

УДК: 616.36-003.826-078

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ

Высотин С.А.¹, Сайфитова А.Т.¹, Невзорова М.С.¹

¹ ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия 614000, Пермь, ул. Петропавловская, 26), e-mail: dr.vysotin2009@yandex.ru

Высотин С.А. (Vysotin S.A.) – студент медико-профилактического факультета ФГБОУ ВО “Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера” Минздрава России.

Сайфитова А.Т. (Sayfitova A.T.) – студентка медико-профилактического факультета ФГБОУ ВО “Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера” Минздрава России.

Невзорова М.С. (Nevzorova M.S.) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО “Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера” Минздрава России.

Для корреспонденции: Высотин Сергей Александрович, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская 26, e-mail: dr.vysotin2009@yandex.ru, тел: 89194787742.

Специальность 14.03.10

Организм человека представляет собой сложную, открытую, саморегулирующуюся систему, нарушение работы которой приводит к патологическим состояниям. Поддержания постоянства внутренней среды осуществляется многими системами: пищеварительной, дыхательной, эндокринной, нервной и другими. Одной из центральных желез нашего организма является печень, которая выполняет огромное количество жизненно важных функций. Именно поэтому, диагностика заболеваний печени представляет собой крайне актуальную проблему современного здравоохранения. Малая симптоматика, последовательность стадий, при разных этиологических факторах, являются одной из главных проблем диагностики поражения печени. «Золотым стандартом» является гистологическая биопсия пунктата. Данная процедура сопровождается повышенным риском осложнений, трудоемкостью процесса, сложностью самого процесса и получением ложноотрицательных результатов. В настоящее время активно разрабатываются альтернативные методы диагностики поражения печени. Наиболее перспективными являются малоинвазивные лабораторные методы, такие как СтеатоТест, ФиброТест и ФиброМакс. Являясь новыми разработками, эти тесты показывают высокий уровень специфичности и достоверности результатов. Данные собранные из различных литературных источников позволили раскрыть возможности современных методов диагностики поражения печени.

Ключевые слова: диагностика, поражения печени, стеатоз, фиброз, СтеатоТест, ФиброМакс

MODERN APPROACHES TO LABORATORY DIAGNOSTICS OF STEPATOSIS OF THE LIVER

Vysotin S.A., Sayfitova A.T.

Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

The human body represents difficult, open, self-regulating system which disturbance of work leads to pathological states. Maintenance of constancy of internal medium it is carried out by many systems: digestive, respiratory, endocrine, nervous and others. One of the central glands of our organism is the liver which carries out a huge number of the vital functions. For this reason, diagnostics of diseases of a liver represents extremely current problem of modern health care. The small symptomatology, the sequence of stages, at different etiological factors, are one of the main problems of diagnostics of a lesion of a liver. "The gold standard" is the histological biopsy of a punctate. This procedure is followed by the increased risk of complications, labor input of process, complexity of the process and obtaining false-negative results. Now alternative diagnostic methods of a lesion of a liver are actively developed. The most perspective are low-invasive laboratory methods, such as SteatoTest, FibroTest and FibroMaks. Being new developments, these tests show the high level of specificity and reliability of results. The data collected from various references allowed to open possibilities of modern diagnostic methods of a lesion of a liver.

Keywords: diagnostics, damages of a liver, fibrosis, SteatoTest, FibroMaks

Самой большой железой организма является печень, выполняющая множество жизненно важных функций, поэтому малейший сбой в работе органа крайне негативно отражается на здоровье человека. Поражение печени объединяет несколько патологических процессов, которые в результате приводят к появлению жировых вкраплений в печенной ткани. Основная проблема диагностики заболеваний печени связана с особенностями ее иннервации, следствием чего является отсутствие жалоб пациента и симптоматики. Проявления заболеваний печени могут колебаться в широком интервале от полностью бессимптомной клинической картины и слабовыраженных признаков, таких как тошнота, потеря аппетита, дискомфорт в животе до выраженной желтухи, печеночной энцефалопатии, печеночных коликов, острой печеночной недостаточности и печеночной комы [7,8]. Именно поэтому, диагностика патологии печени представляет для врача определенные трудности. В процессе уточнения диагноза необходимо тщательно собрать анамнез и проанализировать все возможные этиологические факторы развития заболевания, такие как неопределенные дозы алкоголя, а также самостоятельный бесконтрольный прием каких-либо лекарственных средств.

