

# Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе

А. Г. Комова, М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

## Principles of effective out-patient diagnostics of diffuse liver diseases

A. G. Komova, M. V. Mayevskaya, V. T. Ivashkin

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Цель исследования.** Изучить распространенность диффузных заболеваний печени в Российской Федерации на примере крупного промышленного города с использованием скрининговых тестов.

**Материал и методы.** В проспективное популяционное исследование были включены 5000 жителей Москвы в возрасте от 18 до 75 лет, выбранные случайным образом в рамках проекта «Проверь свою печень». Всем им выполнено следующее обследование: осмотр, заполнение пищевого дневника, опросников CAGE, AUDIT, выяснение профессиональной занятости, антропометрические измерения, УЗИ органов брюшной полости, клинический и биохимический анализы крови, определение HCVAb, HBsAg. При выявлении отклонений в печеночных тестах по определенному алгоритму выставлялся предварительный диагноз и эти лица приглашались для дообследования и уточнения диагноза в отделение гепатологии УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

**Результаты.** У жителей крупного промышленного города отклонения в печеночных функциональных тестах встречались в 30,6% случаев — у 1461 из 4768 (232 человека исключены из исследования

**Aim of investigation.** To study prevalence of diffuse liver diseases in the Russian Federation by the example of large industrial city with application of screening tests.

**Material and methods.** Overall 5000 Moscow inhabitants age 18 to 75 years, chosen randomly within the «the liver check up» project, have been included in prospective population study. All patients underwent following investigation: physical examination, filling of nutrition diary, CAGE and AUDIT questionnaires, taking occupational history, anthropometrical examination, US of abdominal organs, clinical and biochemical blood tests, assessment of HCVAb and HBsAg. In the case of abnormal liver tests preliminary diagnosis was determined according to certain algorithm and these patients were recruited for further investigation and specifications of diagnosis in department of hepatology, University clinical hospital N 2, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

**Results.** Abnormal liver functional tests were revealed in 30,6% of industrial city inhabitants — in 1461 of 4768 cases (232 patients were excluded from

**Комова Анна Геннадьевна** — врач-терапевт лечебно-диагностического отделения № 3 Университетской клинической больницы № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. **Komova Anna G** — physician of therapeutic and diagnostic department N 3, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», post-graduate student of Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

**Маевская Марина Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: liver.ore@mail.ru; 119991, Москва, Трубетцкая ул., д. 8, стр. 2

**Mayevskaya Marina V** — MD, PhD, professor, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: Mayevskaya@rsls.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya street, 8, bld 2.

в связи с отсутствием части данных), при этом достоверно чаще у мужчин в сравнении с женщинами — 49,7 и 25,5% соответственно ( $p < 0,001$ ). Распространенность диффузных заболеваний печени в исследованной выборке ( $n=4768$ ) была следующей: неалкогольная жировая болезнь печени 7,4% ( $n=352$ ), алкогольная болезнь печени 6,9% ( $n=329$ ), гепатит С 6,7% ( $n=322$ ), гепатит В 1,9% ( $n=91$ ), лекарственное поражение печени 0,82% ( $n=39$ ), холестатические заболевания печени 0,69% ( $n=33$ ), аутоиммунный гепатит 0,78% ( $n=37$ ), другие 5,4% ( $n=258$ ).

**Заключение.** Факторами риска развития болезней, выделенными с помощью однофакторного анализа, являлись: мужской пол ( $p < 0,001$ ), избыточная масса тела и ожирение — индекс массы тела  $> 25$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), гипергликемия ( $p < 0,001$ ), гипертриглицеридемия ( $p < 0,001$ ). Путем более строгой оценки с помощью многофакторного анализа выделены основные факторы риска, а именно: возраст от 30 до 59 лет ( $p < 0,001$ ), употребление алкогольных напитков в дозе, несущей вред здоровью (более 16 баллов в опроснике AUDIT,  $p = 0,04$ ), гиперхолестеринемия ( $p = 0,016$ ). Удельный вес нуждающихся в этиотропной и патогенетической терапии после уточнения предварительного диагноза у тех лиц, у кого выявлены отклонения в скрининговых тестах, составил 80,3%.

