

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ (ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА И ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ) В ТРУДНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ, ОСНОВАННЫЙ НА ОПРЕДЕЛЕНИИ ФЕРМЕНТАТИВНЫХ АКТИВНОСТЕЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ

© Г.И. Юпатов, В.А. Прищепенко

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь

Актуальность. Поиск неинвазивных критериев дифференциальной диагностики является одной из актуальных задач гепатологии.

Цель. Разработка алгоритма диагностики и дифференциальной диагностики хронических диффузных заболеваний печени (хронического гепатита и цирроза печени) в трудных клинических ситуациях, а именно у пациентов с сомнительными результатами рутинного лабораторного исследования.

Материалы и методы. Было обследовано 55 пациентов, у которых имелась характерная клиническая картина хронических диффузных заболеваний печени, однако уровни аспарататаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы имели близкие к нормальным значения. Хронический гепатит был подтвержден у 14 пациентов (средний возраст – 55,0±11,2 года), цирроз печени – у 40 пациентов, (средний возраст – 55,0±9,9 лет). В контрольную группу вошло 43 практически здоровых человека (средний возраст – 52,8±4,2). Всем пациентам выполнялось определение уровней гиалуронидазной, эластазной, трипсиноподобной и дезоксирибонуклеазной сывороточных активностей, а также уровней альфа-1-дефензина и интерлейкина-13 сыворотки крови.

Результаты. Был разработан алгоритм дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени, позволяющий с отношением шансов 988,0 [ДИ95%=31,3-31207,7] установить заболевание печени.

Выводы. Алгоритм позволяет оптимизировать диагностические мероприятия в трудных клинических ситуациях.

Ключевые слова: *дифференциальная диагностика; хронический гепатит; цирроз печени; гиалуронидазная, эластазная, трипсиноподобная, дезоксирибонуклеазная активности.*

ALGORITHM OF DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES (CHRONIC HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS) IN DIFFICULT CLINICAL SITUATIONS, BASED ON DETERMINATION OF ENZYMATIC ACTIVITIES OF BLOOD SERUM

H.I. Yupatov, V.A. Pryshchepenka

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Background. The search for non-invasive criteria for differential diagnosis of chronic hepatitis and liver cirrhosis is one of the urgent tasks of hepatology.



Aim. Development of an algorithm for the diagnosis and differential diagnosis of chronic diffuse liver diseases (chronic hepatitis and liver cirrhosis) in difficult clinical situations, namely in patients with questionable results of routine laboratory research.

Materials and Methods. 55 patients were examined who had a characteristic clinical picture of chronic diffuse liver diseases, however, the levels of AST and ALT were close to normal values. Chronic hepatitis was confirmed in 14 patients (mean age 55.0 ± 11.2 years), liver cirrhosis in 40 patients (mean age 55.0 ± 9.9 years). The control group included 43 practically healthy individuals (mean age – 52.8 ± 4.2 years). All patients underwent determination of the levels of hyaluronidase, elastase, trypsin-like and deoxyribonuclease serum activities, as well as levels of alpha-1-defensin and interleukin-13 in blood serum.

Results. An algorithm for the differential diagnosis of chronic hepatitis and cirrhosis of the liver was developed, which makes it possible to identify liver disease with odds ratio of 988.0 [CI95%=31.3-31207.7].

Conclusion. The algorithm allows to optimize diagnostic measures in difficult clinical situations.

Keywords: *differential diagnosis; chronic hepatitis; liver cirrhosis; hyaluronidase, elastase, trypsin-like, deoxyribonuclease activities.*

Одной из актуальных задач практической гастроэнтерологии является дифференциальная диагностика хронического гепатита и цирроза печени. В клинической практике для диагностики алкогольного гепатита и цирроза печени широко применяются клиничко-лабораторные показатели, такие как уровни трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы, показатели коагулограммы и уровень тромбоцитов, биопсия печени, а также визуализационные методы исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) или эластография [1].

