

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАРКЕРОВ ФИБРОЗА ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

Щёктова А.П.<sup>1</sup>, Невзорова М.С.<sup>1</sup>, Булатова И.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: rector@psma.ru

**Цель исследования:** провести сравнительную характеристику уровней маркеров фиброза печени при алкогольной болезни печени (АБП) и хроническом вирусном гепатите С (ХГС). Обследованы 101 пациент с АБП и 50 больных с ХГС. Группа контроля состояла из 92 практически здоровых лиц. Группы были сопоставимы по полу (70% – мужчины), возрасту (медианы составили 41–44 года). Давность установления диагноза АБП и ХГС также была сопоставимой: 4 [3; 6.5] года у пациентов с АБП и 4 [2.9; 6] года при ХГС ( $p=0,144$ ). Лабораторные исследования: АЛТ, АСТ, тромбоциты, концентрацию гиалуроновой кислоты (ГК) определяли методом ИФА (набор «BCM Diagnostic», USA). Подсчитывали соотношение АСТ/АЛТ и индекс APRI (соотношение АСТ и тромбоцитов). Инструментальные методы: УЗИ, фиброэластография печени («Ehosens», France). Из исследования исключены пациенты с F3-4. В обеих группах соотношение АСТ/АЛТ было неинформативно для оценки фиброза печени (ФП). Индекс APRI у пациентов с АБП достоверно превышал значение в группе контроля: 0,48 [0,27; 0,86] и 0,18 [0,16; 0,23] соответственно, а при ХГС был повышен в меньшей степени, но не отличался достоверно от пациентов с АБП. Концентрация ГК у больных АБП составила 40,7 [29,3; 69,9] нг/мл и достоверно превышала показатель в группе контроля. При ХГС уровень ГК был в 5 раз выше, чем у практически здоровых лиц, и составил 52,0 [34,2; 104,4], при этом превышал концентрацию в группе АБП ( $p=0,018$ ). Прямой маркер фиброза ГК как при АБП, так и при ХГС адекватно отражает большую выраженность развития соединительной ткани в печени и подтверждает большую скорость развития ФП у пациентов с хроническим вирусным гепатитом по сравнению с алкогольным поражением печени.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, хронический гепатит С, фиброз печени, гиалуроновая кислота, непрямые маркеры фиброза печени.

## COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF FIBROSIS MARKERS IN ALCOHOLIC LIVER DISEASE AND CHRONIC HEPATITIS C

Shchekotova A.P.<sup>1</sup>, Nevzorova M.S.<sup>1</sup>, Bulatova I.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>E.A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russia, Perm, e-mail: rector@psma.ru

**Objective:** to conduct a comparative analysis of the levels of liver fibrosis markers in alcoholic liver disease (ALD) and chronic viral hepatitis C (CHC). 101 patients with ALD were examined, the second group consisted of 50 patients with chronic hepatitis C. The control group consisted of 92 healthy individuals. The groups were comparable by sex (70% - men), age (medians were 41–44 years). The prescription of the diagnosis of ALD and CHC was also comparable: 4 [3; 6.5] years in patients with ALD and 4 [2.9; 6] years with CHC ( $p = 0.144$ ). Laboratory studies: AST, ALT, platelets, the concentration of hyaluronic acid (HA) was determined by ELISA («BCM Diagnostics», USA). The AST / ALT ratio and the APRI index (AST to platelet ratio) were calculated. Instrumental methods: ultrasound, fibroelastography of the liver ("Ehosens", Frans). Patients with F3-4 were excluded from the study. In both groups, the AST / ALT ratio was not informative for evaluating liver fibrosis (LF). The APRI index in patients with ALD significantly exceeded the value in the control group: 0.48 [0.27; 0.86] and 0.18 [0.16; 0.23], respectively, and with CHC it was increased to a lesser extent, but did not differ significantly from patients with ALD. The concentration of HA in patients with ALD was 40.7 [29.3; 69.9] ng / ml and significantly exceeded the indicator in the control group. In chronic hepatitis C, the level of HA is 5 times higher than in practically healthy individuals and amounted to 52.0 [34.2; 104.4], while exceeding the concentration in the ALD group ( $p = 0.018$ ). A direct marker of fibrosis – HA in both ALD and CHC adequately reflects the high severity of the development of connective tissue in the liver and confirms the high rate of LF development in patients with chronic viral hepatitis compared with alcoholic liver damage.

