

УДК 616-03

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-91-96>

ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ НОВОГО ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МЕТОДА «ФП ТЕСТ» ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ ГЕПАТИТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИЕЙ

©^{1,2}В. В. Цветков, ^{1,3}И. И. Токин, ²А. Ю. Ковеленов, ²С. А. Позднякова¹ФГБУ Научно-исследовательский институт гриппа им. А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия²СПб ГБУЗ Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Провести оценку показателей информативности нового метода диагностики «ФП Тест» версии 1.0 для определения умеренной/тяжелой степени активности гепатита у пациентов с хронической HCV-инфекцией. **Материалы и методы.** В исследование включено 304 больных хронической HCV-инфекцией. В обучающую выборку случайным образом было отобрано 184 пациента, в тестовую — 120 пациентов. В качестве стандартного метода диагностики активности гепатита всем пациентам проводилась пункционная биопсия печени с расчетом индекса гистологической активности по шкале Knodell. Минимальная/низкая степень активности гепатита (ИГА 0–8 баллов) была выявлена у 46,38% больных, умеренная/тяжелая степень активности гепатита (ИГА 9–18 баллов) — у 53,62% пациентов. **Результаты.** Точность метода «ФП Тест» версии 1.0 для диагностики умеренной/тяжелой степени активности гепатита составила 79,17%, чувствительность — 78,46%, специфичность — 80,00%. Значения площади под ROC-кривой для классификации пациентов в зависимости от наличия или отсутствия умеренной/тяжелой степени активности гепатита составили: «ФП Тест» версии 1.0 (AUC=0,84, cut-off value=0,52), определение уровня АЛТ (AUC=0,74, cut-off value=61,40 Ед/л), определение уровня АСТ (AUC=0,76, cut-off value=39,00 Ед/л). **Выводы.** Новый диагностический метод «ФП Тест» является простым, доступным и информативным тестом для определения умеренной/тяжелой степени активности гепатита у пациентов с хронической HCV-инфекцией. **Ключевые слова:** ФП Тест, хронический гепатит С, активность гепатита, индекс гистологической активности гепатита

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Цветков В.В., Токин И.И., Ковеленов А.Ю., Позднякова С.А. Оценка информативности нового диагностического метода «ФП Тест» для определения степени активности гепатита у пациентов с хронической HCV-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12, № 1. С. 91–96, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-91-96>.

Контакт: Цветков Валерий Владимирович, suppcolor@gmail.com

EVALUATION OF A NEW DIAGNOSTIC METHOD «ФП ТЕСТ» TO DETERMINE THE DEGREE OF HEPATITIS ACTIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC HCV INFECTION

©^{1,2}V. V. Tsvetkov, ^{1,3}I. I. Tokin, ²A. Yu. Kovelenuv, ²S. A. Pozdnjakova¹Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia²Leningrad Region Center for Prevention and Control of AIDS and Communicable Diseases, St. Petersburg, Russia³North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Aim. To evaluate the informativeness indicators of the new diagnostic method «ФП Тест» version 1.0 to determine the moderate/severe degree of hepatitis activity in patients with chronic HCV infection. **Materials and methods.** The study included 304 patients with chronic HCV infection. 184 patients were randomly selected into the training sample, 120 patients into the test sample. As a standard method for diagnosing hepatitis activity, a puncture biopsy of the liver was performed in all patients with the calculation of the histological activity index according to the Knodell scale. Minimal/mild degree of hepatitis activity (HAI 0–8 score) was detected in 46,38% of patients, moderate/severe hepatitis activity (HAI 9–18 score) in 53,62% of patients. **Results.** The accuracy of the method «ФП Тест» version 1.0 for the diagnosis of moderate/severe hepatitis activity

was 79,17%, sensitivity — 78,46%, specificity — 80,00%. The values of the area under the ROC — curve for classifying patients depending on the presence or absence of moderate/severe hepatitis activity were: «ФП Тест» version 1.0 (AUC=0,84, cut-off value=0,52), determination of ALT level (AUC=0,74, cut-off value=61,40 U/L), determination of AST level (AUC=0,76, cut-off value=39,00 U/L). **Conclusion.** The new diagnostic method «ФП Тест» is a simple, affordable and informative test to determine the moderate/severe degree of hepatitis activity in patients with chronic HCV infection.

