

**Оценка и коррекция функционального резерва печени**

DOI: 10.16931/1995-5464.2017119-24

**Оценка функционального резерва печени при циррозе с помощью  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дыхательного теста (обзор литературы и клинические наблюдения)***Бакулин И.Г., Медведев Ю.В.**Кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, корп. 24, Российская Федерация*

В настоящее время для определения истинного функционального резерва печени при циррозе различной этиологии все чаще используют неинвазивные методы. Это позволяет улучшить диагностику состояния печени и уточнить прогноз у пациентов с циррозом. Представлены возможности применения  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дыхательного теста.

**Ключевые слова:** печень, фиброз, цирроз, неинвазивная диагностика,  $^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест, функциональный резерв печени.

**Evaluation of Liver Functional Reserve in Cirrhosis by Using of  $^{13}\text{C}$ -Methacetin Respiratory Test***Bakulin I.G., Medvedev Yu.V.**Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Nutrition, Mechnikov Northwestern State Medical University; 47, building 24, Piskarevsky prospect, St. Petersburg, 195067, Russian Federation*

Non-invasive methods are increasingly used in recent years to assess liver functional reserve. The widespread application of  $^{13}\text{C}$ -methacetin respiratory test in clinical practice promises to improve the assessment of liver functional reserve and to specify prognosis in liver cirrhosis patients. Features of  $^{13}\text{C}$ -methacetin respiratory test application are presented.

**Key words:** liver, fibrosis, cirrhosis, noninvasive diagnosis,  $^{13}\text{C}$ -methacetin respiratory test, liver functional reserve.

**● Введение**

Цирроз печени (ЦП) — хроническое полиэтиологическое прогрессирующее заболевание печени, протекающее с избыточной фиброзирующей реакцией, образованием структурно-аномальных регенераторных узлов, с признаками функциональной недостаточности печени и портальной гипертензии. В экономически развитых странах ЦП входит в число шести основных при-

чин смерти людей в возрасте 35–60 лет, его частота составляет 14–30 на 100 000 населения [1, 2]. ЦП чаще выявляют среди людей трудоспособного возраста. Заболевание приводит к длительным периодам временной нетрудоспособности и инвалидизации. Существует проблема ранней диагностики нарушения функций печени, решение которой может способствовать

**Бакулин Игорь Геннадьевич** — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. **Медведев Юрий Викторович** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

**Для корреспонденции:** Медведев Юрий Викторович — 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, корп. 24, Российская Федерация. Тел.: +7-965-003-28-10. E-mail: medvedev.yury1990@gmail.com

**Bakulin Igor Gennad'yevich** — Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Nutrition, Mechnikov Northwestern State Medical University. **Medvedev Yury Victorovich** — Postgraduate Student of the Department of Propaedeutics Internal Medicine, Gastroenterology and Nutrition, Mechnikov Northwestern State Medical University.

**For correspondence:** Medvedev Yury Viktorovich — 47, building 24, Piskarevsky prospect, St. Petersburg, 195067, Russian Federation. Phone: +7-965-003-28-10. E-mail: medvedev.yury1990@gmail.com

**Таблица 1.** Группа  $^{13}\text{C}$ -дыхательных тестов для оценки состояния печени

Параметр	Метаболизируемый субстрат
Микросомальное окисление	Аминопирин, фенацетин, метацетин, эритромицин, диазепам, кофеин
Митохондриальное окисление	$\alpha$ -кетоизокапроновая кислота, метионин, октановая кислота
Цитозольное окисление	Галактоза, фенилаланин, тирозин, фруктоза, аланин, орнитин

**Таблица 2.** Интерпретация результатов теста [17]

Кумулятивная доза 120 мин, %	Интерпретация
31,0 (25,9–38,7)	Норма
13,6 (5,7–22,3)	Цирроз печени, Child–Pugh класс А
3,1 (1,1–16,5)	Цирроз печени, Child–Pugh класс В
0,6 (–1,1–3,5)	Цирроз печени, Child–Pugh класс С

более своевременному и успешному лечению этих пациентов.