Биопсия печени в связи с высокой вероятностью развития осложнений (до 5% случаев), возможностью диагностической ошибки (так авторы указывают на невозможность определения стадии фиброза до 30% пациентов с хроническим гепатитом С), и, в связи с этим, а также не возможностью оценки изменений динамике, не рекомендована для рутинного использования для диагностики цирроза печени [2-4]. Результаты гистопатологического исследования печени при алкогольной болезни печени не имеют существенного значения при ведении пациентов с этой группой заболеваний, и может быть использована только для установления стадии заболевания, в связи с чем, руководство американской ассоциации изучения заболеваний печени по

лечению алкогольной болезни печени указывает на отсутствие необходимости выполнения биопсии печени. Биопсия печени рекомендована при назначении специфического лечения, зависящего от результатов гистопатологического исследования, когда «польза» преобладает над «рисками» [5].

В связи с этим в настоящее время научный поиск многих ученых направлен на поиск маркеров позволяющих дифференцировать хронический гепатит и цирроз печени при различной этиологии заболевания без использования биопсии печени. В этой связи рассматриваются возможности визуализационных методов: эластографии, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии. Однако, ограниченность этих методов заключается в необходимости специального оборудования и стоимости таких исследований.

Визуализационные методы также не могут быть использованы во всех клинических ситуациях. Как описывают Castera L. и Mueller S. эластография у пациентов с алкогольным гепатитом не всегда применима и может давать ложноположительные результаты. Повышение печеночной жесткости в сочетании с повышением уровня аспаргатаминотрансферазы (АсАТ) может говорить о наличии цирроза печени с осторожностью, так как может быть обусловлено алкогольным гепатитом, воспалением и холестазом, не связанными с фиброзом печени [6,7].

Так же рассматриваются различные расчетные индексы фиброза печени, такие как APRI, Fib-4, Forns, которые могут быть использованы на любом этапе оказания медицинской помощи. Эти индексы показали высокую диагностическую эффективность при заболеваниях печени, вызванных вирусом гепатита С. Однако, диагностическая эффективность этих методов при алкогольной болезни печени ниже, чем при вирусных заболеваниях печени и неалкогольной жировой болезни печени (НАБЖ), но при этом они рассматриваются в качестве дешевой, не требующей дополнительных исследований альтернативы другим методам [8-12].

Кроме того, разработаны панели лабораторных исследований, которые могут указать на наличие цирроза печени (FibroTest – чувствительность 67%, специфичность – 87%; FibroSpect, Hepascore, Fibrometer, AshTest, индекс PGAA) [13]. Однако, данные панели имеют высокую стоимость (стоимость FibroTest – 230 руб.), в связи с чем не могут применяться рутинно.

Для решения проблемы диагностики заболеваний печени в последнее десятилетие идет активный поиск различных биомаркеров, указывающих на поражение печени, цитолитический синдром при гепатите и циррозе печени, провоспалительных маркеров, показателей фиброза печени, таких как Цитокератин 18, усилитель печеночной регенерации (ALR), ST2 Receptor, TNF-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд (TRAIL), различные виды миронуклеопротеина, Стероил-КоА десатураза 1 (SCD1) и другие [14].

В качестве биомаркеров поражения печени изучались гиалуронидазная, эластазная, трипсиноподобная и дезоксирибонуклеазная сывороточные активности [15].

Цель – разработка алгоритма диагностики и дифференциальной диагностики хронических диффузных заболеваний печени (хронического гепатита и цирроза печени) в трудных клинических ситуациях, а именно у пациентов с сомнительными результатами рутинного лабораторного исследования.

