

БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ – «ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ» В ДИАГНОСТИКЕ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Усанова А.А.¹, Павлов Ч.С.², Кузма Ф.М.¹, Новикова Э.К.¹

¹МГУ им Н.П. Огарева, Саранск, e-mail: Fadykuzma@mail.ru;

²Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

Выход на лидирующее место ранней диагностики заболеваний печени все больше связан с высокой частотой развития алкогольной болезни печени. На сегодняшний день существуют различные способы оценки фиброза печени, в том числе и неинвазивные, такие как лабораторные методы – определение биохимических маркеров фиброза, использование запатентованных диагностических шкал (Hepascore, Fibrotest, Fibrometer); методы визуализации – кратковременная эластометрия, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. Несмотря на широкий выбор новых методов исследования, биопсия печени остается «золотым стандартом» в диагностике стадии фиброза печени, особенно на ранних стадиях развития. В данной статье затронем немного вопрос о патогенезе алкогольной болезни печени, чтобы лучше разобраться, как происходит фиброзообразование на различных стадиях заболевания. Рассмотрим, насколько актуально назначение данной процедуры, какие показания и противопоказания существуют, что видит морфолог в биоптационном материале и какое заключение дает врачу-клиницисту. Стоит отметить, что все методы диагностики фиброза дают заключение о его стадии по общепринятой шкале METAVIR, однако биопсия печени, кроме этого, дает еще и информацию об изменениях, которые происходят в тканях печени.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, патогенез алкогольной болезни печени, опросник AUDIT, неинвазивная диагностика, биопсия печени, шкала METAVIR.

LIVER BIOPSY IS THE "GOLD STANDARD" IN THE DIAGNOSIS OF ALCOHOLIC LIVER DISEASE

Usanova A.A.¹, Pavlov Ch.S.², Kuzma F.M.¹, Novikova E.K.¹

¹N.P.Ogarev Mordovia State University, Saransk, e-mail: Fadykuzma@mail.ru;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

Becoming a leader in the early diagnosis of liver diseases is increasingly associated with a high incidence of alcoholic liver disease. To date, there are various methods for assessing liver fibrosis, including non-invasive ones, such as laboratory methods-determination of biochemical markers of fibrosis, use of patented diagnostic scales (Hepascore, Fibrotest, Fibrometer); imaging methods-short-term elastometry, computed tomography, magnetic resonance imaging. Despite the wide range of new research methods, liver biopsy remains the "gold standard" in the diagnosis of liver fibrosis, especially in the early stages of development. In this article, we will touch a little on the pathogenesis of alcoholic liver disease in order to better understand how fibrosis occurs at various stages of the disease. Will consider how relevant the purpose of this procedure is, what indications and contraindications exist, what the morphologist sees in the biopsy material, and what conclusion the clinician gives. It is worth noting that all methods of diagnosing fibrosis give a conclusion about its stage according to the generally accepted METAVIR scale, but a liver biopsy also gives information about the changes that occur in the liver tissues.

Keywords: alcoholic liver disease, pathogenesis of alcoholic liver disease, AUDIT questionnaire, non-invasive diagnosis, liver biopsy, METAVIR scale.

Своевременное выявление хронических заболеваний печени в настоящее время выходит на лидирующие места. Данная проблема связана с высоким распространением таких заболеваний, как вирусные гепатиты, а также ожирение и высокая частота употребления токсических доз крепких алкогольных напитков.

Метод лечения и благоприятность прогноза у пациентов с фиброзом печени зависят от его наличия и степени выраженности. Самым достоверным и единственным на протяжении многих лет методом диагностики фиброза оставалась биопсия печени [1].

У больных, получающих лечение в стационаре, алкогольная болезнь печени включает в себя следующие состояния: стеатоз – 70-75%, стеатогепатит – 15-25%, цирроз – 5-10% [2].

Цель:

- проанализировать научную литературу об алкогольной болезни печени;
- определить методы диагностики алкогольной болезни печени;
- раскрыть значимость биопсии печени в современной медицине.

В настоящее время ученые еще не нашли ответ на вопрос - почему же не у всех людей, употребляющих крепкие алкогольные напитки, развивается алкогольная болезнь печени.

В развитии данного заболевания большую роль играют предрасполагающие факторы, такие как женский пол, избыточная масса тела, предрасположенность, длительность действия алкоголя на организм [3].