Key words: ФП Тест, chronic hepatitis C, hepatitis activity, hepatitis histological activity index

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Tsvetkov V.V., Tokin I.I., Kovelenov A.Yu., Pozdnjakova S.A. Evaluation of a new diagnostic method «ФП Тест» to determine the degree of hepatitis activity in patients with chronic HCV infection // *HIV infection and immunosuppression*. 2020. Vol. 12, No. 1. P. 91–96.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-91-96>.

Contact: *Tsvetkov Valeriy Vladimirovich, suppcolor@gmail.com*

Введение. Прогрессирование фиброза печени в течение хронической HCV-инфекции в значительной степени зависит от выраженности некроза и воспаления печени [1, 2]. В этой связи степень активности гепатита у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) является одним из ключевых клинических показателей, определяющих тактику ведения пациента и приоритеты лечения.

В 1981 г. R. G. Knodell и соавт. был предложен морфогистологический метод ранговой оценки степени выраженности воспаления, некроза и фиброза печени, известный сегодня как индекс гистологической активности (ИГА) гепатита [3]. В последующие годы метод был неоднократно модифицирован. Сегодня известны вариации метода по Desmet [4], Ishak [5] и METAVIR [6, 7]. В 1996 г. В. В. Серов, О. Л. Северигина предложили новые морфологические критерии оценки этиологии, степени активности и стадии процесса при хронических вирусных гепатитах В и С [8]. Авторы значительно расширили балльную систему оценки фиброза печени и степени активности гепатита, а также ввели два новых термина: гистологический индекс степени хронизации (ГИСХ) и гистологический индекс степени активности (ГИСА). Между тем на сегодняшний день наиболее часто используемым морфогистологическим методом диагностики степени активности хронического гепатита по-прежнему остается метод R. G. Knodell.

Среди альтернативных и более быстрых методов диагностики известен метод оценки активности хронического гепатита по уровню кислотности пунктатов печени [9]. Среди методов, не требующих проведения пункционной биопсии печени, известны способы диагностики степени активности хронического гепатита путем биохимического исследования сыворотки крови больного с определением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) [10], уров-

ня перекисей липидов и суммарной антиоксидантной активности [11], уровня церулоплазмينا [12], а также метод, основанный на результатах ультразвукового исследования органов брюшной полости [13]. На сегодняшний день наиболее популярным и наиболее хорошо изученным малоинвазивным методом диагностики степени активности хронического гепатита является ActiTest французской компании BioPredictive S.A.S. [14, 15].

Несмотря на наличие большого ассортимента различных способов определения степени активности хронического гепатита, научное сообщество продолжает разработку новых быстрых, доступных и точных методов диагностики [16].

Целью исследования стала оценка показателей информативности метода диагностики «ФП Тест» версии 1.0 для определения умеренной/тяжелой степени активности гепатита у пациентов с хронической HCV-инфекцией.

Материалы и методы. Новый диагностический метод «ФП Тест» был разработан научными сотрудниками ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Минздрава России (ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России). Метод основан на математической вероятностной модели, учитывающей результаты рутинного клинико-лабораторного обследования пациента. Метод включает в себя только программные составляющие: обученную на большом массиве данных искусственную нейронную сеть и интерфейс для ввода клинико-лабораторных показателей. В качестве рутинных клинико-лабораторных показателей используются: пол, возраст, рост и масса тела пациента, а также количество тромбоцитов, уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтрансфе-

тидазы (ГГТ). Сервис доступен онлайн в сети интернет по адресу: <https://fptest.ru>.