Keywords: alcoholic liver disease, chronic hepatitis C, liver fibrosis, hyaluronic acid, indirect markers of liver fibrosis.

Хронические воспалительные заболевания печени могут быть вызваны различными факторами, наиболее распространенными из которых являются алкоголь и гепатотропные

вирусы [1]. Алкогольная зависимость широко распространена во всех странах, с увеличением продолжительности и количества употребляемого алкоголя возрастает вероятность поражения печени через стадии стеатоза, алкогольного стеатогепатита вплоть до цирроза печени (ЦП) [2]. В большинстве случаев при инфицировании вирусом гепатита С формируется хроническая форма заболевания, для которой характерно длительное латентное течение, что приводит к манифестации заболевания на поздних стадиях, том числе на стадии ЦП и его осложнений, при этом также велик риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [3]. Воспалительный процесс независимо от этиологического фактора стимулирует фиброз печени (ФП), со временем приводящий к циррозу. При этом нарастает отложение соединительнотканного внеклеточного матрикса. Основным структурным компонентом внеклеточного матрикса является гиалуроновая кислота (ГК), которая играет важную роль в формировании фиброза. В настоящее время известно, что ФП может быть обратимым процессом [4].

Наличие и степень фиброза печени имеют решающее значение для принятия терапевтических решений и прогнозирования клинических исходов. В настоящее время место биопсии печени в качестве эталона для оценки фиброза печени оспаривается повышением осведомленности о ряде недостатков, связанных с ее использованием (инвазивность, погрешность отбора проб, вариабельность трактовки) [4]. В последние годы был разработан широкий спектр неинвазивных методов, начиная от анализа сыворотки и заканчивая методами визуализации. Некоторые из них являются проверенными методами, такими как Фибротест и переходная эластография, в Европе, и приобретают все большую роль в обычной клинической практике, особенно при хроническом гепатите С [5].

Биомаркеры сыворотки и тесты на основе визуализации имеют более ограниченную прогнозирующую способность при классификации промежуточных стадий, но эти инструменты могут помочь определить, какие пациенты должны получать противовирусное лечение раньше и требуют постоянного наблюдения, без необходимости биопсии [6]. Фиброэластография (ФЭГ) теоретически обладает хорошей чувствительностью и специфичностью при циррозе, но меньшей информативностью при начальных и промежуточных стадиях фиброза [7]. При ФЭГ фиброз коррелирует с данными биопсии при алкогольном гепатите ( $r=0,73$ ;  $p<0,0001$ ), но не при стеатозе ( $r=0,19$ ). Комбинация ФЭГ и сывороточных маркеров, например панель F**I**brotest®, не повышает информативности эластографии [8].

В современных панелях тестов фиброза используют большое количество непрямых маркеров, отражающих функциональное состояние печени: прямой и непрямой билирубин, аланинаминотрансферазу (АЛТ) и аспаратаминотрансферазу (АСТ) и другие показатели

функциональных печеночных тестов, провоспалительные цитокины, белки острой фазы воспаления, тесты, отражающие патогенез поражения печени, ряд лабораторных индексов. В частности, соотношение AST/ALT более 1 обычно характерно для ЦП, но при АБП еще на стадии гепатита этот показатель может быть повышен до 2 [9]. Для дифференциальной диагностики гепатита и ЦП применяется индекс APRI (aspartateaminotransferase-to-platelet ratio index), определяемый по соотношению АСТ/тромбоциты. При ХГС значение индекса ниже 1,5 исключает цирроз, более 2 – характерно для ЦП [10].

Более информативны прямые маркеры ФП, одним из них является гиалуриновая кислота (ГК), ее уровень коррелирует с гистологическими стадиями фиброза [11]. Применение лабораторных маркеров ФП позволяет избежать биопсии печени у значительной части больных хроническими диффузными заболеваниями печени. Диагностика и мониторинг ФП при различных видах патологии печени, особенно в парадигме персонифицированной медицины, являются актуальной задачей гепатологии [12].

