальной логистической регрессии, U-критерия Манна-Уитни, Точного критерия Фишера в пакете прикладных программ SPSS 17.

Результаты и обсуждение

Заболевание прогрессировало у 11 из 49 пациентов (22% (95%ДИ 10-34%)): у 6 из 8 пациентов старшей возрастной группы и у 5 из 29 пациентов призывного возраста с ХВГ (Таблица 1). У пациентов призывного возраста усиление фиброзных изменений имело место в группе с ХВГС+В, и отсутствовало у пациентов с моноинфекцией В, С, а также у пациентов в группе сравнения (не болеющих ХГ).

При статистическом анализе выявлены различия в динамике фиброзных изменений за период наблюдения между группой лиц старшего возраста с ХВГ С и пациентов призывного возраста с ХВГ С. У пациентов старшей возрастной группы достоверно чаще имело место прогрессирование ХВГ С, чем у пациентов призывного возраста (6 из 8 против 0 из 10, точный критерий Фишера $p < 0,01$). Отсюда можно сделать вывод о том, возраст является значимым фактором прогрессирования фиброза печени у пациентов с ХВГС

В группе пациентов призывного возраста лица с ХВГВ и ХВГС не имели усиления фиброзных изменений за период наблюдения. Тогда как в группе с ХВГ С+В прогрессия фиброза имела место у 5 из 8 человек, что достоверно выше, чем у пациентов с моноинфекцией (5/8 против 0/21, точный критерий Фишера $p < 0,01$). Таким образом, можно заключить, что у пациентов призывного возраста с ХВГ за 9 летний промежуток времени заболевание прогрессировало у 5 из 29 (17% (95%ДИ 6-36%)) человек. Значимым фактором прогрессирования ХВГ у пациентов призывного возраста стала микстинфекция ХВГС+В.

Скорость фиброзных изменений рассчитывалась как разность показателей фиброза при первом и втором обследовании поделенная на срок наблюдения (в го-

дах). Так у пациентов с прогрессирующим фиброзом печени в группе лиц с призывного возраста с ХВГС+В медиана скорости прогрессирования равнялась 0,125 (0,07-0,18) (Me (Min-Max)). В группе старшего возраста-0,153 (0,08-0,25) (Me (Min-Max)). При сравнении темпов прогрессирования в группе призывного возраста и в группе старшей возрастной группы статистических различий выявлено не было ($U=10,5$; $p > 0,05$). В целом у обследованных пациентов скорость прогрессирования составляла 0,16 (0,1-0,21) Me (LQ – UQ), что относится к наиболее распространенной, средней (intermediate progression) скорости прогрессирования фиброза [4].

Для определения дополнительных факторов, способных повлиять на процесс фиброгенеза, силы влияния этих факторов, а также признаков, характеризующих гепатиты с прогрессирующим фиброзом, был применен биномиальный логистический регрессионный анализ. В качестве зависимого признака выступили факт прогрессирования (0-не прогрессировал, 1-фиброз прогрессировал более чем на одну стадию). Анализ состоял из двух этапов. На первом этапе из всех собранных факторов путем определения парных коэффициентов логистической регрессии определялись статистически значимые. На втором этапе из всех статистически значимых факторов была создана модель, которая отражала вклад каждого влияющего фактора на вероятность иметь прогрессирования у данного пациента.

В результате, на первом этапе статистически значимые факторы прогрессирования определены:

1 – возраст пациентов (как при первом, так и при повторном обследовании).

2 – количество нозологических единиц вирусов. Они были представлены в виде шкалы 0 – у пациентов группы контроля (не болеющих ХГ), 1 – у пациентов с моноинфекцией ХВГВ и ХВГС, 2 – у пациентов с микст гепатитом ХВГС+В.

3 – фактор среднесуточное употребление алкоголя в виде шкалы: 0-полный отказ пациентов от употребления алкоголя, 1-у пациентов употребляющих алкоголь менее 30 г этанола в сутки, 2 у пациентов употребляющих менее 60 г/сутки, и 3 балла у пациентов употребляющих алкогольные напитки более 60 г/сутки.