Отмечена взаимосвязь между количеством употребляемого спиртного и развитием патологических изменений в печени. Сказано, что в развитии алкогольной болезни печени есть более значимые условия, нежели длительное злоупотребление алкоголем. Но, к большому сожалению, эти важные условия не до конца разгаданы и изучены. Учеными предложена идея, заключающаяся в формировании баз, в которых будут указываться количество и длительность употребления алкоголя, а также факторы риска и персонализация рисков. Таким образом, предполагается выяснить тот самый неразгаданный основной элемент, приводящий к заболеваниям печени [4].

Необходимо сказать о том, что изменения, происходящие в печени под воздействием спиртных напитков, на начальных стадиях, а у некоторых «везунчиков» и на более поздних, имеют обратимый характер. Самым важным условием для этого является полное прекращение употребления алкогольных напитков. Но, к большому сожалению, развитие патологических процессов в печени не всегда удастся даже замедлить или остановить, не говоря уже об обратимости. Тем самым высок риск развития смертельных осложнений.

Таким образом, хроническое употребление спиртных напитков не всегда приводит к последней стадии заболевания – к циррозу [5; 6].

Как развивается АБП?

Спиртосодержащий напиток, попадая в желудочно-кишечный тракт, доходит до тонкого кишечника, где, проходя через его клетки, алкоголь оказывается в системе портальной вены, и происходит возрастание эндотоксимальной абсорбции.

Клетки Бровича - Купфера начинают вырабатывать различные цитокины (воспалительные и фиброгенетические), а также свободные радикалы. Запуск работы «береговых клеток» идет под воздействием алкоголя и эндотоксинов. В результате

вышеописанного процесса в ткани печени возникает воспаление, лейкоциты инфильтруют орган, и в конечном счете развивается гепатит.

Воспалительная реакция возникает на участке, располагающемся у центральной вены. Это связано с тем, что именно здесь идет процесс обогащения крови кислородом, а также с повышенным уровнем СУР 2Е1.

Практикующие российские врачи используют термин «развитие острой печеночной недостаточности на фоне хронической». Пусковым фактором данного состояния является алкоголь. Необходимо отметить, что в новых рекомендациях EAS данного понятия нет, но упоминается такой раздел в американских рекомендациях, однако термин «острая печеночная недостаточность на фоне хронической» (acute-on-chronic liver failure – ACLF) озвучивается и имеет важное значение для АБП. В материалах, которыми пользуются медицинские работники, нет пояснения об ACLF, поэтому предложим небольшое пояснение. ACLF – состояние, при котором происходит декомпенсирование цирроза печени, и параллельно развивается недостаточность других органов и систем, и прогнозируется смертность в ближайшие 28 дней у более чем 15% пациентов. Среди пусковых факторов данного синдрома рассматриваются вирусы, бактерии, недостаточность кислорода, прием различных лекарственных препаратов и прием алкоголя [6].

Определяя биохимические показатели у пациентов с диагнозом «гепатит алкогольного генеза», мы, кроме воспалительных маркеров, определяем повышение интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли (TNF α). Последние два показателя очень ценны и прогнозируют дальнейшее течение заболевания. Они отображают повреждение, активацию и лейкоцитарную адгезию. На действие цитокинов реагируют не только купферовские клетки, но и гепатоциты [7].

Стоит отметить, что все-таки обозначены дозы алкоголя, которые действуют губительно на клетки печени. Данные цифры выглядят следующим образом: для мужчин более 40–80 г/сут. в пересчете на чистый этанол, что составляет 100–200 мл водки (крепость 40 об%), 400–800 мл сухого вина (10 об%), 800–1600 мл пива (5 об%); для женщин доза в 2 раза меньше - более 20 г этанола в сутки.

Также существуют формула Widmark, с помощью которой рассчитывают содержание чистого этанола в крови в граммах на 100 мл напитка = об% \times 0,8 [8; 9].

Вопрос о злоупотреблении спиртного необходимо активно задавать не только гастроэнтерологам, но и другим специалистам, в особенности врачам первичного звена.

В мире взято за правило выражать объемы алкоголя в граммах, рассчитывая количество стандартных доз (standart drink в англоязычной литературе), принятых человеком.

Таким образом, одна стандартная доза равно 10 г чистого этанола. А 10 г этанола равнозначна 100 мл 12% вина, 250 мл 5% пива или 30 мл крепкого алкоголя, такого как водка, коньяк.