Цель исследования: изучить лабораторные показатели ГК и непрямых маркеров ФП и провести их сравнительную характеристику при АБП и ХГС.

**Материал и методы исследования.** Первую группу обследованных составили 101 человек с синдромом зависимости от алкоголя и АБП, проходившие лечение на базе ГБУЗ ПК «Пермский краевой клинический наркологический диспансер». Вторую группу составили 50 пациентов с ХГС в стадии реактивации, находившиеся на стационарном лечении в Пермской краевой клинической инфекционной больнице (инфекционное отделение № 2) и в клинической медико-санитарной части № 1 г. Перми (гастроэнтерологическое отделение). Пациенты были обследованы до начала лечения. Контрольная группа состояла из 92 практически здоровых лиц, проходивших профилактический осмотр на базе ЧУЗ ОКБ на ст. Пермь 2, у которых в анамнезе, при клиническом и лабораторном обследовании не было обнаружено патологии печени. Группы были сопоставимы по возрасту и полу (табл. 1) и по давности установления диагноза.

Таблица 1

Характеристика контрольной группы и групп пациентов с АБП и ХГС

Параметры	Контрольная группа (n=92)	Алкогольная болезнь печени (n=101)	Хронический1 гепатит С (n=50)
Возраст, лет	42 [36;45]*	44,5 [37;55]*	41 [35;59 ]*
Мужчины, n (%)	65 (70%)	71 (70%)	35 (70%)
Женщины, n (%)	27 (30%)	30 (30%)	15 (30%)

Примечание: данные представлены в виде: Ме [25% квартиль; 75% квартиль];

\* – различия между группами не достоверны.

Значимых различий по возрасту не выявлено: медиана возраста в контрольной группе составила 42 года, при АБП – 44,5 года, у пациентов с ХГС – 41 год (при сравнении групп значение «р» равнялось 0,079, 0,535, 0,335 соответственно). Мужчины во всех группах составляли 70%, женщины – 30%. Давность установления диагноза АБП и ХГС также была сопоставимой: 4 [3; 6,5] года у пациентов с АБП и 4 [2,9; 6] года при ХГС ( $p=0,144$ ).

Работа выполнена с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве объектов, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной организации здравоохранения. Перед началом исследования все люди подписали информированное согласие на участие в исследовании. Клиническое комплексное обследование включало анализ первичной документации, физикальное обследование, оценку приверженности к алкоголю с помощью опросников CAGE, AUDIT. Проводилось лабораторное обследование, включающее стандартные общеклинические и биохимические тесты: общий анализ крови, АЛТ, АСТ. Осуществлялся подсчет соотношения АСТ/АЛТ и индекса APRI. Пациенты с АБП проходили УЗИ органов брюшной полости и портальных сосудов, в ряде случаев ФЭГ, при ХГС всем больным была проведена эластография для уточнения стадии ФП относительно шкалы METAVIR. В обследование включены лица без выраженного фиброза: стадии F0–F1.

Определение концентрации прямого маркера фиброза ГК в сыворотке крови осуществляли методом ИФА на анализаторе StatFax (USA) с использованием реактивов производителя «BCM Diagnostics» (USA). Общий анализ крови проводили на гематологическом анализаторе 5-dif «Mindrey» (China), биохимические показатели оценивали на автоматическом анализаторе «Mindrey» (China).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы «STATISTICA 10» с помощью пакета «Statistica» и программы «Microsoft Excel 2010». Распределение показателей определяли с помощью метода Колмогорова–Смирнова, так как распределение было неправильным, для обработки результатов использовали непараметрические методы. Показатели представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [25-ый и 75-ый процентиля], обозначаемых как Me [25; 75]. Для оценки значимости различий независимых групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Количественная оценка линейной связи определялась с использованием коэффициента корреляции по Спирмену ( $r$ ). Различия между выборками считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Уровни трансаминаз в группах больных были достоверно выше по сравнению с группой контроля. Медианы концентраций АЛТ и АСТ у больных АБП достоверно превышали медианы контрольной группы: в 1,4 и 2,2 раза.

