

Патлусов Е.П.<sup>1</sup>, Ковалева Н.Б.<sup>2,3</sup>, Пухтинская П.С.<sup>4</sup>

## Возможность обратного развития фиброза печени, вызванного хроническим гепатитом с, под влиянием терапии пегилированным интерфероном и рибавирином

1 - ФКУЗ «5 ВКГ ВВ МВД России», 2 - ООО «Клиника «Уральская» 3 - ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет, 4 - ЗАО БИОКАД

Patlusov E.P., Kovaleva N.B., Pukhtinskaya P.S.

### The ability to reverse the development of liver fibrosis caused by chronic hepatitis c responding to interferon/ribavirin therapy

#### Резюме

Целью представленного в данной статье исследования явилась оценка динамики степени фиброза печени под влиянием противовирусной терапии (ПВТ) пегилированными интерферонами (цепэгинтерфероном альфа-2b и пэгинтерфероном альфа-2a). Материалы и методы. Проведен анализ клинических данных и показателей ультразвуковой эластографии 154 пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) до и после противовирусной терапии с оценкой показателей плотности печени и стадии фиброза с учетом достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО). Результаты. Результаты продемонстрировали снижение фиброза на 1 класс и более или уменьшение показателя плотности печени в килопаскалях (кПа) в пределах одной стадии у 69% пациентов исследуемой популяции, причем вероятность положительной динамики состояния печени при достижении УВО увеличивалась до 85,7%. При этом проведение ПВТ даже без получения УВО приводило в 23% случаев к уменьшению плотности печени. Наилучший эффект от ПВТ наблюдался у молодых пациентов с начальными фибротическими изменениями печени.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, фиброз печени, устойчивый вирусологический ответ, пегилированный интерферон, цепэгинтерферон альфа

#### Summary

The objective of study was to evaluate the reversibility of liver fibrosis by ultrasound elastography as a result of antiviral treatment with pegylated interferons (cepeginterferon alfa-2b and peginterferon alfa-2a). Material and methods. The analysis of the clinical data and indicators of ultrasound elastography of 154 patients with chronic hepatitis C before and after antiviral therapy was obtained with an estimate of the density of the liver and fibrosis stage through achieving a sustained virologic response (SVR). Results. The results demonstrated reduction of fibrosis within one stage or more and decrease in the indicator kPa in 69% of patients of the study population. When SVR was achieved the likelihood of positive dynamics in the liver was increased to 85.7%. In 23% of cases without SVR after interferon therapy the liver structure was also improved. The best effect of antiviral therapy was observed in younger patients with initial liver fibrotic changes.

**Key words:** hepatitis C, liver fibrosis, sustained virological response, pegylated interferon, cepeginterferon alfa

#### Введение

Число пораженных вирусом гепатита С больных неуклонно растет во всех странах мира, причем обнаружение вируса подчас случайно ввиду малосимптомности заболевания или полного отсутствия клиники [1].

Хроническое течение воспалительного процесса, вызванного вирусом гепатита С, способствует фибротическим изменениям в ткани печени у большого числа пациентов, обуславливая в дальнейшем повышение смертности как от осложненных цирроза, так и гепатоцел-

люлярной карциномы [2]. По темпу развития фиброз печени подразделяется на быстрый (менее 10 лет), средний (около 30 лет) и медленный (более 50 лет). Однако в случае развития фиброза в возрасте старше 45 лет скорость его прогрессирования возрастает в несколько раз [3]. Золотым стандартом диагностики фиброза печени является прямая биопсия с гистологическим исследованием ткани печени. Основными недостатками данной процедуры являются: инвазивность, ограниченная доступность, ошибки при взятии образцов ткани, болезненность ма-

нипуляции и риск осложнений (кровотечение и др.) [4]. В настоящее время оптимальным и признанным неинвазивным методом определения степени фиброза является ультразвуковая эластография (эластометрия) с помощью аппарата Fibroscan, позволяющая с высокой диагностической точностью (96-97%) выявлять степень изменения плотности печени и проводить оценку эффективности лечения [5]. Основным преимуществом метода является его неинвазивность и возможность использования для динамического наблюдения за пациентом. При этом крупный международный мета-анализ [6] продемонстрировал диагностические возможности эластографии не только при клинически выраженном, но и скрытом циррозе.

