



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-72-77

УДК: 616.36–003.826; 616–079.1

Обзор методов лабораторной диагностики, применяемых при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и алкогольной болезни печени (АБП) на современном этапе

Тарасова Л. В.^{1,2}, Цыганова Ю. В.¹, Опалинская И. В.¹, Иванова А. Л.¹

¹ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова», Московский проспект, д. 15, 428015, г. Чебоксары, Россия.

² БУВО ХМАО–Югры «Сургутский государственный университет», ул. Энергетиков д. 14, г. Сургут, Россия

Overview of laboratory diagnostic methods used in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and alcoholic liver disease (ALD) at the modern stage

L. V. Tarasova^{1,2}, Yu. V. Tsyganova¹, I. V. Opalinskaya¹, A. L. Ivanova¹

¹ Federal state budget educational institution of higher education «Chuvash State University n.a. I. N. Ulyanov», department of Faculty and Hospital Therapy, 428015 Cheboksary, Russia

² El of HE «The Surgut State University», Surgut, Russia.

Для цитирования: Тарасова Л. В., Цыганова Ю. В., Опалинская И. В., Иванова А. Л. Обзор методов лабораторной диагностики, применяемых при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и алкогольной болезни печени (АБП) на современном этапе. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;164(4): 72–77. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-72-77

For citation: Tarasova L. V., Tsyganova Yu. V., Opalinskaya I. V., Ivanova A. L. Overview of laboratory diagnostic methods used in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and alcoholic liver disease (ALD) at the modern stage. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;164(4): 72–77. (In Russ.)

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-72-77

✉ **Corresponding author:**

**Тарасова
Лариса Владимировна**
Tarasova Larisa Vladimirovna
tlarisagast18@mail.ru

Тарасова Лариса Владимировна, заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии, профессор, д.м.н.; профессор кафедры внутренних болезней

Цыганова Ю. В., аспирант кафедры факультетской и госпитальной терапии

Опалинская И. В., доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии

Иванова Антонина Львовна, аспирант кафедры факультетской и госпитальной терапии

Larisa V. Tarasova, Head of the Department of Faculty and Hospital Therapy, Professor, Doctor of Medical Sciences; El, Professor, Doctor of Medical Sciences

Yu. V. Tsyganova, postgraduate student of the Department of Faculty and Hospital Therapy

I. V. Opalinskaya, Professor of the Department of Faculty and Hospital Therapy

Antonina L. Ivanova, postgraduate student of the Department of Faculty and Hospital Therapy

Резюме

Известна проблема высокой распространённости жировых болезней печени сегодня. Вопрос диагностической дифференциации неалкогольной и алкогольной жировых болезней печени (НАЖБП и АБП) изучался во многих исследованиях, были предложены возможные решения, но, по настоящий момент, ни одно из них не используется в широкой практике ввиду наличия существенных недостатков у каждого способа.

В то же время, своевременно выставленный диагноз напрямую влияет на качество и, часто, продолжительность жизни пациента.

В обзоре представлены все современные методы лабораторной диагностики, способные выявить различия между НАЖБП и АБП, с указанием основных известных характеристик каждого метода.

Ключевые слова: жировые болезни печени, неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, диагностика стеатоза, диагностика стеатогепатита

Summary

The problem of high prevalence of fatty liver diseases is known today. The question of the diagnostic differentiation of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases (NAFLD and ALD) has been studied in many studies, possible solutions have been proposed, but, to date, none of them are used in wide practice due to the presence of significant deficiencies in each method.

At the same time, timely diagnosed diagnosis directly affects the quality and, often, the life expectancy of the patient.

The review presents all modern methods of laboratory diagnostics that can identify differences between NAFLD and ALD, with an indication of the main known characteristics of each method.

Keywords: fatty liver diseases, nonalcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, diagnosis of steatosis, diagnosis of steatohepatitis

Метаболический синдром (МС) и алкоголизм – заболевания, проявления которых входят в область интересов практически каждого специалиста терапевтической отрасли.

Обе патологии имеют множество компонентов, вовлекают в патологический процесс различные внутренние органы. Печень – орган, от чьей степени функциональной активности зависит состояние здоровья человека, а при выраженной гепатодисфункции, и его жизнь.