Наибольшие трудности из-за минимальной клинической картины представляет определение уровня поражения печени, а именно характера морфологических изменений. Несмотря на огромное разнообразие этиологических факторов, приводящих к развитию поражения печени, важной представляется общность патогенеза болезней печени, протекающих в последовательных стадиях. Различаются только пусковые механизмы и преобладающие исходы [1,2,11]. Поражение печени начинается со стеатоза без выраженных клинических изменений, затем развивается стеатогепатоз, сопровождающийся повышением уровней

трансаминаз и выраженными воспалительными процессами. При прогрессировании гепатоза в печени выявляются воспалительно-некротические изменения, которые морфологически схожи с проявлениями гепатита, что позволяет классифицировать его как гепатит. Исходом заболеваний становятся фиброз и цирроз печени с развитием портальной гипертензии и печеночной недостаточности.

Если не вмешиваться в течение болезни, то в 12–14% жировая болезнь трансформируется в стеатогепатит, в 5–10% случаев — в фиброз, в 0–5% фиброз переходит в цирроз печени; в 13% случаев стеатогепатит сразу трансформируется в цирроз печени [2]. При проведении крупных эпидемиологических исследований обнаруживается высокая частота впервые выявленного фиброза печени. В 2003 г. в рамках исследования Dionysos изучались распространенность и факторы риска неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В исследовании участвовали 659 пациентов. По данным биопсии, проводившейся у 437 пациентов, изолированный стеатоз печени определялся в 42% случаев, стеатогепатит — в 58%, в 27% из них — фиброз печени. Цирроз печени выявлялся у 15,4%, гепатоцеллюлярная карцинома — в 0,7% случаев [2,4,13]. В 2007 г. проводилось исследование-наблюдение DIREG, в котором было обследовано 30 787 пациентов, обратившихся к терапевтам поликлиник. Исследование позволило получить исчерпывающую информацию об эпидемиологии заболевания в России. НАЖБП была выявлена у 26,1% пациентов, среди них цирроз печени обнаружен у 3% больных, стеатоз печени — у 79,9%, стеатогепатит — у 17,1% [2,6,7].

Жировая инфильтрация печени (стеатоз печени) – это накопление жиров и триглицеридов в клетках печени – гепатоцитах. От баланса между поступлением, синтезом и расходом жирных кислот зависит их содержание в гепатоцитах. Такая патология бывает очаговой и диффузной. При очаговом стеатозе обнаруживают сгруппированные отложения жира, а при диффузной – жиры расположены по всей поверхности органа. Для нормального функционирования печени содержания нейтрального жира не должно превышать 5 - 7%. При стеатозе этот показатель может увеличиваться до 10 – 50 % , то есть, чем больше клеток перерождаются в жировую ткань, тем тяжелее состояние больного[1,15,19]. Изначально излишний жир (преимущественно в виде триглицеридов) локализуется внутри гепатоцитов, сдвигая ядро клетки к краю. Когда жировых отложений накапливается слишком много, гепатоциты разрываются и жир скапливается уже в межклеточном пространстве образуя кисты, которые меняют структуру органа и нарушают его функции.

Накопление липидов в паренхиме печени может быть спровоцировано разными причинами – от действия токсических агентов, до тяжелых заболеваний. По всему миру распространенность стеатоза печени очень высока, что связано с различными этиологическими факторами, такими как алкоголь, сахарный диабет, избыточная масса тела, гиперлипидемия,

гепатиты: В, С, D, E, F, G и лекарства. Возможные причины стеатоза печени: токсическое влияние на печень, эндокринно-метаболические нарушения, дисбаланс нутриентов, гипоксия. Среди токсических факторов особое место занимает алкоголь, однако у лиц, злоупотребляющих приемом алкоголя, прогрессирование заболевания связывают как с токсическим действием алкоголя, так и с пищевым дисбалансом. Скорость развития и степень патологических изменений тем выше, чем больше объем употребляемого алкоголя. При лечении туберкулостатическими препаратами, антибиотиками, кортикостероидами, цитостатиками возможно развитие лекарственного стеатоза печени.