Фиброгенез в печени определяется соотношением про- и антифиброгенных факторов и представляет собой динамический процесс по типу каскада: повреждение, активация медиаторов воспаления, активация печеночных звездчатых и купферовских клеток, стимуляция коллагенообразования и формирование экстрацеллюлярного матрикса [7]. С учетом того, что основные последствия ХГС связаны с трансформацией фиброза в цирроз, сопровождающийся тяжелейшими структурными и функциональными нарушениями печени, а также увеличением частоты развития ГЦК, вопрос своевременного проведения противовирусного лечения является первоочередным для любого пациента с данной патологией [8, 9, 10] и позволяет сократить медико-социальное бремя, связанное с госпитализациями и трансплантацией печени [11].

Прежде чем обсудить цель и задачи исследования, хотелось бы отметить, что тенденцией современного лечения ХГС является использование безинтерфероновых схем терапии, преимуществом которых является пероральный прием препаратов, практически полное отсутствие нежелательных явлений, высокая эффективность терапии, достижение которой возможно за 12-24 недели, даже при наличии 1 генотипа ВГС. Однако в настоящее время требуется дальнейшее изучение вопросов межлекарственного взаимодействия, формирования рези-

фологической динамике состояния печени.

**Цель работы:** оценка влияния интерферонотерапии на динамику плотности ткани печени у пациентов с хроническим гепатитом С, пролеченных пегилированными интерферонами альфа (цепэгинтерферон  $\alpha$ -2b и пэгинтерферон  $\alpha$ -2a) в комбинации с синтетическим аналогом нуклеозидов рибавирином, с учетом достижения устойчивого вирусологического ответа.

Задачи исследования:

- 1) провести сравнительную оценку плотности ткани печени по результатам ультразвуковой эластографии в изучаемой популяции до и после проведенной ПВТ с учетом клинико-демографических характеристик пациентов;
- 2) оценить влияние достижения устойчивого вирусологического ответа на динамику плотности ткани печени;
- 3) проанализировать факторы, влияющие как на эффект ПВТ, так и на динамику плотности ткани печени.

## Материалы и методы

Исследование проводилось в 2013-2016 гг на базе ФКУЗ «5 ВКГ ВВ МВД России» и ООО «Клиника «Уральская» (г. Екатеринбург). Критериями включения пациентов в исследование явились: возраст старше 18 лет, наличие подтвержденного диагноза хронического гепатита С, подписанное информированное согласие и отсутствие противопоказаний к применению пегилированных интерферонов альфа. Наблюдение пациентов осуществлялось в рамках рутинной практики. Ультразвуковая эластография проводилась пациентам до и после проведения противовирусной терапии одним специалистом на аппарате Fibroscan (Echosens, Франция) с оценкой показателя плотности ткани печени в кПа и выраженности фиброза по шкале METAVIR [12]. Использовался следующий диапазон значений эластографии печени при различных стадиях фиброза, указанный производителем [13]:

Стадия фиброза	Значение кПа	Диагностическая точность, %
F0	1,5 – 5,8	88,6
F1	5,9 – 7,2	87,2
F2	7,3 – 9,5	93,2
F3	9,6 – 12,5	90,9
F4	12,6 - 75	95,5

стентности вируса, а также влияния средств с прямым противовирусным действием на течение патологического процесса в печени и оценки отдаленных результатов данного варианта лечения. Отдавая отчет преимуществу безинтерфероновых схем, мы не имели реальной возможности широкого их использования, исходя из материальных возможностей наших пациентов. С учетом большей доступности препаратов пегилированного интерферона и появлением цепегинтерферона - оригинального препарата российского производства с аналогичным профилем эффективности и безопасности, нами накоплены данные о результатах двойной терапии ХГС и лабораторно-мор-

Лабораторные исследования выполнялись в референсной лаборатории с установлением генотипа, качественным и количественным определением РНК вируса гепатита С (РНК ВГС) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), при этом чувствительность теста составила 15 МЕ/мл. Также проводилась оценка гематологических и биохимических показателей в сроки и объеме, регламентированными российскими рекомендациями и стандартами ведения пациентов с ХГС. Контроль динамики РНК ВГС осуществлялся через 4 недели (быстрый вирусологический ответ), через 12 недель (ранний вирусологический ответ) и на момент окончания терапии (24