**Ключевые слова:** диффузные заболевания печени.

the study due to partial data loss), significantly more frequently in men in comparison to women, i.e. 49,7 and 25,5% respectively ( $p < 0,001$ ). Prevalence of diffuse liver diseases in the studied sample ( $n=4768$ ) was following: non-alcoholic fatty liver disease — 7,4% ( $n=352$ ), alcohol-induced liver disease — 6,9% ( $n=329$ ), hepatitis C — 6,7% ( $n=322$ ), hepatitis B — 1,9% ( $n=91$ ), drug-induced liver disease — 0,82% ( $n=39$ ), cholestatic liver diseases — 0,69 % ( $n=33$ ), autoimmune hepatitis — 0,78% ( $n=37$ ), others — 5,4% ( $n=258$ ).

**Conclusion.** Risk factors for diseases, defined by one-way ANOVA test, were: male gender ( $p < 0,001$ ), excessive body weight and obesity (body mass index  $> 25$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ )), hyperglycemia ( $p < 0,001$ ), hypertriglyceridemia ( $p < 0,001$ ). By more strict estimation at multifactorial analysis major risk factors were determined: age 30 to 59 years ( $p < 0,001$ ), intake of alcoholic beverages in harmful doses (over 16 points of AUDIT questionnaire,  $p = 0,04$ ), hypercholesterolemia ( $p = 0,016$ ). Relative weight of those, requiring etiological and pathogenic treatment after specification of preliminary diagnosis, of patients with abnormal liver tests, revealed at screening stage, was 80,3%.

**Key words:** diffuse liver diseases.

**П**роблема хронических диффузных заболеваний печени — одна из наиболее актуальных в современной гастроэнтерологии. Эта патология становится все более распространенной, особенно среди лиц трудоспособного возраста [1, 4].

К основным формам хронических диффузных заболеваний печени, как в российской популяции, так и во всем мире, относятся хронические вирусные гепатиты С и В, *алкогольная болезнь печени* (АБП), *неалкогольная жировая болезнь печени* (НАЖБП), аутоиммунные и холестатические заболевания печени, лекарственные реакции. Все они могут прогрессировать с развитием выраженного фиброза и *цирроза печени* (ЦП), что неизбежно приводит к инвалидизации [3, 6, 18].

Число пациентов с хронической инфекцией вирусами гепатитов В и С в российской популяции достаточно высоко и не имеет тенденции к снижению — распространенность гепатита С около 7%, гепатита В 5,3% [7, 10, 14, 19]. По данным специализированных медицинских центров, хроническая алкогольная интоксикация стоит на первом месте среди причин развития ЦП [3–5, 8, 11, 21], НАЖБП встречается у 26,1% пациентов, среди них цирроз обнаружен у 3% больных, стеатоз — у 79,9%, стеатогепатит — у 17,1% [2].

Нередко у одного и того же пациента присутствуют два повреждающих фактора, например вирусы гепатита С или В и алкоголь, холестатическое и аутоиммунное поражение, что характеризуется особенностями как клинического течения заболевания, так и лечения. Инфицирование вирусами гепатитов В и С диагностируется у 52–54% лиц, страдающих алкоголизмом, при этом 25–28% пациентов с АБП инфицированы вирусом гепатита С, а у 25–30% больных хроническим гепатитом С основным фактором, ухудшающим прогноз заболевания, является хроническая интоксикация алкоголем [1, 3, 4, 22]. Заболеваемость первичным билиарным циррозом и первичным склерозирующим холангитом, которые ранее считались редкими формами холестатического повреждения печени, согласно международным и российским данным [1, 8, 14, 15, 18, 23], также растет. Причиной этого может быть не только увеличение числа заболевших, но и повышение качества диагностики.

Раннее выявление хронических диффузных заболеваний печени и правильная лечебная тактика способствуют предотвращению возможных необратимых последствий. При этом в России единого учета пациентов с заболеваниями печени все еще нет. Только некоторые группы лиц про-

филактически обследуются на вирусные гепатиты, что включает в себя определение антител к вирусу гепатита С и HBsAg: это беременные женщины, обращающиеся за медицинской помощью; лица, подлежащие диспансеризации (в частности, медицинские работники, военнослужащие и т. д.). Также отсутствует правило проведения скрининга на употребление алкоголя, высокие дозы которого могут приводить к вредным соматическим последствиям, при том что эта проблема чрезвычайно актуальна для нашей популяции.