Материалы и методы

В наше исследование было включено 55 пациентов, у которых имелась характерная клиническая картина хронических диффузных заболеваний печени, однако уровни АсАТ и аланинаминотрансферазы (АлАТ) имели близкие к нормальным значения. В ходе клинического обследования у пациентов было подтверждено наличие хронического гепатита (n=14, средний возраст – 55,0±11,2 года) или цирроза печени (n=40, средний возраст – 55,0±9,9 лет). В контрольную группу вошло 43 практически здоровых человека, средний возраст – 52,8±4,2.

Пациентам выполнялось клинико-лабораторное обследование в соответствии с Протоколом диагностики и лечения пациентов с заболеваниями органов пищеварения [16].

Диагноз «хронический гепатит» устанавливался пациентам с клинической картиной хронического диффузного заболевания печени и персистирующим, более 6 месяцев, повышением уровней трансаминаз в анамнезе. При этом, на момент поступления у пациентов, включенных в данное исследование, уровни АсАТ и АлАТ были повышены незначительно, т.е. пациенты имели хронический гепатит с низкой биохимической активностью.

«Цирроз печени» выставлялся пациентам с клинической картиной хронического диффузного заболевания печени и признаками портальной гипертензии по данным физикального и визуализационных методов исследования.

Пациентам, включенным в исследование, выполнялось определение уровней гиалуронидазной [17], эластазной [18], трипсиноподобной [19] и дезоксирибонуклеазной [20] сывороточных активностей, а также уровней альфа-1-дефензина и интерлейкина-13 сыворотки крови.

Результаты обрабатывались с помощью пакетов программ «Statistica» (Version 10, Stat Soft Inc., США, лицензия №СТАФ999К347156W). ROC-анализ производился при помощи программы Med

Calc Version 11.6.1.0. С целью оценки возможности использования методик для дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени, был проведен ROC-анализ полученных данных. При этом были определены точки отсечения, область под ROC-кривой (AUC), чувствительность (Se), специфичность (Sp) и отношение шансов (or) методов.

Результаты и их обсуждение

У пациентов с клиническими признаками заболевания печени и пограничными показателями трансаминаз следующие показатели подтверждают наличие хронического гепатита или цирроза печени (табл. 1): уровень гиалуронидазной активности в титре сыворотки крови >1:6000 с чувствительностью 96,2% [ДИ95%=86,8-99,5] и специфичностью 100% [ДИ95%=91,8-100,0] (AUC – 0,977 [ДИ95%=0,923-0,997]; p<0,0001); уровень эластазной активности сыворотки крови >0,31 пкат (Se – 100% [ДИ95%=90,7-100,0] и Sp – 95,4% [ДИ95%=84,2-99,4]; AUC – 0,998 [ДИ95%=0,951-1,000]; p<0,0001); уровень ИЛ-13 сыворотки крови >35,26 пкг/мл (Se – 70,4% [ДИ95%=49,8-86,2]; Sp – 93,3% [ДИ95%=68,1-99,8]; AUC – 0,832 [ДИ95%=0,685-0,929]; p<0,0001); уровень альфа-1-дефензина сыворотки крови >334 пкг/мл (Se – 63,0% [ДИ95%=42,4-80,6]; Sp – 93,3% [ДИ95%=68,1-99,8]; AUC – 0,838 [ДИ95%=0,692-0,934]; p<0,0001).

Таким образом, на основании изменения уровней гиалуронидазной, эластазной активностей, альфа-1-дефензина и

интерлейкина-13 сыворотки крови можно подтвердить первичную диагностическую гипотезу о наличии хронического диффузного заболевания печени. Дальнейшая дифференциальная диагностика хронического гепатита и цирроза печени основана на определении трипсиноподобной и дезоксирибонуклеазной активностей сыворотки крови.