При ХГС превышение медиан контрольной группы было в 3,4 и 2,0 раза соответственно, то есть преимущественно повышена концентрация АЛТ (табл. 2). У пациентов с АБП установлено повышение АЛТ в 26% случаев и АСТ – в 34%. Повышение печеночных трансаминаз указывает на синдром цитолиза, что в свою очередь подтверждает переход у ряда лиц стеатоза в стеатогепатит алкогольной этиологии. При ХГС уровень АЛТ был в среднем в 2,4 раза выше, чем у пациентов с АБП ( $p_{2-3} < 0,0001$ ). По концентрации АСТ достоверных различий между группами пациентов не выявлено.

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей в контрольной группе, группе больных АБП и ХГС

Показатель	Контрольная группа (n=92)	АБП (n=101)	ХГС (n=50)	p1-2	p1-3	p2-3
АЛТ (Ед/л)	19 [15; 25]	27 [18; 63,5]	64 [37; 120,6]	<0,0001	<0,0001	<0,0001
АСТ (Ед/л)	19 [17; 22]	41 [23; 64,0]	38 [29; 60]	<0,0001	<0,0001	0,626
Соотношение АСТ/АЛТ	1,042 [0,792; 1,292]	1,04 [0,822; 1,5]	0,66 [0,50; 0,80]	0,4054	0,0001	0,0001
Тромбоциты (*10 <sup>9</sup> /л)	251 [226; 286]	200 [161; 243]	246 [204,5; 297,0]	<0,0001	0,922	0,0001
APRI	0,18 [0,16; 0,23]	0,48 [0,27; 0,86]	0,38 [0,26; 0,59]	<0,0001	0,0001	0,286
Гиалуроновая кислота (нг/мл)	17,3 [8; 26,1]	40,7 [29,3; 69,9]	52,0 [34,2; 104,4]	<0,0001	<0,0001	0,018

Примечание: результаты представлены в виде Ме [25; 75]; p1-2 – значимость различий в группах здоровых и больных АБП; p1-3 – значимость различий в группах здоровых и больных ХГС; p2-3 – значимость различий в группах больных АБП и ХГС.

В ходе исследования было установлено, что в группе здоровых лиц, хотя коэффициент де Ритиса был выше 1, уровни АСТ и АЛТ находились в пределах референтных значений и достоверно отличались от показателей пациентов с АБП ( $p_{1-2} < 0,0001$  и  $p_{1-2} < 0,0001$  соответственно). При этом у половины обследованных соотношение было выше 1, достигая 1,5–2,0. По данным литературы известно, что повышение соотношения АСТ/АЛТ более 1 характерно не только для цирроза печени, но и для пациентов с АБП до формирования выраженного фиброза [13]. Соотношение АСТ/АЛТ у пациентов с ХГС без выраженного фиброза было достоверно ниже по сравнению со

здоровыми лицами и пациентами с АБП ( $p_{2-3} < 0,0001$ ), что можно объяснить преобладанием цитолиза на фоне вирус-индуцированного воспаления, что ведет к более выраженному повышению концентрации АЛТ.

Количество тромбоцитов при АБП было снижено у 15% пациентов ( $p_{1-2} < 0,0001$ ) (что может быть связано с токсическим воздействием алкоголя на мегакариоцитарно-тромбоцитарный росток кроветворения [14, с. 172]). Уровень тромбоцитов у пациентов с ХГС был в пределах нормы. Индекс APRI как тест, основанный на непрямах маркерах фиброза (соотношение АСТ/тромбоциты), традиционно используется для стратификации хронического гепатита и цирроза печени: при уровне более 0,5 возможен, более 1,5 – вероятен цирроз [9]. На фоне АБП индекс составил 0,48 [0,27; 0,86] ( $p_{1-2} < 0,0001$ ), в ряде случаев превысив 1,5, но ЦП у данных пациентов был исключен инструментальными методами (табл. 2). Индекс APRI при ХГС выше показателя в группе контроля может свидетельствовать о начальных стадиях ФП и даже у ряда пациентов позволяет предполагать наличие цирроза. Но среди обследованных пациентов по данным объективного и инструментального обследования ЦП также не был выявлен. Между основными группами по значению APRI достоверных различий не отмечалось.

