

Неинвазивные и лабораторные методы диагностики алкогольной болезни печени: литературный обзор

Кузма Фади^{1✉}, Ч.С.Павлов², А.А.Усанова¹, Д.В.Глушенков², Е.А.Кузнецова², М.Ч.Семенистая²

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева». 430005, Россия, Саранск, ул. Большевикская, д. 68;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ fadykuzma@mail.ru

В статье представлен обзор публикаций по диагностике алкогольной болезни печени, в частности неинвазивных методов как важного компонента диагностического поиска данного заболевания.

Ключевые слова: неинвазивные методы, сывороточные маркеры, алкогольная болезнь печени, фибротест, Фиброметре, эштест.

Для цитирования: Кузма Фади, Павлов Ч.С., Усанова А.А. и др. Неинвазивные и лабораторные методы диагностики алкогольной болезни печени: литературный обзор. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 27–32. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.27-32

REVIEW

Noninvasive and laboratory methods of diagnosis alcoholic liver disease: literature review

Kuzma Fady^{1✉}, Ch.S.Pavlov², A.A.Usanova¹, D.V.Glushenkov², E.A.Kuznetsova², M.Ch.Semenistaya²

¹N.P.Ogarev National Research Mordovia State University. 430005, Russian Federation, Saransk, ul. Bol'shevistskaia, d. 68;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

✉ fadykuzma@mail.ru

Abstract

The purpose of this review is systematization of the information regarding the diagnostic tools for alcoholic liver disease, in particular the noninvasive methods as a component of the diagnostic process for this disease.

Key words: noninvasive methods, serum markers, alcoholic liver disease, fibrotest, Fibrometer, ashtest.

For citation: Kuzma Fady, Pavlov Ch.S., Usanova A.A. et al. Noninvasive and laboratory methods of diagnosis alcoholic liver disease: literature review. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 27–32. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.27-32

Употребление алкоголя широко распространено в современном мире и в ряде стран рассматривается как часть национальной культуры. В печени метаболизируется более 90% этанола, и в условиях избыточного употребления именно этот процесс лежит в основе ее поражения. Выделяют 2 основных пути переработки алкоголя в печени с участием алкогольдегидрогеназы и CYP2E1 (изофермент цитохрома P450) [1]. Оба пути преобразуют этанол в ацетальдегид, который играет основную роль в повреждении печени.

Алкогольная жировая болезнь печени (АБП) занимает лидирующую позицию среди болезней печени как самостоятельная нозологическая форма или в ассоциации с другими повреждающими факторами, такими как ожирение, вирусы гепатитов, аутоиммунные факторы, а ее лечение требует огромных средств, более 300 млрд дол. США в год. АБП – общемировая проблема: примерно 5% от всего населения США и Германии употребляют алкоголь в количествах, характерных для высокого риска развития заболевания печени и около 7% населения Южной Кореи по опросам национального корейского комитета здоровья и питания [2, 3]. В России, которая занимает 4-е место в рейтинге по уровню потребления алкоголя на душу населения [4], каждый год регистрируется 14 тыс. смертей, связанных с АБП, а доля алкоголизма в структуре общей смертности составляет от 11,9 до 23,4% [5]. Употребляют алкоголь в опасных для здоровья дозах 1/3 мужчин трудоспособного возраста Российской Федерации [6].

Одно из основных последствий повреждающего действия алкоголя на печень – запуск процесса фиброгенеза – универсальный патофизиологический процесс, характери-

зующийся избыточным отложением экстрацеллюлярного матрикса в результате увеличения синтеза его компонентов и уменьшения скорости их разрушения [7]. Длительная избыточная продукция фиброзной ткани приводит к формированию цирроза печени и его классическим морфологическим признакам: широкие фиброзные поля, нарушение архитектоники органа и наличие регенераторных узлов [8].