Важными методами диагностики фиброза и стеатоза печени являются эластометрия, фибротесты и пункционная биопсия печени [3]. Собственный опыт показал, что различные методы оценки стеатоза и фиброза демонстрируют сопоставимые результаты, что в очередной раз подтверждает возможность использования каждого из методов по отдельности [4]. Однако оценка стеатоза и фиброза печени не позволяет в полной мере оценить функциональное состояние печени. Вместе с тем определение функции печени важно при хирургических вмешательствах. Летальность после хирургических вмешательств у больных ЦП класса А по Child–Pugh составляет 10%, класса В – 30–31%, С – 76–82%. Ряд авторов указывают на необходимость оценки истинного резерва печени перед операцией [5]. Решение проблемы определения функционального состояния печени в хирургической практике позволит более точно определить истинный функциональный резерв печени, что позволит уменьшить риск послеоперационных осложнений [6].

В связи с изложенным представляется необходимым иметь в клинической практике тесты, позволяющие оценить метаболическую (детоксикационную) активность, например, по нейтрализации эндотоксинов и ксенобиотиков, т.е. определить так называемый функциональный резерв печени.

В последнее время за рубежом активно используют неинвазивные способы определения функциональной активности печени, функционального резерва с помощью изотопных дыхательных тестов (табл. 1) [7].

$^{13}\text{C}$ -дыхательные тесты в отличие от пункционной биопсии печени предоставляют информацию о функциональной активности и метаболической емкости органа и могут отражать динамику процесса, являясь неинвазивными, безопасными и легко воспроизводимыми. Дыхательные тесты могли бы сыграть важную роль в лечении и ведении хронических заболеваний

печени различной этиологии, а также в трансплантологии, гепатобилиарной хирургии в до- и послеоперационном периодах [7, 8]. Авторы полагают, что их применение позволит улучшить предоперационную оценку и результаты анатомических резекций [6]. По-видимому, указанные методы могли бы использоваться для оценки и прогноза выживаемости.

$^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест ( $^{13}\text{C}$ -МДТ) для оценки функции печени был впервые описан в 1985 г. [9].  $^{13}\text{C}$ -МДТ представляет собой неинвазивный метод с высокой чувствительностью и специфичностью. Он основан на способности ферментной системы гепатоцитов (цитохром P450 1A2) метаболизировать вещества, меченные стабильным изотопом углерода ( $^{13}\text{C}$ ). Цитохром P450 1A2 (CYP1A2) представляет собой печеночный фермент, который играет важную роль в метаболизме ксенобиотиков, в том числе таких как метацетин, теofilлин, кофеин и клозапин [10]. По дыхательному тесту нетрудно оценить функцию печени на основе меченых субстратов, которые используются и метаболизируются в ней [11, 12]. Ряд авторов указывают, что  $^{13}\text{C}$ -МДТ является наиболее подходящим тестом для оценки функционального резерва печени по сравнению с другими тестами [13, 14]. По сравнению с другими молекулами, которые используются для дыхательных тестов,  $^{13}\text{C}$ -метацетин является безопасным, дешевым и имеет быстрый клиренс [14, 15]. Тест позволяет с высокой точностью определить фармакокинетические параметры деметилирования метацетина и на этой основе оценить степень детоксикационной активности печени и даже ее функционально активную массу. Разработанные математические модели позволяют различать стадию цирроза, выраженность гепатита и других заболеваний [16]. Имеются данные о сильной прямой положительной корреляции ( $r = 0,706$ ) между показателями  $^{13}\text{C}$ -МДТ и результатами динамической гепатосцинтиграфии у больных с первичным и метастатическим поражением печени. Было показано (табл. 2), что показатели теста коррелируют со шкалой Child–Pugh [17].