Табл. 1. Характеристика пациентов

Показатель	Число пациентов, абс (%)	
	Мужчины	Женщины
Пол	96 (62,3)	58 (37,7)
Индекс массы тела (классификация по ВОЗ)	Норма	70 (45,5)
	Избыточная масса тела	41 (26,6)
Генотип вируса гепатита С	Ожирение	43 (27,9)
	1b	67 (43,5)
	2	8 (5,2)
Вирусная нагрузка, МЕ/мл	3a	79 (51,3)
	Более $8 \cdot 10^5$	72 (46,7)
	Менее $8 \cdot 10^5$	82 (53,3)
Стадия фиброза по METAVIR	F0	44 (28,6)
	F1	57 (37)
	F2	29 (18,8)
	F3	14 (9,1)
	F4	10 (6,5)

или 48 неделя, в зависимости от генотипа вируса). В тех случаях, когда РНК ВГС через 12 недель терапии продолжала определяться, и снижение титра было менее чем в 100 раз (менее чем 2log), терапия отменялась в связи с низкой вероятностью элиминации вируса. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) определялся через 24 недели после завершения терапии при констатации неопределяемого уровня РНК ВГС с помощью ПЦР.

Препараты противовирусной терапии (ПВТ) назначались в соответствии с инструкцией по медицинскому применению в следующем режиме: цепагинтерферон альфа-2b вводился подкожно в дозе 1,5 мкг/кг/нед, пэгинтерферон альфа-2a – 180 мкг/неделю вне зависимости от массы тела пациента; продолжительность терапии была 24 недели при генотипе ВГС 2/3 и 48 недель в случае 1 генотипа вируса. Доза рибавирина составила от 800 до 1400 мг/сут перорально в зависимости от веса пациента. В течение всего периода наблюдения проводилась оценка безопасности терапии с отслеживанием нежелательных реакций и динамики лабораторных показателей.

Статистический анализ осуществлялся с помощью программы Statistica 6.0. В ходе исследования рассматривались двухсторонние гипотезы с уровнем значимости, равным 0,05. Оценка нормальности распределения исследуемых количественных параметров выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае нормально-го распределения описательные данные представлялись в виде среднего и стандартного отклонения, при распределении, отличном от нормального, использовались медиана с межквартильным интервалом (МКИ) с указанием 25 и 75 процентилей или минимальными и максимальными значениями. Частотные показатели представлены абсолютными значениями и процентным соотношением. Для оценки динамики изучаемых параметров внутри группы применялся ранговый критерий Уилкоксона, для межгруппового сравнения – критерии Манна-Уитни и Стьюдента. Корреляционный анализ проводился с помощью определения коэффициента корреляции Спирмена (rs). Для оценки влияния факторов на изучаемые параметры подсчитывалось отношение шансов (ОШ). Достоверно значимым считались показатели, когда доверительный

интервал отношения шансов не включал единицу. Статистически значимыми считались данные при двустороннем значении  $p$  менее 0,05.

## Результаты и обсуждение

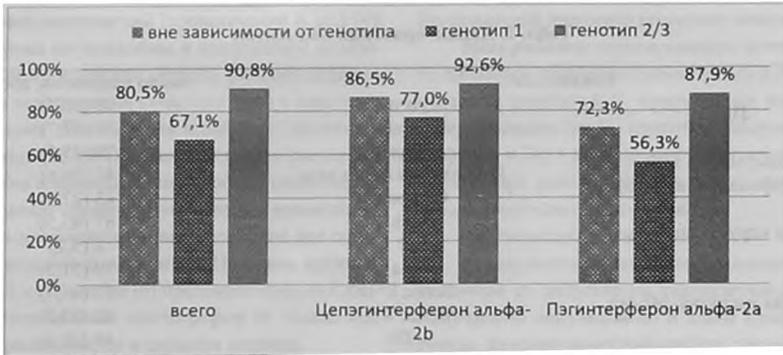
Характеристика изучаемой выборки. В исследовании приняло участие 154 пациента, медиана возраста которых составила 36 лет (от 18 до 65 лет), преобладали мужчины (96 чел, 62,3%). Длительность заболевания с момента установления диагноза имела значительный разброс – от 1 мес до 18 лет с медианой 4 года. Распределение пациентов по полу, генотипу ВГС, стадии фиброза и характеристике индекса массы тела представлены в табл.1.