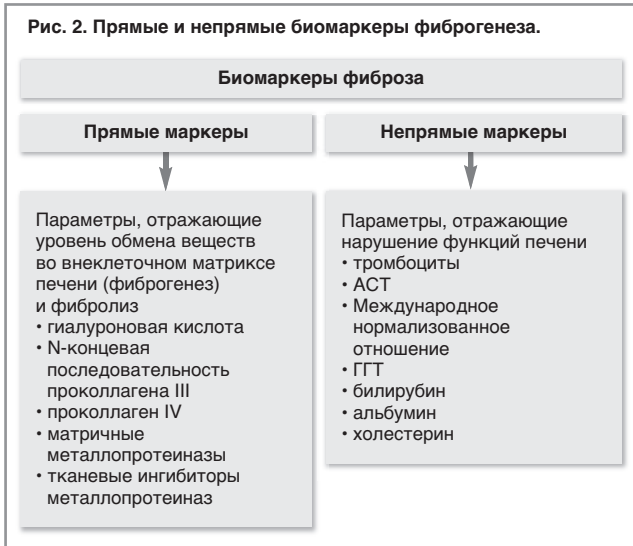
Диагностика алкогольной болезни печени

На сегодняшний день биопсия печени (БП) продолжает рассматриваться в качестве «золотого стандарта» при определении активности и стадии поражения ткани и оценке эффективности проводимой терапии АБП [9, 10]. Метод имеет ряд ограничений для широкого внедрения в клиническую практику: отсутствие нормативных документов, регламентирующих проведение манипуляции; дефицит квалифицированных морфологов, способных объективно описать и дать количественную оценку морфологическим признакам; инвазивный характер процедуры и потенциальный риск развития осложнений, который напрямую зависит от опыта врача, проводящего биопсию [11].

Широкая распространенность, серьезные осложнения АБП и ряд ограничений морфологического метода делают весьма актуальным вопрос разработки и внедрения неинвазивных методов диагностики алкогольного поражения печени.

Неинвазивные методы можно подразделить на 2 большие группы (рис. 1):

1. Сывороточные маркеры и другие лабораторные тесты.
2. Методы визуализации.

Рис. 1. Методы диагностики алкогольного поражения печени.**Рис. 2. Прямые и непрямые биомаркеры фиброгенеза.****Рис. 3. Сывороточные маркеры.**

Сывороточные маркеры фиброза. В клинике используют 2 вида маркеров фиброгенеза в печени: прямые и непрямые маркеры (рис. 2, 3) [7].

Прямые маркеры: представляют собой фрагменты компонентов печеночного матрикса, вырабатываемые звездчатыми клетками печени в ходе фиброгенеза, и молекул, участвующих в регулировании прогресса и регресса фиброза.

К ним относятся:

- гиалуроновая кислота – единственный сывороточный маркер, показывающий значительную корреляцию с гистологическими результатами фиброза [12];
- проколлагены I и III;
- тканевые или эндогенные ингибиторы металлопротеиназ;
- матриксные металлопротеиназы.

Непрямые маркеры: биохимические показатели, отражающие функциональное состояние печени, не имеющие прямой связи с уровнем отложения внеклеточного матрикса и косвенно позволяющие судить о стадии фиброза. Простые – формулы пересчета (доступны в Интернете), которые имеют низкую чувствительность и специфичность, позволяют исключить цирроз. Более сложные – ряд

показателей, связанных в интегральную функцию (патентованные диагностические панели), позволяют дифференцировать стадии фиброза.

К ним относятся следующие показатели:

Количество тромбоцитов. Фиброз печени может приводить к тромбоцитопении из-за нарушения синтеза тромбопоэтина (thrombopoietin) и/или из-за секвестрирования тромбоцитов в увеличенной селезенке, и это снижение уровня тромбоцитов рассматривается как признак цирроза [13]. Показано, что количество тромбоцитов может дискриминировать стадию фиброза F4 от стадий F1–F3 у 75–80% пациентов [14].

γ-Глутамилтрансфераза (ГГТ). Значение этого показателя отображает ферментативную активность с чувствительностью и специфичностью более 70% [4]. Однако повышение уровня этого показателя также наблюдается на фоне патологии билиарной системы, сердечной патологии, приема некоторых препаратов и др. Также чувствительность данного показателя резко снижается на более поздних стадиях болезни [5].