Таблица 3. Результаты лабораторно-инструментальных методов диагностики

Исследуемый параметр	Результат	Допустимые значения
Стадия фиброза и степень активности воспаления (по данным гистологического исследования биоптата печени)	F4 A1	F0 A0
Стадия фиброза (по данным эластометрии)	F4	F0
Активность АлАТ, Ед/л	125	6–43
Активность АсАТ, Ед/л	150	11–36
Активность ЩФ, Ед/л	255	35–131
Активность $\gamma$ -ГТП, Ед/л	140	10–61
Билирубин общий, мкмоль/л	45	3–21
Альбумин, г/л	40	33–49
МНО	1,0	1,0 для не принимающих варфарин
Генотип вируса гепатита С и вирусная нагрузка, МЕ/мл	1b	
НСV РНК – 500 000	–	
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	115	180–380

Однако, несмотря на уже достаточно большой опыт использования  $^{13}\text{C}$ -МДТ, особенно за рубежом, остается много вопросов по его клиническому применению. Следует выяснить возможность оценки  $^{13}\text{C}$ -МДТ в течение 60 мин (вместо 120 мин), что упростило бы его проведение. Требуется также уточнить, зависят ли результаты от этиологии заболевания печени. Один из самых главных вопросов – какой из показателей является основным для оценки функции печени или требуется интегральный показатель? Кроме того, важно уточнить классификацию дисфункции печени в зависимости от полученных результатов  $^{13}\text{C}$ -МДТ. Наконец, как уже обсуждалось ранее, коррелируют ли показатели  $^{13}\text{C}$ -МДТ с выживаемостью? Кроме того, следует понять, как влияет на результаты  $^{13}\text{C}$ -МДТ прием лекарственных препаратов по поводу сопутствующих заболеваний у пациентов с множеством сопутствующих заболеваний при условии, что препараты метаболизируются другими цитохромами. В изученной литературе ответов на эти вопросы не нашли. Для этого необходимы дополнительные исследования.

Приводим два клинических наблюдения, которые показывают точки приложения для  $^{13}\text{C}$ -МДТ, а также его диагностическую и прогностическую эффективность.

**Клинический случай 1.** Пациент 55 лет, рост 165 см, масса тела 91,2 кг, индекс массы тела (ИМТ) 33,8 кг/м<sup>2</sup>. Диагноз: цирроз печени НCV-этиологии, класс А (6 баллов по Child–Pugh), MELD – 1 балл, умеренная активность. Противовирусная терапия (симепревил, пегилированный интерферон- $\alpha$ , рибавирин): рецидив виремии. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2 типа, инсулинзависимый. Гликированный гемоглобин 11,6%. Цирроз подтвержден при помощи пункционной биопсии печени. Обращает внимание отсутствие у пациента признаков гепатодепрессии и варикозно расширенных вен пищевода (по данным гастроскопии) при наличии признаков портальной

гипертензии по данным УЗИ (воротная вена 14 мм). В табл. 3 представлены результаты лабораторно-инструментального обследования.

Пациенту выполнен  $^{13}\text{C}$ -МДТ. Результаты оценивали по следующим показателям: DOB-20 (delta over base, или дельта над исходным уровнем на 20-й минуте исследования), показатели Cum.dose-60, Cum.dose-120 (кумулятивная доза к 60-й и 120-й минуте), Dose/h (доза в час). Параметр DOB-20 – показатель разницы между исходным и полученным уровнем. Это соотношение выделенной  $^{13}\text{C}$  метки на 20-й минуте исследования и базального (фонового) уровня  $^{13}\text{C}$ , выраженное в промилле. У здоровых пациентов показатель составляет  $20,84 \pm 1,11\%$ . Параметры Cum.dose-60, Cum.dose-120 оценивают объем метаболизма и показывают количество метаболизированного метацетина в процентах. Рассчитывают его, исходя из суммарно выделенного  $^{13}\text{C}$  за время исследования. В норме показатель Cum.dose-60 составляет более 20,4%, а Cum.dose-120 варьирует в пределах 25,9–38,7%. Параметр Dose/h (доза в час) показывает скорость метаболизма метацетина в печени по уровню  $^{13}\text{C}$  в выдыхаемом воздухе, определяя пик скорости метаболизма метацетина. У здоровых людей эта величина должна достигать пика между 10-й и 20-й минутами, затем снижаться. До 20-й минуты включительно показатель Dose/h (%) для ЦП должен быть меньше 14,6% (чувствительность 92,6%, специфичность 84,1%).

