

ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗА ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

Е. Н. Травенко*, В. А. Породенко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Аннотация

Цель: установить степень выраженности (индекс) гистологической активности (ИГА) и фиброза при различных формах алкогольной болезни печени на секционном материале и предложить маркер для его выявления.

Материалы и методы. Материалом исследования явились данные 110 вскрытий и патогистологического исследования лиц, умерших от отравлений этанолом на фоне различных форм алкогольного поражения печени (95) и черепно-мозговой травмы — контроль (15). Активность алкогольдегидрогеназы (АДГ) изучали гистохимическими методами, оценку значений проводили методом количественной морфометрии продукта гистохимических реакций с использованием разработанной на кафедре судебной медицины КубГМУ (В. А. Породенко, 1996) компьютерной программы «Morfolog. Статистическая обработка осуществлена с помощью программного пакета Statistica 10 и созданной базы данных в Excel. Для оценки достоверности двух сравниваемых величин применяли *t*-критерий Стьюдента. Оценка корреляционной связи проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (*r*).

Результаты. Выявлены различные степени ИГА и фиброза при алкогольных стеатозе, гепатите и циррозе. Для начального поражения печени характерны минимальная и слабая активность, стадия фиброза — F_0 – F_2 . При прогрессировании патологического процесса в печени ИГА умеренный и выраженный, фиброз — F_2 – F_4 . Прослеживается корреляционная связь между развитием перисинусоидального и перипортального фиброзов ($r = -0,655$), септ ($r = -0,435$), соединительной ткани в портальных трактах и перивенулярно ($r = -0,517$) и количеством сосудов среднего калибра в печени, а также между диаметром воротной вены и развитием перисинусоидального и перипортального фиброзов ($r = 0,377$). Высокая и умеренная положительная корреляционная связь с развитием некрозов и фиброзом, мелкими холестазамы, расширением перисинусоидальных пространств отмечена для АДГ третьей зоны ацинусов печени. Рассчитанный индекс фиброза и ишемического повреждения печени (ИФИП) коррелирует с нарушениями ее морфофункционального состояния.

Заключение: полученные данные свидетельствуют о развитии фиброза на ранних стадиях алкогольного поражения печени, выраженность которого можно определить с помощью предлагаемого метода определения ИФИП, поскольку он отражает как структурное, так и функциональное состояние органа.

Ключевые слова: алкоголь, печень, фиброз, морфометрия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Травенко Е.Н., Породенко В.А. Диагностика фиброза при алкогольном поражении печени. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(4): 76–83. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-76-83>

Поступила 05.06.2019

Принята после доработки 21.06.2019

Опубликована 27.08.2019

DIAGNOSTICS OF FIBROSIS IN ALCOHOLIC LIVER DAMAGE

Elena N. Travenko*, Valery A. Porodenko

Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Aim. In this article, the authors determine the severity (index) of histological activity (HAI) and fibrosis in various forms of alcoholic liver disease drawing on the autopsy material, as well as suggest a marker for detecting fibrosis.

Materials and methods. The authors studied 110 autopsies and histopathological studies of people who died from ethanol poisoning in the setting of various forms of alcoholic liver damage (95) and traumatic brain injury – control (15). Alcohol dehydrogenase (ADH) activity was studied through histochemical methods; values were estimated through the quantitative morphometry of the histochemical reaction product using the MORFOLOG program developed at the Department for Forensic Medicine (V.A. Porodenko, 1996). Statistical analysis was performed using the STATISTICA 10 software package and a created Excel database. In order to determine the significance between two compared values, the Student's t-test was employed. Correlations were estimated using the Spearman's rank correlation coefficient (r).

Results. The study revealed various degrees of histological activity and fibrosis in the setting of alcoholic steatosis, hepatitis and cirrhosis. The initial liver damage is characterised by minimal / weak activity and F_0 – F_2 stage of fibrosis. With the progression of the pathological process in the liver, HAI is estimated as moderate and severe (F_2 – F_4 stage of fibrosis). There is a correlation between the development of perisinusoidal and pericellular fibroses ($r = -0.655$), septae ($r = -0.435$), connective tissue in the portal tracts and around a vein ($r = -0.517$) and the number of medium caliber vessels in the liver, as well as between the portal vein diameter and the development of perisinusoidal and pericellular fibroses ($r = 0.377$). The authors noted high and moderate positive correlation between the ADH activity in zone 3 of the liver acini and the development of necroses and fibrosis, minor cholestases, expansion of the perisinusoidal spaces. The calculated index of fibrosis and ischemic liver damage correlates with its impaired morphofunctional state.