Данные о распространенности заболеваний печени среди населения России отрывочны или практически отсутствуют. Соответственно важной задачей общей врачебной практики является выявление пациентов с диффузными заболеваниями печени на ранних стадиях патологического процесса и скрининг групп риска, что даст возможность назначить им своевременное лечение, проводить активное систематическое наблюдение за течением болезни, предупредить ее прогрессирование и уменьшить в перспективе экономический ущерб государству.

## Материал и методы исследования

В проспективное популяционное исследование были включены 5000 жителей Москвы в возрасте от 18 до 75 лет, выбранные случайным образом (обратились для медицинского обследования в рамках проекта «Проверь свою печень»).

Социальный проект «Проверь свою печень» был организован Российским обществом по изучению болезней печени для привлечения внимания людей к своему здоровью, в частности исключению патологии печени. Жители города получали информацию о проекте из наружной рекламы, буклетов и баннеров на специализированных интернет-сайтах Российских медицинских организаций (rsls.ru, gastro.ru, gastrohep.ru). Затем записывались в лабораторию на исследование определенных показателей крови по многоканальному телефону.

Обследование проводилось по единому плану, который включал:

1) сбор демографических данных — пол, рост и вес с последующим расчетом *индекса массы тела* (ИМТ — отношение веса в килограммах к росту в метрах в квадрате);

2) сбор информации о профессиональной занятости (рабочие, служащие, пенсионеры, инвалиды, домохозяйки, учащиеся, работники здравоохранения, деятели науки или культуры, предприниматели, работники образования, военные и пр.);

3) привычки (курение, алкоголь, в том числе заполнение опросников CAGE, AUDIT), пищевое поведение — заполнение пищевого дневника, с помощью которого выяснялись особенности рациона пациентов;

4) лекарственный анамнез (прием каких-либо лекарственных средств, фитопрепаратов, биологически активных добавок за последние 3 мес);

5) лабораторные исследования с применением скрининговых тестов для исключения наиболее часто встречающихся заболеваний печени, включавшие:

— клинический анализ крови;

— определение *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ), общего билирубина, прямого билирубина, *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), *щелочной фосфатазы* (ЩФ), триглицеридов, холестерина, глюкозы;

— электрофорез белков сыворотки крови (альбумин, альфа1-глобулины, альфа2-глобулины, бета-глобулины, гамма-глобулины);

— анализ крови на маркеры вирусов гепатитов — анти-HCV, HBsAg.

Все лица, обследованные по указанному плану, были осмотрены врачом, им выполнено также ультразвуковое исследование органов брюшной полости с оценкой размеров печени, селезенки, диаметра общего желчного протока, воротной и селезеночной вен.

Полученные данные статистически обработаны и разделены по следующим признакам:

• пол — мужской, женский;

• возраст: молодые (18–44 года), средний (45–59 лет), пожилые (60–75 лет) — классификация ВОЗ, 2012;

• курение (курит, не курит);

• употребление алкогольных напитков (2 балла и более по опроснику CAGE — скрытая алкогольная зависимость,  $\leq 8$  баллов согласно опроснику AUDIT — умеренное употребление алкогольных напитков, 8–15 баллов — следует уменьшить количество спиртного в рационе,  $>16$  баллов — злоупотребление алкогольными напитками или вероятная алкогольная зависимость);

• ИМТ (недостаточное питание  $<18$  кг/м<sup>2</sup>, нормальная масса тела 18–24,9 кг/м<sup>2</sup>, избыточная масса тела 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение 1-й степени 30–34,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение 2-й степени 35–39,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение 3-й степени  $>40$  кг/м<sup>2</sup>);

• интервал времени основного приема пищи (6:00–12:00, 12:00–18:00, 18:00–23:00, 23:00–05:00), количество приемов пищи в сутки (1, 2, 3, 4, 5, 6-разовое питание);

• маркеры вирусов гепатитов В и С (анти-HCV и HBsAg) — положительный и отрицательный результаты теста.