Результаты  $^{13}\text{C}$ -МДТ пациента представлены на рис. 1–3. Показатель объема метаболизма к 60-й минуте теста (Cum.dose-60) составлял 11,4%, на 120-й минуте теста (Cum.dose-120) достиг значения 23,2%, что свидетельствует об уменьшении массы функционирующих гепатоцитов средней и легкой степени соответственно. По показателю Dose/h пик метаболизма метацетина приходится на 60-ю минуту, что указывает на выраженное замедление скорости метаболизма метацетина. Таким образом, полученные результаты  $^{13}\text{C}$ -МДТ указывают на наличие признаков дисфункции печени средней (умеренной) степени преимущественно со снижением скорости метаболизма в системе цитохрома P450. Указанные данные подтверждают,

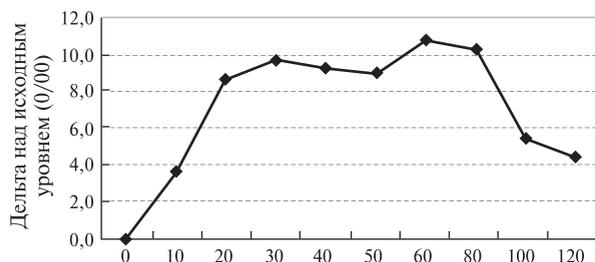


Рис. 1. Диаграмма. Результаты <sup>13</sup>C-МДТ (DOB).

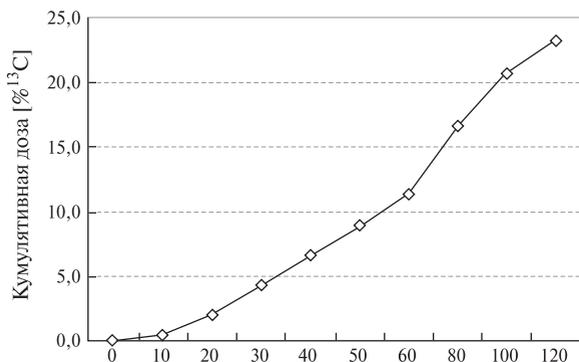


Рис. 2. Диаграмма. Результаты <sup>13</sup>C-МДТ (Cum dose).

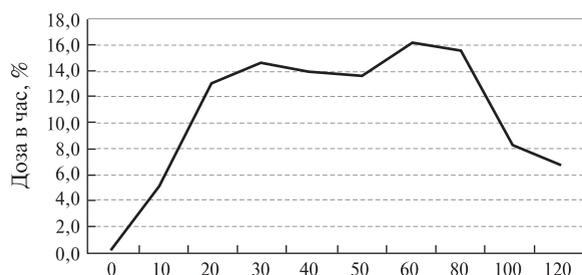


Рис. 3. Диаграмма. Результаты <sup>13</sup>C-МДТ (Dose/h).

с одной стороны, наличие сниженного функционального резерва печени при нормальных показателях белково-синтетической функции печени (альбумин, МНО), а с другой стороны, подтверждают недостаточную информативность имеющихся в клинической практике методов оценки функционального состояния печени.

**Клинический случай 2.** Пациент 57 лет, рост 183 см, масса тела 97 кг, ИМТ 29 кг/м<sup>2</sup>. Диагноз: аутоиммунный гепатит 1 типа, высокой степени активности; спленомегалия; синдром перегрузки железом. Заболевание протекало остро, дебют и манифестация заболевания – с острого гепатита (максимальный показатель активности АлАТ – 2267 Ед/л) на стадии выраженного фиброза печени. На фоне дезинтоксикационной терапии положительная динамика в виде некоторого уменьшения синдрома цитолиза. В табл. 4 представлены результаты лабораторных методов диагностики. Обращают внимание высокие показатели цитолиза, выраженная гиперферритинемия, отсутствие признаков гепатодепрессии. Результаты биопсии печени представлены на рис. 4. Индекс гистологической активности высокий – 13 баллов по Knodell, стадия А3 по METAVIR, выраженный фиброз (по Knodell – 3 балла, по METAVIR – F3). По совокупности показателей гистологическая картина наиболее характерна для аутоиммунного гепатита. По данным эластометрии печени эластичность печени 30,8 кПа, что соответствует стадии фиброза F4 по шкале METAVIR. Показатель CAP (Controlled Attenuation Parameter) составляет 241 дБ/м, что соответствует степени стеатоза S1.