Conclusion. The obtained data indicate that fibrosis develops in the early stages of alcoholic liver damage, whose severity can be assessed using the proposed method for determining the index of fibrosis and ischemic liver damage, given that it reflects both the structural and functional state of the organ.

Keywords: alcohol, liver, fibrosis, morphometry

Conflict of Interest: The authors declared no conflict of interest.

For citation: Travenko E.N., Porodenko V.A. Diagnostics of Fibrosis in Alcoholic Liver Damage. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(4): 76–83. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-76-83>

Submitted 05.06.2019

Revised 21.06.2019

Published 27.08.2019

Введение

Болезни печени представляют серьезную проблему для здравоохранения в России и за рубежом. В настоящее время они входят в десятку наиболее частых причин смерти. По данным Росстата, уровень смертности россиян от болезней органов пищеварения, в том числе и заболеваний печени, составил в 2017 году 63,3 на 100 тыс.

населения. Этот показатель на 28,1% выше, чем число умерших в 2012 году — 49,4 на 100 тыс. населения [1]. По данным ВОЗ, прогнозируется увеличение смертности от заболеваний печени в два раза в течение последующих 10–20 лет.

Отмечается рост скоростной смерти от патологии печени и в практике судебно-медицинского эксперта, в том числе от цирроза печени

алкогольной этиологии [2, 3]. Это обусловлено тем, что у большинства цирроз протекает малосимптомно или почти бессимптомно на фоне отсутствия явной стабильной алкогольной зависимости, в условиях сокрытия факта и объемов потребляемого алкогольного напитка. Для алкогольного поражения печени характерны чрезвычайная вариабельность клинических и морфологических проявлений, частое сходство с острыми и хроническими заболеваниями печени и желчных путей другой этиологии, маскирование и отеснение на второй план симптомов поражения печени признаками, свидетельствующими о поражении другого органа или системы [4], что требует проведения дифференциальной диагностики этих состояний. Одним из критериев является степень развития активности воспалительного процесса и фиброза в печени. В настоящее время предложено значительное количество инвазивных и неинвазивных методов обнаружения фиброзирования печени, однако каждый имеет недостатки, ограничивающие его широкое применение. В связи с этим поиск информативных, недорогих, быстро воспроизводимых и более точных маркеров фиброза продолжается [5, 6].

Цель исследования — установить степень (индекс) выраженности гистологической активности (ИГА) и фиброза при различных формах алкогольной болезни печени на секционном материале и предложить маркер для его выявления.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования явились данные вскрытия и патогистологического исследования лиц, умерших от отравлений этанолом на фоне различных форм алкогольного поражения печени — адаптивной гепатопатии (АГП — 20), стеатоза (АС — 30), гепатита (АГ — 20), цирроза (АЦ — 25) и черепно-мозговой травмы — контроль (15), всего 110 наблюдений. Прове-

дение исследование одобрено заключением независимого этического комитета протокол № 68 от 12.10.2018. Для определения гистологической активности процесса (ИГА) использовали полуколичественный индекс Knodell — производили оценку наличия некрвоспалительных изменений в печени по трем компонентам (перипортальные некрозы, внутريدольковые некрозы и дистрофия гепатоцитов, воспалительный инфильтрат в портальных трактах). Фиброз оценивали с помощью шкалы METAVIR.

Калибр сосудов вычисляли как среднее значение продольного, поперечного и косого диаметров.

Изучение активности АДГ осуществляли гистохимическими методами — по Hess, Scarpelli, Pears [7]. Оценку значений проводили методом количественной морфометрии продукта гистохимических реакций с использованием разработанной на кафедре судебной медицины Кубанского государственного медицинского университета (В.А. Породенко, 1996) компьютерной программы Morpholog.

Статистическая обработка осуществлена с помощью программного пакета Statistica 10 и созданной базы данных в Excel. Для оценки достоверности двух сравниваемых величин применяли *t*-критерий Стьюдента. Оценка корреляционной связи проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (*r*).