Аспартаминотрансфераза (АСТ). Повышается при тяжелом алкогольном гепатите, но как правило этот показатель редко бывает более 300 Е/л. У 70% больных невирусным гепатитом соотношение АСТ/аланинаминотрансфераза (АЛТ) может быть больше 2 [11]. На стадиях цирроза показатели трансаминазы могут нормализоваться, а уровень АЛТ будет немного увеличен.

Билирубин. Уровень прямого билирубина может повышаться при АБП на фоне цирроза печени и тяжелого стеатогепатита [15]. Также нужно отметить изменения в обмене железа и уровень железа протеинов, которые нужно дифференцировать с наследственным гемохроматозом.

Анализ крови у больных АБП также показывают некоторые изменения, такие как увеличение объема клетки эритроцита в прямой корреляции с уровнем трансаминазы. Комбинация этих показателей (ГГТ, средней объем эритроцитов, иммуноглобулин А, карбогидрат-дефицитный трансферрин и соотношение АСТ/АЛТ) повышает диагностическую точность АБП с чувствительностью и специфичностью более 90% [15].

Диагностические панели

На сегодняшний день известны диагностические панели, состоящие из комплекса показателей, связанных в дискриминантную функцию.

Фибротест. Имеет большой диагностический потенциал в оценке фиброза у пациентов (АБП), достигающий 0,8 [16], и включает изменения в показателях: альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, ГГТ, аполипопротеин А1 и билирубин с учетом возраста и пола [17].

При исследовании 221 пациента с АБП, доказанной биопсией, и в сравнении значения маркеров фибротеста диагностическая точность теста варьировалась от 0,29 (для пациентов с показателем F0) до 0,88 (у пациентов с показателем F4). Высокую чувствительность показал тест при выраженной стадии цирроза F4 – 0,95 [18].

Фиброметр. Доступен на коммерческой основе в компании BioLiveScale (Angers, Франция). Для оценки фиброза при вирусных гепатитах предлагается тест Fibrometer, при метаболической стеатопатии (metabolic steatopathy) – Fibrometer STест и при алкогольных заболеваниях печени – FibrometerA, который комбинирует ГГТ, альфа-2-макроглобулин, гиалуроновую кислоту с учетом возраста, имеет похожую диагностическую точность для АБП (0,962) [19]. При разработке этого теста для выбора наиболее оптимальной комбинации маркеров изучали 51 сывороточный маркер и сопоставили картины их активности со стадиями фиброза. По мнению авторов, разработанная ими панель по своей чувствительности и специфичности превосходит такие тесты, как Fibrospect, ELFG, APRI и Forns scores [20].

Непасcore. Комбинирует билирубин, ГГТ, гиалуроновую кислоту, альфа-2-макроглобулин с учетом возраста и пола. Согласно исследованиям, его диагностическое значение и точность не отличались от FibrometerA или Fibrotest и имели более высокую точность, чем непатентованные биомаркеры (APRI, Forns, FIB4) [16].

Эштест. Предназначен для диагностики алкогольного гепатита у лиц, злоупотребляющих алкоголем. Включает альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГГТ, общий билирубин, АЛТ и АСТ, связанные в дискриминантную функцию [7].

В поиске ответа на сложный вопрос, какая фиброзная панель лучше при диагностике АБП, Fibrotest, Fibrometer, Непасcore и другие тесты сравнивались у 218 пациентов с АБП. Показано, что при диагностике выраженного фиброза и цирроза эффективность Fibrotest, FibrometerA и Непасcore была выше, чем у «непатентованных» тестов APRI, Forns и FIB-4. Наиболее точным и прогностически значимым был Fibrotest. Как считают авторы (разработчики Fibrotest), «у пациентов с алкогольными заболеваниями печени тесты FibrometerA и Непасcore не улучшают диагностических и прогностических значений, которые имеет Fibrotest» [20]. Помимо их диагностической эффективности в скрининге фиброза эти тесты показывают возможность прогнозирования смертности, связанной с заболеваниями печени, как показали исследования больных АБП, которые находились под наблюдением в течение более чем 8 лет, где показатели выживания были коррелированными с показателями неинвазивной оценки фиброза [16].