Комплекс эндокринно-метаболических нарушений часто формируется при сахарном диабете, как правило, у лиц пожилого возраста, возможно развитие стеатоза печени при патологии щитовидной железы, болезни Иценко-Кушинга; часто он сопутствует общему ожирению. Главным моментом в дисбалансе пищевых факторов является несоответствие между калорийностью пищи и содержанием в ней животных белков, а также недостаток витаминов и других липотропных факторов. Пищевой дисбаланс является триггерным фактором развития стеатоза при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, при которых он встречается в 25—30% случаев. В странах, где население хронически недоедает, стеатоз печени наблюдается чаще, и, наоборот, в экономически развитых странах значение данной этиологической группы невелико [9].

Одна из главных клинических особенностей течения стеатоза - это малосимптомность. Проявления НАЖБП неспецифичны и лишь указывают на сам факт поражения печени, но не отражают степень тяжести. Симптомы астении (повышенная утомляемость, общая слабость и пр.) является наиболее часто встречающимся синдромом, выявляемым у больных со стеатозом и неалкогольным стеатогепатитом. Другие симптомы, характерные для хронических заболеваний печени, у большинства пациентов довольно часто отсутствуют. Средний возраст больных НАЖБП составляет 45-50 лет. Подавляющее большинство пациентов, страдающих жировой инфильтрацией печени и неалкогольным стеатогепатитом имеют избыточную массу тела на 10-40% превышающую должную ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$). При первичной неалкогольной жировой болезни печени в клинической картине присутствуют симптомы, которые связаны с сопутствующими нарушениями углеводного и липидного обмена. Характерной составляющей клинической картины стеатоза является наличие симптомокомплекса дисфункции желчного пузыря и желчевыводящих путей — до 30% больных жалуются на боли и дискомфорт в подреберье справа, сопутствующие приему пищи [6,17]. В последнее время особое внимание уделяется методам оценки стеатоза печени [4,9,18], которые можно разделить на инвазивные, малоинвазивные и неинвазивные (Рисунок 1).