У пациентов с нормальными уровнями трансаминаз и повышением эластазной >0,35 пкат и/или гиалуронидазной активностей выше сыворотки крови 1:6000 титров, уровень трипсиноподобной активности ≤2,558 пкат (Se – 83,3% [ДИ95%=62,6-95,3]; Sp – 92,3% [ДИ95%=64,0-99,8]; AUC – 0,859 [ДИ95%=0,705-0,951]; p<0,0001) и уровень ДНКазной активности ≤7,45 U/мл (Se – 88,9% [ДИ95%=70,8-97,6]; Sp – 71,4% [ДИ95%=41,9-91,6]; AUC – 0,817 [ДИ95%=0,666-0,920]; p<0,001) указывает на наличие цирроза печени, превышение представленных выше показателей свидетельствует о наличии хронического гепатита. Оптимальный алгоритм дополнительного обследования пациентов с подозрением на хроническое диффузное заболевание печени, но нормальными или пограничными уровнями трансаминаз, обоснованный с точки зрения простоты выполнения в рутинной практике, стоимости исследования и диагностической эффективности является определение эластазной и/или гиалуронидазной активностей и, в случае их повышения – трипсиноподобной активности сыворотки крови (рис. 1).

Таблица 1

Лабораторные изменения для подтверждения хронических диффузных заболеваний печени

Показатели	Уровень	Чувствительность	Специфичность	AUC	p
Гиалуронидазная активность, титр сыворотки	> 1:6000	96,2% [ДИ95%=86,8-99,5]	100% [ДИ95%=91,8-100,0]	0,977 [ДИ95%=0,923-0,997]	<0,0001
Эластазная активность, пкат	> 0,31	100% [ДИ95%=90,7-100,0]	95,4% [ДИ95%=84,2-99,4]	0,998 [ДИ95%=0,951-1,000]	<0,0001
Интерлейкин-13, пкг/мл	> 35,26	70,4% [ДИ95%=49,8-86,2]	93,3% [ДИ95%=68,1-99,8]	0,832 [ДИ95%=0,685-0,929]	<0,0001
альфа-1-дефензин, пкг/мл	> 334	63,0% [ДИ95%=42,4-80,6]	93,3% [ДИ95%=68,1-99,8]	0,838 [ДИ95%=0,692-0,934]	<0,0001



Рис. 1. Алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики хронических диффузных заболеваний печени (хронического гепатита и цирроза печени) в трудных клинических ситуациях

При использовании данного алгоритма заболевание печени подтвердилось у всех пациентов, повышение эластазной активности у практически здоровых лиц наблюдалось в 1 случае. При диагностике хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) $or = 4368,0$ [ДИ95% = 143,0-133405,1]. При проведении дифференциальной диагностики между хроническим гепатитом и циррозом печени у 1 пациента с циррозом печени могло быть выставлено ошибочное заключение в пользу хронического гепатита. У всех пациентов с хроническим гепатитом заключение выставлялось верно ($or = 988,0$ [ДИ95% = 31,3-31207,7]).

Таким образом, использование данного алгоритма позволяет практически безошибочно выставить диагноз ХДЗП. Выявление в 1 случае у практически здорового лица повышения эластазной активности не может свидетельствовать о наличии ХДЗП поскольку отсутствует характерная клиническая картина. Применение данного алгоритма позволяет сделать предварительное заключение о наличии заболевания печени и провести дифференциальную диагностику между хроническим гепатитом и циррозом печени.

Имеющиеся трудности диагностики

и дифференциальной диагностики хронических диффузных заболеваний печени привели к изучению биомаркеров поражения печеночной ткани. Так, проводится изучение цитокератина 18, ALR, ST2 рецептора, TRAIL, различных видов микроРНК, SCD1 [1] и других. В нашей работе диагностическую эффективность при диагностике группы хронических диффузных заболеваний печени показали гиалуронидазная активность – маркер цитолиза, а также фиброзирование и регенерации печеночной ткани; эластазная активность – фактор неспецифической резистентности организма человека, маркер активации нейтрофильных лейкоцитов. При дифференциальной диагностике хронического гепатита и фиброза и цирроза печени высокой диагностической эффективностью обладали дезоксирибонуклеазная активность – показатель цитолиза, а также БАПНА-амидазная активность – с одной стороны показатель активности факторов неспецифической резистентности организма, с другой стороны маркер дефицита протеинов, обладающих трипсиноподобной ферментативной активностью, таких как протромбин, факторы каликреин-кининовой системы и другие [15].