Известно, что печёночным компонентом метаболического синдрома является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [1]. Алкоголизм, в свою очередь, вызывает, в том числе, алкогольную болезнь печени (АБП) [2].

Несмотря на различные этиологические факторы, НАЖБП и АБП имеют схожие механизмы развития [3]. Последовательность событий, происходящих при поражении печени, носит название «печеночный континуум». Конечным звеньями его являются цирроз печени (ЦП), гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) [4].

Общими звеньями патогенеза стеатозов, и, в дальнейшем, стеатогепатитов, являются: активация перекисного окисления липидов, окислительный стресс, поражение фосфолипидов мембран митохондрий, нарушение системного и клеточного звеньев липидного обмена [5]. Патогенетические сходства объясняют сложности в процессе дифференциальной диагностики, поскольку стандартные лабораторные тесты дают сходные результаты или имеют недостаточные уровни чувствительности и специфичности для достоверного определения этиологии процесса [6].

Вопрос дифференциации НАЖБП и АБП изучался во многих исследованиях, были предложены возможные решения проблемы, но по настоящий момент в медицине нет подходящего метода, имеющего необходимые параметры для использования его в широкой практике.

Рассмотрим основные лабораторные показатели, применяемые для дифференциальной диагностики НАЖБП и АБП.

Первым и наиболее простым показателем, позволяющим заподозрить алкогольный генез жировой болезни печени, является увеличение среднего объёма эритроцитов крови [7]. Механизм развития

макроцитоза при АБП можно объяснить частой встречаемостью дефицита витамина В12 и фолиевой кислоты у лиц, страдающих алкогольной зависимостью, а также прямым токсическим действием алкоголя на костный мозг. Чувствительность данного диагностического метода составляет 45–48%, специфичность – 52–94% [8].

Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов определяются путём диэлектрофореза эритроцитов. При НАЖБП эритроциты характеризуются высокой деформабельностью при стрессах различной интенсивности на фоне высоких обобщенных показателей вязкости и жесткости, с сравнительно высокой жизнеспособностью. При АБП красные кровяные тельца отличаются низкой деформабельностью при стрессах различной интенсивности на фоне высоких обобщенных показателей вязкости и жесткости, с низкой жизнеспособностью и склонностью к деструкции при высоких нагрузках, имеющие низкий поверхностный заряд с признаками токсического воздействия. При всей своей чувствительности (88,5%) и специфичности (92,9%) [9], метод требует наличия отдельного оборудования, программного обеспечения, специальной подготовки лаборанта и врача-лаборанта.

Большинство лабораторных показателей, используемых для дифференциальной диагностики НАЖБП и АБП, определяются в сыворотке крови (табл. 1).

Для жировых патологий печени наиболее характерны цитолитический и холестатический симптомы. Важным лабораторным показателем, позволяющим заподозрить хроническую алкогольную интоксикацию, является не только повышение уровня печёночных трансаминаз в сыворотке крови [7], но и преобладание увеличения уровня АСТ над АЛТ с установлением коэффициента де Ритиса (соотношения АСТ/АЛТ) более 1,5 (чувствительность метода – 35%, специфичность – 70%) [10] (по другим данным, на АБП указывает повышение коэффициента де Ритиса уже более 2 [7]).

Достоверно отмечено, что уровень ГГТП, как маркёр внутриклеточного холестаза, возрастает в сыворотке крови лиц при жировых болезнях печени обеих этиологий. Важным различием является степень увеличения показателя: при НАЖБП, в большинстве случаев, не более 2 норм [11]; при

АБП – более, чем в 5–10 раз [12]. Проведение качественной дифференциальной диагностики между двумя заболеваниями возможно лишь методом гель-фильтрации [13]. Уровень ГГТП в сыворотке крови повышается при: неспецифическом язвенном колите (НЯК), гепатобилиарных заболеваниях, включая токсические гепатиты неалкогольного генеза, инфекционные заболевания печени, включая острые и хронические вирусные гепатиты и заражение вирусом Эпштейна-Барр, цирроз печени. ГГТ является ранним диагностическим признаком атеросклероза, ишемической болезни сердца, ассоциированных клинических состояний, сердечной недостаточности, системных заболеваний соединительной ткани, метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, гестационного диабета, остеопороза, некоторых онкопатологий и других причин.

