

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-86-91

Возможности транзientной и двухмерной сдвиговой эластографии в диагностике фиброза при хронических диффузных заболеваниях печени невирусной этиологии

Жирков И. И., Гордиенко А. В., Павлович И. М., Яковлев В. В., Сердюков Д. Ю.

ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Possibilities of transient and two-dimensional shear wave elastography in the diagnosis of fibrosis in chronic diffuse liver diseases of non-viral etiology

I. I. Zhirkov, A. V. Gordienko, I. M. Pavlovich, V. V. Yakovlev, D. Yu. Serdyukov

The Military Medical Academy name after S. M. Kirov (St. Petersburg, Russia)

Для цитирования: Жирков И. И., Гордиенко А. В., Павлович И. М., Яковлев В. В., Сердюков Д. Ю. Возможности транзientной и двухмерной сдвиговой эластографии в диагностике фиброза при хронических диффузных заболеваниях печени невирусной этиологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;179(7): 86–91. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-86-91

For citation: Zhirkov I. I., Gordienko A. V., Pavlovich I. M., Yakovlev V. V., Serdyukov D. Yu. Possibilities of transient and two-dimensional shear wave elastography in the diagnosis of fibrosis in chronic diffuse liver diseases of non-viral etiology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;179(7): 86–91. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-86-91

✉ **Corresponding author:**

Жирков Игорь ИвановичIgor I. Zhirkov
igor1403@mail.ru**Жирков Игорь Иванович**, кафедра госпитальной терапии, к.м.н., докторант**Гордиенко Александр Волеславович**, кафедра госпитальной терапии, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой**Павлович Игорь Михайлович**, кафедра госпитальной терапии, д.м.н., доцент, профессор кафедры**Яковлев Владимир Валерьевич**, кафедра госпитальной терапии, д.м.н., доцент, доцент кафедры**Сердюков Дмитрий Юрьевич**, кафедра госпитальной терапии, д.м.н., старший преподаватель кафедры

Igor I. Zhirkov, Department of Hospital Therapy, Doctoral Student, Ph.D.; ORCID: 0000-0001-6586-0843

Alexander V. Gordienko, Department of Hospital Therapy, Professor, Ph.D.; ORCID: 0000-0002-6901-6436

Igor M. Pavlovich, Department of Hospital Therapy, Professor, Ph.D.; ORCID: 0000-0001-8669-5322

Vladimir V. Yakovlev, Department of Hospital Therapy, Associate Professor, Ph.D.; Scopus Author ID: 36615907000;
ORCID: 0000-0001-5310-0812

Dmitry Yu. Serdyukov, Department of Hospital Therapy, Senior Lecturer, Ph.D.; ORCID: 0000-0002-3782-1289

Резюме

Цель исследования: оценить возможности транзientной и двухмерной сдвиговой эластографии в диагностике фиброза при хронических диффузных заболеваниях печени невирусной этиологии.

Материалы и методы: в исследование включено 415 пациентов мужского пола в возрасте от 19 до 54 лет (средний возраст $40,4 \pm 7,8$ лет), из них 156 страдали неалкогольной жировой болезнью печени, 66 — алкогольной болезнью печени, 122 — жировой болезнью печени алкогольно-метаболической этиологии, 68 человек без патологии печени. План обследования включал в себя измерение антропометрических показателей, биохимическое исследование сыворотки крови, ультразвуковое исследование гепатобилиарной зоны, морфологическое исследование ткани печени, транзientную и двухмерную сдвиговолновую эластографию.

Результаты: по результатам транзientной и двухмерной сдвиговой эластографии, степень фиброзных изменений при сочетанном алкогольно-метаболическом поражении печени выше, чем при изолированном воздействии алкогольного или метаболического факторов; наиболее высокая диагностическая значимость у эластографических методов исследования отмечалась при третьей и четвертой стадиях фиброза, при второй стадии, качество диагностической модели у транзientной эластографии было выше, чем у двухмерной сдвиговолновой.