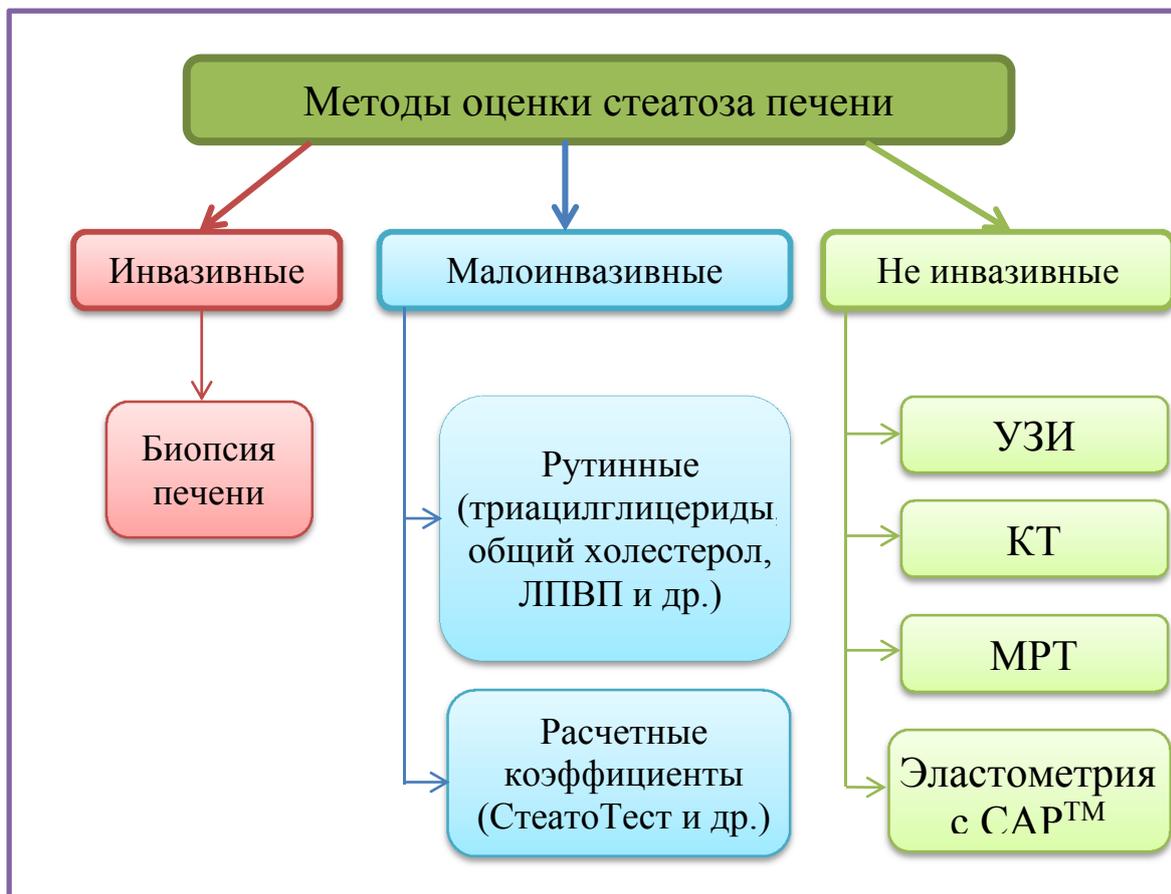


Рисунок 1 – Методы оценки стеатоза печени

«Золотым стандартом» оценки степени фиброза является инвазивный способ исследования — биопсия, но в данном случае, высока степень вероятности, что биопсия даст ложный результат. Это связано с тем, что жировая инфильтрация — понятие динамическое (она может, как развиваться, так и регрессировать, может носить и диффузный и очаговый характер). Так как биоптат всегда представляет собой ограниченный участок органа, то и трактовка полученных данных всегда достаточно условна. К сожалению, если признать биопсию как обязательный диагностический критерий, то ее нужно выполнять достаточно часто, при этом сама биопсия опасна осложнениями, а метод исследования не должен превышать опасность от самого заболевания [23]. Отсутствие решения о биопсии не является отрицательным фактором, потому что на сегодняшний день стеатоз печени это понятие клинико-морфологическое с наличием большого количества факторов, участвующих в патогенезе. Из представленных выше данных видно, что диагностика может начаться на разных стадиях болезни печени: стеатоз → стеатогепатит → фиброз → цирроз, и в диагностику должны входить методы, определяющие не только жировую дистрофию, но и её стадию.

Трудно переоценить важность неинвазивных методов определения степени поражения печени, не уступающих по информативности пункционной биопсии печени и одновременно лишенных недостатков, присущих ей. Их использование особенно важно для ранней диагностики. Самыми большими преимуществами методов не инвазивной диагностики перед

биопсией печени являются простота, высокая информативность вне зависимости от стадии процесса, возможность контроля динамики, удобство применения для скрининга, возможность использования в амбулаторных условиях [2,3,11,16,22,27].

Малоинвазивные методы определения стеатоза печени основываются на биохимическом исследовании венозной крови. В развитии и течении поражений печени важная роль принадлежит нарушениям липидного обмена. Известно, что печень играет важную роль в синтезе и обмене липидов. Гепатоциты забирают липиды из кровотока и подвергают их метаболическим изменениям. В печени синтезируются и окисляются триглицериды, синтезируются фосфолипиды, холестерин, эфиры циклопентанпергидрофенантрены, жирные кислоты, липопротеиды, катаболизируется около 30–50 % липопротеинов низкой плотности и 10 % — высокой [19,20,26]. При стеатозе печени функция гепатоцитов нарушается. Малоинвазивные методы условно можно разделить на рутинные — триглицериды, общий холестерин, липопротеиды высокой плотности и др. — и расчетных коэффициентов: стеатотест, результат которого рассчитывается на основании нескольких показателей — 7 маркеров (альфа-2-макроглобулин, аполиipoprotein 1A, билирубин, гаптоглобин, гамма-глутаминтранспептидаза, общий холестерин и триглицериды).