Результаты исследования и обсуждение

Индекс гистологической активности процесса (ИГА) и выраженности фиброза свидетельствуют о прогрессировании патологического процесса при алкогольном поражении печени.

Как следует из таблицы 1, степень фиброза при алкогольном стеатозе в 86,7% оценена как F_0 , в 13,3% как F_1 . При алкогольном гепати-

Таблица 1. Выраженность ИГА фиброза, *n* (%)
Table 1. The severity of IGA fibrosis, *n* (%)

Показатели	АГП	АС	АГ	АЦ
Степень активности процесса				
Нет	—	—	—	—
Минимальная (A_0)	—	—	20	—
Слабая (A_1)	—	—	40	—
Умеренная (A_2)	—	—	35	12
Выраженная (A_3)	—	—	5	8
Стадия фиброза				
Без фиброза (F_0)	100	86,67	10	—
1-я стадия (F_1)	—	13,33	15	—
2-я стадия (F_2)	—	—	40	12
3-я стадия (F_3)	—	—	30	8
4-я стадия (F_4)	—	—	5	80

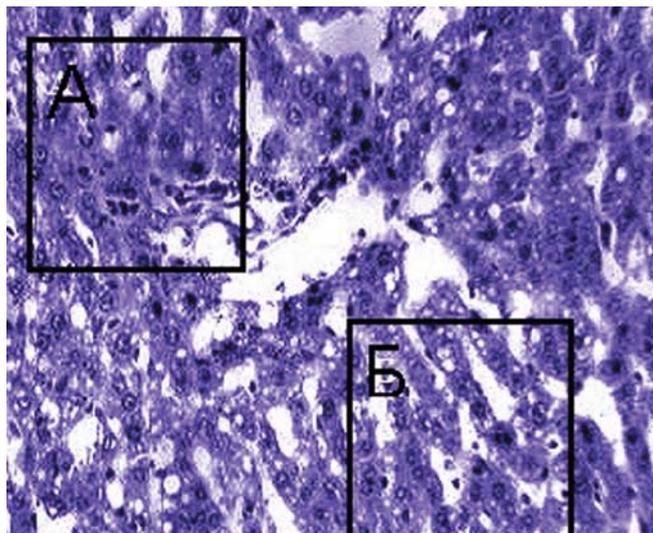


Рис. 1. Алкогольный гепатит (окраска гематоксилином и эозином; объектив апо-40х окуляр К10х): фрагмент А — 22,5% площади, занятой разрастанием волокнистой соединительной ткани, фрагмент Б — 4,6%.

Fig. 1. Alcoholic hepatitis (stained with hematoxylin and eosin; apo-40x objective lens; K10x eyepiece): in fragment "А", 22.5% of the area is occupied by proliferating fibrous connective tissue, with only 4.6% of the area being occupied in fragment "Б".

те в одном случае установлена выраженная гистологическая активность — A_3 , стадия фиброза — F_4 (5%); в 7 — умеренная активность — A_2 , фиброз F_2 (20%) и F_3 (15%), в 8 — слабовыраженная — A_1 , стадия фиброза F_3 (15%), F_2 (10%), F_1 (5%) и F_0 (10%); в 4 — минимальная степень активности — A_0 , фиброз F_1 (10%), F_2 (5%) и F_0 (5%). При АЦ в 80% наблюдениях имелся фиброз 4-й стадии, встречались очаги второй стадии (F_2) в 12% и третьей (F_3) в 8%.

Необходимо отметить, что обычно применяемые для оценки фиброза полуколичественные системы являются неадекватными при алкогольной болезни, так как они не учитывают выраженность центролобулярного и перисинусоидального и периваскулярного фиброза, степень капилляризации синусоидов.

Кроме того, морфологическое исследование не всегда отражает нарушение структуры органа в целом вследствие мозаичности процесса фиброзирования [8]. Разница площади фиброза в одной и той же печени может составлять от 20 до 40% и более, что подтверждается и в наших наблюдениях (рис. 1).

В клинической практике для верификации фиброза печени широко используются методы визуализации — КТ, МРТ, доплерография сосудов портальной системы и др. [9].