На следующем этапе из общей группы в 5000 человек были выбраны лица с отклонениями в печеночных тестах и наличием маркеров вирусных гепатитов, а именно: активность АсАТ выше 40 ед/л, АлАТ выше 40 ед/л, уровень ГГТП выше 60 ед/л, ЩФ выше 170 ед/л и общего билируби-

на выше 21 мкмоль/л, положительные результаты HCVAb и HBsAg в крови.

Эти лица были включены в группу «предполагаемой болезни печени» – группу А. Всем им был установлен предварительный диагноз по следующему принципу.

**Неалкогольная жировая болезнь печени:** ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, отсутствие злоупотребления алкогольными напитками (по опроснику CAGE  $< 2$  баллов, по опроснику AUDIT  $< 16$  баллов), отсутствие постоянного или в течение последних 3 мес приема лекарственных средств и/или биологически активных добавок, и/или фитопрепаратов, лечебных трав, гомеопатических средств, уровень АлАТ и/или АсАТ, и/или ГГТП выше верхней границы нормы в сочетании с индексом де Ритиса  $< 1$ , отрицательные тесты на анти-HCV и HbsAg, нормальные значения ЩФ, гамма-глобулинов, общего билирубина.

**Алкогольная болезнь печени:** систематический прием алкоголя (по опроснику CAGE  $> 2$  баллов, по опроснику AUDIT  $> 16$  баллов), отсутствие постоянного или в течение последних 3 мес приема лекарственных средств и/или биологически активных добавок, и/или фитопрепаратов, лечебных трав, гомеопатических средств, ИМТ  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>, уровень АлАТ и/или АсАТ, и/или ГГТП, и/или общего билирубина выше верхней границы нормы в сочетании с индексом де Ритиса  $> 1$ , нормальные значения ЩФ, гамма-глобулинов, отрицательный результат исследования на анти-HCV и HBsAg.

**Gepatit C:** положительный тест на anti-HCV, повышение уровня АлАТ и/или АсАТ, и/или общего билирубина, и/или ГГТП в сочетании с индексом де Ритиса  $< 1$ , нормальные значения ЩФ, гамма-глобулинов, отрицательный тест на HBsAg, отсутствие постоянного или в течение последних 3 мес приема лекарственных средств и/или биологически активных добавок, и/или фитопрепаратов, лечебных трав, гомеопатических средств.

**Gepatit B:** положительный тест на HBsAg, повышение уровня АлАТ и/или АсАТ, и/или общего билирубина, и/или ГГТП в сочетании с индексом де Ритиса  $< 1$ , нормальные значения ЩФ, гамма-глобулинов, отрицательный тест на anti-HCV, отсутствие систематического приема алкоголя (по опроснику CAGE  $< 2$  баллов, по опроснику AUDIT  $< 16$  баллов), отсутствие постоянного или в течение последних 3 мес приема лекарственных средств и/или биологически активных добавок, и/или фитопрепаратов, лечебных трав, гомеопатических средств.

**Холестатическое заболевание печени:** повышение уровня ЩФ более 170 ед/л, повышение или АлАТ, и/или АсАТ, и/или общего билирубина, и/или ГГТП в сочетании с АсАТ/АлАТ  $< 1$  или АсАТ/АлАТ  $> 1$ , нормальные значения гамма-

глобулинов, отрицательный тест на HBsAg и анти-HCV, отсутствие систематического приема алкоголя (по опроснику CAGE  $< 2$  баллов, по опроснику AUDIT  $< 16$  баллов), отсутствие постоянного или в течение последних 3 мес приема лекарственных средств и/или биологически активных добавок, и/или фитопрепаратов, лечебных трав, гомеопатических средств, ИМТ  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>.