Обращает внимание, что менее половины участников (45,5%) исследования имели нормальную массу тела, а ожирение различной степени по классификации ВОЗ наблюдалось у трети пациентов (27,9%). Следует отметить, что избыточный вес и ожирение встречались чаще у представителей мужского пола ( $p < 0,05$ ), что является негативным предиктором для достижения УВО, а также обуславливает повышение риска развития цирроза печени.

Среди выявляемых генотипов ВГС первое место занял 3a генотип, который определялся у 51,3% пациентов, на втором месте был зарегистрирован 1b генотип (43,5%), а 2 генотип встречался у единичных пациентов (5,2%).

Медиана вирусной нагрузки составила  $7,4 \cdot 10^5$  МЕ/мл (МКИ  $1,6 \cdot 10^5$ ;  $2,1 \cdot 10^6$ ), при этом около половины (46,7%) пациентов имели высокий уровень вирусной нагрузки, превышающий  $8 \cdot 10^5$  МЕ/мл.

У подавляющего количества пациентов до лечения наблюдалось умеренное повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), при этом медиана составила 66 Ед/л, что соответствует минимальной биохимической активности, при этом разброс значений уровня АЛТ был от 32 до 381 Ед/л. У пациентов с продвинутыми стадиями фиброза уровень АЛТ был достоверно выше ( $r_s 0,319$ ,  $p < 0,001$ ), при этом медиана показателя составила 123 Ед/л. 19% пациентов имели нормальные показатели АЛТ, при этом у 29% из них показатели плотности печени соответствовали F1, а 6% имели F2.



**Рис. 1. Частота достижения устойчивого вирусологического ответа в зависимости от генотипа вируса гепатита С**

Анализ факторов, влияющих на достижение УВО. В результате проведенной ПВТ 80,5% пациентов вне зависимости от генотипа ВГС достигли УВО. У пациентов с 1 генотипом ВГС УВО зарегистрирован у 67,1% пациентов, а среди лиц с 2/3 генотипом данный показатель составил 90,8% (рис. 1). При этом пациенты, пролеченные цепэгинтерфероном альфа-2b, продемонстрировали процент достижения УВО 92,6% при 2/3 генотипе ВГС и 77% при 1 генотипе вируса. Среди пациентов, получивших лечение пэгинтерфероном альфа-2a, процент достижения УВО при 2/3 генотипе составил 87,9%, а при 1 генотипе лишь 56,3%, что можно объяснить исходно неблагоприятными характеристиками пациентов этой подгруппы: среди них преобладали мужчины (67,7%), половина страдала ожирением (45%) и значительная часть имела стадии фиброза F3-F4 (43,8%). Таким образом, сравнение возможно было только по подгруппам пациентов со 2/3 генотипом, при котором оба препарата продемонстрировали сходные профили эффективности ( $p=0,067$ ).

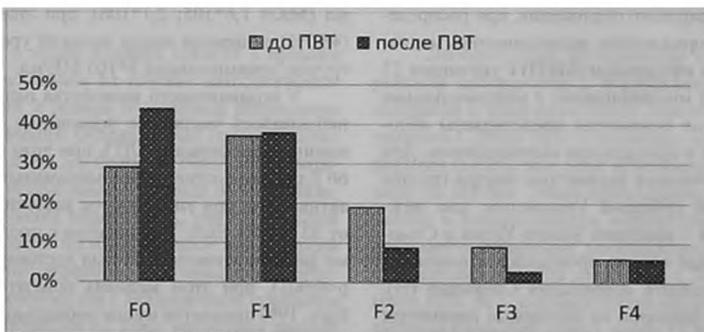
Частота достижения УВО у пациентов женского пола составила 86,2% и статистически не отличалась от показателя у мужчин – 77,1% (ОШ 1,86 [0,77;4,5]). Лица молодого возраста (до 40 лет) продемонстрировали достоверно лучшие показатели достижения УВО – 86,2% по сравнению с 66,7% у более старших пациентов (ОШ 3,1 [1,4;7,2]). Более значимый успех ПВТ при 2/3 генотипе ВГС был ожидаем и составил 90,8% по отношению к 67,1% у пациентов с 1 генотипом ВГС (ОШ 4,8

