Современные методы неинвазивной диагностики фиброза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени

В. А. Ахмедов, О. В. Гаус

Омский государственный медицинский университет Минздрава России

Цель обзора: на основании данных современной литературы оценить возможность применения, а также диагностическую значимость и информативность неинвазивных маркеров в диагностике фиброза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Основные положения. В настоящее время цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома печени, формирующиеся в исходе НАЖБП, входят в десятку основных причин преждевременной смерти во всем мире. Мониторинг динамики течения НАЖБП — одна из самых важных задач современной гепатологии.

Степень выраженности фиброза печени — достоверный индикатор прогрессирования хронических заболеваний этого органа. Учитывая ограниченность применения морфологического исследования в широкой клинической практике по ряду объективных причин (инвазивность, необходимость наличия высококвалифицированного персонала, риск развития осложнений в ходе процедуры и получения ложных результатов), особо актуальным представляется вопрос о возможности использования неинвазивных маркеров для диагностики фиброза печени.

Заключение. Комплекс лабораторных показателей в сочетании с данными ультразвуковой эластографии могут служить достоверными неинвазивными маркерами фиброза печени у больных НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неинвазивные маркеры, фиброз печени, ультразвуковая эластография, биопсия.

Current Non-Invasive Methods for Diagnosing Liver Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

V. A. Akhmedov, O. V. Gaus

Omsk State Medical University, Russian Ministry of Health

Objective of the Review: To review the data in currently available literature in order to assess the applicability, diagnostic value, and effectiveness of non-invasive markers in the diagnosis of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Key Points: Outcomes of NAFLD such as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma are currently among the top ten causes of premature death worldwide. Monitoring the course of NAFLD is one of the most important goals in modern hepatology.

The degree of liver fibrosis reliably indicates the progression of chronic hepatic disorders. Since the use of morphological tests in a broad clinical practice is limited for a number of objective reasons (invasive techniques, the need for highly qualified staff, risk of intraprocedural complications, and risk of false results), the possibility of using non-invasive diagnostic markers of liver fibrosis is a particularly urgent issue.

Conclusion: In patients with NAFLD, a panel of laboratory parameters combined with ultrasound elastography data can be used as reliable non-invasive markers of liver fibrosis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, non-invasive markers, liver fibrosis, ultrasound elastography, biopsy.

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает одно из лидирующих мест среди хронических гепатических заболеваний во всем мире [4, 9, 16]. Это связано прежде всего с устойчивой тенденцией к росту числа лиц, имеющих избыточную массу тела и страдающих ожирением [1, 7, 35]. Согласно протоколу DIREG 2, распространенность НАЖБП в Российской Федерации составляет 37,3%, причем на долю стеатоза приходится 70,4% случаев, стеатогепатита — 24,6%, цирроза печени — 5,0% [6].

Долгое время считалось, что НАЖБП имеет доброкачественный характер, и клиницисты не уделяли ей должного внимания [2, 12]. По данным профессора И. В. Маева и соавт., 67,4% терапевтов не выставляют диагноз стеатоза печени в рубрике «заключительный клинический диагноз», если у пациента нет жалоб, пренебрегая при этом соответствующим анализом клинических, лабораторных данных и оценкой состояния портальной системы (определением размеров портальной и селезеночной вен и эластометрией) [10]. Отсутствие диагноза обусловливает непроведение необходимого лечения, хотя в настоящее время известно, что сохраняющиеся стеатоз и локальное воспаление приводят к развитию фиброза печени у 27–50% пациентов в ближайшие 10 лет, а у каждого пятого из них отмечаются изменение гистоархитектоники органа и прогрессирование фиброза в цирроз [29, 33, 38]. Популяционные исследования позволяют предположить, что 60–80% случаев цирроза печени, отнесенных ранее к криптогенным, формируются именно в исходе НАЖБП [4, 14, 23]. В последние годы цирроз печени данной этиологии вышел на первое место среди показаний к трансплантации этого органа во всем мире [34].