Концентрация ГК достоверно выше у больных ХГС в сравнении как со здоровыми лицами, так и с пациентами с АБП: 52,0 [34,2; 104,4] и 40,7 [29,3; 69,9],  $p_{2-3} = 0,018$  соответственно, что указывает на наличие процессов фиброзирования в печени, более выраженных при ХГС. По концентрации ГК можно судить об уровне ФП: медиана концентрации менее 42 нг/мл свидетельствует об отсутствии фиброза (F0), что характерно для большинства пациентов с АБП. Медиана уровня ГК при ХГС составляет 52 нг/мл, что соответствует стадии фиброза F1–2, при этом ряд больных соответствовали уровню F0 по данным ФЭГ. Концентрация ГК выше 50 нг/мл указывает на высокую скорость развития ФП [15]. Эти данные отражают закономерности патогенеза поражения печени алкогольной и вирусной этиологии, что в итоге ведет к развитию фиброза и ЦП. Так как ГК является прямым тестом фиброза, можно предположить, что исследованные непрямые маркеры ФП при АБП и ХГС не отражают адекватно развитие соединительной ткани в органе из-за преимущественного повышения активности АСТ в крови при алкогольном поражении.

При проведении корреляционного анализа не обнаружено взаимосвязей показателей фиброза с возрастом и полом пациентов при АБП и ХГС (табл. 3).

Таблица 3

Корреляционный анализ показателей фиброза при АБП и ХГС

Показатели	r1	p1	r2	p2
------------	----	----	----	----

ГК и АСТ	0,293	0,026*	0,280	0,057
ГК и соотношение АСТ/АЛТ	0,264	0,046*	0,018	0,894
ГК и тромбоциты	-0,079	0,509	-0,452	0,002*
ГК и индекс APRI	0,181	0,169	0,423	0,005*
Соотношение АСТ/АЛТ и АЛТ	-0,47	0,0015*	-0,60	<0,0001*
Соотношение АСТ/АЛТ и АСТ	0,16	0,32	0,37	0,012*
Соотношение АСТ/АЛТ и индекс APRI	0,25	0,11	0,30	0,048*
Индекс APRI и АЛТ	0,47	0,0015*	0,73	<0,0001*
Индекс APRI и АСТ	0,870	0,0001*	0,919	0,0001*
Индекс APRI и соотношение АСТ/АЛТ	0,25	0,11	0,30	0,048*
Индекс APRI и тромбоциты	-0,181	0,169	-0,560	0,0001*

Примечание: r1 – коэффициент корреляции Спирмена в группе больных АБП; r2 – коэффициент корреляции Спирмена в группе больных ХГС; p1 – значимость корреляций в группе больных АБП; p2 – значимость корреляций в группе пациентов ХГС; \* – корреляции достоверны.

Непрямой показатель фиброза печени – коэффициент де Ритиса – имеет обратную корреляционную связь с АЛТ как у больных АБП, так и ХГС ( $p_1 < 0,0015$  и  $p_2 < 0,0001$ ), тем не менее соотношение АСТ/АЛТ не имеет логичной взаимосвязи с АСТ при АБП. Корреляционный анализ выявил как в группе больных АБП, так и в группе больных ХГС связь между непрямым тестом ФП – индексом APRI и активностью АЛТ, что указывает на связь фиброза и цитолиза ( $p_1 < 0,0015$  и  $p_2 < 0,0001$ ). Логична отрицательная взаимосвязь с APRI с тромбоцитами при ХГС [10]. Получены логичные отрицательные взаимосвязи соотношения АСТ/АЛТ и АЛТ. Индекс APRI достоверно коррелирует с соотношением АСТ/АЛТ только при ХГС ( $p_2 = 0,048$ ).