Пациенту был выполнен <sup>13</sup>C-МДТ (рис. 5–7). DOB-20 – 4,4 (все допустимые значения – см. выше). Кумулятивная доза (Cum.dose) выделения <sup>13</sup>C на 60-й минуте – 7,5%, на 120-й минуте – 10,9%, что указывает на выраженное нарушение объема метаболизма метациетина к 60-й и 120-й минутам теста. Пик выделения <sup>13</sup>C в час (Dose/h) приходится на 30-ю минуту теста, что соответствует незначительному замедлению скорости метаболизма препарата в печени. Таким образом, результаты исследования указывают на значительное снижение функционального резерва печени и нарушение функции печени тяжелой степени, преимущественно по типу нарушения объема метаболизма в системе цитохрома P450, при том что рутинные тесты указывают на отсутствие гепатодепрессии. Полученные результаты <sup>13</sup>C-МДТ у пациента с наличием тяжелого фиброза (F3 по данным биопсии печени, F4 по данным эластометрии) свидетельствуют,

Таблица 4. Результаты лабораторно-инструментальных методов диагностики

Исследуемый параметр	Результат	Допустимые значения
Стадия фиброза и степень активности воспаления (по данным гистологического исследования биоптата печени)	F3 A3	F0 A0
Стадия фиброза (по данным эластометрии)	F4	F0
Активность АлАТ, Ед/л	540	6–43
Активность АсАТ, Ед/л	460	11–36
Активность ЩФ, Ед/л	146	35–131
Активность γ-ГТП, Ед/л	64	10–61
Билирубин общий/прямой, мкмоль/л	24/12	3–21/0–8,6
Альбумин, г/л	36	33–49
Ферритин, мкг/л	7157	20–250
МНО	1,29	1,0 для не принимающих варфарин
Протромбин, %	67	78–142

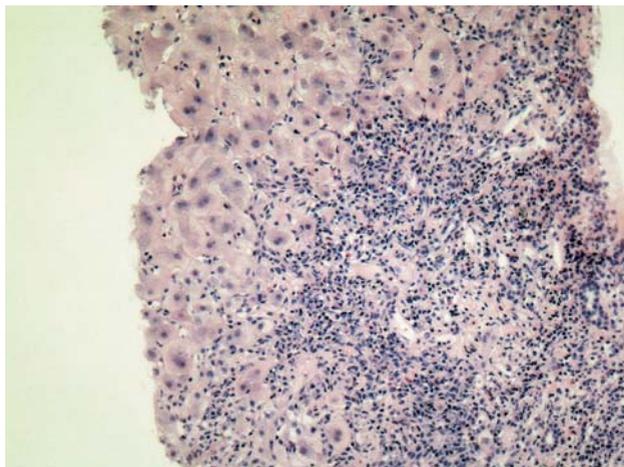


Рис. 4. Биоптат ткани печени. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .

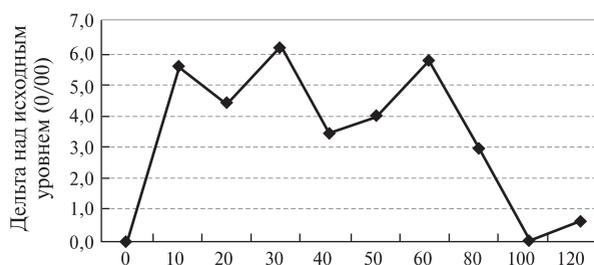


Рис. 5. Диаграмма. Результаты  $^{13}\text{C}$ -МДТ (DOB).