Стеатотест разработан в одном из самых крупных и старинных госпиталей Франции Питье-Сальпетриер, и позволяет установить стадию стеатоза. При проведении теста используются математические формулы, с помощью которых проверяют каждый параметр. Каждый показатель в отдельности служит индикатором состояния печени. При расчетах также учитываются возраст, вес, рост и пол пациента. Диагностические тесты позволяют получить точную количественную и качественную оценку стеатоза изменений в печени на всех стадиях независимо от локализации [14]. Для улучшения диагностической точности различных лабораторных тестов было разработано несколько индексов, основанных на комбинации непрямых маркеров фиброза печени. Наиболее распространенной является диагностическая панель тестов:

FibroTest-ActiTest — включает тест, предназначенный для диагностики фиброза и некротически-воспалительной активности в ткани:

ФиброТест (FibroTest) включает в себе пять стандартных биомаркеров, показатели которых используют для диагностики фиброза печени: гамма-ГТ, общий билирубин, альфа-2-макроглобулин, аполиipoprotein A1, гаптоглобин. ФиброТест определяет степень фиброза по шкале Metavir: F0: отсутствие фиброза; F1: портальный фиброз без образования септ; F2: портальный фиброз с единичными септами; F3: множественные порто-центральные септы без цирроза; F4: цирроз печени.

АктиТест (ActiTest) дополняется непосредственным маркером воспалительной активности: аланинаминотрансферазой (АЛТ), необходимой для оценки вирусной некротически-воспалительной активности. АктиТест диагностирует степень активности воспаления: А0: активность отсутствует; А1: минимальная активности; А2: умеренная активность; А3: высокая активность. При хроническом вирусном гепатите для начальных стадий фиброза диагностическая точность метода составляет более 70 %, при выраженном фиброзе и циррозе — 100 %. Малоинвазивная диагностика фиброза печени с применением методики FibroTest-ActiTest позволяет определить стадию фиброза и индекс гистологической активности и предназначена для оценки стадии фиброза и контроля за его развитием на фоне терапии, а также для оценки некротически-воспалительных процессов в печеночной ткани. FibroTest-ActiTest рассматривается в качестве альтернативы для чрез кожной биопсии печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом [21,25,26].

ФиброМакс (FibroMax): является сочетанием пяти малоинвазивных тестов: ФиброТест (FibroTest), АктиТест (ActiTest), СтеатоТест (SteatoTest), НешТест (NashTest) и АшТест (AshTest).

СтеатоТест определяет степень стеатоза: S0: стеатоз отсутствует (<1%); S1: минимальный стеатоз (1-5%); S2: умеренный стеатоз (6-32%); S3: выраженный стеатоз (>32%).

НешТест позволяет определить степень неалкогольного стеатогепатита (НАСГ): N0: НАСГ отсутствует; N1: возможно наличие НАСГ; N2: наличие НАСГ.

АшТест позволяет определить уровень алкогольного стеатогепатита: H0: нет АСГ; H1: минимальный АСГ; H2: умеренный АСГ; H3: выраженный АСГ. ФиброМакс включает в себя 10 стандартных биомаркеров: гамма-ГТ, общий билирубин, альфа-2-макроглобулин, аполипопротеин А1, гаптоглобин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), триглицериды, холестерин, уровень глюкозы натощак. По полученным данным, с учетом веса, возраста и пола пациента рассчитываются стадия фиброза и уровень активности гепатита. Лимитируют использование тестов признаки холестаза, отрицательно влияющие на диагностическую значимость тестов. Оба теста получили широкую известность во Франции, Европе и США. Первоначально тесты разрабатывались для пациентов, инфицированных вирусами гепатитов С и В, а затем стали применяться и при других нозологических формах хронических заболеваний печени [24,26].