В качестве альтернативы данным исследованиям мы провели морфометрию воротной и селезеночной вен (определение диаметров), осу-

ществили подсчет сосудов среднего калибра в печени на разрезах. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Неинвазивными маркерами фиброза являются многие лабораторные показатели, характеризующие функциональное состояние печени, например, уровни цитозольных и митохондриальных ферментов — АЛТ и АСТ; глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы и др. [10, 11].

В качестве цитозольного фермента нами для изучения выбрана основная алкогольоксиляющая ферментная система — алкогольдегидрогеназа (АДГ).

Результаты гистохимического исследования представлены в таблице 3.

Полученный ряд количественных параметров проявил статистически значимую корреляцию с выраженностью фиброзных изменений в печени. Установлена умеренная отрицательная корреляционная связь между развитием перисинусоидального (ФПП) и перицеллюлярного фиброзов ($r = -0,655$), септ ($r = -0,435$) и соединительной ткани (СТ) в портальных трактах и перивенулярно ($r = -0,517$) и количеством сосудов (КСС) среднего калибра в печени (рис. 2), а также выявлена положительная умеренная связь (рис. 3) между диаметром воротной вены (ДВВ) и развитием перисинусоидального и перицеллюлярного фиброза ($r = 0,377$).

Высокая и умеренная положительная корреляционная связь с развитием некрозов,

Таблица 2. Морфометрия сосудов печени и селезенки, n (см)
Table 2. Morphometry of the vessels of the liver and spleen, n (cm)

Показатель	Группы наблюдений				
	К 1	АГП 2	АС 3	АГ 4	АЦ 5
Диаметр воротной вены	0,87 ± 0,02	0,9 ± 0,02	0,9 ± 0,02	0,92 ± 0,03	1,17 ± 0,06 ¹⁻⁴
Количество сосудов среднего калибра	5,33 ± 0,25	3,60 ± 0,33	3,20 ± 0,19	2,58 ± 0,19	2,00 ± 0,20 ¹⁻⁴
Диаметр селезеночной вены	0,65 ± 0,05	0,69 ± 0,01	0,71 ± 0,02	0,74 ± 0,02 ¹⁻³	0,76 ± 0,02 ¹⁻³

Примечание:¹⁻⁴ — статистически достоверное различие по отношению к показателям 1, 2, 3 и 4-й групп; ¹⁻³ — статистически достоверное различие по отношению к показателям 1, 2 и 3-й групп ($p \leq 0,05$).
Note:¹⁻⁴ — statistically significant difference in relation to the indicators of groups 1, 2, 3 and 4; ¹⁻³ — statistically significant difference in relation to the indicators of groups 1, 2 and 3 ($p \leq 0,05$).

Таблица 3. Показатели активности АДГ в печени, n (в единицах активности)
Table 3. Indicators of ADH activity in the liver, n (in units of activity)

Зоны ацинусов	Группы наблюдений				
	К 1	АГП 2	АС 3	АГ 4	АЦ 5
1 (порт)	0,47 ± 0,02	0,57 ± 0,02	0,48 ± 0,01	0,62 ± 0,01	0,75 ± 0,06
2 (балки)	0,39 ± 0,02	0,46 ± 0,01	0,45 ± 0,02	0,53 ± 0,01	0,64 ± 0,04
3 (ц. вена)	0,41 ± 0,03	0,48 ± 0,01	0,36 ± 0,03	0,64 ± 0,01 ¹⁻⁴	0,69 ± 0,05 ¹⁻⁴

Примечание:¹⁻⁴ — статистически достоверное отличие по отношению к показателям 1, 2, 3 и 4-й групп ($p \leq 0,05$).

Note:¹⁻⁴ — statistically significant difference in relation to the indicators of groups 1, 2, 3 and 4 ($p \leq 0,05$).

соединительной ткани в порталный трактах, перивенулярным, перицеллюлярным и перисинусоидальным фиброзом, наличием септ, мелких холестазов, расширением перисинусоидальных пространств установлена для АДГ третьей зоны ацинусов печени — области центральных вен (ц. в.). Установлено также, что АДГц. в., КСС и ДВВ коррелируют с ишемическими повреждениями печени, косвенным проявлением которых являются расширение перисинусоидальных пространств, некрозы и мелкие холестазы.