Логистическая модель имела статистическую значимость на уровне $\chi^2=33,4$; $p < 0,01$. Логистическое уравнение имело вид $Y = -23,2 + 0,35 a_1 + 6,2a_2 + 2,5a_3$. Где a_1 – возраст пациентов (при пошаговом режиме первым был включен в модель), a_2 – этиология (второй), a_3 – алкоголь (третий). Очередность включения в модель означает, что возраст из этих трех факторов имел наибольшее влияние на вероятность прогрессирования фиброза печени. Коэффициенты при «а»-натуральный логарифм отношения шансов (ln(ОШ)). Так, например,

Таблица 2 – Качество распознавания в обеих группах

Количество обследованных пациентов	Предсказанные количество пациентов		Качество распознавания в %
	Не прогрессировал	Прогрессировал	
Не прогрессировал	36	2	94,7%
Прогрессировал	3	8	72,7%

Общее качество распознавания = 89,8%

коэффициент для возраста показывается, что при неизменных факторах этиологии и употреблении алкоголя (например, при наличии моноинфекции ХВГВ или ХВГС и уровнем употреблении алкоголя менее 30 г этанола в сутки) при увеличении возраста пациента на один год вероятность прогрессирования фиброза печени возрастает в 1,42 раза ($\exp 0,35$). То же и для отношения шансов остальных предикторов. Для этиологии, например, при сравнении двух пациентов одинакового возраста и уровня употребления алкоголя у пациента с ХВГС+В вероятность прогрессирования фиброза печени будет в 495 раз больше чем у пациента с моноинфекцией ХВГВ и ХВГС и в 990 раз больше чем у пациента без вирусной инфекции. Y в уравнении следует трактовать как показатель вероятности принадлежности пациента к одной из групп, которую определяют по формуле $P = \exp Y / (1 + \exp Y)$.

Качество распознавания модели составило 89,8% (Таблица 2).

Как видно из таблицы модель достаточно хорошо распознавала пациентов обеих групп. При валидации модели методом скользящего анализа устойчивость модели составила до 6-8 случайно удаленных из анализа пациентов. По этому, для применения модели в практическом здравоохранении необходима валидация модели на дополнительном количестве пациентов. Из результатов статистического анализа логистической модели можно сделать вывод о том, что возраст, количества видов вируса гепатита (моно/микст инфекция), уровень потребления алкоголя статистически значимо влияет на прогрессирование фиброза.

В результате анализа получены данные об отсутствии влияния вирусной нагрузки HBV, HCV, генотипа (1b или 3 a/b), курения, индекс массы тела (пациенты не имели ожирения), воздействия интоксикаций (постоянный прием НПВС, острые пероральные отравления, работа с токсическими веществами). Полученные нами результаты подтверждают данные литературы о факторах, ускоряющих прогрессирование фиброза печени [5,7]. Проведенный курс интерферонотерапии не был статисти-

чески значимым фактором, тормозящим процесс фиброгенеза. У обследованных нами пациентов лечение интерфероном проводилось у 3 из 11 пациентов с прогрессирующей фиброза и у 6 из 15 пациентов без прогрессирования (точный критерий Фишера $p > 0,05$). Учитывая, что у большинства полный устойчивый вирусологический и биохимический ответ наблюдался только у 2 из 12 (17% (95%ДИ 4-48%)), что подтверждает данные литературы об отсутствии влияния интерферонотерапии на прогрессирование фиброза печени у пациентов не ответивших на лечение [13].

При анализе морфологических и лабораторных данных выявлен также ряд признаков, сопровождавших прогрессирование фиброза печени указанных в таблице 3.

При статистическом анализе выявлены межгрупповые различия между уровнем показателей цитолитического синдрома АЛТ, АСТ как при первом, так и при повторном обследовании. Что можно объяснить тем, что у всех 100% (95% ДИ 71-100%) пациентов ХГ с активным фиброгенезом показатели АЛТ находились выше нормы, тогда как у пациентов без прогрессирования у 10 из 38 (26% (95%ДИ 13-43%)), что является статистически значимым фактором (точный критерий Фишера $p < 0,05$).

Разница между двумя группами по медиане первоначального фиброза не была статистически значима. Это обусловлено тем, что у большинства обследованных пациентов 39 из 49 (80% (95%ДИ 66-90%)) фиброз отсутствовал. У 4 из 38 пациентов (13% (95%ДИ 4-28%)) второй группы имелись фиброзные изменения различных стадий у 3 пациентов 1-ой, у одного – 3 ей стадии. И у 6 из 11 пациентов (55% (95%ДИ 23-83%)) первой группы фиброгенез стартовал с 0 стадии, у 5 имелся первоначальный фиброз печени: 1-ая стадия у 3 человек, 2 стадия – у 2. При межгрупповом сравнении фактор первоначального фиброза имел статистическую значимость (4/38 против 5/11 точный критерий Фишера $p < 0,05$). Но при совместной оценке признаков стадия фиброза не включена в модель при пошаговом анализе и не была