Методы визуализации печени (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография – МРТ, ультразвуковое исследование – УЗИ). Преимуществами этих методов являются их доступность, неинвазивность, удобство применения для скрининга на ранних этапах поражения печени. Использование рутинного УЗИ с целью оценки стадии фиброза имеет низкую чувствительность и специфичность, особенно на ранних стадиях его развития. То же самое относится к диагностике степени стеатоза – не ниже 20–30% объема ткани печени [21]. МРТ имеет лучшие показатели диагностической точности, однако метод дорогостоящий и мало доступен для поликлинической практики [21].

Эластография

Термин «эластография» (от лат. elasticus – упругий) впервые предложили в 1991 г. врачи-исследователи из Хьюстона [22]. Физической основой эластографии является модуль упругости Юнга, который характеризует свойства мягких тканей сопротивляться растяжению/сжатию при упругой деформации. Существуют разные формы расчета модуля упругости Юнга, на основе которых эластография подразделяется на компрессионную и эластографию сдвиговой волны (real-time elastography – RTE); [23].

Компрессионная эластография дает возможность оценки деформации тканей (strain elastography – SE) и оценки отношения величин деформации в разных участках области исследования (strain rate – SR). Метод качественной оценки упругих свойств тканей основан на уравнении: $E = \sigma / \epsilon$, E – модуль упругости Юнга, σ – величина компрессии, ϵ – относительная деформация столбика ткани. Данный метод используется для исследования поверхностно расположенных органов. Исследование проводят линейным датчиком с применением компрессии (σ), способствующей деформации тканей. Более упругий, твердый объект уменьшается в объеме меньше, чем менее упругий, мягкий [24]. Информативность метода снижается, если не выполняется обязательное условие – неподвижная твердая поверхность (рис. 4) [25].

Динамическая эластография (эластография сдвиговой волны). С точки зрения физики сдвиговая волна – упругая поперечная волна (в отличие от продольной ультразвуковой), которая вызывает смещение частиц среды перпендикулярно направлению распространения волны. Методика базируется на уравнении: $E = 3 \cdot \rho \cdot C^2$, где E – модуль упругости Юнга (Pa), C – скорость сдвиговой волны (м/с), ρ – плотность вещества (кг/м^3) [24]. Скоростные показатели прямо пропорциональны показателям упругости ткани. Следовательно, чем выше упругость, тем выше скорость.

Существуют 2 способа генерации волн:

1. Механический способ: к нему относится аппарат фиброскан (рис. 5).

2. Электронный способ: к нему относятся такие аппараты, как Aixplorer (SuperSonic Imagine, Франция) и Ultima (Радмир, Украина).

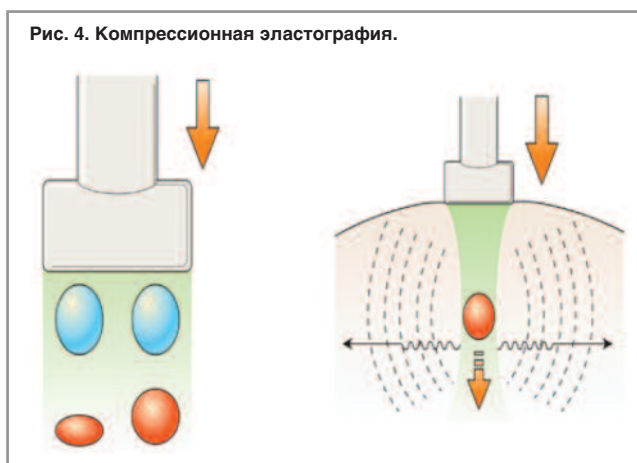


Рис. 5. Аппарат Фиброскан.



