

## СОВРЕМЕННЫЕ НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Усанова А.А.<sup>1</sup>, Новикова Э.К.<sup>1</sup>, Кузма Фади<sup>1</sup>, Куняева Т.А.<sup>1</sup>, Павлов Ч.С.<sup>2</sup>,  
Фазлова И.Х.<sup>1</sup>, Гуранова Н.Н.<sup>1</sup>, Сергутова Н.П.<sup>1</sup>, Горячева О.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: [fakter@list.ru](mailto:fakter@list.ru);

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, e-mail: [expedition@mma.ru](mailto:expedition@mma.ru)

Данная статья посвящается современным неинвазивным методам диагностики алкогольной болезни печени. На сегодняшний день алкогольная болезнь печени в связи с широкой распространенностью и летальностью занимает лидирующее место в структуре хронических заболеваний печени. Золотым стандартом в диагностике этой болезни является инвазивный метод «пункционная биопсия печени». Однако пункционная биопсия печени имеет ряд ограничений и возможных осложнений при выполнении. Вопрос поиска новых неинвазивных методов диагностики в качестве альтернативного метода пункционной биопсии печени является весьма актуальным. К неинвазивным методам диагностики относятся методы визуализации (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, ультразвуковое исследование и эластография), а также лабораторные методы, включающие определение уровней сывороточных маркеров фиброза. Одним из важнейших компонентов служат прямые маркеры фиброза, представляющие собой фрагменты компонентов печеночного матрикса, вырабатываемые звездчатыми клетками печени в ходе фиброгенеза, и молекул, участвующих в регулировании прогресса и регресса фиброза. Определение непрямых маркеров отражает функциональное состояние печени, но не имеет прямой корреляции с уровнем отложения внеклеточного матрикса и косвенно позволяет судить о стадии фиброза.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, неинвазивные методы, фиброз печени, эластография, биопсия печени, прямые маркеры, непрямые маркеры.

## MODERN NON-INVASIVE METHODS FOR THE DIAGNOSIS OF ALCOHOLIC LIVER DISEASE

Usanova A.A.<sup>1</sup>, Novikova E.K.<sup>1</sup>, Kuzma Fady<sup>1</sup>, Kunayeva T.A.<sup>1</sup>, Pavlov Ch.S.<sup>2</sup>,  
Fazlova I.Kh.<sup>1</sup>, Guranova N.N.<sup>1</sup>, Sergutova N.P.<sup>1</sup>, Goryacheva O.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mordovian State University named after N.P. Ogarev, Saransk, e-mail: [fakter@list.ru](mailto:fakter@list.ru);

<sup>1</sup>First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov Ministry of Health of Russia, Moscow, e-mail: [expedition@mma.ru](mailto:expedition@mma.ru)

This article is devoted to modern non-invasive diagnostic methods of alcoholic liver disease. Today, alcoholic liver disease, due to its wide prevalence and lethality, occupies a leading place in the structure of chronic liver diseases. The gold standard in the diagnosis of this disease is the invasive method "puncture liver biopsy". However, puncture liver biopsy has a number of limitations and possible complications when performed. The issue of finding new non-invasive diagnostic methods as an alternative method of liver puncture biopsy is very relevant. Non-invasive diagnostic methods include imaging methods (magnetic resonance imaging, computed tomography, ultrasound and elastography), as well as laboratory methods that include determining the levels of serum markers of fibrosis. One of the most important components is direct markers of fibrosis, which are fragments of liver matrix components produced by stellate liver cells during fibrogenesis, and molecules involved in regulating the progress and regression of fibrosis. The determination of indirect markers reflects the functional state of the liver, but they do not have a direct correlation with the level of extracellular matrix deposition and indirectly allow us to judge the stage of fibrosis.

Keywords: alcoholic liver disease, non-invasive methods, liver fibrosis, elastography, liver biopsy, direct markers, indirect markers.

Большой читательский охват получают научные статьи, как зарубежные, так и российские, в которых раскрывается проблема, связанная с употреблением алкоголя. Это говорит о том, что алкогольная болезнь печени выходит на лидирующие места во врачебной практике. Стоит отметить, насколько значима данная проблема, поскольку она является не

только медицинской, но и социально-экономической.

Стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз печени служат составляющими алкогольной болезни печени. Данные состояния развиваются последовательно или могут встречаться одновременно [1].

Существует мнение, что употребление именно больших доз алкоголя приводит к развитию данной патологии. Однако на сегодняшний день прямой зависимости развития алкогольной болезни печени от количества употребленного алкоголя не отмечено. Значимым является временной факт – длительность употребления алкоголя. Таким образом, если человек употребляет большие дозы алкоголя 1 раз неделю, то данный прием спиртных напитков является менее безопасным для печени, нежели длительное ежедневное применение малых доз алкоголя. Данный факт объясняется тем, что печень успевает «восстанавливать силы» в длительных промежутках между приемами спиртных напитков [2-4].

Цели:

- изучить современную научную литературу о диагностике алкогольной болезни печени;
- выделить современные неинвазивные методы диагностики алкогольной болезни печени;
- обозначить актуальность лабораторных методов исследования.

В настоящее время научным работникам известны особенности течения многих хронических заболеваний печени, в том числе и алкогольной болезни печени. Однако все более актуальным становится вопрос о поражениях печени смешанной этиологии. Более чем у половины пациентов с алкогольной болезнью печени диагностируется и вирусная инфекция. Смешанная этиология поражения печени имеет наибольший неблагоприятный прогноз в отношении развития цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака, в частности уменьшает время от начала процесса до развития терминальных стадий [5, 6].

Основным в диагностике алкогольной болезни печени является правильный и полный сбор алкогольного анамнеза – как часто и в каких количествах происходит употребление алкоголя, что является крайне трудной задачей, так как многие из пациентов скрывают данную информацию. Для установки диагноза врачу помогают анкеты – опросник CAGE и шкала AUDIT. Вопросы задаются пациенту на приеме у доктора и занимают минимальное количество времени, практически сразу врач может интерпретировать результаты тестов [7].

Мнения ученых о безопасных дозах алкоголя разделились. Но многие из них склоняются к следующим цифрам: 80 г/сут этанола является критичной для многих людей, однако для женщин эта доза гораздо ниже и составляет 20–40 г/сут этанола. Столь разные цифры этанола в сутки для мужчин и для женщин объясняются тем, что у представительниц женского пола содержание фермента алкогольдегидрогеназы в слизистой оболочке

желудочно-кишечного тракта значительно меньше, чем у представителей сильного пола. Данный факт объясняет то, что у женщин алкогольный гепатит развивается в более короткие сроки употребления алкоголя. Практически у половины женщин цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак развиваются даже после прекращения употребления алкоголя. Также доказана роль эстрогенов в быстром прогрессировании процесса: именно они увеличивают проходимость через кишечную стенку; также гормоны участвуют в эндотоксинемии и цитокин-опосредованном поражении печени [1, 7, 8].

«Золотым стандартом» диагностики алкогольной болезни печени является биопсия печени. Но для широкого внедрения данного метода в клиническую практику имеется ряд проблем, а именно: недостаточное количество квалифицированных морфологов, инвазивный характер, возможные осложнения после процедуры. Данные ограничения метода ставят на первое место вопрос неинвазивных (методы визуализации, лабораторные методы исследования) способов исследования алкогольной болезни печени [9].

Компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование, кратковременная эластография – основные методы визуализации на сегодняшний день. Самым доступным и удобным в рутинном применении является ультразвуковое исследование, но на ранних стадиях алкогольной болезни печени оно имеет недостаток в виде низкой чувствительности и специфичности. Более точной в диагностике является магнитно-резонансная томография, но из-за высокой стоимости она получила ряд ограничений, особенно в условиях первичного звена – поликлиник [10].