Полученные результаты послужили основой расчета индекса фиброза и ишемического повреждения печени (ИФИП) по формуле:

$$\text{ИФИП} = \frac{\text{АДГц. в.} \cdot \text{ДВВ}}{\text{КСС} \times 1,4},$$

где АДГц. в. — активность алкогольдегидрогеназы в третьей зоне ацинусов печени; ДВВ — диаметр воротной вены; КСС — количество сосудов

среднего калибра; 1,4 — постоянный коэффициент — относительная морфометрическая норма диаметра воротной вены.

В контроле он равен 0,04. При АГП и АС он составлял 0,09 и 0,08 соответственно; значения были достоверно значимы в сравнении с контролем ($p \leq 0,05$) и недостоверны между собой ($p > 0,05$). Индексы при АГ и АЦ достоверно отличались от всех групп ($p \leq 0,05$) и составили 0,20 и 0,33 и выше соответственно.

Заключение

Исследования продемонстрировали наличие клинко-морфологических параллелей в установлении фиброза. С учетом полученных данных предлагаемый метод расчета индекса фиброза и ишемического повреждения печени (ИФИП) можно отнести к методам диагностики, отражающим как структурное, так и функциональное состояние органа. Метод дает возможность проведение ранней диагностики патологии печени.

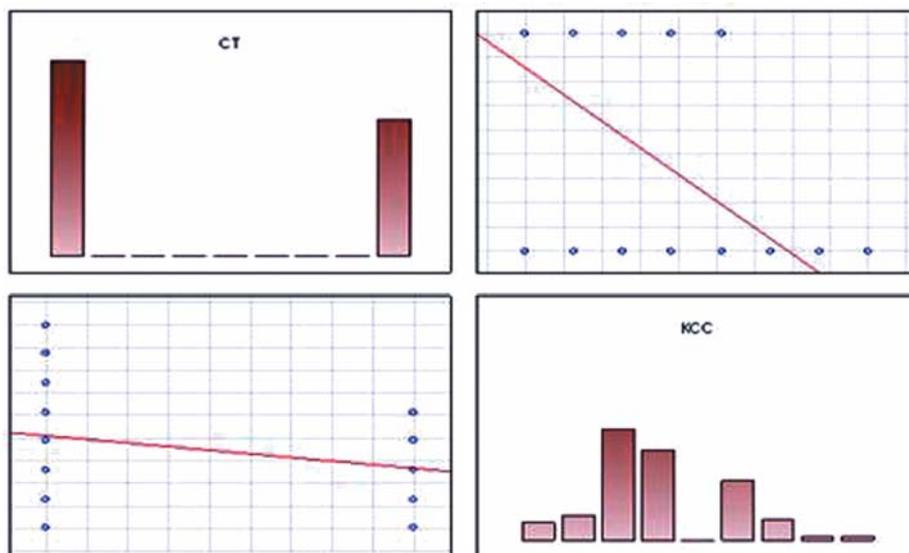


Рис. 2. Диаграммы рассеяния, иллюстрирующие отрицательную взаимосвязь между КСС и развитием СТ в портальных трактах (правый нижний и левый верхний углы).

Примечание: в правом верхнем углу по оси OX — значения СТ (частота бинарного показателя СТ (нет, да), по оси OY — значения КСС (количество). В левом нижнем углу — по оси OX — значения КСС, по оси OY — значения СТ.

Fig. 2. Scatterplots illustrating a negative correlation between the number of medium calibre vessels and the development of CT in portal tracts (upper right and lower left corners).

Note: in the upper right corner: along the OX axis — CT values (occurrence of the binary variable — no, yes); along the OY axis — number of vessels. In the lower left corner: number of vessels (along the OX axis), CT values (along the OY axis).