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени невирусной этиологии; фиброз печени; неинвазивная диагностика фиброза печени; транзientная эластография; двухмерная сдвиговолновая эластография; VCTE; 2D-SWE; AUROC

Summary

The aim of the research: to study the possibilities of transient and two-dimensional shear wave elastography in the diagnosis of fibrosis in chronic diffuse liver diseases of non-viral etiology

Materials and methods: the study included 415 male patients aged 19 to 54 years (average age 40.4 ± 7.8 years), including 156 with non-alcoholic fatty liver disease, 66 with alcoholic liver disease, 122 with fatty disease liver alcohol-metabolic etiology, 68 people without liver disease. The examination plan included the measurement of anthropometric indicators, a biochemical study of blood serum, an ultrasound study of the hepatobiliary zone, a morphological study of liver tissue, transient and two-dimensional shear wave elastography.

Results: according to the results of transient and two-dimensional shear wave elastography, the degree of fibrotic changes with combined alcohol-metabolic liver disease is higher than with isolated exposure to an alcoholic or metabolic factor; the highest diagnostic significance in elastographic research methods was noted in the third and fourth stages of fibrosis, in the second stage, the quality of the diagnostic model in transient elastography was higher than in two-dimensional shear wave.

Keywords: chronic diffuse liver disease of non-viral etiology; liver fibrosis; non-invasive diagnosis of liver fibrosis; transient elastography; two-dimensional shear wave elastography; VCTE; 2D-SWE; AUROC

Введение

Хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) объединяют в себе чрезвычайно распространенную группу заболеваний, которыми на настоящее время страдают более 2 млрд человек на нашей планете [1]. Большая часть этой патологии представлена невирусными поражениями, что связано с высокой частотой основных факторов риска, таких как ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, злоупотребление алкоголем, нерациональное применение лекарственных препаратов и др.

Общепринятой стратегией диагностики ХДЗП является установление диагноза с определением факторов риска, активности процесса (стеатоз, стеатогепатит), а также определение степени фиброза. По современным представлениям именно стадия фиброза, а не выраженность воспаления, представляется решающим фактором, который будет определять прогноз, тактику лечения и вероятность развития тяжелых осложнений [2].

«Золотым стандартом» диагностики ХДЗП является пункционная биопсия печени с гистологическим исследованием печеночной ткани [3, 4, 5]. В то же время, возможность потенциальных осложнений, целый ряд противопоказаний к выполнению процедуры, низкая комплаентность пациентов, а также неверная трактовка полученных результатов ввиду малого количества исследуемого материала, являются существенными ограничениями этого метода диагностики. Указанные недостатки стали поводом для поиска надежных неинвазивных методов диагностики фиброза печени, как при первичном обследовании, так и последующем контроле в динамике.

В неинвазивной диагностике фиброза при ХДЗП одним из приоритетных методов является эластография печени, которая представляет собой анализ упругих свойств ткани для определения степени эластичности печеночной ткани. Термин «эластография» (от лат. *elasticus* – «упругий» и греч. *γραφή* – «пишу») впервые был предложен в 1991 году исследователями из Хьюстона (США) [6]. С точки зрения физических основ, при эластографии определяют

величину модуля упругости Юнга (E), который характеризует свойства мягких тканей сопротивляться воздействию в виде растяжения или сжатия, а также возвращать свою первоначальную форму при упругой деформации. Результат исследования упругости (эластичности) ткани печени соответствует степени фиброза по шкале французской совместной исследовательской группы «METAVIR» [7], при которой: F0 – морфологические признаки фиброза отсутствуют, F1 – портальный фиброз без формирования септ, F2 – портальный фиброз с единичными септами, F3 – портальный фиброз со множественными септами без признаков цирроза, F4 – цирроз.