Динамическая эластография с применением:

- механического импульсного или вибрационного давления, с использованием сдвиговых волн, возникающих при этом (транзистентная эластография – transient elastography – TE);
- акустического радиационного давления (ARFI), создаваемого длинным ультразвуковым сигналом и оценкой получающихся продольных деформаций;
- акустических радиационных импульсов давления (ARFI), создаваемых ультразвуковыми сигналами, сфокусированными на разную глубину, с использованием оценки скорости сдвиговых волн (shear wave elastography – SWE).

Иногда используется термин «вибрационная эластография» (виброэластография, вибросоноэластография, виброакустография). Методы вибрационной эластографии в основном схожи с названными методами динамической эластографии и используют аналогичные способы воздействия на ткани и алгоритмы обработки. Следует сказать, что компрессионные методы позволяют получать только качественные (или сравнительные количественные) характеристики жесткости тканей, в то время как методы с использованием сдвиговых волн дают возможность оценивать количественно модуль Юнга. Поэтому методы на основе сдвиговых волн объединяются общим названием – эластометрия.

Преимущества и ограничения метода

Простота выполнения исследования, которое не ограничивает трудоспособности пациентов, не требует значительных временных и материальных затрат (в среднем занимает 5–7 мин, для его проведения не требуются дополнительные расходные материалы, кроме геля для УЗИ).

Ограничениями к проведению исследования являются избыточная масса тела, асцит, узкие межреберные промежутки. При наличии асцита распространение механической волны на ткань печени через слой жидкости невозможно. Однако асцит у пациентов с хроническими диф-

фузными заболеваниями печени может являться признаком декомпенсированного цирроза печени, что делает сомнительным необходимость и значимость проведения эластографии у таких пациентов. Выполнение процедуры эластографии стандартным датчиком бывает затруднено, если у пациента узкие межреберные промежутки. Однако доля таких пациентов относительно невелика. В настоящее время для таких случаев производятся датчики с меньшим диаметром чувствительного элемента.

Пороговые значения и корреляция показателей кратковременной эластографии с результатами пункционной биопсии печени

Общепринятых «пограничных значений» плотности ткани печени при разных стадиях фиброза печени в настоящее время нет [26, 27]. Разные группы авторов предлагают различные пороговые уровни для дифференцированной оценки выраженности фиброза печени.

Количество исследований, проведенных с участием больных АБП, составляет лишь небольшой процент работ в этой области [28].

Метаанализ Ч.С.Павлова и соавт., посвященный анализу результатов 14 исследований с участием 834 пациентов, где использовались 9 разных пороговых значений, начиная с 7,15 до 34,9 кПа [27, 26], показал, что для прогнозирования стадии F2 и более чувствительность эластографии варьируется от 75 до 100% и специфичность – от 80 до 100%, в то время как пороговые значения в большинстве анализируемых исследований составили около 7,5 кПа (диапазон от 7,0 до 7,8 кПа).

В наше когортное проспективное исследование, проведенное на базе НИО инновационной терапии НИЦ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» и гастроэнтерологического отделения МРКБ в г. Саранск, включены 90 пациентов (19 женщин и 71 мужчина). Всем пациентам был поставлен диагноз на основании анамнеза – злоупотребление алкоголем более 5 лет (в дозах 24 г/сут для мужчин и 8–16 г/сут для женщин). Всем пациентам диагноз подтвержден гистологическими данными, полученными при пункционной БП, которая была проведена в кабинете биопсии Клиники им. В.Х.Василенко профессором Ч.С.Павловым и кандидатом медицинских наук Ш.А.Ондосом. Оценка выраженности фиброза печени в образцах печеночной ткани была произведена с помощью системы «METAVIR». Все морфологические исследования проведены доцентом кафедры патологической анатомии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Т.П.Некрасовой.

Участникам проводилась эластография на аппарате Фиброскан (Echosens-2009). Путем сопоставления данных, полученных при непрямой эластографии, и результатов гистологического исследования биоптатов печени определены «пороговые» значения, рекомендованные в клинических рекомендациях по неинвазивной диагностике заболеваний печени (EASL, 2015) для оценки стадии фиброза у пациентов с АБП. Сравнительная оценка результатов эластометрии и данных БП проводилась слепым методом.