Предложенные биомаркеры обладают достаточными чувствительностью, специфичностью и отношением шансов для решения задач диагностики и дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени [15]. Однако, для исключения ложноположительных и ложноотрицательных результатов и, соответственно, повышения диагностической эффективности нами предложено объединить указанные биомаркеры в единую схему дополнительного обследования пациентов с клинической картиной хронического диффузного заболевания печени. Предложенная схема обладает высокими показателями отношения шансов как для подтверждения заболевания печени, так и для их дифференциальной диагностики, что позволяет внедрять ее в клиническую практику.

Выводы

Предложенный алгоритм дополнительного обследования пациентов с клиническими признаками хронического диффузного заболевания печени и сомнитель-

ными результатами клинико-лабораторного обследования, основанная на определении ферментативной активности сыворотки крови, позволяет с высоким отношением шансов подтвердить наличие заболевания печени, а также проводить дифференциальную диагностику хронического гепатита и цирроза печени. Алгоритм позволяет оптимизировать диагностические мероприятия в трудных клинических ситуациях и, при этом, не требует существенных финансовых затрат, специального оборудования, прост в применении.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Белорусского Республиканского Фонда фундаментальных исследований.

Концепция, редактирование – Юпатов Г.И.

Сбор материала, написание текста, статистическая обработка – Прищепенко В.А.

Литература

1. Singal A.K., Bataller R., Ahn J., et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease // *The American Journal of Gastroenterology*. 2018. Vol. 113, №2. P. 175-194. doi:10.1038/ajg.2017.469
2. Chrostek L., Panasiuk A. Liver fibrosis markers in alcoholic liver disease // *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20, №25. P. 8018-8023. doi:10.3748/wjg.v20.i25.8018
3. Wai C.-T., Greenon J.K., Fontana R.J., et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology*. 2003. Vol. 38, №2. P. 518-526. doi:10.1053/jhep.2003.50346
4. Rossi E., Adams L.A., Bursara M., et al. Assessing Liver Fibrosis with Serum Marker Models // *The Clinical Biochemist Reviews*. 2007. T. 28, №1. C. 3-10.
5. O'Shea R.S., Dasarthy S., McCullough A.J., et al. Alcoholic liver disease // *Hepatology*. 2010. Vol. 51, №1. P. 307-328. doi:10.1002/hep.23258
6. Castera L., Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? // *Gut*. 2010. Vol. 59, №2. P. 861-866. doi:10.1136/gut.2010.214650
7. Mueller S., Millonig G., Sarovska L., et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: Differentiating fibrosis from steatohepatitis // *World Journal of Gastroenterology*. 2010. Vol. 16, №8. P. 966-972. doi:10.3748/wjg.v16.i8.966
8. Chou R., Wasson N. Blood Tests to Diagnose Fibrosis or Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review // *Annals of Internal Medicine*. 2013. Vol. 158, №11. P. 807-820. doi:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00005
9. Connolly J.C., Lim J.K. Non-invasive Fibrosis Assessment of Patients with Hepatitis C: Application of Society Guidelines to Clinical Practice // *Current Hepatology Report*. 2019. Vol. 18, №2. P. 249-258.
10. Fornis X., Ampurdanès S., Llovet J.M., et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model // *Hepatology*. 2002. Vol. 36, №4, Part 1. P. 986-992. doi:10.1053/jhep.2002.36128
11. Papadopoulos N., Vasileiadi S., Papavdi M., et al. Liver fibrosis staging with combination of APRI and FIB-4 scoring systems in chronic hepatitis C as an alternative to transient elastography // *Annals of Gastroenterology*. 2019. Vol. 32, №5. P. 498-503. doi:10.20524/aog.2019.0406
12. Lin Z.-H., Xin Y.-N., Dong Q.-J., et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis // *Hepatology*. 2011. Vol. 53, №3. P. 726-736. doi:10.1002/hep.24105
13. Thiele M., Madsen B.S., Hansen J.F., et al. Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis Test vs Fi-