Нельзя отрицать тот факт, что в литературе присутствует определенная неразбериха с этим термином: одни авторы предпочитают использовать название «эластография», другие – «эластометрия». При обращении к ресурсам зарубежной поисковой медицинской системы «PubMed», мы обнаружили лишь 100 ссылок на слова «*elastometry, liver*», в то время как при использовании ключевых слов «*elastography, liver*» – более 4 тысяч. При запросах к базе Российской научной электронной библиотеки «Elibrary», на ключевые слова «эластометрия печени» мы обнаружили 184 ссылки, а на «эластография печени» – 276. Таким образом, в зарубежной литературе гораздо чаще используют термин «эластография», а в русскоязычной же литературе находит применение и то, и другое название метода. Учитывая большую распространенность варианта «эластография», мы предпочли использовать именно его, хотя, вероятно, каждое из этих названий имеет право на существование.

Признанным флагманом среди аппаратов для выполнения эластографии печени является диагностический прибор фиброскан («FibroScan»), производства компании «Echosense» (Франция). В основе его работы используется технология транзientной эластографии (TE) посредством контролируемой вибрации (*vibration controlled transient elastography* – VCTE). Под воздействием механического колебания происходит генерация сдвиговых

волн, которые распространяются с различной скоростью при изменении эластичности ткани печени. При фиброзных изменениях плотность паренхимы печени повышается, что приводит к нарушению эластичности и увеличению значений E, измеряемого в килопаскалях.

При проведении двухмерной сдвиговой волны эластографии (two-dimension shear wave elastography – 2D SWE) используется феномен смещения тканей на различной глубине за счет генерации множественных фокусированных акустических импульсов. Скорость распространения сдвиговых волн, измеряемая в метрах в секунду (м/с), увеличивается с увеличением жесткости и эластичности

ткани и, соответственно, со степенью фиброзных изменений. При проведении исследования, на изображении в В-режиме серой шкалы накладывается эластограмма с формированием цветовой карты. В зависимости от выраженности фиброза, участок эластограммы приобретает цвет: при F0 – синий, F1 – голубой, F2 – зеленый, F3 – желтый, F4 – красный. Данная методика не требует наличия специального оборудования и представляет собой опцию ультразвуковых диагностических систем высокого уровня.

Цель исследования: оценить возможности транзиентной и двухмерной сдвиговой волны эластографии в диагностике фиброза при хронических диффузных заболеваниях печени невирусной этиологии.

Материалы и методы

В исследование было включено 415 пациентов мужского пола от 19 до 54 лет с признаками хронического диффузного заболевания печени по данным ультразвукового исследования и/или отклонениях в показателях аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) при биохимическом исследовании сыворотки крови. Критерием исключения из исследования являлись вирусные гепатиты, а также очаговые поражения печени различного генеза. В результате полного комплексного клинического, лабораторного и инструментального обследования были сформированы несколько групп. Первую группу составили пациенты, страдающие неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) (n = 159), вторую – алкогольной болезнью печени (АБП) (n = 66), третью – жировой болезнью печени алкогольно-метаболической этиологии (ЖБПАМЭ) (n = 122). Обследуемые, у которых не была выявлена патология печени, составили контрольную группу (КГ) (n = 68). Пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени, болезнями накопления, лекарственным поражением, а также врожденными болезнями обмена в исследуемом контингенте выявлено не было.

Из антропометрических данных оценивали рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ). Алкогольный характер поражения печени устанавливался при комплексной оценке клинических данных, а также результатов международных валидизированных вопросников AUDIT (сокр. от англ. alcohol use disorders inventory test) и CAGE (сокр. от англ. cut, annoyed, guilty, eye-opener). С целью снижения диссимулятивных тенденций и повышения объективности, анкетирование проводилось анонимно.