На сегодняшний день все большее распространение получает метод кратковременной эластографии. Этому способствуют простота выполнения данной диагностической процедуры, неинвазивный характер, процедура занимает минимум времени – около 5–7 минут, а самое главное – не требует больших денежных затрат. Но имеется и ряд ограничений: ее проведение затруднено пациентам с избыточной массой тела, с асцитом, а также с узкими межреберными промежутками. Для последнего случая разработан специальный датчик, где специально уменьшены размеры чувствительного элемента [11, 12].

Исследованием показателей фиброза, которые делят на прямые и непрямые (данное деление условное), занимаются врачи-лаборанты.

К непрямым маркерам относятся те, которые отображают работу печени. В данном случае диагностируются молекулы, которые выходят в кровь при воспалениях в ткани печени. К основным непрямым показателям относятся:

- 1) аминотрансферазы – аланиновая и аспарагиновая. Аланиновая трансфераза более чувствительна при некрозе и воспалении клеток печени. Для установления причины поражения печени в медицинской практике используют коэффициент Де Ритиса (АСТ/АЛТ).

При результате отношения более 2 определяется алкогольное поражение печени;

- 2) альфа-2-макроглобулин (А2М) – белок острой фазы воспаления. Он служит активатором для stellatных клеток и является молекулой, которая ускоряет фиброгенез. Повышение уровня альфа-2-макроглобулина говорит о выраженности воспаления в клетках печени [13];
- 3) гаптоглобин – молекула, принимающая участие в борьбе с вредными микроорганизмами. Данный процесс происходит благодаря частичкам – транспортным белкам. Они выводят поврежденные элементы из плазматического вещества клетки. Уменьшение показателя гаптоглобина в крови говорит о тяжести процесса воспаления в тканях печени, а также о таком процессе, как цирроз печени. Таким образом, гаптоглобин и фиброобразование в печени имеют обратную связь между собой [14];
- 4) гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ). Повышение его уровня в крови в большинстве случаев свидетельствует об изменениях, которые происходят в печени, таких как поражение гепатоцитов молекулами спирта; разрушение клеток – в виде их полного или частичного растворения под действием лизосомальных ферментов; об изменениях, происходящих при холестатическом синдроме и при приеме лекарственных препаратов, токсически воздействующих на клетки печени. Таким образом, можно говорить о том, что ГГТ является не специфичным, но высокочувствительным показателем изменений, протекающих в клетках печени. Значительное повышение уровня ГГТ служит показателем фиброза печени [13];
- 5) количество тромбоцитов. При фиброзе печени данный показатель имеет тенденцию к уменьшению. Это связано с тем, что фиброз печени приводит к сбоям в системе синтеза тромбопоэтина. Имеются сведения о том, что можно дифференцировать стадии фиброза F4 от F1–F3 у 75–80% пациентов с хроническим гепатитом [15].

Прямые маркеры фиброза являются показателями таких процессов, как фиброгенез и фибринолиз, то есть процессов, которые проходят во внеклеточном пространстве.

К данной группе относятся:

- гиалуроновая кислота – полисахарид, содержание которого при фиброзе печени имеет тенденцию к увеличению;
- проколлагеновые пептиды: N-терминальный пептид проколлагена III; коллагены IV и VI, матриксные металлопротеиназы; TIMP-I – тканевый ингибитор металлопротеиназы 1; YKL-40 – гликопротеин; ламинин и пепсин-резистентный фрагмент ламинина [16].

На сегодняшний день известно около 40 тестов на фиброз печени с использованием как прямых, так и непрямых маркеров фиброза печени.

**ТЕСТЫ НА ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ**

## Непрямые

APRI: отношение аланиновой трансапептидазы к количеству тромбоцитов.

AST/ALT ratio (AAR): отношение аланиновой трансапептидазы к аспарагиновой трансапептидазе.

Model 3: отношение аланиновой трансапептидазы к аспарагиновой трансапептидазе и протромбиновое время.

FIB-4: отношение аланиновой трансапептидазы к аспарагиновой трансапептидазе, количество тромбоцитов, возраст (полных лет).

FibroIndex: аланиновая трансапептидаза, гамма-глобулин, количество тромбоцитов.

Forns' score: гамма-глутамилтрансапептидаза, холестерин, количество тромбоцитов, возраст (полных лет).