Таблица 3 – Статистически значимые различия у пациентов с прогрессированием фиброза и без него

Факторы	Единицы измерения	Обследование	I группа	II группа	Межгрупповое сравнение		Логистическое уравнение	
			n=11	n = 38	Критерий U	Уровень значимости	Коэффициент парной регрессии	Уровень значимости
			Me(LQ-UQ)	Me(LQ-UQ)				
Фиброз	стадия	I	0 (0-1)	0 (0-1)	163	$p > 0,05$	0,05	$p > 0,05$
		II	2 (1-3)	0 (0-0)	39	$p < 0,01$	1,03	$p < 0,01$
Некро-воспалительная активность	степень	I	2 (2-3)	1 (1-2)	93	$p < 0,05$	1,26	$p < 0,01$
		II	2 (2-3)	1 (0-1)	31	$p < 0,01$	2,39	$p < 0,01$
АЛТ	Ед	I	210 (122-232)	52 (25-133)	74	$p < 0,01$	0,012	$p < 0,01$
		II	115 (71,5-137)	36 (29-64)	54	$p < 0,01$	0,025	$p < 0,01$
АСТ	Ед	I	93 (85,7-109)	48 (28-74,6)	60	$p < 0,01$	0,015	$p < 0,05$
		II	58 (53,6-104)	32 (24-50)	60	$p < 0,01$	0,03	$p < 0,01$
ГГТП	Ед	I	62 (49-70)	31 (21-45)	83	$p < 0,05$	0,024	$p < 0,05$
		II	57 (31-109,2)	34 (29-53)	158	$p > 0,05$	0,004	$p > 0,05$
Общий холестерин	ммоль/л	II	3,6 (2,9-4,9)	4,8 (4,3-5,8)	93	$p < 0,05$	-0,96	$p < 0,05$
a2-глобулин	г/л	II	6,8 (6,0-8,3)	5,5 (5,2-6,6)	48	$p < 0,05$	0,64	$p < 0,05$
IgA	г/л	II	3 (2,6-4,6)	2,6 (2-3,1)	41	$p < 0,05$	1,28	$p < 0,01$

статистически значимой. Из статистических значимых признаков, собранных при первом обследовании получена статистически значимая модель $\chi^2=19,5$ $p<0,01$. Качество распознавания модели составила 84%. Модель имеет вид $Y=-5,5+0,15a_1+1,5a_2$, где a_1 – уровень АЛТ (первый включен в модель), a_2 – степень некровоспалительной активности. Коэффициенты в уравнении показывают, что при увеличении степени активности на одну единицу вероятность того, что у пациента за 9 летний промежуток времени фиброз печени будет прогрессировать увеличиться в 4,3 раза ($\exp 1,5$), а при увеличении уровня АЛТ на одну единицу (Ед/л) – в 1,015. В модели не был статистически значимым предиктором первоначальный фиброз, но при частном сравнении количество пациентов с фиброзом печени было статистически значимо больше в группе с прогрессирующим гепатитом. Таким образом, можно заключить, что первоначальная некровоспалительная активность, фиброз и уровень АЛТ, указывают на то, как будет протекать ХГ в дальнейшем, что подтверждают и данные других исследователей [5].

При анализе данных собранных при повторном обследовании совместно оценивались уровень АЛТ, общего холестерина, α_2 -глобулина, IgA. При пошаговом включении в модель в анализ были включены уровень АЛТ и α_2 -глобулина. Из 3 показателей цитолитического синдрома (АЛТ, АСТ, ГГТП) использовался АЛТ т.к. он имел более высокий коэффициент корреляции с наличием прогрессии по сравнению с АСТ и ГГТП. Остальные признаки (Общий холестерин, IgA) при совместной оценке не имели статистической значимости и в модель не были включены. Полученная модель была статистически значима: $\chi^2=16,3$ $p<0,01$. Общая формула имела вид $Y=10+0,034a_1+0,88a_2$, где a_1 – уровень АЛТ зафиксированный при повторном обследовании (первым включен в модель), a_2 – уровень α_2 -глобулина. Общее качество распознавания составило 89,7%. В анализе использовалось небольшое количество испытуемых, поэтому валидизация методом скользящего анализа не проводилась. Для использования модели необходимо тестирование на вновь набранном контингенте пациентов.