Биохимическое исследование сыворотки крови выполняли на автоматическом анализаторе «Beckman Coulter AU680» (США) с определением уровня АСТ, АЛТ, ГГТП, общего и прямого билирубина, холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), глюкозы, меди, железа. Протеинограмму исследовали на автоматическом анализаторе Helena SAS1 (Великобритания) при помощи метода электрофореза в агарозном геле. Маркеры вирусных гепатитов определяли методом иммуноферментного анализа.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости выполняли на аппарате «Acuson S2000» производства компании Siemens (США) и мобильном аппарате «СХ-50» компании Phillips (Нидерланды) в режиме серой шкалы с использованием конвексных датчиков с частотой 3,5 МГц. Определяли толщину, косой вертикальный и краниокаудальный размеры правой доли печени, а также вертикальный размер и толщину левой доли. Оценивали однородность структуры и эхогенность печени, архитектонику печеночных вен, наличие феномена дистального затухания звука, визуализацию диафрагмального контура, размеры селезенки, диаметр воротной и селезеночной вен.

ТЕ печени проводили на аппаратах «FibroScan 502» и «FibroScan 530 Comрат» с использованием датчиков М+ и XL в положении пациента лежа на спине с отведенной за голову правой рукой. Измерения осуществляли в VIII–IX межреберьях в зоне от правой задней до передней подмышечной линии. Валидным результатом исследования признавали среднее значение модуля упругости Юнга (E) после, как минимум, 10 успешных измерений, выполненных в одной точке, и при условии, что интерквартильный размах составлял не более 1/4 от E. При исследовании в окне режима ТМ (от англ. time – motion или время – движение) формировали однородную картину паренхимы печени, а в окне режима амплитуды (A) – косовосходящий сигнал без выраженных колебаний. Степень фиброза трактовали, используя рекомендованные компанией «Echosense» данные E. A. Tsochatzis [8]: F1 (6,5–7,2 кПа), F2 (7,3–9,5 кПа), F3 (9,6–12,5 кПа), F4 (более 12,6 кПа).

2D-SWE печени выполняли на аппарате «Logiq E9» (GE, США), используя широкополосный конвексный датчик, в положении пациента лежа на спине с отведенной за голову правой рукой. Измерения осуществляли при косом субкостальном доступе, выбирая для исследования зону паренхимы печени на глубине от 1 до 6 см, лишенную крупных сосудов, с формированием однородной эластограммы при полном прокрашивании цветовой шкалы. Условия для обеспечения валидности исследования соблюдались те же, что и при ТЕ. Степень выраженности фиброза оценивали по значениям скорости сдвиговой волны (V) в соответствии с рекомендациями

производителя: F1 (1,35–1,66 м/с), F2 (1,67–1,77 м/с), F3 (1,78–1,99 м/с), F4 (более 1,99 м/с).

Для выполнения морфологического исследования, забор материала осуществлялся при выполнении чрескожной пункционной биопсии печени под контролем УЗИ или интраоперационно у пациентов хирургического стационара во время проведения хирургического вмешательства. Анализ гистологических препаратов проводили по одобренной Европейскими рекомендациями [9] шкале стеатоза, активности и фиброза (steatosis, activity and fibrosis – SAF) [10], характеризующей выраженность стеатоза (S), баллонной дистрофии и лобулярного воспаления (A), а также стадию фиброза печени (F).

Накопление, корректировку и систематизацию исходной информации осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2019. Статистическую обработку результатов выполняли

с помощью программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США) и MedCalc 19 (Med-Calc Software, Бельгия). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описаны как средние значения (M) и стандартное отклонение (\pm SD), не имеющие нормального распределения – как M и 95% доверительный интервал (95 CI). Анализ диагностической значимости проводили с помощью ROC-анализа (от англ. receiver operating characteristic – рабочая характеристика приемника) с построением характеристических кривых и определением площади под ними – AUROC (от англ. Area Under Receiver Operating Characteristic, площадь под рабочей характеристикой приемника). Качество диагностической модели оценивали по интервалам AUROC: от 1,0 до 0,9 как отличное, от 0,89 до 0,8 как очень хорошее, от 0,79 до 0,7 как хорошее, от 0,69 до 0,6 как удовлетворительное, ниже 0,6 как неудовлетворительное.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст включенных в исследование составил $40,4 \pm 7,8$ лет.