На протяжении последних 50 лет «золотым стандартом» диагностики фиброза печени считается пункционная биопсия, которая позволяет врачам получить диагностическую информацию не только о фиброзе, но и о других процессах в печеночной ткани, таких как стеатоз, воспаление, некроз, цирроз и др. [9, 16, 23]. Длина фрагмента печеночной ткани для морфологической оценки должна составлять 20–25 мм, при этом в самом биоптате необходимо

Ахмедов Вадим Адильевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой медицинский реабилитации ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: v_akhmedov@mail.ru

Гаус Ольга Владимировна — ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: gaus_olga@bk.ru

наличие пяти и более портальных трактов. Однако применению биопсии в широкой клинической практике препятствуют отсутствие нормативных документов, регламентирующих проведение данной манипуляции; вариабельность результатов гистологического исследования образцов, полученных из одного органа, которая может достигать 40%; нехватка квалифицированных специалистов, а также инвазивный характер процедуры и возможные осложнения — от незначительных (боль, гипотония) до тяжелых (внутрибрюшное кровотечение, травма желчных протоков) [4, 9]. По статистическим данным, риск госпитализации после биопсии составляет 1–5%, риск серьезных осложнений — 0,57%, риск смерти — 0,009–0,12% [16, 23]. Кроме того, по гистологической картине невозможно разграничить, например, алкогольный гепатит и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [4, 30].

С учетом изложенного, согласно действующим рекомендациям, биопсия проводится при необходимости уточнения диагноза НАЖБП в неясных случаях, пациентам с повышенным риском трансформации стеатоза в НАСГ и прогрессирующий фиброз печени, а также при стойком повышении уровней печеночных трансаминаз [4, 9]. Закономерно, что пристальное внимание клиницистов и исследователей сосредоточено на поиске неинвазивных маркеров фиброза печени.

Привлекательной и экономически выгодной альтернативой биопсии печени как для пациентов, так и для клиницистов являются сывороточные маркеры фиброза, поскольку их определение не сопровождается развитием осложнений, а сами показатели характеризуются лишь небольшой изменчивостью, связанной с субъективным мнением исследователя [15, 19]. Более того, измерения могут проводиться многократно с целью динамического мониторинга.

Сывороточные маркеры фиброза условно разделяются на прямые и непрямые. Прямые маркеры — это фрагменты клеточного матрикса печени, образованные звездчатыми клетками, и молекулы, участвующие в регуляции процессов образования и деградации фиброзной ткани; к ним относятся цитокератин 18 (ЦК-18), гиалуроновая кислота (ГК), коллагены IV и VI, аминотерминальный фрагмент проколлагена III, матриксные металлопротеиназы (ММП) и их специфичные ингибиторы. Непрямые маркеры фиброза характеризуют в первую очередь изменение функции печени, при этом они не всегда отражают изменения в клеточном матриксе. Это молекулы, которые высвобождаются в кровь при воспалительном процессе в печени, в частности аланиновая и аспарагиновая аминотрансферазы, гаптоглобин, альфа-2-макроглобулин, ферритин, билирубин, аполипопротеин А1, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), параоксоназа [15, 19, 36].

ЦК-18 — основной белок промежуточных филаментов цитоскелета эпителиальных клеток; он обладает тканевой специфичностью к паренхиме печени, активируется под действием фактора некроза опухоли альфа по пути каспазы 3 и является маркером апоптоза гепатоцитов на фоне воспаления любой этиологии [37]. В исследовании C. Rosso и соавт., включавшем 259 человек с различными диффузными заболеваниями печени, показано, что ЦК-18, обладающий достаточной чувствительностью (78,3%) и высокой специфичностью (90,7%), может быть использован в качестве универсального маркера фиброза печени только при НАЖБП [28].

Другим сывороточным маркером фиброза печени является ГК — белок внеклеточного матрикса (гликозаминогликан), повышение уровня которого наблюдается при разных воспалительных заболеваниях печени [26, 33].