Также большую роль в ранней диагностике алкогольной болезни печени играет сбор алкогольного анамнеза. Для этого используют стандартизированные опросники, такие как AUDIT (Alcohol Use Disorders Inventory Test) (табл. 1), разработанный ВОЗ в 1982 г., он состоит из 10 вопросов. Каждый ответ оценивается в определенное количество баллов, и в итоге они суммируются, и выводится результат.

Также существует более простой, но не менее результативный тест CAGE. Его можно использовать при первичном приеме у врача, где специалист сразу оценивает ответы пациента.

Вопросник CAGE состоит из 4 вопросов, где пациент дает положительный или отрицательный ответ [7; 10; 11].

Главная задача врача – не только определить стадию фиброза, но и выявить активность и стадию воспалительного процесса. Указанные показатели, наряду с данными физикального обследования и лабораторной диагностики, являются одним из критериев выбора лечения.

В обыденных случаях биопсия печени не рекомендуется как метод диагностики алкогольной болезни печени. Но после проведения УЗ-исследования печени, кратковременной эластографии, лабораторного обследования можно назначить биопсию печени для выявления одной из стадий АБП – стеатогепатита и фиброза печени [12].

В настоящее время применяют для диагностики фиброза следующие инструментально–лабораторные методы.

Из лабораторных исследований стоит отметить оценку печеночных маркеров, биохимические показатели функции печени, а также различные их комбинации, которые зарекомендовали себя в виде патентованных диагностических панелей, таких как Hepascore, Fibrotest, Fibrometer. Причиной их столь широкого распространения является неинвазивность, простое выполнение и точность результатов, но лишь в отношении цирроза печени и фиброза на более выраженных стадиях. Но дифференцировать с помощью лабораторных методов начальный и умеренный фиброз от здоровой ткани на сегодняшний день не представляется возможным, что очень актуально на ранних стадиях выявления АБП, а также назначения и мониторинга антифибротического лечения [13-15].

Наряду с лабораторными методами все чаще назначаются и методы диагностики фиброза печени с использованием современных аппаратов, такие как МРТ-эластография, МДКТ-перфузиография и кратковременная эластография. Но и они не смогли пробиться в рутинную диагностику в связи с высокой стоимостью и низкой доступностью, т.к. аппараты, используемые при данных обследованиях, есть не во всех медицинских учреждениях [16-18].

На сегодняшний день самым информативным в определении повреждений печени является чрескожная пункционная трепан-биопсия печени (ЧПТБП) толстой иглой под УЗ-контролем с последующим гистологическим исследованием материала [19].

В 2018 году вышли обновления рекомендаций EAS, где утверждается, что лишь в спорных случаях, когда информация после сбора подробного анамнеза, физикального и лабораторно-инструментального обследования не позволяет поставить точный диагноз, возникает необходимость назначения инвазивного вмешательства – биопсии печени. Данная информация также была представлена в рекомендациях Американского колледжа гастроэнтерологии и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени [20]. Различные морфологические изменения соответствуют определенной стадии поражения печени. В начале процесса идет депонирование в гепатоцитах капель жира. Это происходит в двух вариантах: чаще этот процесс макровезикулярный и реже - микровезикулярный. Эти изменения характеризуют стадию стеатоза. Следующая, но уже с более выраженными проявлениями - стадия гепатита алкогольного генеза. Отличительной чертой является образование некровоспалительных изменений ацинуса в области центральной доли. На данном этапе развития происходит формирование портальной гипертензии за счет сдавливания синусоидов инфильтратами, которые образовались. Но стоит отметить, что портальная гипертензия еще обратимая. Параллельно данным процессам в клетках печени обнаруживаются тельца Мэллори, которые говорят о жировой инфильтрации органа.

Необходимо сказать и о транспортной функции печени. В ее выполнении принимают участие филаменты – микротрубочки, которые проходят через всю клетку (параллельно выполняют опорную функцию - за счет содержания белка тубулина). Данные трубочки принимают участие в передвижениях различных частиц. Хроническое употребление спиртного приводит к нарушению данной функции, в результате этого гепатоциты начинают накапливать в себе различные элементы, белок, и задерживается вода. В результате этого размеры клетки увеличиваются до 10 раз. Данные изменения носят название «баллонная дистрофия», которая в ряде случаев заканчивается гибелью гепатоцита. «Разбухшие клетки» также сдавливают синусоиды с дальнейшим развитием портальной гипертензии [17; 21].

Печеночный фиброгенез – это длительный процесс, который прогрессирует, но до определенного момента его можно остановить и обратить. Важную роль в данном состоянии играют чрезмерное образование и накопление коллагенов I и III типов и коллагена базальной мембраны IV типа, а также активация звездчатых клеток, что приводит к изменениям архитектоники органа и, соответственно, нарушению функции печени.