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1.

Антропометрические данные (ИМТ, ОТ), большинство биохимических показателей сыворотки крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, ХС, ТГ), а также КВР ПД печени при УЗИ в группах с патологией печени достоверно ($p < 0,05$) отличались от контрольной группы. Некоторые из указанных показателей, такие как АЛТ, АСТ, ГГТП, КВР ПД при УЗИ, достоверно ($p < 0,01$) достигали наибольших значений в группе ЖБП АМЭ, что является подтверждением максимального поражения печени в указанной группе за счет комплексного алкогольно-метаболического воздействия.

Значения упругости печени и скорости сдвиговых волн, характеризующие степень фиброзных изменений, во всех группах с патологией печени были достоверно ($p < 0,01$) выше показателей контрольной группы (рис. 1). Кроме того, обращает на себя внимание, что E и V в группе ЖБП АМЭ имели достоверно ($p < 0,01$) большие значения, чем в группах НАЖБП и АБП, что связано, вероятно, с большим профиброгенным эффектом, наблюдающимся

при сочетанном, алкогольно-метаболическом поражении печени [11, 12, 13].

Морфологическое исследование выполняли у 79 пациентов, принадлежавших к группе высокого риска, у которых значения E $\geq 9,3$ (при использовании XL-датчика) и $\geq 9,6$ кПа (M+ датчик) [14], а также при необходимости для проведения дифференциальной диагностики.

При проведении ROC-анализа и построении характеристических кривых приемника при ТЕ (табл. 2) качество диагностической модели на стадиях F1 и F2, оценивалось как хорошее (AUROC $0,77 \pm 0,05$ и $0,76 \pm 0,06$, соответственно), F3 – как очень хорошее (AUROC $0,88 \pm 0,04$), и на стадии F4 – отличное (AUROC $0,99 \pm 0,04$).

При оценке информативности 2D-SWE (табл. 3), при F2 качество диагностической модели оценивалось как удовлетворительное (AUROC $0,68 \pm 0,06$), при F1 как хорошее (AUROC $0,76 \pm 0,05$), F3 – очень хорошее (AUROC $0,81 \pm 0,04$), при F4 как отличное (AUROC $0,93 \pm 0,04$).

Таким образом, оба метода диагностики показали очень хорошее и отличное качество диагностики на стадиях фиброза F3 и F4 соответственно. На более ранних стадиях фиброза в случае ТЕ при

Показатель	КГ	НАЖБП	АБП	ЖБПАМЭ
ИМТ, кг/м ²	24,2 [23,7; 24,8]	32 ¹ [31,3; 32,7]	26,2 ¹ [25,7; 26,6]	32,4 ¹ [31,9; 32,9]
ОТ, см	86,1 [84,3; 87,9]	104,3 ¹ [102,8; 105,7]	91,7 ¹ [90,5; 92,9]	104,7 ¹ [103,5; 105,9]
АЛТ, ед/л	26 [24,3; 27,7]	47,5 ¹ [41,6; 53,5]	40,1 ¹ [36,3; 43,9]	65,5 ^{1,2} [55,1; 75,9]
АСТ, ед/л	22,2 [20,7; 23,7]	34,6 ¹ [31,7; 37,5]	52,4 ¹ [47,1; 57,7]	69,6 ^{1,2} [58,8; 80,3]
АСТ / АЛТ	0,86 [0,84; 0,89]	0,8 ¹ [0,78; 0,83]	1,3 ¹ [1,28; 1,34]	1,12 ¹ [1,07; 1,17]
ГГТП, ед/л	27,9 [24; 31,8]	52,4 ¹ [42,4; 62,5]	51,3 ¹ [42; 60,6]	80,1 ^{1,2} [67,2; 93,1]
глюкоза, ммоль/л	5,37 [5,21; 5,53]	5,72 ¹ [5,5; 5,93]	5,6 [5,41; 5,83]	5,61 [5,52; 5,7]
ХС, ммоль/л	4,97 [4,77; 5,17]	5,29 ¹ [5,14; 5,45]	5,48 ¹ [5,17; 5,79]	5,47 ¹ [5,28; 5,67]
ТГ, ммоль/л	1,18 [1,06; 1,3]	2,08 ¹ [1,85; 2,3]	1,69 ¹ [1,46; 1,92]	2,22 ¹ [2,02; 2,4]
КВР ПД, см	14,8 [14,6; 15]	16,8 ¹ [16,6; 17,1]	16,4 ¹ [16; 16,7]	17,3 ¹ [17; 17,7]