В 2019 году на базе ГКУЗ ЛО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (ГКУЗ ЛО Центр СПИД) проведено ретроспективное исследование, в которое включено 304 пациента с хронической HCV-инфекцией. Диагноз «Хронический гепатит С» у всех больных, включенных в исследование, был впервые установлен не менее чем за 6 месяцев до даты обследования на основании положительных результатов анализов крови на суммарные антитела к белкам вируса гепатита С (ВГС) и РНК ВГС. Ни один из пациентов, включенных в исследование, не имел тяжелых сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации, а также ко-инфекций, вызванных вирусом гепатита А, вирусом гепатита В и вирусом иммунодефицита человека. В настоящее исследование не включались пациенты, имеющие в анамнезе документированные медицинские состояния, связанные с развитием хронического заболевания печени иной этиологии: цитомегаловирусная и Эпштейна–Барр вирусная инфекции, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит, алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени, токсический гепатит. В исследование не были включены пациенты, злоупотребляющие в течение последних 6 месяцев алкоголем, инъекционными наркотическими препаратами или наркотическими препаратами, употребляемыми путем вдыхания. Клинико-лабораторные и инструментальные исследования проводились на базе лицензированных лабораторий районных поликлиник. Для стандартизации полученных данных проводился перерасчет всех изучаемых числовых показателей с учетом истинных и заданных референтных значений. Для определения стадии фиброза печени в ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России и в ФКУ «Республиканская клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФКУ «РКИБ» Минздрава России) всем пациентам проводилась пункционная биопсия печени. Степень активности хронического гепатита оценивалась по методу R. G. Knodell с расчетом ИГА.

Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали мужчины — 55,59% (n=169), женщины составили 44,41% (n=135). Средний возраст пациентов составил по медиане 34,00 лет (29,00–43,00 лет), средний индекс массы тела — 24,67 кг/м² (22,11–27,77 кг/м²). Более чем у половины обследованных пациентов был уста-

новлен 1 генотип ВГС. Фиброз печени 0–1 стадии был выявлен у 66,12% (n=201) больных, фиброз печени 2 стадии — у 22,04% (n=67), 3 стадии — у 6,91% (n=21) и 4 стадии — у 4,93% (n=15) обследованных пациентов. Минимальная/низкая степень активности хронического гепатита (ИГА 0–8 баллов по шкале Knodell) была выявлена у 46,38% (n=141) больных, умеренная/тяжелая степень активности хронического гепатита (ИГА 9–18 баллов по шкале Knodell) — у 53,62% (n=163) пациентов. Случайным образом с учетом стратификации по степени активности гепатита все пациенты были распределены в две подгруппы: обучающая выборка (n=184) и тестовая выборка (n=120). Данные обучающей выборки использовались для разработки метода: поиска оптимальной архитектуры нейронной сети и ее обучения. Для последующей оценки информативности метода использовались данные только тестовой выборки. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика пациентов обучающей и тестовой выборки представлена в табл. 1.

Математическая и статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программной среды статистического анализа R. В качестве мер центральной тенденции рассчитывались значения медианы. В качестве мер изменчивости данных рассчитывались значения квартилей. Нормальность распределения количественных признаков в выборке оценивалась с помощью W-критерия Шапиро–Уилка. Для оценки информативности метода рассчитывались показатели чувствительности и специфичности, отношение правдоподобия, а также точность и прогностичность положительного и отрицательного результата. Также для оценки информативности метода проводился ROC-анализ с расчетом площади под ROC-кривой (AUC).

В настоящей работе групповые количественные показатели приведены в виде медианы с указанием интерквартильного размаха — Me (LQ — HQ), категориальные — в виде абс./%.

Результаты и их обсуждение. Точность метода «ФП Тест» версии 1.0 для диагностики умеренной/тяжелой степени активности хронического гепатита составила 79,17%, чувствительность — 78,46%, специфичность — 80,00%. Показатели информативности метода представлены в табл. 2.