Проколлаген-III-пептид, ламинин, тенасцин, гиалуронан, а также сывороточные коллагены IV, VI, XVI типов являются показателями фиброгенеза в печени, которые обнаруживаются в сыворотке крови.

В развитии фиброза печени участвуют те же внеклеточные элементы, что и в образовании цирроза. К большому сожалению, цирроз печени является необратимым процессом и неуклонно прогрессирует, приводя к нарушению системы кровообращения печени с развитием в последующем портальной гипертензии, варикозно расширенных вен желудочно-кишечного тракта, и асцита, за счет образования порто–портальных и порто–септальных тяжей.

Если не прекратить воздействие этиологического фактора на организм, то процессы, которые идут в печени из–за алкоголя, приведут в конечном счете к гепатоцеллюлярной карциноме [15; 22].

Существует следующая классификация фиброза печени, которая основывается на локализации и распространенности процесса:

- * веноулярный и перивеноулярный - процесс располагается в центре долек и в стенках центральных вен;
- * перицеллюлярный – фиброз находится вокруг клеток печени. Данный вид фиброза характерен при алкогольных гепатитах;
- * септальный – процесс фиброобразования располагается вокруг желчных канальцев;
- * портальный и перипортальный – один из вариантов фиброза при алкогольной болезни печени;
- * перидуктальный – процесс распространяется у желчных канальцев при склерозирующем холангите;
- * смешанный – одновременно встречается несколько видов фиброза [23].

Существуют требования, которые являются международными, к морфологической оценке фиброза. В медицинском заключении специалист оценивает стадию и степень активности фиброза, которые принято указывать по определенной шкале.

Уделим немного внимания и шкалам, с помощью которых происходит оценка морфологического состояния в печеночной ткани [24].

Выделяют 5 (F0-F4) или же 7 (F0-F6) стадий фиброза. Шкалы с 5 стадиями: Knodell, Scheuer, METAVIR (самая распространенная), K.P. Batts, семиступенчатая – шкала Ishak. Цирроз печени обозначается самой высокой стадией в любой шкале [25].

Шкала METAVIR:

Стадии фиброза: F0 - отсутствие фиброза, F1 - расширение портальных трактов без формирования септ, F2 - портальный фиброз в сочетании с единичными септами, F3 -

портальный фиброз в сочетании со множественными септами, без ложных долек, F4 - цирроз печени.

Степени активности: A0 - активность отсутствует, A1 - минимальная активность, A2 - умеренная активность, A3 - высокая активность.

А почему же биопсия печени является «золотым стандартом»? Ответ на этот вопрос прост: кроме стадии и степени фиброза, доктора–морфологи описывают гибель клеток, видят и процессы повреждения в желчных протоках, изменения в клетках – дистрофию и некроз, процессы в синусоидах, а также воспалительный инфильтрат или же его отсутствие. Данная информация в медзаключении несет в себе огромный информационный клад для практикующего врача [20; 25].

Вопрос о том, кому же делать биопсию печени, не возникает в практике докторов.

Иначе обстоят дела с показаниями к проведению и наличием противопоказаний.

Точного перечня противопоказаний к биопсии печени нет. Однако выделяют несколько пунктов, когда данная процедура невыполнима:

- в ста процентах случаев биопсия не выполняется, если пациент находится без сознания либо отсутствует с ним связь из-за какого-либо психического заболевания;

- нежелательно, но провести биопсию можно в следующих случаях: асцит, заболевания крови, заболевания сосудов, гнойно-воспалительные заболевания печени, билиарный блок, аллергические реакции на анестетики.

Стоит отметить, что очаговая патология печени, такая как кисты, гемангиомы, которые ранее входили в список противопоказаний, на сегодняшний день исключены из него, т.к. биопсия печени сейчас проводится под непрерывным УЗ-контролем.

Кроме противопоказаний, существует еще и ряд ограничений для назначения биопсии печени.

Ограничения имеют субъективные и объективные причины.

Среди объективных причин следует выделить неполную информативность биоптата, который может показать как первую, так и последнюю стадию фиброза, т.к. это характерно при диффузных заболеваниях печени; и различную гистологическую активность. Так как чрескожная биопсия является самой распространенной, то необходимо отметить, что в данном случае получение необходимого количества биоптата не всегда возможно (длина min 25 мм с захватом min 11 портальных трактов).