Таблица 1.

Общая характеристика пациентов, M [95% CI]

Примечания:

¹ – $p < 0,05$ – по сравнению с КГ

² – $p < 0,01$ – по сравнению с группами НАЖБП и АБП

Table 1.

Characteristics of patients, M [95% CI]

Notes:

¹ – $p < 0,05$ – compared to control group

² – $p < 0,01$ – compared to with NAFLD and ALD groups

Таблица 2.
Оценка информативности транзientной эластографии при определении стадии фиброза

Показатель	Стадия фиброза (METAVIR)			
	F1	F2	F3	F4
AUROC	0,77 ± 0,05	0,76 ± 0,06	0,88 ± 0,04	0,99 ± 0,04
95% CI	[0,68; 0,86]	[0,65; 0,85]	[0,8; 0,94]	[0,95; 1]
Чувствительность,%	96	78	95	100
Специфичность,%	70	80	85	93
Индекс Юдена	0,66	0,58	0,8	0,93

Table 2.
Assessment of the information content of transient elastography in determining the stage of fibrosis

Таблица 3.
Оценка информативности двухмерной эластографии сдвиговой волны при определении стадии фиброза

Показатель	Стадия фиброза (METAVIR)			
	F1	F2	F3	F4
AUROC	0,76 ± 0,05	0,68 ± 0,06	0,81 ± 0,04	0,93 ± 0,04
95% CI	[0,66; 0,84]	[0,56; 0,78]	[0,71; 0,88]	[0,85; 0,97]
Чувствительность,%	100	85	80	100
Специфичность,%	48	60	78	73
Индекс Юдена	0,48	0,45	0,58	0,73

Table 3.
Assessment of the information content of two-dimensional shear wave elastography in determining the stage of fibrosis

Рисунок 1.
Значения модуля упругости (а) и скорости сдвиговых волн (б) в исследуемых группах

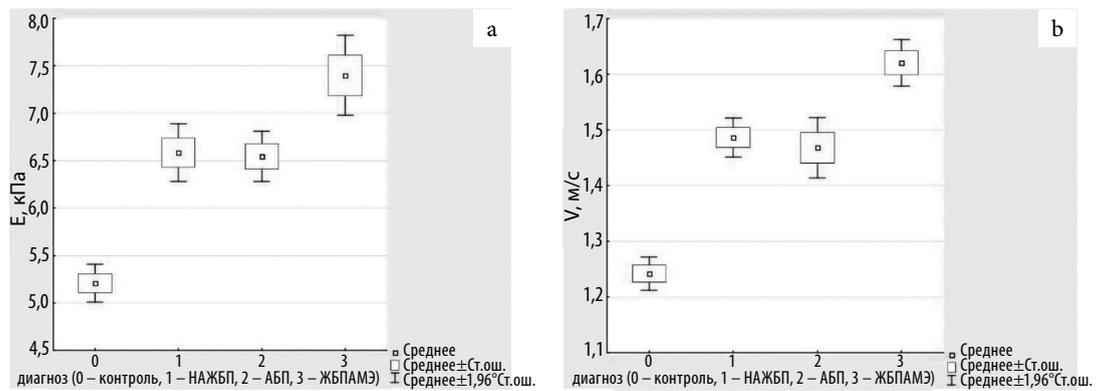


Figure 1.
Values of elastic modulus (a) and shear wave velocity (b) in the studied groups