[1,98;11,4]). Среди пациентов с начальными стадиями фиброза (F0-F1) частота элиминации вируса была достоверно выше, чем у лиц с выраженными фибротическими изменениями – 86,1% и 69,8% соответственно (ОШ 2,7 [1,2;6,1]). Среди пациентов с фиброзом F2 доля лиц с УВО составила 73,7%, а при F3 данный показатель в исследуемой группе был 63,2%. При этом у пациентов с циррозом печени получить устойчивый вирусологический ответ не удалось. Влияния исходных значений АЛТ и вирусной нагрузки на вероятность достижения УВО в изучаемой популяции не установлено ( $p>0,05$ ).

Таким образом, пациенты молодого возраста, с меньшей выраженностью фиброза и инфицированные 2 и 3 генотипом имеют большую вероятность достижения УВО.

Анализ исходных показателей плотности печени и стадии фиброза и их динамики после проведения ПВТ. По данным эластометрии, выполненной до назначения ПВТ, наибольшее количество исследуемых пациентов имели слабо выраженный фиброз: F1-2 – 55,8% случаев, а практически треть участников (28,6%) не имела фиброза. При этом у 9,1% пациентов выявлен продвинутый фиброз 3 стадии, а 10 пациентов (6,5%) имели цирроз печени (стадия F4 по METAVIR). Медиана значения исходной плотности печени, измеренной до назначения ПВТ, составила 6,2 кПа (МКИ 4,97; 7,8).

Оценка факторов, влияющих на исходные показатели плотности печени в кПа и стадию фиброза, демонстри-



**Рис.2. Динамика распределения стадий фиброза до и после проведения ПВТ, % пациентов**



Рис. 3. Динамика стадии фиброза у изучаемой популяции в зависимости от исходных характеристик и результатов терапии, % пациентов

рует достоверное положительное предиктивное значение молодого возраста ( $r_s$  0,3,  $p < 0,001$ ), нормальной массы тела ( $r_s$  0,2,  $p < 0,05$ ), женского пола ( $r_s$  0,16,  $p < 0,05$ ) и малой длительности заболевания ( $r_s$  0,16,  $p < 0,05$ ). Влияния генотипа ВГС и вирусной нагрузки в изучаемой популяции не обнаружено ( $p > 0,05$ ). Несмотря на то, что при 3 генотипе число пациентов с продвинутыми стадиями фиброза было больше, но статистической значимости обнаружено не было (ОШ 1,6 [0,81;3,1]).

В результате лечения пегилированными интерферонами достигнута достоверная положительная динамика как по стадии фиброза ( $Z$  (статистика критерия Уилкоксона) -6,17;  $p < 0,001$ ), так и по значению плотности печени в кПа ( $Z$  -7,59;  $p < 0,001$ ). После проведения ПВТ было отмечено уменьшение медианы плотности ткани печени в кПа. До терапии данный показатель составил 6,2 кПа (МКИ 4,97; 7,8), после – 5,4 (МКИ 4,1; 6,3). На рис. 2 представлено изменение количества пациентов с различными стадиями фиброза по данным эластографии в результате проведенной ПВТ. Увеличение количества пациентов с F0 после проведенной ПВТ объясняется обратным развитием фиброза у пациентов с исходными значениями плотности печени, соответствующими F1-F2.

В целом, у пациентов, прошедших курс лечения пегилированными интерферонами, в 69% случаев наблюдалось снижение фиброза на 1 степень и более, или уменьшение показателя кПа в пределах одной стадии по данным эластографии (рис. 3). Среди пациентов, достигших УВО, у 85,7% был отмечен регресс выраженности фиброза. Интересно, что у 23% пациентов, у которых не было полной элиминации вируса, также наблюдалось снижение показателя кПа. Более значимая динамика изменения плотности ткани печени наблюдалась у лиц более молодого возраста ( $p = 0,036$ ). Гендерная принадлежность участников и генотип вируса не оказали значимого влияния на вероятность обратного развития фиброза ( $p > 0,05$ ).