Таким образом, ГГТП можно справедливо назвать неспецифическим маркером гепатотоксичности, вследствие чего входит в состав большинства комплексных диагностических индексов: ФиброМакс, ФиброМетр и других. Чувствительность изолированного определения ГГТП для дифференциальной диагностики НАЖБП и АБП составляет 42–86%, специфичность – 40–84% [14]. Диагностически значимым является повышение концентрации ГГТП с её последующим снижением на фоне воздержания от приёма алкоголя [15].

Повышение уровня ГГТП в сыворотке крови иногда сопровождается синхронным умеренным увеличением экспрессии сывороточной щелочной фосфатазы (ЩФ), что более характерно для НАЖБП, т.к. синтез щелочной фосфатазы не стимулируется этанолом [16].

В патофизиологии НАЖБП особое место отводится инсулинорезистентности и нарушению печёночного метаболизма жирных кислот, проявляющееся высоким уровнем сывороточных инсулина, С-пептида и дислипидемией [17]. При декомпенсации инсулинорезистентности регистрируется гипергликемия, что доказывает тесную связь НАЖБП и метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа [1]. Компонентами дислипидемии в данном случае будут являться увеличение уровня содержания триглицеридов, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, снижением уровня липопротеидов высокой плотности и, соответственно, более высоким уровнем атерогенности липидов в сыворотке крови.

Достаточно часто НАЖБП протекает на фоне ожирения различных степеней выраженности [18]. Одним из маркеров ожирения выступает гормон лептин и другие адипокины [19]. К этой же группе можно отнести ирисин, ранее позиционировавшийся как актив-индуцированный миокин [20].

Сывороточный IgA достоверно повышается при фиброзе печени, связанном с НАЖБП, при АБП. Но данный иммуноглобулин не может считаться специфическим показателем прогрессирования ни одного из указанных заболеваний [21].

При злоупотреблении алкоголем часто отмечается чрезмерная задержка железа в организме. В связи с этим, достаточно чувствительным,

но слабоспецифичным методом диагностики АБП могут являться уровни ферритина и трансферрина в сыворотке крови исследуемых лиц. 2-sialo-фракция углероддефицитного трансферрина (CDT) – наиболее достоверный маркер злоупотребления алкоголем в предшествующие проведению исследования 2 недели (равных периоду полувыведения трансферрина) [22]. Малоинформативен у «запойных» алкоголиков с более длительным периодом абстиненции.

Выделяют ряд дорогостоящих белков, информативность которых существенна лишь со стадии стеатогепатита: 12-LOX, СК-18-M30, M65; FGF-21; IL-1Ra, PEDF; 17 β -HSD13; OPG; CYP7A1 [2, 23,24].

TNF- α является провоспалительным цитокином, который характеризуется различными биологическими эффектами, включая метаболический, воспалительный, пролиферативный, некротический, с повышенной экспрессией в печени и жировой ткани, что делает его оптимальным возбудителем в большей степени для НАЖБП, чем для АБП [25].

К другим гематологическим изменениям у пациентов с жировыми поражениями печени, обусловленным недостаточной синтетической функцией печени, также относят тромбоцитопению, анемию, лимфопению и повышенную скорость оседания эритроцитов. Из коагулологических – повышение уровня международного нормализованного отношения, из биохимических – гипоальбуминемию, гипوماгниемию, гиперурикемию. Воздействие на детоксикационную функцию печени вызывает повышение билирубина сыворотки крови. Указанные изменения не имеют значимости в дифференциальной диагностике НАЖБП и АБП, так как встречаются при обеих патологиях.

Безусловным компонентом комплекса лабораторных показателей, используемых для дифференциальной диагностики жировых болезней печени, является группа прямых идентификаторов злоупотребления алкоголем. Прямые лабораторные маркеры регистрируют качественное и количественное содержание этанола (метанола, в случае употребления суррогатов) и продуктов его метаболизма в исследуемом организме. Среди высокоинформативных метаболитов выделяют такие как: фосфатидилэтанол (PEth) цельной крови, этилглюкуронид (EtG), этилсульфат (EtS), определяемые в сыворотке крови и в моче, EtG и этиловые эфиры жирных кислот (FAEE) в волосах. Период их детекции в различных биологических жидкостях может варьировать от 8–12 часов до 5–7 дней. Чувствительность методов находится в пределах от 75% (EtG в волосах) до 88–100% (PEth), специфичность – от 48–89% (PEth) до 99% (EtG в сыворотке крови и моче) [10,26].