В табл. 3 представлено распределение показателей информативности метода «ФП Тест» версии 1.0 для диагностики умеренной/тяжелой степени

Таблица 1

Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика пациентов обучающей и тестовой выборок

Table 1

Comparative clinical and laboratory characteristics of patients in training and test samples

Показатели		Обучающая выборка (n=184)	Тестовая выборка (n=120)
Пол	мужской	107/58,15	62/51,67
	женский	77/41,85	58/48,33
Возраст, годы		34,00 (29,00–42,00)	34,50 (29,00–44,00)
Рост, см		171,80 (165,00–177,00)	171,80 (168,00–178,00)
Масса тела, кг		73,00 (63,00–84,00)	74,18 (63,00–84,00)
Индекс массы тела, кг/м ²		24,54 (22,72–27,76)	24,77 (21,78–28,04)
Генотип	1 генотип	105/57,07	73/60,83
	2 генотип	11/5,98	6/5,00
	3 генотип	68/36,95	41/34,17
Стадия фиброза печени	0 стадия	18/9,78	12/10,00
	1 стадия	104/56,52	67/55,83
	2 стадия	39/21,20	28/23,33
	3 стадия	16/8,70	5/4,17
	4 стадия	7/3,80	8/6,67
ИГА	0–8 баллов	86/46,74	55/45,83
	9–18 баллов	98/53,26	65/54,17
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$		206,50 (175,00–244,20)	211,50 (168,00–246,20)
АЛТ, Ед/л		70,50 (50,80–118,75)	72,75 (42,75–125,97)
АСТ, Ед/л		47,00 (32,00–66,25)	44,50 (32,38–66,00)
ГГТ, Ед/л		49,55 (30,68–56,05)	46,50 (25,00–56,03)

активности хронического гепатита в зависимости от различных порогов отсека. Оптимальные показатели точности, чувствительности и специфичности метода были получены при значении порога отсека равном 0,52. Вероятность наличия или отсутствия у пациента умеренной/тяжелой степени активности хронического гепатита при данном пороге отсека составила 82,26% и 75,86% соответственно.

деление уровня АЛТ (AUC=0,74, cut-off value=61,40 Ед/л), определение уровня АСТ (AUC=0,76, cut-off value=39,00 Ед/л).

Новый метод диагностики «ФП Тест» версии 1.0 характеризуется высокой точностью для определения умеренной/тяжелой степени активности гепатита у пациентов с хронической HCV-инфекцией. В свою очередь, методы, основанные на определении в сыворотке крови только АЛТ или АСТ, обла-

Таблица 2

Показатели информативности диагностического метода «ФП Тест» версии 1.0 для определения умеренной/тяжелой степени активности хронического гепатита

Table 2

Indicators of information content of the diagnostic method «ФП Тест» version 1.0 for determining the moderate/severe activity of chronic hepatitis

Метод		ИГА 9–18 баллов, абс.	ИГА 0–8 баллов, абс.	Sens, %	Spec, %	PPV, %	NPV, %	Acc, %
ФП Тест	$\geq 0,52$	51	11	78,46	80,00	82,26	75,86	79,17
	$< 0,52$	14	44					

Сокращения: Sens — чувствительность; Spec — специфичность; PPV — положительное предсказательное значение; NPV — отрицательное предсказательное значение; Acc — точность.

Значения площади под ROC-кривой для классификации пациентов в зависимости от наличия или отсутствия умеренной/тяжелой степени активности хронического гепатита составили: «ФП Тест» версии 1.0 (AUC=0,84, cut-off value=0,52), опре-

дают приемлемыми показателями информативности, однако уступают по точности и специфичности методам «ФП Тест» и ActiTest. Согласно результатам опубликованных исследований значения площади под ROC-кривой (AUC) для диагностики уме-

Таблица 3

Распределение показателей информативности метода «ФП Тест» версии 1.0 для диагностики умеренной/тяжелой степени активности хронического гепатита в зависимости от различных порогов отсечения

Table 3

Distribution of indicators of information content of the «FP Test» method version 1.0 for the diagnosis of moderate/severe activity of chronic hepatitis, depending on different cut-off thresholds

Порог отсечения (cut-off value)	Sens, %	Spec, %	PPV, %	NPV, %	Acc, %
0,1	100,00	7,27	56,03	100,00	57,50
0,2	100,00	23,64	60,75	100,00	65,00
0,3	90,77	47,27	67,05	81,25	70,83
0,4	86,15	67,27	75,68	80,43	77,50
0,52	78,46	80,00	82,26	75,86	79,17
0,6	70,77	85,45	85,19	71,21	77,50
0,7	50,77	90,91	86,84	60,98	69,67
0,8	27,69	96,36	90,00	53,00	59,17
0,9	6,15	98,18	80,00	46,96	48,33

Примечание: Sens — чувствительность; Spec — специфичность; PPV — положительное предсказательное значение; NPV — отрицательное предсказательное значение; Acc — точность.