- broTest, Elastography, and Indirect Markers in Detection of Advanced Fibrosis in Patients with Alcoholic Liver Disease // *Gastroenterology*. 2018. Vol. 154, №5. P. 1369-1379. doi:10.1053/j.gastro.2018.01.005
14. Gala K.S., Vatsalya V. Emerging Noninvasive Biomarkers, and Medical Management Strategies for Alcoholic Hepatitis: Present Understanding and Scope // *Cells*. 2020. Vol. 9, №3. P. 524. doi:10.3390/cells9030524
 15. Прищепенко В.А. Ферментативные активности сыворотки крови для диагностики и дифференциальной диагностики хронических диффузных заболеваний печени // *Вестник ВГМУ*. 2019. Т. 18, №4. С. 46-59. doi:10.22263/2312-4156.2019.4.46
 16. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения». Доступно по: http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_838640_54gastro.pdf. Ссылка активна на 01 мая 2020.
 17. Юпатов Г.И., Генералов И.И., Окулич В.К., и др. Метод определения вероятности развития хронических диффузных заболеваний печени, основанный на определении гиалуронидазной активности сыворотки крови: инструкция по применению №073-0720. Витебск; 2020.
 18. Юпатов Г.И., Окулич В.К., Прищепенко В.А. Метод определения вероятности развития хронических диффузных заболеваний печени, основанный на определении эластазной активности сыворотки крови: инструкция по применению №074-0720. Витебск; 2020.
 19. Юпатов Г.И., Окулич В.К., Прищепенко В.А. Метод дифференциальной диагностики хронических диффузных заболеваний печени, основанный на определении трипсиноподобной активности сыворотки крови: инструкция по применению №072-0720. Витебск; 2020.
 20. Юпатов Г.И., Окулич В.К., Сенькович С.А., и др. Метод определения активности дезоксирибонуклеаз сыворотки крови: инструкция по применению №002-0119. Витебск; 2019.
- References**
1. Singal AK, Bataller R, Ahn J, et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2018;113(2):175-94. doi:10.1038/ajg.2017.469
 2. Chrostek L, Panasiuk A. Liver fibrosis markers in alcoholic liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(25):8018-23. doi:10.3748/wjg.v20.i25.8018
 3. Wai C-T, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26. doi:10.1053/jhep.2003.50346
 4. Rossi E, Adams LA, Bulsara M, et al. Assessing Liver Fibrosis with Serum Marker Models. *The Clinical Biochemist Reviews*. 2007;28(1):3-10.
 5. O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ, et al. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010;51(1):307-28. doi:10.1002/hep.23258
 6. Castera L, Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? *Gut*. 2010;59(7):861-6. doi:10.1136/gut.2010.214650
 7. Mueller S, Millonig G, Sarovska L, et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: Differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2010;16(8):966-72. doi:10.3748/wjg.v16.i8.966
 8. Chou R., Wasson N. Blood Tests to Diagnose Fibrosis or Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*. 2013;158(11):807-20. doi:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00005
 9. Connolly JC, Lim JK. Non-invasive Fibrosis Assessment of Patients with Hepatitis C: Application of Society Guidelines to Clinical Practice. *Current Hepatology Report*. 2019;18(2):249-58.
 10. Forns X, Ampurdanès S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002;36(4 Pt 1):986-92. doi:10.1053/jhep.2002.36128
 11. Papadopoulos N, Vasileiadi S, Papavdi M, et al. Liver fibrosis staging with combination of APRI and FIB-4 scoring systems in chronic hepatitis C as an alternative to transient elastography. *Annals of Gastroenterology*. 2019;32(5):498-503. doi:10.20524/aog.2019.0406
 12. Lin Z-H, Xin Y-N, Dong Q-J, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(3):726-36. doi:10.1002/hep.24105
 13. Thiele M, Madsen BS, Hansen JF, et al. Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis Test vs FibroTest, Elastography, and Indirect Markers in Detection of Advanced Fibrosis in Patients with Alcoholic Liver Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(5):1369-79. doi:10.1053/j.gastro.2018.01.005
 14. Gala KS, Vatsalya V. Emerging Noninvasive Biomarkers, and Medical Management Strategies for Alcoholic Hepatitis: Present Understanding and Scope. *Cells*. 2020;9(3):524. doi:10.3390/cells9030524
 15. Pryshchepenka VA. Blood serum enzymatic activities for the diagnosis and differential diagnosis of chronic diffuse liver diseases. *Vestnik VGMU*. 2019;18(4):46-59. doi:10.22263/2312-156.2019.4.46
 16. Klinicheskiy protokol «Diagnostika i lecheniye patsiyentov s zabolevaniyami organov pishchevareniya». Available at: http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_838640_54gastro.pdf. Accessed: 2020 May 01.
 17. Yupatov GI, Generalov II, Okulich VK, et al. *Metod opredeleniya veroyatnosti razvitiya khronicheskikh diffuznykh zabolevaniy pecheni, osnovanny na opredelenii gialuronidaznoy aktivnosti syvorotki krovi: instruksiya po primeneniyu №073-0720*. Vitebsk; 2020.