В настоящее время прямые маркеры употребления алкоголя нашли практическое применение при проведении криминалистической экспертизы и крайне редко используются в клинической практике. Недостаточная диагностическая ценность прямых маркеров связана с их коротким периодом детекции и/или невозможностью с их помощью провести дифференцировку разового приёма алкоголя от хронического злоупотребления.

Также возможно определение аминотрансфераз, гамма-глутамилтрансферазы, этанола, EtG, EtS, силовых кислот, β -гексозаминидазы а, устной пероксидазы, метанола, моноэтиленгликоля, α -амилазы, кластерина, гаптоглобина, тяжелых/легких цепей иммуноглобулинов, трансферрина, β -глюкуронидазы (ГЛУ) в слюне [27]. Но на настоящий момент такая возможность используется лишь в нескольких узкоспециализированных научных лабораториях.

Существует множество других лабораторных маркёров, заявленных как дифференциально диагностические для НАЖБП и АБП: васпин, грелин, висфатин, резистин, retinol-binding protein-4, интерлейкин-6 и т.д. Однако, они не показали своей эффективности в рандомизированных клинических исследованиях и не могут использоваться в широкой практике [16,25].

№	Наименование показателя, определяемого в сыворотке крови	Уровень содержания при НАЖБП	Уровень содержания при АБП
1.	Аминотрансфераза (АСТ)	Повышено до 4–5 норм [7]	Повышен до 10 раз [7]
2.	Коэффициент де Ритиса (соотношение АСТ/АЛТ)	1 - 1,5 [10]	Более 1,5 [10]
3.	γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП)	Повышен (не более 2 норм) [11]	Повышен (до 10 норм) [12]
4.	Щелочная фосфатаза (ЩФ)	Повышен (до 2–3 норм) [16]	В норме / незначительно повышен [16]
5.	Инсулин	Повышен [17]	В норме [17]
6.	С-пептид	Повышен [17]	В норме [17]
7.	Триглицериды	Повышен [17]	Чаще в норме [17]
8.	Липопротеиды низкой и очень низкой плотности (ЛПНП, ЛПОНП)	Чаще повышены [17]	Чаще в норме [17]
9.	Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)	Чаще понижен [17]	Чаще в норме [17]
10.	Степень атерогенности липидов сыворотки крови	Чаще повышена [17]	Чаще в норме [17]
11.	Глюкоза натощак	Чаще повышен [17]	Чаще в норме [17]
12.	Лептин	Повышен [19]	В норме [19]
13.	Адипонектин	В норме или немного повышен [19]	Повышен [19]
14.	Ирисин	Повышен [20]	В норме [20]
15.	Иммуноглобулины класса А (IgA)	В норме [21]	Повышен [21]
16.	Ферритин	В норме [22]	Часто повышен [22]
17.	Трансферрин	В норме [22]	Часто повышен [22]
18.	2-sialo- фракция углероддефицитного трансферрина (CDT)	В норме [22]	Повышен (2 недели после злоупотребления) [22]
19.	12-липоксигеназа (12-LOX)	Повышен [24]	В норме [24]
20.	Фрагмент М30 цитокератина-18 (СК-18-М30)	Повышен [23]	В норме [23]
21.	Фрагмент М65 цитокератина-18 (СК-18-М65)	Повышен [23]	В норме [23]
22.	Фактор роста фибробластов-21 (FGF-21)	Повышен [23]	В норме [23]
23.	Антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra)	Повышен [23]	В норме [23]
24.	Уровень содержания фактора пигментного эпителия (PEDF) в сыворотке крови	Повышен [23]	В норме [23]
25.	17- β – гидроксистероиддегидрогеназы (17 β -HSD13)	Повышен [23]	В норме [23]
26.	Остеопрогерин (OPG)	Повышен [25]	В норме [25]
27.	СУР7А1	Повышен [25]	Понижен [25]
28.	Фактора некроза опухоли – α (TNF- α)	В норме или немного повышен [23]	Повышен [23]
29.	Этанол	Повышен [10]	В норме [10]
30.	Метанол	Повышен [10]	В норме [10]

Таблица 1.
Основные лабораторные показатели, применяемые для дифференциальной диагностики жировых болезней печени