ренной/тяжелой степени активности хронического гепатита методом ActiTest составляют: AUC=0,72 (95% ДИ 0,61–0,81) [15], 0,73 (95% ДИ 0,69–0,77) [14], AUC=0,79 [17]. Таким образом при аналогичных показателях информативности метод «ФП Тест» в отличие от исследования ActiTest не требует затрат на дополнительные лабораторные обследования (α 2-макроглобулин, аполипопротеин A1, гаптоглобин) — для получения результата достаточно определения таких рутинных показателей, как пол,

возраст, рост и вес пациента, а также количество тромбоцитов, уровни АЛТ, АСТ и ГГТ. По мнению авторов, среди малоинвазивных способов диагностики метод «ФП Тест» обладает существенными преимуществами — быстротой получения результата, высокой материальной и территориальной доступностью при высокой точности, и может быть рекомендован для диагностики умеренной/тяжелой степени гепатита у пациентов с хронической HCV-инфекцией в рутинной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fontaine H., Nalpas B., Poulet B., Carnot F., Zylberberg H., Brechot C., Pol S. Hepatitis activity index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C // *Human Pathology*. 2001. Vol. 32, No. 9. P. 904–909.
- Ассела Т., Бойер Н., Гимонт М.К. и др. При хроническом вирусном гепатите С фиброз печени ассоциирован с выраженностью некроза и воспаления, но не со стеатозом // *Гепатология*. 2004. № 6. С. 50–55. [Assela T., Boyer N., Gimont M.K. and others. In chronic viral hepatitis C, liver fibrosis is associated with the severity of necrosis and inflammation, but not with steatosis // *Hepatology*. 2004. No. 6. P. 50–55 (In Russ.).]
- Knodell R.G. et al. Formulation and Application of a Numerical Scoring System for Assessing Histological Activity in Asymptomatic Chronic Active Hepatitis // *Hepatology*. 1981. Vol. 1. No. 5. P. 431–435.
- Desmet J.V., Gerber M., Hoofnagle J.H. et al. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, Grading and Staging // *Hepatology*. 1994. Vol. 6. P. 1513–1520.
- Ishak K. et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis // *J. Hepatol*. 1995. Vol. 22. P. 696–699.
- The METAVIR cooperative group. Inter- and intra-observer variation in the assessment of liver biopsy of chronic hepatitis C // *Hepatology*. 1994. Vol. 20. P. 15–20.
- Bedossa P., Poynard T., French METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C // *Hepatology*. 1996. Vol. 24. P. 289–293.
- Серов В.В., Северигина Л.О. Морфологические критерии оценки этиологии, степени активности и стадии процесса при хронических вирусных гепатитах В и С // *Архив патологии*. 1996. № 4. С. 61–64. [Serov V.V., Severigina L.O. Morphological criteria for assessing the etiology, degree of activity and process stage in chronic viral hepatitis B and C. *Archive of pathology*, 1996, No. 4, pp. 61–64 (In Russ.).]