Таким образом, при кажущейся легкости диагностики НАЖБП требуется немало усилий для установления стадии заболевания и его морфологической основы. На сегодняшний день сочетанное использование лабораторных и неинвазивных методов диагностики позволяет с довольно высокой степенью точности оценить как морфологическую картину заболевания, так и степень выраженности патологических изменений. Среди биохимических тестов показатель

АЛТ является маркером неалкогольной жировой болезни печени и может характеризовать трансформацию стеатоза печени в стеатогепатит, а сочетанное повышение АЛТ и ГГТП отражает высокую активность воспаления. Применение инвазивных методов диагностики представляет определенные сложности, связанные с риском осложнений, ошибками биоптата и малым его объемом, высокой долей субъективности в интерпретации результатов, невозможностью использования в динамике и высокой стоимостью исследований. Для скрининга, первичного обследования и дальнейшего контроля состояния в динамике целесообразно применение неинвазивных или малоинвазивных методов диагностики. Среди малоинвазивных методов определенно высокой достоверностью, чувствительностью и специфичностью обладает ФиброМакс. Ультразвуковые методы, несмотря на неинвазивность, имеют ряд недостатков: низкую достоверность, высокую субъективность, ошибки датчика, большое количество противопоказаний и ограничений к применению [2,12].

Резюмируя вышесказанное, можно утверждать, что неинвазивные методы не всегда позволяют точно установить стадию стеатоза и имеют множество ограничений (беременность, возраст до восемнадцати лет, наличие кардиостимулятора, избыточной массы тела, асцита), что сужает круг их использования. В то время как малоинвазивные методики не имеют этих ограничений, что позволяет рекомендовать их для точной диагностики стадий патологического процесса. Данные методы могут использоваться во всех группах пациентов.

Список литературы.

1. Вялов С.С. Жировая болезнь печени: особенности патогенеза, диагностики и терапевтический потенциал/С.С. Вялов// Consilium medicum. Гастроэнтерология.-2014.-Т.16.-№8.-с.73-77.
2. Вялов С.С. Скрининговые методы выявления фиброза печени/С.С. Вялов//Архив внутренней медицины.-2013-2.-№3(5).-с.48-57.
3. Диденко, В.И. Современные достижения в оценке стеатоза печени/ В.И. Диденко// Гастроэнтерология.-2015.-№3(57).-с.94-100.
4. Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени – современный взгляд на проблему/О.М. Драпкина, В.И. Смирин, В.Т. Ивашкин//Леч. Врач.-2010.-№5.-с.57-60.
5. Дуда А.К., Окружнов Н.В., Бойко В.А., Трихлеб В.И. Фиброз печени: современные принципы диагностики/А.К. Дудак, Н.В. Окружнов, В.А. Бойко, В.И. Трихлеб//Актуальная инфектология.-2014.-№3(4).-с.59-64.
6. Звенигородская Л.А., Дроздов В.Н., Егорова Е.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени и инсулинорезистентность: клинико-биохимические и морфологические и

морфологические параллели/Л.А. Звенигородская, В.Н. Дроздов, Е.Г. Егорова//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.-2008.-№3.-с.25-30.

7. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. Справочный материал/ В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, М.С.Жаркова//М.-«МЕДпресс-информ».-2016.-с.14.

8. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации для врачей/В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов и др.//М.-2015.-с.38

9. Колесникова Е.В. Диагностика и лечение больных с неалкогольной жировой болезнью печени: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, Американского колледжа гастроэнтерологии и Американской гастроэнтерологической ассоциации (2012)/Е.В. Колесникова// Сучасна гастроентерология.-2014.-№3(77).-с.89-104.

10. Павлов Ч.С., Золоторевский В.Б., Томкевич М.С. и др. Возможность обратимости цирроза печени (клинические и патогенетические предпосылки)/ Ч.С. Павлов, В.Б. Золоторевский, М.С. Томкевич и др.//РЖГГК.-2006.-Т.16.-№1.-с.20–29.

11. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени // РЖГГК.-2008.-Т.18.-№ 4.-С.43–52.