Рисунок 2.
Сравнение AUROC при транзientной и двухмерной сдвиговой эластографии при: F1; F2; F3; F4.

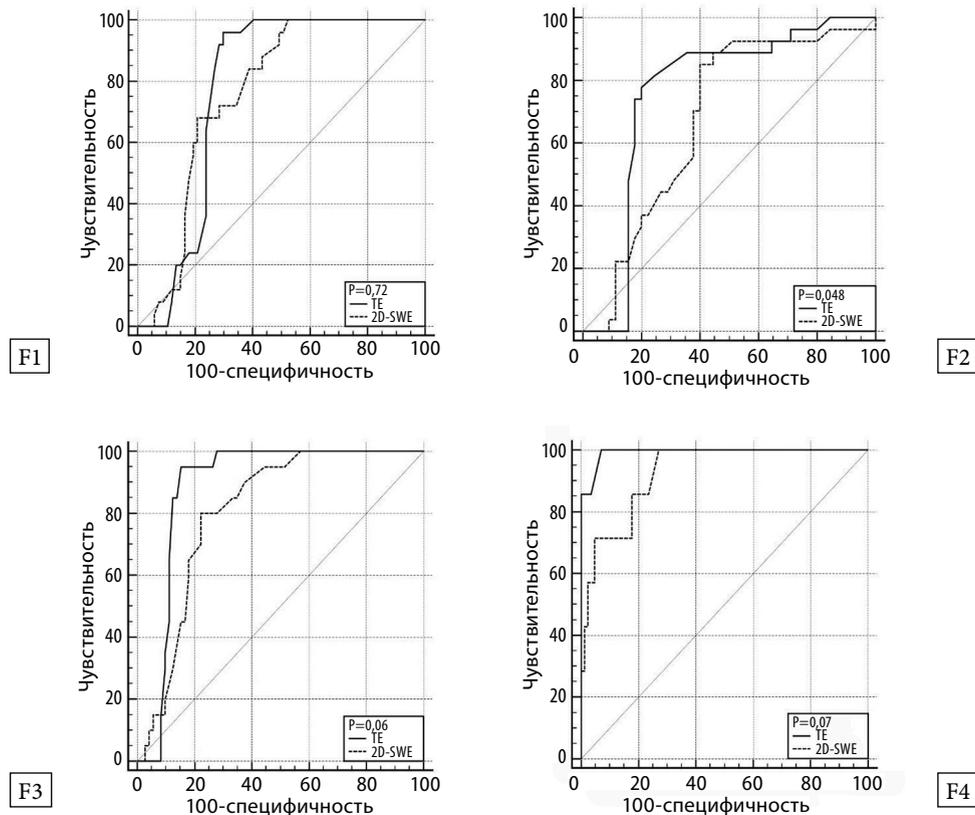


Figure 2.
Comparison of AUROC in transient and two-dimensional shear wave elastography with: F1; F2; F3; F4.

F1 и F2, а также при 2D-SWE на стадии F1, качество модели расценивалось как хорошее, в случае с 2D-SWE на стадии F2 как удовлетворительное. При сравнении значений AUROC двух методов

эластографии в диагностике фиброза при ХДЗП, достоверные ($p = 0,048$) различия между значениями AUROC в пользу ТЕ отмечались только при F2 (рис. 2).

Выводы

На основании полученных данных, были сделаны следующие выводы.