9. Донцов Д.В., Амбалов Ю.М., Васильева В.В. Оценка степени активности хронического гепатита С // *Современные проблемы науки и образования*. 2011. № 6. [Dontsov D.V., Ambalov Yu.M., Vasil'yeva V.V. Assessment of the degree of activity of chronic hepatitis C. *Modern problems of science and education*, 2011, No. 6 (In Russ.)].
10. Кишкун А.А. *Руководство по лабораторным методам диагностики*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 225. [Kishkun A.A. *Laboratory Diagnostic Guide*. Moscow: GEOTAR-Media, 2007, 225 p. (In Russ.)].
11. Патент 2251108 Российская Федерация, МПК G 01 № 33/49, G 01 № 33/576, G 01 № 33/92. Способ определения активности хронического гепатита/Янковская Т.Н., заявитель и патентообладатель Смоленская государственная медицинская академия; заявл. 07.08.2003; опубл. 27.04.2005. [Patent 2251108 Russian Federation, IPC G 01 No. 33/49, G 01 No. 33/576, G 01 No. 33/92. A method for determining the activity of chronic hepatitis / Yankovskaya T.N., applicant and patent holder Smolensk State Medical Academy; declared 08/07/2003; publ. 04/27/2005 (In Russ.)].
12. Патент 2399056 Российская Федерация, МПК G 01 № 33/4576. Способ определения степени активности хронического гепатита / Янковская Т.Н., Никитин Г.А., заявитель и патентообладатель Государственное общеобразовательное учреждение высшего профессионального образования Смоленская государственная медицинская академия федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию; заявл. 02.02.2009; опубл. 10.09.2010. [Patent 2399056 Russian Federation, IPC G 01 No. 33/4576. A method for determining the degree of activity of chronic hepatitis / Yankovskaya T.N., Nikitin G.A., applicant and patent holder State educational institution of higher professional education Smolensk State Medical Academy of the Federal Agency for Health and Social Development; declared 02.02.2009; publ. 09/10/2010 (In Russ.)].
13. Константинов Д.Ю., Недугов Г.В., Константинова Е.А. Новый способ неинвазивного определения индекса гистологической активности в диагностическом алгоритме пациентов с хроническими вирусными гепатитами // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016. № 4. С. 41–44. [Konstantinov D.Yu., Nedugov G.V., Konstantinova E.A. A new method for non-invasive determination of the index of histological activity in the diagnostic algorithm of patients with chronic viral hepatitis. *Epidemiology and Infectious Diseases*, 2016, No. 4, pp. 41–44 (In Russ.)].
14. Halfon P., Bourliere M., Deydier R., Botta-Fridlund D., Renou C., Tran A., Portal I., Allemand I., Bertrand J.J., Rosenthal-Allieri A., Rotily M., Sattonet C., Benderitter T., Saint Paul M.C., Bonnot H.P., Penaranda G., Degott C., Masseyeff M.F., Ouzan D. Independent prospective multicenter validation of biochemical markers (fibrotest-actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: the fibropaca study // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101, No. 3. P. 547–555.
15. Yakoob R., Bozom I.A., Thandassery R.B., Rahman M.O., Derbala M.F., Mohannadi M.J., John A.K., Sharma M., Wani H., Kaabi S.A. Noninvasive biomarkers FibroTest and ActiTest versus liver biopsy in chronic hepatitis C patients: the Middle East experience // *Ann Gastroenterol.* 2015. Vol. 28, No. 2. P. 265–270.
16. Shen F.F., Wang Y., Wang Y.F., Zheng R.D., Xian J.C., Shi J.P., Qu Y., Dong Y.W., Xu M.Y., Lu L.G. Prediction of hepatic necroinflammatory activity in patients with chronic hepatitis B by a simple noninvasive model // *Journal of Translational Medicine*. 2018. Vol. 16. No. 166. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1538-z>.
17. Morali G., Maor Y., Klar R., Braun M., Ben Ari Z., Bujanover Y., Zuckerman E., Boger S., Halfon P. Fibrotest-Actitest: the biochemical marker of liver fibrosis — the Israeli experience // *Isr. Med. Assoc. J.* 2007. Vol. 9. P. 588–591.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 25.09.2019 г.

Сведения об авторах:

Цветков Валерий Владимирович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-инфекционист государственного казенного учреждения здравоохранения Ленинградской области «Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; e-mail: suppcolor@gmail.com;

Токин Иван Иванович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением экспериментальной терапии вирусных гепатитов федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры инфекционных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; e-mail: ivan.i.tokin@rambler.ru;

Ковеленов Алексей Юрьевич — доктор медицинских наук, главный врач ГКУЗ ЛО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 16;

Позднякова Светлана Анатольевна — врач-эпидемиолог ГКУЗ ЛО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 16; e-mail: msgremlins@gmail.com.