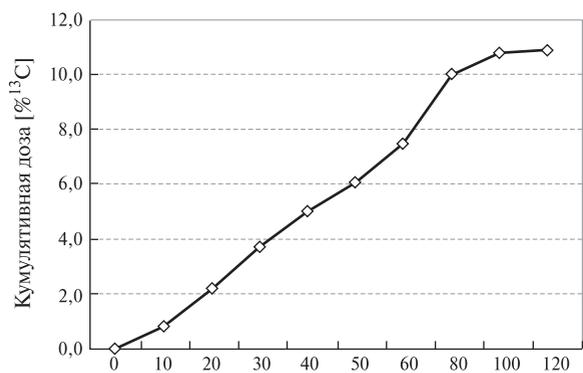


Рис. 6. Диаграмма. Результаты  $^{13}\text{C}$ -МДТ (Cum dose).

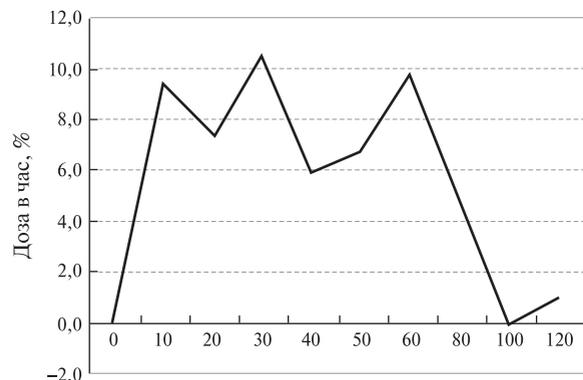


Рис. 7. Диаграмма. Результаты  $^{13}\text{C}$ -МДТ (Dose/h).

безусловно, о неблагоприятном прогнозе и подтверждают значимость применения  $^{13}\text{C}$ -МДТ в клинической практике.

### ● Заключение

Наличие в клинической практике достаточного числа методов оценки синтетической функции печени, а также способов оценки фиброза печени позволяет достоверно установить диагноз ЦП и фиброза.  $^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест можно считать эффективным и перспективным для оценки степени повреждения и функционального резерва печени. Требуется уточнить классификацию дисфункции печени и определить прогноз выживаемости в зависимости от результатов  $^{13}\text{C}$ -МДТ.

### ● Список литературы

1. Садовникова И.И. Циррозы печени. Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения. Русский медицинский журнал. 2003; 2: 37.
2. Gunnarsdottir S.A., Olsson R., Olafsson S., Cariglia N., Westin J., Thjodleifsson B., Björnsson E. Liver cirrhosis in Iceland and Sweden: incidence, etiology and outcomes. *Scand. J. Gastroenter.* 2009; 44 (8): 984–993. DOI: 10.1080/00365520902912571.
3. EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J. Hepat.* 2015; 63 (1): 237–264. PMID: 25911335. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.006.
4. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., Ротин Д.Л. Новый неинвазивный метод оценки стеатоза при хронических заболеваниях печени. *Терапевтический архив.* 2016; 88 (2): 49–57. DOI: 10.17116/terarkh201688249-57.
5. Arroyo V., Gines P., Abraldes, J.G. Treatment of liver diseases. Barcelona: Ars Medica, 2009. 526 p.
6. Сидоров Д.В., Рубцова Н.А., Леонтьев А.В., Ложкин М.В., Петров Л.О., Лазутина Т.Н., Пылова И.В., Королев П.А., Исаева А.Г. Методы оценки функционального статуса печени при планировании анатомических резекций по поводу первичных и метастатических опухолей: современное состояние проблемы, собственный опыт и перспективы. *Исследования и практика в медицине.* 2015; 2 (1): 13–20. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-1-13-20.
7. Musialik J., Jonderko K., Kasicka-Jonderko A., Buschhaus M.  $^{13}\text{CO}_2$  breath tests in non-invasive hepatological diagnosis. *Przegląd Gastroenterologiczny.* 2015; 10 (1): 1–6. DOI: 10.5114/pg.2014.47501. PMID: PMC4411407.
8. Pijls K.E., de Vries H., Nikkessen S., Bast A., Wodzig W.K., Koek G.H. Critical appraisal of  $^{13}\text{C}$  breath tests for microsomal liver function: aminopyrine revisited. *Liver Internat.* 2014; 34 (4): 487–494. DOI: 10.1111/liv.12451. PMID: 24428683.
9. Krumbiegel P., Günther K., Faust H., Möbius G., Hirschberg K., Schneider G. Nuclear medicine liver function tests for pregnant women and children. 1. Breath tests with  $^{14}\text{C}$ -methacetin and  $^{13}\text{C}$ -methacetin. *J. Nucl. Med.* 1985; 10 (3–4): 129–133. PMID: 3996441.
10. Modak A.S. An update on  $^{13}\text{C}$ -breath tests: The transition to acceptability into clinical practice. Volatile biomarkers: non-invasive diagnosis in physiology and medicine. Ed. by Amann A., Smith D. 1<sup>st</sup> edition. Elsevier, 2013. P. 245–265. DOI: 10.1016/B978-0-44-462613-4.00014-3.