Прямой маркер ФП – ГК имеет корреляцию с непрямым маркером фиброза APRI только при ХГС ( $p_2 = 0,005$ ), также концентрация ГК отрицательно взаимосвязана с количеством тромбоцитов, так как тромбоцитопения пропорциональная развитию портальной гипертензии на фоне развития фиброза/цирроза печени [12]. При алкогольной этиологии поражения печени не прямые маркеры фиброза печени не коррелируют друг с другом, а концентрация ГК демонстрирует слабую взаимосвязь с соотношением АСТ/АЛТ ( $r = 0,264$ ). У пациентов с ХГС не прямые тесты фиброза – соотношение APRI и соотношение АСТ/АЛТ – демонстрируют слабую положительную взаимосвязь ( $r = 0,30$ ). Корреляция между прямым маркером фиброза ГК и индексом APRI более значима при ХГС:  $r = 0,423$  ( $p = 0,005$ ).

**Заключение.** Непрямые тесты ФП: соотношение АСТ/АЛТ и APRI при АБП – не коррелируют между собой. Как у лиц с алкогольным поражением печени, так и при хроническом гепатите С концентрация ГК как прямой маркер ФП является максимально информативным лабораторным тестом. Он позволяет исключить или диагностировать ФП на ранней стадии, оценить скорость прогрессирования фиброза, тем самым снижать количество биопсий, и может применяться как неинвазивный тест для оценки эффективности терапии.

В сопоставимых группах пациентов по возрасту, полу и главное – давности установления диагноза заболевания печени выраженность фиброза и скорость его прогрессирования более значимы при вирусном гепатите в сравнении с алкогольным поражением печени.

### Список литературы

1. European Association for the Study of the Liver. Background media information. Fast facts about liver disease 2016. [Электронный ресурс]. URL: [www.2016.ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2016/04/Liver-disease-backgrounder](http://www.2016.ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2016/04/Liver-disease-backgrounder) (дата обращения: 12.01.2020).
2. Gao B., Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology*. 2011. V.141. P. 1572–1585.
3. Global hepatitis report, WHO. 2017. [Электронный ресурс]. URL: [www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en](http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en) (дата обращения: 12.01.2020).
4. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J. Pathol.*2008. V. 214.P. 199–210. DOI: 10.1002/path.2277.
5. Papastergiou V, Tsochatzis E, Burroughs AK. Non-invasive assessment of liver fibrosis. *Ann. Gastroenterol.* 2012. V. 25. no.3. P. 218–231.
6. Rosenberg W.M.C., Voelker M., Robert Thie I.R. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: A cohort study. *Gastroenterology*. 2012. V. 127. no. 6. P. 1704-1713.
7. Tsochatzis E.A., Gurusamy K.S., Ntaoula S., Cholongitas E., Davidson B.R., Burroughs A.K. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J. Hepatol.* 2011. V. 54. P. 650–659.
8. Voican C.S., Louvet A., Trabut J.B., Njiké-Nakseu M., Dharancy S., Sanchez A. et al. Transient elastography alone and in combination with FibroTest for the diagnosis of hepatic fibrosis in alcoholic liver disease. *Liver Int.* 2017. V. 37(11). P. 1697–705. DOI: 10.1111/liv.13440.
9. Щёктова А.П., Булатова И.А., Падучева С.В. Клинико-диагностические проблемы фиброза/цирроза печени // *Пермский медицинский журнал*. 2018. Т. 35. № 5. С. 98-107.

10. Lin Z.H., Xin Y.N., Dong Q.J., et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis. *J. Hepatol.* 2011. V. 53. P.726-36.
11. Neuman M.G., Cohen L.B., Nanau R.M. Hyaluronic acid as a non-invasive biomarker of liver fibrosis. *Clinical biochemistry.* 2016. V. 49(3). P. 302-315.
12. EASL Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J. Hepatol.* 2015. V. 63. P. 237–264.
13. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J. Hepatol.* 2018. V. 69. P.154-181.
14. Шиффман Ф.Дж. Патопфизиология крови / Пер. с англ. М.: «Издательство Бином», 2009. 448 с.
15. Щёктова А.П., Булатова И.А., Щекотов В.В., Титов В.Н. Лабораторная оценка динамики прогрессирования фиброза печени при хроническом гепатите С // *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016. Т. 61. № 10. С. 686-689.