Fibrotest: альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин A1, гамма-глутамилтрансапептидаза, билирубин.

ActiTest: альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин A1, гамма-глутамилтрансапептидаза, билирубин, аланиновая и аспарагиновая трансапептидазы.

FibroMaxTest: альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин A1, гамма-глутамилтрансапептидаза, билирубин, аланиновая и аспарагиновая трансапептидазы, триглицериды, холестерин, сахар крови, пол, возраст (полных лет), вес, рост.

Комбинированные фиброзные тесты включают как прямые, так непрямые показатели фиброза печени.

SHASTA: гиалуриновая кислота, аспарагиновая трансапептидаза, альбумин.

FIBROSpect II: альфа-2-макроглобулин, гиалуриновая кислота, TIMP-1.

Hepascore: альфа-2-макроглобулин, гиалуриновая кислота, гамма-глутамилтрансапептидаза, билирубин, возраст (полных лет), пол.

Fibrometer: альфа-2-макроглобулин, гиалуриновая кислота, ферритин, аспарагиновая трансапептидаза, мочевины, количество тромбоцитов, протромбиновое время, причина заболевания печени, возраст.

В медицинской практике применение получили следующие запатентованные тесты:

– фибротест (FibroTest) – для расчета данного теста применяются 5 показателей: альфа-2-макроглобулин, аполипопротеин A1, билирубин, гаптоглобин, гамма-глутамилтрансапептидаза). По полученному результату оценивают стадию фиброза печени по шкале METAVIR;

– фибромакс (FibroMax) – альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин A1, гамма-глутамилтрансапептидаза, билирубин, аланиновая и аспарагиновая трансапептидазы, триглицериды, холестерин, сахар крови, пол, возраст (полных лет), вес, рост.

Тесты Фибротест, Фибромакс доступны для широкого применения в медицине, однако для их рутинного назначения имеется ряд препятствий. Для расчета данных тестов используются непрямые маркеры фиброза. Но, как известно, данные показатели легко меняют свои величины под действием и большинства других обстоятельств, таких как прием лекарственных препаратов и алкоголя за 3 дня до сдачи крови. Снижается уровень гаптоглобина, соответственно изменяется и результат теста при гемолизе эритроцитов [17-19], синдром Жильбера (при котором повышен билирубин) [20-22], при различных инфекциях повышается содержание острофазных белков, а значит, повышаются и гаптоглобин, и альфа-2-макроглобулин, и т.д. Вышеобозначенные обстоятельства могут способствовать недостоверности результатов тестов [23-25].

Нерасcore: для расчета данного показателя применяются следующие маркеры: альфа-2-макроглобулин, гиалуроновая кислота, гаммаглутамилтранспептидаза, билирубин, возраст, пол. Высокую точность данный индекс, как информируют авторы данного теста, имеет при дифференцировании выраженного фиброза печени, фиброза печени тяжелой степени (F2, F3 по шкале фиброза METAVIR) и цирроза печени (F4 по шкале фиброза METAVIR) при вирусных гепатитах [23].

Fibrometer: данная диагностическая панель применяется при алкогольной болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени и при вирусных гепатитах. Она характеризует не только стадию фиброза, но и выраженность воспалительного процесса.

Создатели теста Fibrometer говорят о том, что он чувствительнее и специфичнее в сравнении с другими запатентованными панелями, такими как Fibrotest или APRI, а также предлагают при различных причинах фиброобразования применять разные варианты шкалы – при вирусных гепатитах предлагается тест Fibrometer, при алкогольных заболеваниях печени – Fibrometer A и при метаболическом синдроме – Fibrometer S [17, 25].

Из незапатентованных панелей следует отметить следующие шкалы.

Актитест (ActiTest) – при расчете к показателям FibroTest добавляют еще и показатель аланиновой транспептидазы (активность некроза и вызванного им воспалительного процесса в ткани печени). Вычисляют степень активности по общепринятой шкале оценки фиброза METAVIR.