11. Merkel C., Gatta A., Zoli M., Bolognesi M., Angeli P., Iervese T., Marchesini G., Ruol A. Prognostic value of galactose elimination capacity, aminopyrine breath test, and ICG clearance in patients with cirrhosis. Comparison with the Pugh score. *Dig. Dis. Sci.* 1991; 36 (9): 1197–1203.
12. Гришина В.Г., Невмержицкий В.И., Сенченков С.А. Исследование метаболической функции печени углеродным изотопным дыхательным тестом. <http://pandia.ru/14929/>
13. Baruque S.L., Razquin M., Jimenez I., Vazquez A., Gisbert J.P., Pajares J.M. <sup>13</sup>C-phenylalanine and <sup>13</sup>C-methacetin breath test to evaluate functional capacity of hepatocyte in chronic liver disease. *Dig. Liver Dis.* 2000; 32 (3): 226–232. PMID: 10975773.
14. Petrolati A., Festi D., De Berardinis G., Colaiocco-Ferrante L., Di Paolo D., Tisone G., Angelico M. <sup>13</sup>C-methacetin breath test for monitoring hepatic function in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Alimentary Pharmacol. Therapeutics.* 2003; 18 (8): 785–790. PMID: 14535871.
15. Matsumoto K., Suehiro M., Ilo M., Kawabe T., Shiratori Y., Okano K., Sugimoto T. [<sup>13</sup>C]methacetin breath test for evaluation of liver damage. *Dig. Dis. Sci.* 1987; 32 (4): 344–348. PMID: 3030679.
16. Новрузбеков М.С., Донова Л.В., Ходарева Е.Н., Андросова М.В., Чжао А.В., Невмержицкий В.И. Прогностические критерии печеночной недостаточности после резекции печени при ее очаговом поражении. *Анналы хирургической гепатологии.* 2009; 14 (1): 41–48.
17. Pfaffenbach B., Götze O., Szymanski C., Hagemann D., Adamek R.J. The <sup>13</sup>C-methacetin breath test for quantitative noninvasive liver function analysis with an isotope-specific nondispersive infrared spectrometer in liver cirrhosis. *Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 1998; 123: 1467–1471. PMID: 9861887. DOI: 10.1055/s-2007-1024202.
- Isaeva A.G. Methods for liver functional state assessment in the planning of anatomic resections for primary and metastatic tumors: state of the art, own experience and perspectives. *Issledovaniya i praktika v meditsine.* 2015; 2 (1): 13–20. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-1-13-20. (In Russian)
7. Musialik J., Jonderko K., Kasicka-Jonderko A., Buschhaus M. <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> breath tests in non-invasive hepatological diagnosis. *Przegląd Gastroenterologiczny.* 2015; 10 (1): 1–6. DOI: 10.5114/pg.2014.47501. PMID: PMC4411407.
8. Pijls K.E., de Vries H., Nikkessen S., Bast A., Wodzig W.K., Koek G.H. Critical appraisal of <sup>13</sup>C breath tests for microsomal liver function: aminopyrine revisited. *Liver Internat.* 2014; 34 (4): 487–494. DOI: 10.1111/liv.12451. PMID: 24428683.
9. Krumbiegel P., Günther K., Faust H., Möbius G., Hirschberg K., Schneider G. Nuclear medicine liver function tests for pregnant women and children. 1. Breath tests with <sup>14</sup>C-methacetin and <sup>13</sup>C-methacetin. *J. Nucl. Med.* 1985; 10 (3–4): 129–133. PMID: 3996441.
10. Modak A.S. An update on <sup>13</sup>C-breath tests: The transition to acceptability into clinical practice. Volatile biomarkers: non-invasive diagnosis in physiology and medicine. Ed. by Amann A., Smith D. 1<sup>st</sup> edition. Elsevier, 2013. P. 245–265. DOI: 10.1016/B978-0-44-462613-4.00014-3.