Были выявлены следующие результаты (см. таблицу): F0 стадия фиброза печени выявлена у 2 пациентов; F1 – не выявлена. F2 – у 3; F3 – у 4; F4 – у 81 пациента.

Стадия F0: малое число больных.

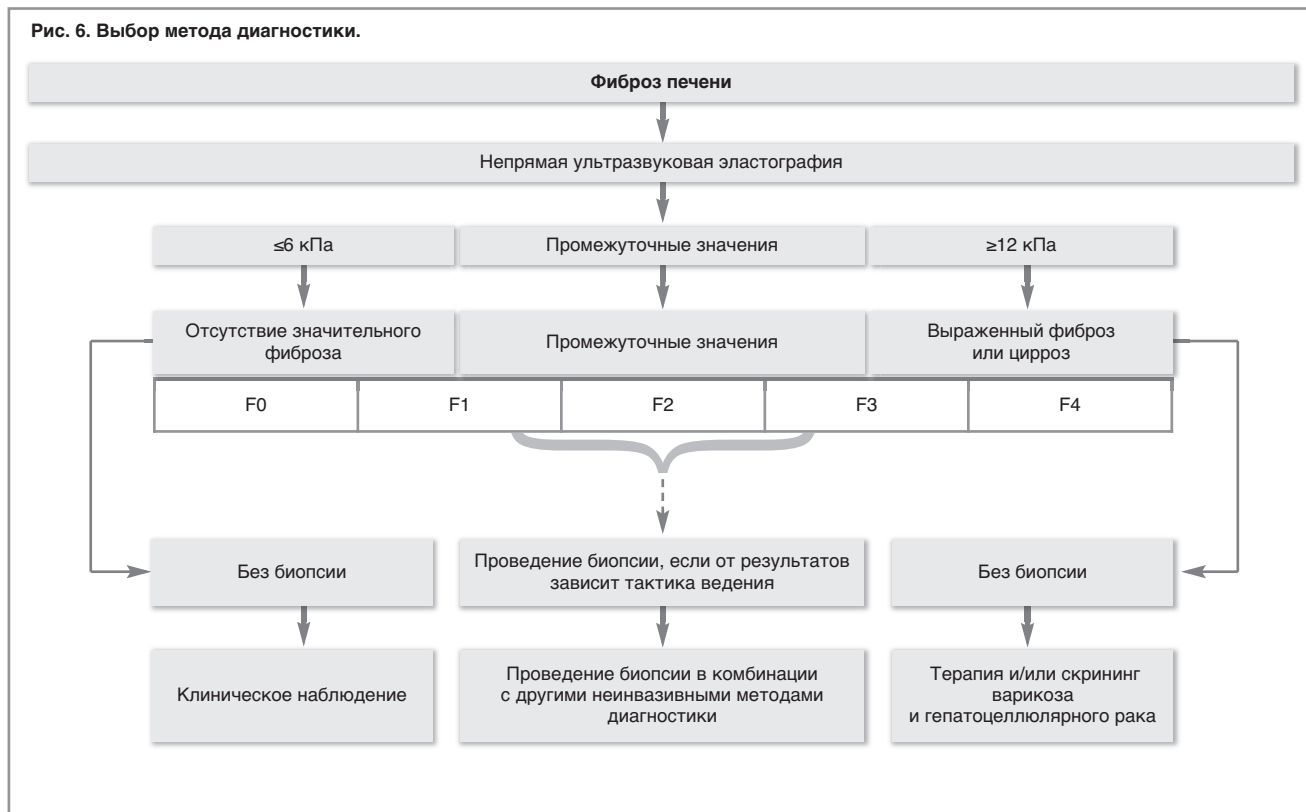
Стадия F2: диагностическая точность – 95,5%, чувствительность – 33%, специфичность – 97,7%, отрицательное отношение правдоподобия (ОП-) 0,685; положительное отношение правдоподобия (ОП+) 14,34.

Стадия F3: диагностическая точность – 94,4%; чувствительность – 33%; специфичность – 96,5%; ОП- 0,694, ОП+ 9,428.