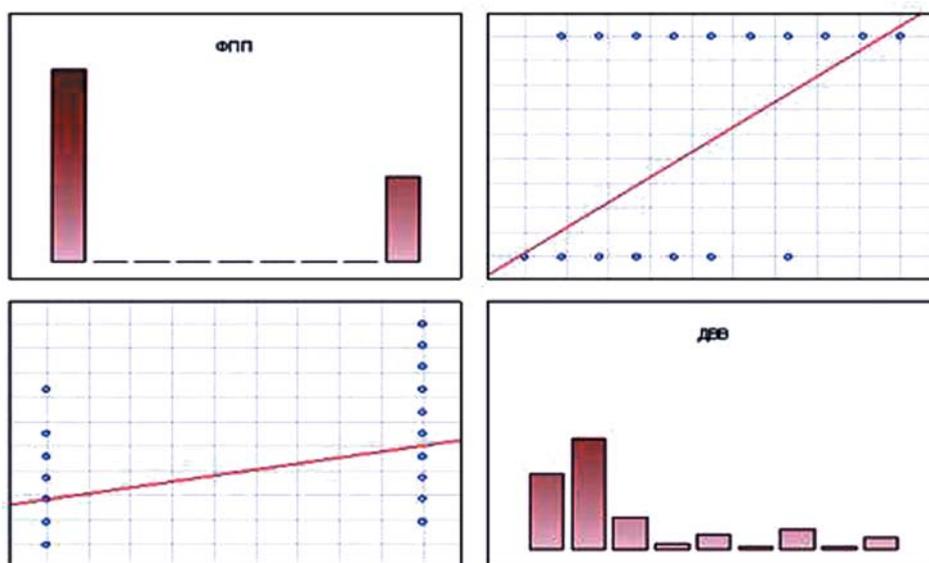


Рис. 3. Диаграммы рассеяния, иллюстрирующие положительную взаимосвязь между ДВВ и развитием ФПП (правый нижний и левый верхний углы).

Примечание: в правом верхнем углу по оси OX — значения ФПП (частота бинарного показателя ФПП (нет, да), по оси OY — значения ДВВ в см. В левом нижнем углу — по оси OX — значения ДВВ, по оси OY — значения ФПП.

Fig. 3. Scatterplots illustrating a positive correlation between the portal vein diameter and the development of perisinusoidal and pericellular fibroses (lower right and upper left corners).

Note: in the upper right corner along the OX axis — values obtained for perisinusoidal and pericellular fibroses (occurrence of the binary variable — no, yes); along the OY axis — values of portal vein diameters in cm. In the lower left corner: values of portal vein diameters (along the OX axis) and values obtained for perisinusoidal and pericellular fibroses (along the OY axis).

Список литературы

1. Демографический ежегодник России. 2017. Статистический сборник. Федеральная служба государственной статистики; 2017. Доступно: http://www.gks.ru./bgd/regl/B17_16/Main.htm
2. Ковров К.Н., Ульяновская С.А., Кузин С.Г., Колядко Э.А. Анализ «домашней» ненасильственной смерти в Архангельской области за 10 лет (по материалам бюро судебно-медицинской экспертизы). *Международный журнал экспериментального образования*. 2016; 8: 84–85.
3. Давыдова З.В., Ягмуров О.Д. Судебно-медицинская экспертиза алкоголь-атрибутивной смертности в Санкт-Петербурге. *Педиатр*. 2019; 10(2): 55–62.
4. Костюкевич О.И. Алкогольный гепатит: современные алгоритмы диагностики и лечения. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2016; 24(3): 177–182.
5. Ливзан М.А., Ахмедов В.А., Кролевец Т.С., Гаус О.В., Черкащенко Н.А. Информативность неинвазивных маркеров фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Терапевтический архив*. 2016; 88(12): 62–68. DOI: 10.17116/terarkh2016881262-68
6. European Association for Study of Liver. Asociaçion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J. Hepatology*. 2015; 63(1): 237–264. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.006
7. Clayton N.P., Burwell A., Jensen H., Williams B.F., Brown Q.D., Ovwigho P., Ramaiahgari S., Hermon T., Dixon D. Preparation of three-dimensional (3-D) human liver (HepaRG) cultures for histochemical and immunohistochemical staining and light microscopic evaluation. *Toxicol. Pathol.* 2018; 46(6): 653–659. DOI: 10.1177/0192623318789069
8. Щёктова А.П., Булатова И.А., Падучева С.В. Клинико-диагностические проблемы фиброза/цирроза печени. *Пермский медицинский журнал*. 2018; 35(5): 98–107. DOI: 10.17816/pmj35598-107
9. Бакулин И.Г., Абациева М.П. Неинвазивные методы в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2017; 20(2): 107–112. DOI: 10.18821/1560-9537-2017-20-2-107-112
10. Шептулина А.Ф., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Неинвазивная диагностика фиброза печени: роль сывороточных маркеров. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015; 25(2): 28–40.
11. Poynard T., Ngo Y., Munteanu M., Thabut D., Massard J., Moussalli J., Varaud A., Benhamou Y., Ratzlivi V. Biomarkers of liver injury for hepatitis clinical trials: a meta-analysis of longitudinal studies. *Antivir. Ther.* 2010; 15(4): 617–631. DOI: 10.3851/IMP1570