12. Павлов Ч.С., Коновалова Н.С., Ивашкин В.Т. Ультразвуковое ангиологическое исследование и эластометрия — перспективные направления неинвазивной диагностики фиброза печени // ConsiliumMedicum.-2008.-№ 2.

13. Пархоменко Л.К., Страшок Л.А., Ещенко А.В., Бузницкая Е.В. Вопросы диагностики неалкогольной жировой болезни печени в подростковом возрасте/Л.К. Пархоменко, Л.А. Страшок, А.В. Ещенко, Е.В. Бузницкая//На подмогу педиатру.-2011.-№7(34).-с.107-112.

14. Пат. 2403576 Российская Федерация МПК G01N033/576. Способ диагностики стеатоза печени по биохимическим маркерам/ Пойнар Тьерри; заявитель и патентообладатель Ассистанс пюблик-опито де Пари.-заяв.02.03.2006; опуб.10.11.2010.

15. Полунина, Т.Е. Жировая инфильтрация печени/Т.Е. Полунина//Лекции для врачей.-2014.-№3.-с.32-40.

16. Ройтберг Г.Е., Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Шархун О.О., Ушакова Т.И., Платонова О.Е. Неинвазивные методы в диагностике стеатоза и фиброза при неалкогольной жировой болезни печени/Г.Е. Ройтберг, Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская, О.О. Шархун, Т.И.

Ушакова, О.Е. Платонова// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.-2013.-№7.-с.3-10.

17. Черкашина Е.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени/Е.А. Черкашина//Медицинский совет.-2015.-№4.-с.67-70.

18. Шульпекова Ю.О. Алгоритм обследования и лечения пациентов с гепатитами и гепатозами/Ю.О. Шульпекова//РЖМ.-2008.-№7.-с.508.

19. Щекина М.И. Неалкогольная жировая болезнь печени/М.И. Щекина//Consilium Medicum.-2009.-№8.-с.37-39.

20. Машарова А.А., Данилевская Н.Н. Неалкогольный стеатогепатит: от патогенеза к терапии/А.А. Маршалова, н.Н. Данилевская// РЖМ.-2013.-№31.-с.1642.

21. Halfon P., Imbert-Bismut F., Messous D. A prospective assessment of the inter-laboratory variability of biochemical markers of fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest) in patients with chronic liver disease/P. Halfon, F. Imbert-Bismut, D. Messous // Comparative Hepatology-2002.-№1.-P.3.

22. Lee J.E., Shin K.S., Cho J-S. et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with elastpqr: comparison with transient elastography and serologic fibrosis marker tests, and correlation with liver pathology results/J.E. Lee, K.S. Shin, J-S. Cho et al.// Ultrasound in Medicine and Biology.-2017.-№11.-P.2515-2521.

23. McPherson S., Hardy T., Henderson E. et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management/S. McPherson, T. Hardy, E. Henderson et al.// Journal of Hepatology.-2015.-Vol.62.-P.1148-1155.

24. Montazeri G., Estakhri A., Mohamadnejad M. Serum hyaluronate as a non-invasive marker of hepatic fibrosis and inflammation in HBsAg-negative chronic hepatitis B/G. Montazeri, A. Estakhri, M. Mohamadnejad// BMC Gastroenterology.-2005.-№ 5.-P.32.

25. Munteanu M., Messous D., Thabut D. Intra-individual fasting versus postprandial variation of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest)/M. Munteanu, D. Messous, D. Thabut//Comparative Hepatology.-2004.-№3.-P.3.

26. Poynard T., Imbert-Bismut F., Munteanu M. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C/T. Poynard, F. Imbert-Bismut, M. Munteanu//Comparative Hepatology.-2004.-№ 3.-P.8.

27. Yoo H., Min Lee J. Hee Yoon J. et al. Prospective Comparison of Liver Stiffness Measurements between Two Point Shear Wave Elastography Methods: Virtual Touch Quantification

and Elastography Point Quantification/H. Yoo, J. Min Lee, J. Hee Yoon et al.// The Korean Society of Radiology.-2016.-№17(5).-P.750-757.