Стадия F4: диагностическая точность при 88,8%, чувствительность – 92,7%, специфичность – 42%, ОП- 0,173; ОП+ 1,598.

Гистологические данные		Показатели прямой эластографии			Диагностическая точность, %
Стадия фиброза	Число больных	Число больных с данной стадией фиброза по эластографии	Число больных с истинно положительными результатами	Показатели не прямой эластографии (кП)* Standard deviation	
F0	1	2	1	5,30	89
F1	0	0	–	–	–
F2	3	3	1	10,9±2,84781	95,5
F3	3	4	1	8,95±7,99031	94,4
F4	83	81	77	51,94531±21,02564	88

Рис. 6. Выбор метода диагностики.



Совпадение стадии фиброза, определенной по результатам не прямой эластографии, с результатами морфологического исследования биоптата печени наблюдалось у 80 из 90 обследуемых пациентов. Таким образом, суммарная диагностическая точность метода составила 89%. Сравнение результатов не прямой эластографии с существующим в настоящее время «золотым стандартом» оценки выраженности фиброза печени – данными морфологического исследования биоптатов – выявило достаточно высокую диагностическую точность исследуемого метода. При этом более высокие показатели диагностической точности, чувствительности и специфичности отмечены при более выраженных стадиях фиброза.

Заключение

Таким образом, эластография печени представляет основной метод неинвазивной диагностики стадии поражения печени, который может быть успешно использован как самостоятельный метод либо в сочетании с другими неинвазивными методами и в ряде случаев служить альтернативой пункционной БП.

Решение об использовании эластографии и необходимости проведения пункционной БП должно приниматься для каждого конкретного пациента в зависимости от стадии фиброза и наличия факторов, влияющих на диагностическую точность метода (рис. 6).

Литература/References

1. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Дичева Д.Т. и др. Алкогольная болезнь печени. *Клин. гепатология*. 2012; 8 (2): 33–40. / Maev I.V., Abdurakhmanov D.T., Dicheva D.T. et al. *Alkohol'naiia bolezn' pecheni*. *Klin. gepatologiiia*. 2012; 8 (2): 33–40. [in Russian]
2. Hüllinghorst R, Kaldewell D, Lindemann F. Geeshacht: Neuland Verlagsgesellschaft mbH. *Jahrbuch Sucht* 2007. ISBN-10: 3875812700; ISBN-13: 987-3875812701.
3. Park SH, Kim CH, Kim DJ et al. Prevalence of alcoholic liver disease among Korean adults: results from the fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2009. *Subst Use Misuse* 2011; 46: 1755–62.
4. Litten RZ, Bradley AM, Moss HB. Alcohol biomarkers in applied settings: recent advances and future research opportunities. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; 34: 955–67.
5. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012; 57: 399–420.
6. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Алкогольная болезнь печени: механизмы развития, морфологические проявления, дифференциальная диагностика и патогенетические подходы к терапии. *Гастроэнтерология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2012; 1: 27–34. / Khomeriki S.G., Khomeriki N.M. *Alkohol'naiia bolezn' pecheni: mekhanizmy razvitiia, morfologicheskie proiavleniia, differentsial'naiia diagnostika i patogeneticheskie podkhody k terapii*. *Gastroenterology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2012; 14 (1): 27–34. [in Russian]
7. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и актитеста в диагностике фиброза печени. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008; 18 (4): 43–52. / Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Ivashkin V.T. *Sovremennye vozmozhnosti elastometrii, fibro- i aktitesta v diagnostike fibroza pecheni*. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2008; 18 (4): 43–52. [in Russian]

8. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О., Золотаревский В.Б. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2005; 15 (2): 13–20. / Pavlov Ch.S., Ivashkin V.T., Shulpekova Yu.O., Zolotarevskii V.B. Sovremennye predstavleniia o patogenezе, diagnostike i lechenii fibroza pecheni. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2005; 15 (2): 13–20. [in Russian]
9. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. и др. Современные методы ранней диагностики фиброза печени. Клини. медицина. 2005; 83 (12): 58–60. / Pavlov Ch.S., Zolotarevskii V.B., Ivashkin V.T. i dr. Sovremennye metody rannei diagnostiki fibroza pecheni. Klin. meditsina. 2005; 83 (12): 58–60. [in Russian]
10. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: методология и практика сегодня. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006; 16 (4): 65–78. / Pavlov Ch.S., Ivashkin V.T. Biopsiia pecheni: metodologiya i praktika segodnia. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2006; 16 (4): 65–78. [in Russian]
11. Павлов Ч.С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени. РМЖ. 2007; 1: 11. / Pavlov Ch.S. Printsipy diagnostiki i podkhody k terapii fibroza i tsirroza pecheni. RMZh. 2007; 1: 11. [in Russian]
12. Mueller S. Noninvasive assessment of patients with alcoholic liver disease. Clin Liver Dis 2013; 2: 68–71.
13. Mukai M, Ozasa K, Hayashi K, Kawai K. Various S-GOT/S-GPT ratios in nonviral liver disorders and related physical conditions and life-style. Dig Dis Sci 2002; 47: 549–55.
14. Вельков В.В. Сывороточные биомаркеры фиброза печени: до свидания, биопсия? М.: Ломоносов Print, 2009. / Velkov V.V. Syvorotochnye biomarkery fibroza pecheni: do svidaniia, biopsiia? M.: Lomonosoff Print, 2009. [in Russian]
15. Witters P, Freson K, Verslype CP et al. Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis. Aliment. Pharmacol Ther 2008; 27: 1017–29.
16. Parés A, Deulofeu R, Giménez A et al. Serum hyaluronate reflects hepatic fibrogenesis in alcoholic liver disease and is useful as a marker of fibrosis. Hepatology 1996; 24: 1399–403.
17. Naveau S, Gaudé G, Asnacios A et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. Hepatology 2009; 49: 97–105.
18. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. Lancet 2001; 357: 1069–75.
19. Naveau S, Raynard B, Ratziu V et al. Biomarkers for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 167–4.
20. Parkes J, Roderick P, Harris S et al. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. Gut 2010; 59: 1245–51.
21. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. J Hepatol 2012; 57: 399–420.
22. Ophir J. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. Ultrasonic Imaging 1991; 13: 111D34.
23. Зыкин Б.И., Постнова Н.А., Медведев М.Е. Ультразвуковая эластография. Мед. алфавит. 2013; 10: 14–9. / Zykina B.I., Postnova N.A., Medvedev M.E. Ul'trazvukovaia elastografiia. Med. alfavit. 2013; 10: 14–9. [in Russian]
24. Осипов Л.В. Технологии эластографии в ультразвуковой диагностике. Мед. алфавит. 2013; 3–4: 5–21. / Osipov L.V. Tekhnologii elastografii v ul'trazvukovoi diagnostike. Med. alfavit. 2013; 3–4: 5–21. [in Russian]
25. Cournane S, Fagan AJ, Browne JE. Review of Ultrasound Elastography Quality Control and Training Test Phantoms. Ultrasound 2012; 20: 16–23.
26. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D et al. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. Cochrane Database Syst Rev 2015; 1: CD010542.
27. Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna I et al. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. J Hepatol 2008; 49: 1062–8.
28. Lemoine M, Katsahian S, Ziou M et al. Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 1102–10.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузма Фади – ассистент каф. факультетской терапии с курсами ЛФК и физиотерапии ФГБОУ ВО «НИМГУ им. Н.П.Огарева». E-mail: fadykuzma@mail.ru

Павлов Чавдар Савович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. инновационной терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: chpavlov@mail.ru

Усанова Анна Александровна – зав. каф. факультетской терапии с курсами ЛФК и физиотерапии ФГБОУ ВО «НИМГУ им. Н.П.Огарева». E-mail: anna61-u@mail.ru

Глушенков Дмитрий Владимирович – зав. приемного отделения Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: Dr.glushenkov@gmail.com

Кузнецова Екатерина Алевтиновна – студентка лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: fraokat@gmail.com

Семенистая Марианна Чавдаровна – клинический ординатор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: marianna.semenistaia@yahoo.com