11. Merkel C., Gatta A., Zoli M., Bolognesi M., Angeli P., Iervese T., Marchesini G., Ruol A. Prognostic value of galactose elimination capacity, aminopyrine breath test, and ICG clearance in patients with cirrhosis. Comparison with the Pugh score. *Dig. Dis. Sci.* 1991; 36 (9): 1197–1203.
12. Grishina V.G., Nevmerzhitskiy V.I., Senchenkov S.A. Study of liver metabolic function by using of carbon isotope respiratory test. <http://pandia.ru/14929/> (In Russian)
13. Baruque S.L., Razquin M., Jimenez I., Vazquez A., Gisbert J.P., Pajares J.M. <sup>13</sup>C-phenylalanine and <sup>13</sup>C-methacetin breath test to evaluate functional capacity of hepatocyte in chronic liver disease. *Dig. Liver Dis.* 2000; 32 (3): 226–232. PMID: 10975773.
14. Petrolati A., Festi D., De Berardinis G., Colaiocco-Ferrante L., Di Paolo D., Tisone G., Angelico M. <sup>13</sup>C-methacetin breath test for monitoring hepatic function in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Alimentary Pharmacol. Therapeutics.* 2003; 18 (8): 785–790. PMID: 14535871.
15. Matsumoto K., Suehiro M., Ilo M., Kawabe T., Shiratori Y., Okano K., Sugimoto T. [<sup>13</sup>C]methacetin breath test for evaluation of liver damage. *Dig. Dis. Sci.* 1987; 32 (4): 344–348. PMID: 3030679.
16. Novruzbekov M.S., Donova L.V., Khodareva E.N., Androsova M.V., Zhao A.V., Nevmerzhitskiy V.I. Prognostic criteria of liver failure after liver resection for its focal lesion. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2009; 14 (1): 41–48. (In Russian)
17. Pfaffenbach B., Götze O., Szymanski C., Hagemann D., Adamek R. J. The <sup>13</sup>C-methacetin breath test for quantitative noninvasive liver function analysis with an isotope-specific nondispersive infrared spectrometer in liver cirrhosis. *Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 1998; 123: 1467–1471. PMID: 9861887. DOI: 10.1055/s-2007-1024202.

## ● References

1. Sadovnikova I.I. Liver cirrhosis. Questions of etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2003; 2: 37. (In Russian)
2. Gunnarsdottir S.A., Olsson R., Olafsson S., Cariglia N., Westin J., Thjodleifsson B., Björnsson E. Liver cirrhosis in Iceland and Sweden: incidence, etiology and outcomes. *Scand. J. Gastroenter.* 2009; 44 (8): 984–993. DOI: 10.1080/00365520902912571.
3. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J. Hepat.* 2015; 63 (1): 237–264. PMID: 25911335. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.006.
4. Bakulin I.G., Sandler Y.G., Keyan V.A., Rotin D.L. A new noninvasive method of steatosis evaluating in chronic liver diseases. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2016; 88 (2): 49–57. DOI: 10.17116/terarkh201688249-57. (In Russian)
5. Arroyo V., Gines P., Abraldes, J.G. Treatment of liver diseases. Barcelona: Ars Medica, 2009. 526 p.
6. Sidorov D.V., Rubtsova N.A., Leontyev A.V., Lozhkyn M.V., Petrov L.O., Lazutina T.N., Pylova I.V., Korolev P.A.,

Статья поступила в редакцию журнала 15.01.2017.  
Received 15 January 2017.