После проведенной ПВТ среди 44 пациентов с «нулевой» стадией фиброза у 36 (81,6%) лиц сохранилась благоприятная картина по показателям плотности

печени и лишь у 12,4% наблюдался переход из F0 в F1. Важно, что у абсолютного большинства пациентов без отрицательной динамики был достигнут УВО (ОШ 23,25 [95%ДИ 1,93;280,7]). У пациентов с F1-2 в 62,5% случаев наблюдалось уменьшение фиброза по результатам эластографии на 1 и более стадию, в то время как у 36,3% показатели плотности печени не имели отрицательной динамики после проведенной ПВТ, и один пациент, не достигший УВО, продемонстрировал усугубление степени фиброза. Обращает внимание тот факт, что большая часть пациентов с F1-2 (94%) с положительной динамикой фиброза достигли УВО (ОШ 9,1 [95%ДИ 2,3;36,2]). Для больных с продвинутыми стадиями фиброза (F3-F4) достижение УВО в меньшей степени коррелировало с изменением плотности печени – половина пациентов с УВО (50%) показали положительную динамику фиброза на 1 и более стадии, у остальных вне зависимости от результата ПВТ наблюдалась стабилизация состояния (ОШ 3,75 [95%ДИ 0,27;51,4]). Обнадешивает тот факт, что при циррозе печени (F4), как и при F3, после проведенной ПВТ ни один пациент не имел отрицательной динамики плотности печени вне зависимости от эффективности лечения.

В результате проведенной терапии у 96% пациентов наблюдалась нормализация показателя АЛТ, что косвенно свидетельствует о купировании некровоспалительной реакции ткани печени. При этом у 8,3% из них положительной динамики в отношении плотности печени не было отмечено, а в 1,4% случаев произошло увеличение показателя кПа. Среди описываемых пациентов с отсутствием положительной динамики плотности печени на фоне нормализации АЛТ у 28,6% не был достигнут УВО. У пациентов с высокими значениями уровня АЛТ после проведенной терапии только у половины наблюдался стеатоз, способный объяснить наблюдаемую тенденцию. Эндокринной патологии у данных пациентов не было выявлено. Наиболее вероятной причиной сохранения высоких значений АЛТ могло быть влияние алкоголя или гепатотоксических средств, информация о которых пациенты утаили в ходе сбора анамнеза.

## Заключение

Представленные результаты свидетельствуют о том, что распространенность фибротических изменений печени у пациентов с ХГС крайне велика, достигая по данным ультразвуковой эластографии более 70%.

Проведение терапии пегилированными интерферонами (цепзгинтерфероном альфа-2b и пзгинтерфероном альфа-2a) в комбинации с рибавирином обеспечивает устойчивый вирусологический ответ у 80,5% пациентов с ХГС вне зависимости от генотипа вируса, а также способствует снижению плотности печени по результатам эластографии у 69% пролеченных. У большинства пациентов положительные изменения структуры печени вероятно обусловлены купированием некровоспалительной реакции в результате элиминации вируса, о чем свидетельствует нормализация АЛТ. Однако разнонаправленные изменения АЛТ, показателя плотности печени и информации о достижении УВО у некоторых пациентов позволяют предположить вклад интерферонотерапии в изменение соединительнотканых структур ткани печени, что продемонстрировано рядом авторов путем оценки биопсийного материала с указанием на снижение выраженности фиброза [14, 15]. Полученные нами результаты с оценкой состояния печени с помощью неинвазивной технологии эластометрии согласуются с данными зарубежных авторов [16], показавших снижение фиброза у пациентов с ХГС по результатам биопсии печени после успешной противовирусной терапии с включением интерферона.