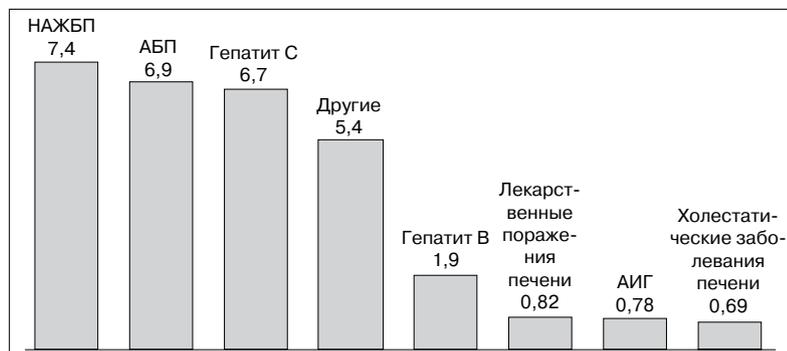
**Аутоиммунное заболевание печени:** повышение уровня гамма-глобулинов, АлАТ и/или АсАТ, и/или общего билирубина в сочетании с индексом де Ритиса  $< 1$ , нормальные значения ГГТП, ЩФ, отрицательный тест на HBsAg и анти-HCV, отсутствие систематического приема алкоголя (по опроснику CAGE  $< 2$  баллов, по опроснику AUDIT  $< 16$  баллов), отсутствие постоянного или в течение последних 3 мес приема лекарственных средств и/или биологически активных добавок, и/или фитопрепаратов, лечебных трав, гомеопатических средств, ИМТ  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>.

**Лекарственное поражение печени:** постоянный или в течение последних 3 мес прием лекарственных средств и/или биологически активных добавок, и/или фитопрепаратов, лечебных трав, гомеопатических средств, отсутствие систематического приема алкоголя (по опроснику CAGE  $< 2$  баллов, по опроснику AUDIT  $< 16$  баллов), ИМТ  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>, уровень либо АлАТ и/или АсАТ, и/или общего билирубина, и/или ГГТП выше верхней границы нормы в сочетании с индексом де Ритиса  $> 1$  или  $< 1$ , нормальные значения ЩФ, гамма-глобулинов, отрицательный тест на анти-HCV и HBsAg.

**Другие заболевания печени:** отсутствие постоянного или в течение последних 3 мес приема лекарственных средств и/или биологически активных добавок, и/или фитопрепаратов, лечебных трав, гомеопатических средств, отсутствие систематического приема алкоголя (по опроснику CAGE  $< 2$  баллов, по опроснику AUDIT  $< 16$  баллов), ИМТ  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>, уровень либо АлАТ и/или АсАТ, и/или общего билирубина, и/или ГГТП выше верхней границы нормы в сочетании с индексом де Ритиса  $> 1$  или  $< 1$ , нормальные значения ЩФ, гамма-глобулинов, отрицательный тест на анти-HCV и HBsAg.

## Результаты исследования и их обсуждение

Распространенность диффузных заболеваний печени в общей популяционной выборке ( $n=4768$ ) согласно предварительному диагнозу была следующей (см. рисунок): НАЖБП 7,4% ( $n=352$ ), АБП 6,9% ( $n=329$ ), гепатит С 6,7% ( $n=322$ ), гепатит В 1,9% ( $n=91$ ), лекарственное поражение печени 0,82% ( $n=39$ ), аутоиммунный гепатит (АИГ) 0,78% ( $n=37$ ), холестатическое заболевание печени 0,69% ( $n=33$ ), другие 5,4% ( $n=258$ ).



Распространенность диффузных заболеваний печени в общей популяционной выборке согласно предварительному диагнозу, %

Все лица группы А были приглашены для дообследования и лечения в условиях гепатологического отделения УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, из них обратились для дообследования 216 человек – средний возраст  $47,5 \pm 5,3$  года, мужчин было 34,26% ( $n=74$ ), женщин 65,74% ( $n=142$ ).