Субъективные причины – квалификация морфолога. Различия в результатах при оценке различными морфологами составляют около 20% [26].

Биопсия печени является инвазивным вмешательством, она безопасна и высоко информативна. Но есть и последствия данной процедуры, а именно следует уделить внимание

кровотечениям, хоть они и встречаются редко - по данным литературных источников – около 2%. Обратим внимание на факторы риска кровотечений после чрескожной биопсии печени:

- * возраст пациента (более 50 лет и менее 2 лет являются потенциально опасными);
- * стационарный статус;
- * сопутствующая патология;
- * состояние коагуляционной системы;
- * квалификация доктора – чем выше стаж, тем более сложный случай [27].

УЗ-контроль при данном вмешательстве имеет большие преимущества:

- обеспечивается безопасность, которая обусловлена выбором необходимого места пункции, а также направления пункционного канала;
- обнаружение и остановка кровотечений, как одного из возможных осложнений;
- обеспечивается необходимое количество и качество взятого материала;
- при необходимости повторных пункций взятие материала проводят по тем точкам и траекториям;
- расширилась категория пациентов, которым ранее биопсия была противопоказана – дети до 1 года, больные с заболеваниями крови (анемии, нарушения в системе свертывания крови), имеющие очаговые процессы в ткани печени, или пациенты с врожденными или приобретенными анатомическими отклонениями [28; 29].

Биопсию печени проводят одним из трех существующих методик:

- одномоментная чрескожная (самая используемая);
- трансъюгулярная;
- лапароскопическая [30].

Чтобы наиболее точно оценить морфологическую картину, необходимо провести забор материала в том участке печени, которая наиболее точно показывает состояние печеночной ткани, но стоит помнить о том, что в 33% встречается диагностическая ошибка [31].

Существует техника «слепой» пункционной биопсии, которую выполняет врач, имеющий сертификат, подтверждающий его умения выполнять данное вмешательство.

Существует также прицельная пункционная биопсия – данную манипуляцию проводит опытный врач–хирург, который умеет работать с УЗ–аппаратом, или врач ультразвуковой диагностики, обладающий навыками чрескожных вмешательств. При этом используется УЗ–аппарат с пункционным датчиком частотой 3,5–5,0 МГц, или же со специальным приспособлением направленной пункции для штатного датчика [32].

Для того чтобы получить материал, который можно исследовать цитологически и гистологически, применяют различные иглы:

* иглы калибром от 25 до 21 G (гожей) используются для взятия материала для цитологического исследования, так как нарушается структура ткани;

* иглы калибром от 20 до 18 G применяются при исследовании материала на гистологию. Стоит отметить, что структура ткани сохраняется, но лишь частично;

* иглы калибром от 17 до 14 G также используют при гистологическом исследовании, но уже с полноценным сохранением структуры ткани.

Чем больше диаметр иглы, тем более увеличивается не только качество пункционной ткани, но и количество и тяжесть послебиопсийных осложнений.

В итоге необходимо сделать вывод о том, насколько важна в практике врача правильная диагностика стадии фиброза, которая в дальнейшем будет определять тактику ведения больных с алкогольной болезнью печени. Да, неинвазивная диагностика фиброза печени существенно сократила количество назначаемых биопсий печени. Но, к сожалению, на сегодняшний день еще не найден тот «золотой лабораторный показатель», который достоверно укажет на стадию фиброза печени. Говоря об инструментальных методах обследования, необходимо отметить, что ограничения в их применении обусловлены дороговизной, а также необходимостью наличия специализированного аппарата и обученного квалифицированного специалиста. Поэтому в настоящее время, пока продолжается активный поиск «идеального» (высокочувствительного, доступного) неинвазивного исследования фиброза печени, «золотым стандартом» оценки фиброза остается пункционная биопсия печени под ультразвуковым контролем.

Список литературы

1. Широких И.Н., Мавлитова Л.А., Туев А.В., Хлынова О.В. Диагностика фиброза печени: идеальны ли методы? // Пермский медицинский журнал. 2013. № 30 (3). С. 93-102.
2. Сернов С.П., Лифшиц В.Б., Скворцов Ю.И., Субботина В.Г., Мартынова А.Г., Сулковская Л.С., Шульгин В.И., Сучилина Л.А. Актуальные проблемы прогнозирования алкогольной болезни печени // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. № 6 (1). С. 94-100.
3. Дуда А.К., Окружнов Н.В., Бойко В.А., Трихлеб В.И. Фиброз печени: современные принципы диагностики // Актуальная инфектология. 2014. С. 48-53.
4. 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. Hepatol. 2018. no. 69. P. 154–81.