Стеатотест (SteatoTest) – ActiTest + значения холестерина и триглицеридов. По результату вычисляют стадию стеатоза печени.

Эштест (AshTest) – SteatoTest + показатели аспарагиновой трансаминазы. Оценивают результат и говорят об алкогольном стеатогепатите. Данный тест правомерно назначать людям, у которых есть склонность к чрезмерному употреблению крепких спиртных напитков.

Нэштест (NashTes) – AshTest + данные веса и показатели сахара крови. Этот тест рекомендуют выполнять людям с избыточной массой тела или же при наличии сопутствующей патологии, такой как сахарный диабет, так как результат оценивает наличие неалкогольного стеатогепатита [24, 25].

В диагностике алкогольной болезни печени спорным остается вопрос о том, когда же ставят данный диагноз? По данным нового руководства Американской коллегии гастроэнтерологов по алкогольной болезни печени, диагноз «алкогольный гепатит» устанавливается в случае:

- быстрого развития и/или нарастания желтухи и возникновения осложнений, связанных с повреждением печени;
- превышения показателей билирубина 51,3 мкмоль/л;
- повышения верхних границ нормы трансаминаз (АЛТ и АСТ) в 1,5 раза и более, но не выше 400 Е/л;
- отношения АСТ/АЛТ более 1,5;
- наличия документально зафиксированных данных злоупотребления спиртными напитками;
- возникновения клинических проявлений за 8 недель до начала данного периода неумеренного употребления алкоголя;
- исключения других патологий печени.

На сегодняшний день имеются данные еще об одном прямом маркере, который свидетельствует о злоупотреблении алкоголя, – это этилглюкуронид, который определяется в моче, а также в волосах. Этилглюкуронид – метаболит алкоголя, который образуется в печени. Он дает нам новые возможности скрининга количественного и временного употребления алкоголя.

Часть волоса в 1 см указывает на прием алкоголя в течение приблизительно одного предшествующего месяца. Чем дальше от корня находится участок исследуемого волоса, тем отдаленнее во времени принятие спиртных напитков. Количество этилглюкуронида является суммарным за промежуток времени, его точность определяется до недели. Если определяется около 7 нг данного маркера в 1 г волоса, это говорит об умеренном употреблении алкоголя, а если эта цифра превышает 30 нг, то уже утверждают о злоупотреблении. Но стоит отметить, что на результат влияют частое мытье волос, а также их окрашивание.

А выявляя данный маркер в моче, судят о приеме алкоголя даже спустя 3–4 дня. Для этого используются коммерческие наборы [16, 26].

### **Заключение**

В заключение хочется отметить, что лабораторным методам исследования фиброза

печени уделяется огромное внимание. Но, к сожалению, на сегодняшний день они еще не являются полноценной заменой биопсии печени.

Большой и успешный шаг сделан в области неинвазивной диагностики фиброза печени. Лабораторная диагностика дает докторам возможность предположить наличие фиброза, а на более поздних стадиях – и диагностировать его. Однако при фиброзе F2–F3 специфичность и чувствительность маркеров и диагностических панелей существенно снижаются.

Стоит отметить, что уже сегодня диагностические панели оценки фиброза печени значительно снизили количество биопсий печени, а дальнейшие разработки и исследования в данной области приведут к минимальным количествам инвазивных процедур.