1. Методы транзientной и двухмерной эластографии характеризуются высокой достоверностью, точностью, чувствительностью и специфичностью в определении стадии фиброза при хронических диффузных заболеваниях печени невирусной этиологии.
2. По результатам транзientной и двухмерной сдвиговой эластографии, степень фиброзных изменений при сочетанном алкогольно-метаболическом поражении печени выше, чем при изолированном воздействии алкогольного или метаболического факторов.

3. При транзientной и двухмерной сдвиговой эластографии наиболее высокая диагностическая значимость отмечалась при третьей и четвертой стадиях фиброза. При более ранних стадиях фиброза, в частности второй, качество диагностической модели у транзientной эластографии было выше, чем у двухмерной сдвиговой.
4. Применение неинвазивных инструментальных методов диагностики фиброза, таких как транзientная и двухмерная сдвиговая эластография, в большинстве случаев позволяет избежать проведения биопсии печени у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени невирусной этиологии.

Литература | References

1. Балуква, Е. В. Поражения печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического): от этиологической гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов / Е. В. Балуква, Ю. П. Успенский, Ю. А. Фоминых // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – № 1 (1). – С. 35–40.
Balukova E. V., Uspenskiy Yu. P., Fominykh Yu. A. Liver diseases of various genesis (toxic, drug-induced, dysmetabolic): from etiological heterogeneity to a single unified therapy of patients. *RMJ. Medical Review.* 2018. no. 1(1), pp. 35–40.
2. Hagström, H. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *Journal of hepatology.* 2017. Vol. 67, no. 6, pp. 1265–1273.
3. Long Wang, Jinghui Guo, Jianping Lu. Risk factor compositions of nonalcoholic fatty liver disease change with body mass index in males and females. *Oncotarget.* 2016. Vol. 7, no. 24, pp. 35632–35642.
4. Bedogni, G. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006. no. 6, pp. 33.
5. Bedossa P. FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease / P. Bedossa. *Hepatology.* 2014. Vol. 60, pp. 565–575.
6. Ophir J. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic Imaging.* 1991. Vol. 13, pp. 111–134.
7. Bedossa P. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996. Vol. 24, no. 2, pp. 289–293.
8. Tsochatzis E. A. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J. Hepatol.* 2011. Vol. 54, no. 4, pp. 650–659.
9. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guideline for the management of non-alcoholic liver disease. European Association for the Study of the Liver (EASL) and European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). *Diabetologia.* 2016. Vol. 59, pp. 1121–1140.
10. Bedossa P. FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2014. Vol. 60, pp. 565–575.
11. Кравчук Ю. А. Клинико-морфологические особенности стеатогепатита алкогольной и метаболической этиологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ю. А. Кравчук. – СПб.: ВМА, 2016. – 33 с.
Kravchuk Yu. A. Kliniko-morfologicheskiye osobennosti steatogepatita alkoholnoy i metabolicheskoy etiologii. *Diss. doct. med. nauk [Clinical and morphological features of steatohepatitis of alcoholic and metabolic etiology. Dr. med. sci. diss].* Saint-Petersburg, 2016. 286 p.
12. Буеверов А. О. «Цитокиновый взрыв» и прогрессирование неалкогольного стеатогепатита / А. О. Буеверов, П. О. Богомолов // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. – 2012. – № 5. – С. 12–18.
Buyeverov A. O., Bogomolov P. O. «Cytokine explosion» and progression of non-alcoholic steatohepatitis. *Clinical prospects of gastroenterology, hepatology.* 2012. no. 5, pp. 12–18.
13. Rui L. Energy metabolism in the liver. *Comprehensive Physiology.* 2014. Vol. 4, no. 1, pp. 177–197.
14. Ивашкин В. Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов // Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2016. – no. 2. – С. 24–42.
Ivashkin V. T., Mayevskaya M. V., Pavlov Ch. S. et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology,* 2016, Vol. 26, no. 1, pp. 24–42.