В крупных мета-анализах продемонстрировано снижение риска развития гепатоцеллюлярной карциномы,

снижение смертности и потребности в трансплантации печени у пациентов, успешно пролеченных пегилированными интерферонами [17, 18]. В представляемой нами работе показано, что выраженность фиброза печени определяет вероятность достижения УВО, значительно снижая ее, в то время как успешно проведенная противовирусная терапия позволяет обеспечить снижение плотности печени, что в свою очередь способствует профилактике осложнений в виде цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

Сопоставимая эффективность применяемых цепзгинтерферона альфа-2b и пзгинтерферона альфа-2a с фармакоэкономическими преимуществами оригинального препарата российского производства определяет возможности снижения затрат на лечение ХГС как на государственном уровне, так и в отношении конкретного пациента. ■

*Ковалева Нина Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии ФПК и ПП, ГБУО ВПО Уральский государственный медицинский университет, ООО «Клиника «Уральская», г. Екатеринбург, Патлусов Евгений Павлович, начальник инфекционного отделения, главный врач-инфекционист, 5 военный клинический госпиталь ВВ МВД России, г. Екатеринбург, Пухтинская Полина Сергеевна, кандидат медицинских наук, медицинский научный консультант ЗАО «Биокад», г. Санкт-Петербург, Автор, ответственный за переписку - Пухтинская Полина Сергеевна, 198515, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А, puhtinskaya@biocad.ru*

## Литература:

1. Иванова М.Р., Маржохова М.Ю. Анализ эффективности противовирусной терапии пациентов с хроническим гепатитом С. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013;4:50-53.
2. Знойко О.О., Климova Е.А., Максимов С.Л., Маевская М.В., Кишело С.Н., Петроченкова Н.А., Нагимова Ф.И., Линькова Ю.Н. Противовирусная терапия хронического гепатита С цепзгинтерфероном-а2b в комбинации с рибавирином. *Инфекционные болезни*. 2013;11(3):15-20.
3. Poynard T, Ratziu V, Benhamou Y, et al. Natural history of HCV infection. *Baillieres Best Pract. Clin. Gastroenterol*. 2000;14:211-228.
4. Castera L Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012; 142: 1293-1302.
5. Юшук Н.Д., Климova Е.А., Знойко О.О., Кареекина Г.Н., Максимов С.Л., Маев И.В. Вирусные гепатиты. *Клиника, диагностика, лечение*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014: 96- 97.
6. Fridrich-Rust M, Ong MF, Martens S et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134:960-974.
7. Голованова Е. В. Фиброз при хронических заболеваниях печени. *Возможности антифибротической терапии: учеб.-методич. пособие для врачей* /Е.В.Голованова, А.Ф. Логинов. М.: ФГУ НМХЦ им. Н.И. Пирогова; 2012. 30 с.
8. Lai Wei, Anna S.F. Lok Impact of new hepatitis C treatment in different regions of the world. *Gastroenterology*. 2014;146 (5):1145-1150.
9. Бакулин И.Г. Актуальные вопросы противовирусной терапии хронического гепатита С. *Тер. архив*. 2015; 87(11):113-117.
10. McCombs J, Matsuda T, Tonnu-Mihara I, Saab S, Hines P, L'italien G, et al. The risk of long-term morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C: results from an analysis of data from a Department of Veterans Affairs Clinical Registry. *JAMA Intern Med*. 2014;174:204-212.
11. Никитин И.Г., Попович Л.Д., Потанчик Е.Г. Экономическое бремя хронического гепатита С в России. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015;6:1-5.
12. Gara N, Zhao X, Kleiner DE, et al. Discordance among transient elastography, aspartate aminotransferase

- to platelet ratio index. and histologic assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 25:1562-1568.
13. Castera L., Vergnol J., Foucher J., et al. Prospective Comparison of Transient Elastography, Fibrotest, APRI and Liver Biopsy for the Assessment of Fibrosis in Chronic Hepatitis C *Gastroenterology* 2005; 28:343-350.
  14. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, et al. The course of esophageal varices in patients with hepatitis C cirrhosis responding to interferon/ribavirin therapy. *Antivir Ther* 2011;16:677-684.
  15. Ng V, Saab S. Effect of a sustained virologic response on outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:923-930.
  16. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008;135:821-829.
  17. Morgan RL, et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2013;158:329-337.
  18. Hill A.M., Saleem, J., Heath K.A. et al. Effects of sustained virological response (SVR) on the risk of liver transplant, hepatocellular carcinoma, death and re-infection: meta-analysis of 129 studies in 23,309 patients with hepatitis C infection. *Hepatology*. 2014;60:218A-219A.