Из логистического анализа можно сделать вывод о том, что уровень АЛТ и α_2 -глобулина статистически значимо отражали прогрессирование фиброза печени. Что подтверждено данными других исследователей, использующих определение уровня α_2 -макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина-основных составляющих α_2 -глобулина для определения стадий фиброза [14].

Выводы

1. У пациентов призывного возраста с ХВГ за 9 летний промежуток времени заболевание прогрессировало у 17% (5/29) пациентов. Статистически значимым фактором ускоряющим развитие фиброза у пациентов с ХВГ призывного возраста является микст-инфекция ХВГС+В.

2. Среди пациентов старшей возрастной групп с ХВГС прогрессирование фиброза наблюдалась у 6 из 8 пациентов, что достоверно чаще, чем у аналогичных пациентов с ХВГС призывного возраста (6/8 против 0/10, точный критерий Фишера $p<0,01$)

3. У всех обследованных нами пациентов статистически значимыми факторами прогрессии явились возраст пациентов, количество вирусов (моно/микс-инфекция), количество употребляемого алкоголя.

4. Пациентов с прогрессирующим фиброзом характеризовал более высокий уровень АЛТ, степень некровоспалительной активности. Наряду с этим у них чаще наблюдался исходный фиброз в биоптатах печени при первом обследовании.

5. У пациентов с прогрессирующим фиброзом при повторном обследовании уровень трансаминаз (АЛТ, АСТ) и α_2 -глобулинов был выше, чем у пациентов без прогрессирования фиброза печени.

Литература

1. *Bataller, R.* Liver fibrosis / R. Bataller, DA. Brenner // J. of clinical investigation. – 2005. – Vol. 115, № 2. – P. 209 – 218.
2. *Серов, В.В.* Факторы вируса и хозяина в развитии и прогрессировании хронических вирусных гепатитов В и С / В.В. Серов и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – № 4. – С. 12 – 23.
3. *Fattovich, G.* Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors / G. Fattovich, F. Bortolotti, F. Donato // Journal of Hepatology. – 2008. – Vol. 48, № 2 – P. 335 – 352.
4. *Massard, J.* Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C / J. Massard [et al.] // J. of Hepatology. – 2006. – Vol. 44, S1. – P. 19 – 24.
5. *Абдурахманов, Д.Т.* Хронический гепатит дельта: клинико-морфологическая характеристика, течение и исходы / Д.Т. Абдурахманов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. Том 14, № 4. – С. 14 – 18.
6. *Chu, C.J.* Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment / Chu CJ, Lee SD. // J Gastroenterology and Hepatology. – 2008. – Vol. 23, № 4 – P. 512 – 520.
7. *Абдурахманов, Д.Т.* Алкогольная болезнь печени / Д.Т. Абдурахманов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007, – № 6. С. 4 – 10.
8. *Lambrecht, R.W.* Iron Levels in Hepatocytes and Portal Tract Cells Predict Progression and Outcomes of Patients With Advanced Chronic Hepatitis C / RW. Lambrecht [et al.] // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 140, № 5. – P. 1490-1500.
9. *Everhart, J.E.* Weight Related Effects on Disease Progression in the Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment against Cirrhosis Trial / JE. Everhart [et al.] // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 137, № 2 – P. 549-557.
10. *Fontana, R.J.* Serum fibrosis marker levels decrease after successful antiviral treatment in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis / R.J. Fontana [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2009. – Vol. 7, № 2. – P. 219 – 226.
11. *Сюткин, В.Е.* Факторы риска прогрессирования поражения печени при хроническом гепатите вирусной этиологии / В.Е. Сюткин, Т.Н. Лопаткина, И.В. Попова // Кремлевская медицина. 2000. № 1. С. 40 – 44.
12. *Desmet, V.J.* Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. / VJ. Desmet [et al.] // Hepatology. – 1994.-№ 19. – P. 1513-1520.
13. *Hoefs, J.C.* Rate of Progression of Hepatic Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C: Results from the HALT-C Trial. / JC. Hoefs [et al.] // Gastroenterology. – 2011. – Vol 141, № 3. – P. 900-908.
14. *Ahmed, L.* Non-invasive fibrosis seromarkers as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C and/or non-alcoholic steatohepatitis / L. Ahmed [et al.] // Arab Journal of Gastroenterology. – 2009. – Vol. 10, № 1, – P. 14-20.

Поступила 13.09.2011 г.