На основании предъявляемых жалоб, данных анамнеза, осмотра, результатов лабораторных и инструментальных исследований был сформулирован заключительный клинический диагноз и даны рекомендации по лечению. Из 216 обратившихся на дообследование в назначении патогенетической и этиотропной терапии нуждались 80,1% ( $n=175$ ), из них 43 больных с ХГС (89,5% от 48 пациентов), 4 – с ХГВ (22,2% от 18), 23 обследованных с холестатическим заболеванием печени (вторичный билиарный гепатит после холецистэктомии, первичный билиарный цирроз – 100%), 9 пациентов с лекарственным гепатитом (100%), 16 – с АИГ (100%), 40 – с АБП (81,6% от 49), 21 – с НАЖБП (67,7% от 31) и 17 человек с другими заболеваниями печени (77,3% от 22), включавшими криптогенный гепатит, синдром Жильбера, нарушение функции печени на фоне гипотиреоза, гепатит у пациента с раком сигмовидной ободочной кишки и метастазами в печень, синдром перегрузки железом. Своевременное назначение терапии у таких пациентов в большинстве случаев (80%) ведет к улучшению жизненного прогноза и качества жизни в дальнейшем.

Из всего сказанного следует, что у жителей крупного промышленного города Москвы отклонения в печеночных функциональных тестах (повышение уровней АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ,

общего билирубина выше верхней границы нормы, положительные тесты на HCVAb, HBsAg) встречаются в 30,6% ( $n=1461$  из 4768), при этом достоверно чаще у мужчин в сравнении с женщинами – 49,7 и 25,5% соответственно ( $p<0,001$ ). Среди тех лиц, у кого выявлены отклонения в скрининговых тестах, удельный вес нуждающихся в этиотропной и патогенетической терапии после уточнения предварительного диагноза составил 80,3%.

## Заключение

Учитывая обнаруженную нами высокую распространенность отклонений в результатах печеночных биохимических исследований у населения города Москвы – практически у каждого третьего жителя, не вызывает сомнений необходимость проведения профилактических мер. Всем лицам с факторами риска – возраст от 30 до 59 лет (молодой и средний), мужской пол, употребление алкогольных напитков в дозе, несущей вред здоровью ( $>2$  баллов в опроснике CAGE,  $>16$  баллов в опроснике AUDIT), гиперхолестеринемия, избыточная масса тела и ожирение (индекс массы тела  $>25$  кг/м<sup>2</sup>), гипергликемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия – на амбулаторном этапе рекомендуется проводить скрининговое исследование функциональных печеночных тестов в крови для выявления возможной патологии печени и дальнейшего направления к специалистам для выполнения уточняющих лабораторных, инструментальных исследований и своевременного начала терапии.

При наличии вышеуказанных факторов риска необходимо проводить скрининговое обследование с использованием следующих лабораторных показателей: АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, общий холестерин, гамма-глобулины, HCVAb, HBsAg. При обнаружении отклонений следует наиболее тщательно выяснять анамнез жизни – алкогольный (применение опросников CAGE, AUDIT), лекарственный, трансфузиологический, установить стереотип питания пациента и его ежедневную физическую нагрузку, что имеет большое значение для дифференциальной диагностики диффузных заболеваний печени.

### Список литературы

1. Буеверов А.О., Готье С.В., Ерамишанцев А.К., Жданов К.В., Ивашкин В.Т., Лобзин Ю.В., Маевская М.В., Никитин И.Г., Чжао А.В. Диагностика и лечение диффузных заболеваний печени: Методическое пособие / Под ред. В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющука. М., 2003.

1. Buyeverov A.O., Got'ye S.V., Yeramishantsev A.K., Zhdanov K.V., Ivashkin V.T., Lobzin J.V., Mayevskaya M.V., Nikitin I.G., Chzhao A.V. Diagnostics and treatment of diffuse liver diseases: guidance manual / Ed. V.T. Ivashkin, N.D. Yuschuk. M., 2003.
2. Дряпкина О.М., Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компо-