Table 1.
The main laboratory indicators used for the differential diagnosis of fatty liver diseases

Литература | References

1. *Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю.* Неалкогольная жировая болезнь печени – взаимосвязи с метаболическим синдромом // РМЖ. – 2018. – № 1 (I). – С. 34–40.
Babenko A. Yu., Laevskaya M. Yu. Non-alcoholic fatty liver disease – interrelations with metabolic syndrome. Russian Medical Journal. 2018, no. 1(I), pp. 34–40.
2. *Никифоров И.А., Чернобровкина Т.В., Жовнерчук Е.В. с соавт.* Поражение печени при алкоголизме (обзор литературы) // Профилактическая медицина. – 2014. – Т. 17, № 3. – С. 55–61.
Nikiforov I. A., Chernobrovkina T. V., Zhovnerchuk E. V., Isaev R. N. et al. Liver damage in alcoholism (literature review). Preventive medicine. 2014; 17(3): 55–61.
3. *Ress C., Kaser S.* Mechanisms of intrhepatic triglyceride accumulation // World J. Gastroenterol. 2016, Vol. 22, № 4, pp. 1664–1673. DOI: 10.3748/wjg.v22.i4.1664.
4. *Балукова Е.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А.* Поражения печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического): от этиологической гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – № 1(I). – С. 35–40.
Balukova E. V., Uspensky Yu. P., Fominykh Yu. A. Liver affections of various genesis (toxic, medicinal, dismetabolic): from etiological heterogeneity to a single unified patient therapy. Russian Medical Journal. Medical Review. 2018, no. 1(I), pp. 35–40.
5. *Диомидова В.Н., Тарасова Л.В., Трухан Д.И., Цыганова Ю.В., Виноградова В.С.* Информативность эластографии сдвиговой волной с эластометрией при неалкогольной жировой болезни печени // Практическая медицина. – 2018. – № 1 (112). – С. 81–85.
Diomidova V. N., Tarasova L. V., Trukhan D. I., Tsyganova Yu. V., Vinogradova V. S. Informativeness of elastography with shear wave with elastometry in case of non-alcoholic fatty liver disease. Practical medicine. 2018; 1(112): 81–85.
6. *Toshikuni N., Tsutsumi M., Arisawa T.* Clinical differences between alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2014, Vol. 20(26), pp. 8393–8406. doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8393.
7. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. с соавт.* Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – № 27(6). – С. 20–40. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40.
Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Pavlov Ch. S. et al. Clinical recommendations of the Russian Society for the Study of the Liver on the management of adult patients with alcoholic liver disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017; 27(6): 20–40. DOI: 10.22416 / 1382-4376-2017-27-6-20-40.
8. *Cara Torruellas, Samuel W. French, Valentina Medici.* Diagnosis of alcoholic liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2014, Vol. 20(33), pp. 11684–11699. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11684.
9. *Кручинина М.В., Курилович С.А., Громов А.А. с соавт.* К вопросу о дифференциальной диагностике алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 7–1. – С. 36–45. URL: <http://applied-research.ru/ru/article/view?id=9753> (дата обращения: 15.01.2019).
Kruchinina M. V., Kurilovich S. A., Gromov A. A. et al. To the question of the differential diagnosis of alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. International Journal of Applied and Basic Research. 2016, no. 7–1, pp. 36–45. URL: <http://applied-research.ru/ru/article/view?id=9753> (access date: 01/15/2019).
10. *Singal A. K., Bataller R., Ahn J., Kamath P. S., Shah V. H.* ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease // The American Journal of Gastroenterology. Vol. 113(2), pp. 175–194. doi:10.1038/ajg.2017.469.
11. *Bi W. R., Yang C. Q., Shi Q., Xu Y., Cao C. P., Ling J., Wang X. Y.* Largescale analysis of factors influencing nonalcoholic fatty liver disease and its relationship with liver enzymes. *Genet. Mol. Res.* 2014, Vol. 13, pp. 5880–5891. doi: 10.4238/2014.August.7.3.
12. *van Beek J. H., de Moor M. H., Geels L. M. et al.* The association of alcohol intake with gamma-glutamyl transferase (GGT) levels: evidence for correlated genetic effects. *Drug Alcohol Depend.* 2014, Vol. 134, pp. 99–105.
13. *Shigeo Sueyoshi, Setsu Sawai, Mamoru Satoh et al.* Fractionation of gamma-glutamyltransferase in patients with nonalcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease // World J. Hepatol. 2016, Vol. 8(36), pp. 1610–1616. doi: 10.4254/wjh.v8.i36.1610.
14. *EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease // J. Hepatol.* – 2018, Vol. 69, pp. 154–181.
15. *Тарасова Л.В.* Алкогольная болезнь печени – наиболее актуальная проблема современной гепатологии // Ремедиум Приволжье. 2016. – № 9. – С. 15–20.
Tarasova L. V. Alcoholic liver disease – the most urgent problem of modern hepatology // Remedium Volga. 2016, no. 9, pp. 15–20.
16. *Звенигородская Л.А., Шинкин М.В.* Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени. Сходства и различия. Особенности лечения // Consilium Medicum. 2017. – Т. 19. № 8. – С. 97–102.
Zvenigorodskaya L. A., Shinkin M. V. Alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. Similarities and differences. Features of treatment // Consilium Medicum. 2017; 19(8): 97–102.
17. *Polyzos S. A., Kountouras J., Anastasilakis A. D. et al.* Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Metabolism.* 2014, Vol. 63(2), pp. 207–217. doi: 10.1016/j.metabol.2013.09.013.
18. *Dietrich P., Hellerbrand C.* Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2014, Vol. 28(4), pp. 637–653.
19. *Sowa J.-P., Atmaca Ö., Kahraman A. et al.* Non-Invasive Separation of Alcoholic and Non-Alcoholic Liver Disease with Predictive Modeling // *PLoS ONE.* Vol. 9(7). e101444. doi:10.1371/journal.pone.0101444.
20. *Elke Albrecht, Frode Norheim, Bernd Thiede et al.* Irisin – a myth rather than an exercise-inducible myokine. *Scientific Reports.* 2015, Vol. 5, Article number: 8889.
21. *Tatsuo Inamine, Bernd Schnabl.* Immunoglobulin A and liver diseases // *J. Gastroenterol.* 2018, Vol. 53(6). P. 691–700. doi: 10.1007/s00535-017-1400-8.
22. *Новиков Д.Г., Дементий Л.И., Индутный А.В., Трофимович Н.А., Николаев Н.А.* Лабораторно-медицинские аспекты интегральной оценки уровня алкоголизации в молодежной среде // Современные проблемы науки и образования. – 2015, № 5. – С. 352.
Novikov D. G., Dementi L. I., Indutny A. V., Trofimovich N. A., Nikolaev N. A. Laboratory and medical aspects