### Список литературы

1. Антонян А.А., Кашкина Е.И., Лякишева Р.В. Современные представления об алкогольной болезни печени // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. №6. С. 317-322.
2. Ливзан М.А., Лялюкова Е.А., Лаптева И.В. Алкогольная болезнь печени: современные аспекты диагностики и лечения // Медицинский совет. 2014. № 13. С. 49-53.
3. Лифшиц В.Б., Симонова Е.А., Шутова С.В., Чичук В.Н. Моделирование прогноза алкогольной болезни печени // Вестник российских университетов. Математика. 2011. №16. С. 1589-1592.
4. Журавлева Л.В., Огнева Е.В. Применение эластографии у больных с хроническими заболеваниями печени // Гастроэнтерология. 2018. №52. С. 98-103.
5. Еремина, Е. Ю. Алкогольная болезнь печени. Часть 1 // Архивъ внутренней медицины. 2012. №6. С. 50-54.
6. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные аспекты ведения пациентов с алкогольной болезнью печени // Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. №4. С. 78-83.
7. Билалова А.Р., Макашова В.В. Клинико-лабораторная характеристика хронических гепатитов и циррозов печени различной этиологии // Архивъ внутренней медицины. 2015. №2. С.8-14.
8. Самсонов А.А., Плотникова Е.Ю., Никушкина И.Н., Талицкая Е.А., Краснова М.В., Краснов О.А. Алкогольная болезнь печени и алкоголизм – две болезни и одна проблема // Медицинский совет. 2013. №10. С. 38-41.
9. Кузма Ф.М., Павлов Ч.С., Усанова А.А., Глушенков Д.В., Кузнецова Е.А., Семенистая

М.Ч. Неинвазивные и лабораторные методы диагностики алкогольной болезни печени: литературный обзор // Гастроэнтерология. 2017. № 8.2. С. 27–32.

10. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *J. Hepatol.* 2012. no. 57. P. 399–420

11. Кузма Ф.М., Туранкова Т.А., Усанова А.А., Павлов Ч.С. Современные подходы к диагностике фиброза при алкогольной болезни печени // Доктор.Ру. 2019. № 3. С. 21–26.

12. Ерёмина Е.Ю. Алкогольная болезнь печени. Часть 2 // Архивъ внутренней медицины. 2013. №1. С.60-68.

13. Венцак Е.В., Козлова Н.М. Алкогольная болезнь печени и роль генетических факторов в ее развитии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014. №126 (3). С.8-14.

14. Gorka J., Zuwala-Jagiello J., Pazgan-Simon M. et al. Fluorescence of age in serum in detecting liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma among patients with anti-HCV antibodies *Przegl. Epidemiol.* 2008. No.62. P.393–400.

15. Ono E., Shiratori Y., Okudaira T. et al. Platelet count reflects stage of chronic hepatitis C. *Hepatol. Res.* 1999. No. 15. P. 192–200.

16. Звенигородская Л.А., Чурикова А.А. Особенности алкогольной и неалкогольной болезни печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. №11. С.34-37.

17. Hubert-Fouchard I., Rousselet M.C., Konaté A., Gallois Y., Ternisien C., Chevailler A, Lunel F. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology.* 2005. No. 42. P. 1373–1381.

18. Thursz M, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Moreno C, Spahr L, Sterneck M, Cortez-Pinto H.. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J. Hepatol* 2018. no. 69. P.154–181.

19. Robert P. Myers, Mercedes de Torres, Françoise Imbert-Bismut, Vlad Ratziu, Frédéric harlotte, Thierry Poynard Biochemical markers of fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a comparison with prothrombin time, platelet count, and age-platelet index. *Dig. Dis. Sci.* 2003. No.48. P.146–153.

20. Poynard T., McHutchison J., Manns M., Myers R.P., Albrecht J. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology.* 2003. No.38. P. 481–492.

21. Rossi E., Adams L., Prins A., Bulsara M., de Boer B., Garas G., MacQuillan G., Speers D., Jeffrey G. Validation of the FibroTest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients. *Clin. Chem.* 2003. No.49. P.450–454.

22. 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. No. 101. P. 547–555.

23. Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Солодовникова О.И. Новое руководство Американской коллегии гастроэнтерологов по алкогольной болезни печени: в центре внимания - гепатит // *Consilium Medicum.* 2018. №20 (8). С. 58-66.

24. Диденко В.И. Современные методы определения фиброза печени // *Гастроэнтерология.* 2013. №48 (2). С. 28-35.

25. Аришева О.С., Гармаш И.В., Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Методы диагностики фиброза печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2013. №7. С. 49-55.

26. Билалова А.Р., Макашова В.В., Шипулин Г.А. Клинико-биохимические особенности циррозов печени различного генеза // *Архивъ внутренней медицины.* 2016. №3. С. 59-67.