- нент метаболического синдрома. Рос мед вести 2010; 15(2):72-8.
2. *Drapkina O.M., Gatsolayeva D.S., Ivashkin V.T.* Non-alcoholic fatty liver disease as a component of metabolic syndrome. Ros med vesti 2010; 15(2):72-8.
  3. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В.* Алкогольно-вирусные заболевания печени. М., 2007; 156 с.
  3. *Ivashkin V.T., Maevskaya M.V.* Alcohol-induced and viral liver diseases. М., 2007; 156 p.
  4. *Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С.* Фиброз печени. М.: ГЭОТАР Медиа, 2011.
  4. *Ivashkin V.T., Pavlov Ch.S.* Liver fibrosis. М.: GEOTAR Media, 2011.
  5. *Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Герман Е.Н.* Правила обследования пациентов с бессимптомным повышением активности сывороточных аминотрансфераз. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(4):45-68.
  5. *Maevskaya M.V., Ivashkin V.T., German Ye.N.* Rules of investigation of patients with asymptomatic elevation of serum aminotransferases activity. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(4):45-68.
  6. *Маевская М.В.* Хронические диффузные заболевания печени, вызванные алкоголем и вирусами гепатитов В и С: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006.
  6. *Maevskaya M.V.* Chronic diffuse liver diseases caused by alcohol and hepatitis B and C viruses: PhD degree thesis. М., 2006.
  7. *Шахгильдян И.В., Ершова О.Н., Михайлов М.И.* и др. Современная характеристика острого и хронического гепатита С в России: Материалы междунар. симпозиума. — Брест, 2011:184-6.
  7. *Shakhgildyan I.V., Yershova O.N., Mikhaylov M.I., et al.* Modern features of acute and chronic hepatitis C in Russia: International symposium abstracts. - Brest, 2011:184-6.
  8. *Широкова Е.Н.* Холестаз при хронических диффузных заболеваниях печени: патогенез, дифференциальный диагноз, прогностическое значение, лечебная тактика. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009.
  8. *Shirokova Ye.N.* Cholestasis at chronic diffuse liver diseases: pathogenesis, differential diagnosis, prognostic value, medical tactics. PhD degree thesis. Sciences. М., 2009.
  9. *Bedogni G., Miglioli L., Masutti F., Castiglione A., Croce L.S., Tiribelli C., et al.* Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study. Hepatology 2007; 46:1387-91.
  10. *Bell B.P., Manos M.M., Zaman A.* The epidemiology of newly diagnosed chronic liver disease in gastroenterology practices in the United States: results from population-based surveillance. Am J Gastroenterol 2008; 103(11):2727-36.
  11. *Chalasan Naga, Younossi Zobair et al.* The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association, 2012.
  12. *Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B.* Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update, 2009. AASLD Practice Guideline update.
  13. *Imhof A., Kratzer W., Boehm B., Meitinger K., Trischler G., Steinbach G., et al.* Prevalence of nonalcoholic fatty liver and characteristics in overweight adolescents in the general population. Eur J Epidemiol 2007; 22:889-97.
  14. *Kim W.R., Brown R.S.Jr, Terrault N.A., et al.* Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. Hepatology 2002; 36:227-42.
  15. *Lindor Keith D., Gershwin M. Eric, Poupon Raoul, et al.* Primary biliary cirrhosis. AASLD Practice guidelines, 2009.
  16. *Lok Anna S.F., McMahon B.J.* Chronic hepatitis B: update 2009. AASLD Practice guideline update.
  17. *Manns Michael P., Czaja Albert J., Gorham James D., et al.* Diagnosis and management of autoimmune hepatitis, AASLD Practice guidelines, 2010.
  18. *Martin Blachier, Henri Leleu, Markus Peck-Radosavljevic, Dominique-Charla Valla, Françoise Roudot-Thoraval* The Burden of liver disease in Europe. A review of available epidemiological data, 2013.
  19. *Muhlberger N., Schwarzer R., Lettmeier B., Sroczynski G., Zeuzem S., Siebert U.* HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. BMC Public Health 2009; 9:34.
  20. *Neuschwander-Tetri B.A., Caldwell S.H.* Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology 2003; 37:1202-19.
  21. *O'Shea Robert S., Dasarathy Srinivasan, Arthur J. McCullough,* and the Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic Liver Disease, Hepatology 2010.
  22. *Radu C., Grigorescu M., Crisan D., Lupsor M., Constantin D., Dina L.* Prevalence and associated risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in hospitalized patients. J Gastrointestin Liver Dis 2008; 17:255-60.
  23. *Rautiainen H., Salomaa V., Niemela S., Karvonen A.L., Nurmi H., Isoniemi H., et al.* Prevalence and incidence of primary biliary cirrhosis are increasing in Finland. Scand J Gastroenterol 2007; 42:1347-53.