- of the integral assessment of the level of alcoholism in the youth environment // *Modern problems of science and education*. 2015, no.5, pp.352.
23. *Sanja Stojšavljević, Marija Gomerčić Palčić, Lucija Virović Jukić, Lea Smirčić Duvnjak, Marko Duvnjak*. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol*. 2014, Vol. 20(48), pp. 18070–18091. doi: 10.3748/wjg.v20.i48.18070.
 24. *Samala N., Tersey S. A., Chalasani N., Anderson R. M., Mirmira R. G.* Molecular mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease: Potential role for 12-lipoxygenase // *J Diabetes Complications*. 2017, Vol. 11, pp. 1630–1637. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.07.014.
 25. *Yang M., Liu Y., Zhou G., Guo X., Zou S., Liu S., Jiang L., Liu Y., Zhu L., Guo C., Zhao J.* Value of serum osteoprotegerin in noninvasive diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis // *Zhonghua Gan. Zang Bing Za Zhi*. 2016, Vol. 24(2), pp. 96–101. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.02.005.
 26. *Петухов А.Е., Надеждин А.В., Богstrand С.Т. с соавт.* Фосфатидилэтанол как биомаркер злоупотребления алкоголем // *Наркология*. – 2017, № 2 (182). – С. 42–47.
Petukhov A. E., Nadezhdin A. V., Bogstrand S. T. et al. Phosphatidylethanol as a biomarker of alcohol abuse // *Narcology*. 2017; 2(182): 42–47.
 27. *Waszkiewicz N., Chojnowska S., Zalewska A. et al.* Salivary exoglycosidases as markers of alcohol dependence // *Alcohol Alcohol*. 2014, Vol. 49(4), pp. 409–416. doi: 10.1093/alcalc/agu005.