5. Подымов С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей. (4-е изд. перераб. и доп.) М.: ОАО «Изд-во Медицина», 2005. 768 с.
6. Arroyo V., Moreau R., Jalan R., Gines P. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *Hepatology*. 2015. № 62. P. 131–143.
7. Усанова А.А., Кузьма Ф., АЛЬ-АСАДИ АХМЕД РАФЕА. Алкогольное заболевание печени // Научные исследования XXI века: теория и практика. 2020. С. 401-417.
8. Полунина Т.Е., Маев И.В. Алкогольное поражение печени // Медицинский совет. 2009. № 2. С. 11-18.
9. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Тихонов И.Н., Федосына Е.А., Павлов Ч.С. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии: Справочные материалы. М.: МЕДпресс-информ, 2016. С. 176
10. Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011. № 1. С. 4-10.
11. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *J. Hepatology*. 2012. № 57. P. 399-420.
12. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволап Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С., Масленников Р.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. № 6. С. 20-40.
13. 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. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.8.58-66.
14. Щекотова А.П., Невзорова М. С., Ермакова О. А. Современные методы лабораторной диагностики фиброза печени // Вестник науки и образования. 2018. № 17-2 (53). С. 54-59.
15. Carey E.Y., Carey W.D. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? *Journal of Medicine*. 2010. № 8 (77). P. 519-527.
16. Parkes J., Roderick P., Harris S. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Gut*. 2010. № 59. P. 1245-1251.
17. Ткач С.М. Визуализация в гастроэнтерологии: перспективы развития в ближайшем и недалеком будущем // Здоров'я України. 2012. № 3. С. 30-31.
18. Вялов С.С. Скрининговые методы выявления фиброза печени // Архив внутренней медицины. 2012. № 3. С. 48-57.

19. Fraquelli M., Rigamonti C., Casazza G. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut. Liver disease*. 2007. № 56. P. 968-973.
20. Орловский Д.В., Ошмянская Н.Ю., Недзвецкая Н.В. Место пункционной биопсии в диагностике хронических диффузных заболеваний печени // *Гастроэнтерология*. 2013. № 2. С. 47-52.
21. Диагностическое и прогностическое значение гистологии печени при алкогольном гепатите - Medscape - 1 февраля 2021 г.
22. Ливзан М.А., Лялюкова Е.А., Лаптева И.В. Алкогольная болезнь печени: современные аспекты диагностики и лечения // *Медицинский совет*. 2014. № 13. С. 49-53.
23. Циммерман Я.С. Фиброз печени: патогенез, методы диагностики, перспективы лечения // *Клиническая фармакология и терапия*. 2017. № 26. С. 54-58.
24. Lee U.E. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011. № 25. P. 195–206.
25. Степанян И.А., Изранов В.А., Степанян С.А., Аштарханова И.И., Иванов И.Б., Коноплева Е.С. Двухмерная эластография сдвиговой волной и рутинные неинвазивные индексы в диагностике фиброза печени // *Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: Естественные и медицинские науки*. 2018. № 4. С. 114-122.
26. Бекирзаде Г.М., Мамедов М.К., Рзаева Н.Р. О современных подходах к оценке морфофункционального состояния печени у больных хроническими вирусными гепатитами // *Биомедицина (Баку)*. 2013. № 4. С. 3-8.
27. Диденко В.И. Современные методы определения фиброза печени // *Гастроэнтерология*. 2013. № 48 (2). С. 28-35.
28. Мидиа М., Одедра Д., Шустер А., Мидиа Р., Мьюир Дж. Предикторы кровотечений после чрескожной биопсии печени под визуальным контролем: обзор объема работ // *Диагностическая и интервенционная радиология (Анкара, Турция)*. 2019. № 25 (1). С. 71–80.
29. Щёкотова А.П., Булатова И.А., Падучева С.В. Клинико-диагностические проблемы фиброза/цирроза печени // *Пермский медицинский журнал*. 2018. № 5. С.98-107.
30. Sanai F.M. Liver biopsy for histological assessment: The case against. *Saudi J. Gastroenterol*. 2010. № 16. P. 124-132.
31. Sebastiani G. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J. Gastroenterol*. 2014. № 20. P. 11033–11053.
32. Вялов С.С. Скрининговые методы выявления фиброза печени // *Архив внутренней медицины*. 2012. № 3. С. 48-57.