References

1. *Demograficheskii ezhegodnik Rossii. 2017. Statisticheskii sbornik [Demographic Yearbook of Russia. 2017. Statistical compendium]*. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki; 2017. Available mode: http://www.gks.ru./bgd/regl/B17_16/Main.htm (In Russ.).
2. Kovrov K.N., Ul'yanovskaya S.A., Kuzin S.G., Kolyadko E.A. Analiz «domashnei» nenasil'stvennoi smerti v Arkhangel'skoi oblasti za 10 let (po materialam byuro sudebno-meditsinskoi ekspertizy) [Analysis of "home" nonviolent death in the Arkhangelsk region for 10 years (based on the materials of the Bureau of forensic medical examination)]. *Mezhdunarodnyi Zhurnal Eksperimental'nogo Obrazovaniya*. 2016; 8: 84–85 (In Russ.).
3. Davydova Z.V., Yagmurov O.D. Forensic medical examination of alcohol-attributable mortality in Saint Petersburg. *Pediatr.* 2019; 10(2): 55–62 (In Russ., English abstract).
4. Kostyukevich O.I. Alkogol'nyi gepatit: sovremennye algoritmy diagnostiki i lecheniya [Alcoholic hepatitis: modern algorithms of diagnosis and treatment]. *Russkii Meditsinskii Zhurnal. Meditsinskoe Obozrenie*. 2016; 24(3): 177–182 (In Russ.).
5. Livzan M.A., Akhmedov V.A., Krolevets T.S., Gaus O.V., Cherkashchenko N.A. The informative value of non-invasive liver fibrosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016; 88(12): 62–68 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/terarkh2016881262-68
6. European Association for Study of Liver. Association Latino Americana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J. Hepatology*. 2015; 63(1): 237–264. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.006
7. Clayton N.P., Burwell A., Jensen H., Williams B.F., Brown Q.D., Ovwigho P., Ramaiahgari S., Hermon T., Dixon D. Preparation of three-dimensional (3-D) human liver (HepaRG) cultures for histochemical and immunohistochemical staining and light microscopic evaluation. *Toxicol. Pathol.* 2018; 46(6): 653–659. DOI: 10.1177/0192623318789069
8. Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Paducheva S.V. Clinical diagnostic problems of hepatic fibrosis/cirrhosis. *Permskii Meditsinskii Zhurnal*. 2018; 35(5): 98–107 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/pmj35598-107
9. Bakulin I.G., Abatsieva M.P. Noninvasive methods in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Mediko-Sotsial'naya Ekspertiza i Reabilitatsiya*. 2017; 20(2): 107–112. (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/1560-9537-2017-20-2-107-112

10. Sheptulina A.F., Shirokova E.N., Ivashkin V.T. Non-invasive of liver fibrosis diagnostics: the role of serum markers. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2015; 25(2): 28–40 (In Russ., English abstract).
11. Poynard T., Ngo Y., Munteanu M., Thabut D., Massard J., Moussalli J., Varaud A., Benhamou Y., Ratziu V. Biomarkers of liver injury for hepatitis clinical trials: a meta-analysis of longitudinal studies. *Antivir. Ther.* 2010; 15(4): 617–631. DOI: 10.3851/IMP1570

Сведения об авторах / Information about the authors

Травенко Елена Николаевна* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: elenaschon@yandex.ru, тел.: +7 (989) 260-35-04;

ул. Бр. Дроздовых, д. 16, кв. 7, г. Краснодар, 350033, Россия.

Породенко Валерий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Elena N. Travenko* — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department for Forensic Medicine, Kuban State Medical University.

Contact information: e-mail: elenaschon@yandex.ru, tel.: + 7 (989) 260-35-04;

Br. Drozdovych str., 16–7, Krasnodar, 350033, Russia.

Valery A. Porodenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department for Forensic Medicine, Kuban State Medical University.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author