18. Yupatov GI, Okulich VK, Prishchepenko VA. *Metod opredeleniya veroyatnosti razvitiya khronicheskikh diffuznykh zabolevaniy pecheni, osnovannyy na opredelenii elastaznoy aktivnosti syvorotki krovi: instruktsiya po primeneniyu №074-0720. Vitebsk; 2020.*
19. Yupatov GI, Okulich VK, Prishchepenko VA. *Metod differentsial'noy diagnostiki khronicheskikh diffuznykh zabolevaniy pecheni, osnovannyy na opredelenii tripsinopodobnoy aktivnosti syvorotki krovi: instruktsiya po primeneniyu №072-0720. Vitebsk; 2020.*
20. Yupatov GI, Okulich VK, Sen'kovich SA, et al. *Metod opredeleniya aktivnosti dezoksiribonukleaz syvorotki krovi: instruktsiya po primeneniyu №002-0119. Vitebsk; 2019.*

Информация об авторах [Authors Info]

Юпатов Геннадий Иванович – д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь. SPIN: 3208-1785, ORCID ID: 0000-0001-5844-5369.

Gennady I. Yupatov – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus. SPIN: 3208-1785, ORCID ID: 0000-0001-5844-5369.

***Прищепенко Вячеслав Александрович** – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь. E-mail: prslava92@gmail.com SPIN: 5036-4841, ORCID ID: 0000-0003-1097-918X.

Vyacheslav A. Prishchepenko – Assistant of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus. E-mail: prslava92@gmail.com SPIN: 5036-4841, ORCID ID: 0000-0003-1097-918X.

Цитировать: Юпатов Г.И., Прищепенко В.А. Алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики хронических диффузных заболеваний печени (хронического гепатита и цирроза печени) в трудных клинических ситуациях, основанный на определении ферментативных активностей сыворотки крови // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2020. Т. 8, №4. С. 566-573. doi:10.23888/HMJ202084566-573

To cite this article: Yupatov GI, Prishchepenko VA. Algorithm of diagnosis and differential diagnosis of chronic diffuse liver diseases (chronic hepatitis and liver cirrhosis) in difficult clinical situations, based on determination of enzymatic activities of blood serum. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(4):566-73. doi:10.23888/HMJ202084566-573

Поступила / Received: 01.05.2020
Принята в печать / Accepted: 01.12.2020