В экспериментальном исследовании показано, что концентрация ГК в сыворотке крови возрастает по мере повышения стадии фиброза печени [26]. В исследовании R. C. Harmon и соавт. определено, что концентрация ГК в сыворотке крови 85 мг/л позволяет предположить наличие выраженного фиброза печени (чувствительность — 64,5%, специфичность — 91,2%), а 110 мг/л — цирроза печени у пациента с НАЖБП (чувствительность — 79,2%, специфичность — 89,4%) [21].

Поскольку фиброз печени характеризуется нарушением баланса между процессами синтеза и деградации экстрацеллюлярного матрикса печени (ЭМП) в печеночных дольках, в настоящее время активно изучается роль ММП и их специфичных тканевых ингибиторов (ТИМП) [3, 19, 23].

При увеличении количества соединительной ткани и внеклеточного матрикса (коллагеновой волокнистой ткани в перисинусоидальном пространстве) повышается экспрессия ММП, которые запускают процесс деградации (протеолиза) ЭМП [23, 27].

ММП представляют собой семейство цинкзависимых эндопептидаз, способных разлагать практически любой компонент ЭМП [20, 27]. ММП подразделяются на пять типов: интерстициальные коллагеназы (ММП-1, -8, -13), желатиназы (ММП-2, ММП-9 и белок активации фибробластов), стромализины (ММП-3, -7, -10, -11), протеиназы мембранного типа (ММП-14, -15, -16, -17, -24, -25) и металлоэластаза (ММП-12) [20]. Активность ММП регулируется их специфичными ингибиторами. В настоящее время известны четыре типа ТИМП (ТИМП-1, -2, -3, -4) [22].

Биологическая роль ММП и их ингибиторов до сих пор остается неизученной, а имеющиеся данные получены в основном на экспериментальных моделях. Одна и та же ММП, один и тот же ТИМП в зависимости от типа клетки или ткани, в которых они экспрессируются, могут проявлять противоположные эффекты.

В ряде клинических и экспериментальных исследований сообщается о фибротическом эффекте ММП-2, -3 и -13, которые инициируют начальное воспаление и способствуют накоплению волокнистой коллагеновой ткани в ЭМП [27]. Имеются данные о том, что ММП-9 увеличивает продукцию макрофагами ключевого профиброгенного цитокина — трансформирующего фактора роста бета, избыточная экспрессия ММП-9 обнаруживается уже на ранних стадиях развития фиброза [20].

Степень повышения активности аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз не является точным показателем тяжести процесса при НАЖБП и не коррелирует с выраженностью фиброза печени. Принято считать, что вероятность фиброза выше, если активность сывороточных аминотрансаминаз превышает верхнюю границу нормальных значений более чем в 2 раза, однако нормальные значения данных показателей не позволяют полностью исключить НАСГ и фиброз печени [5, 33].

ГГТП — чувствительный, но неспецифичный индикатор поражения желчных канальцев. Наиболее высокие концентрации ГГТП — признак фиброза, обусловленного поражением канальцевой системы печени, или следствие сдавливания желчных капилляров/протоков соединительной тканью [1, 5, 36].

Гаптоглобин связывает свободный гемоглобин (который высвобождается из эритроцитов) с образованием комплекса, обладающего пероксидазной активностью, и имеет отрицательную связь с фиброзом печени [19, 23, 30].

Альфа-2-макроглобулин — белок острой фазы воспаления, в печени он активирует стеллатные клетки и стимулирует фиброгенез [15, 19, 23].

Кроме того, для определения тяжести фиброза печени нередко используется показатель количества тромбоцитов в периферической крови, так как фиброз может сопровождаться развитием тромбоцитопении из-за нарушения синтеза тромбопоэтина и/или из-за секвестрирования тромбоцитов в увеличенной селезенке. Показано, что количество тромбоцитов менее 150 × 10^9/л имеет положительное предиктивное значение, составляющее 90%, для диагностики фиброза печени [19, 23].

В настоящее время для косвенной оценки стадии фиброза печени у больных НАЖБП предложены различные расчетные формулы, основанные на определении значений вышеуказанных сывороточных маркеров, такие как: ELF (англ. Enhanced Liver Fibrosis) — индекс соотношения уровней N-терминального пептида проколлагена III типа, ТИМП-1, ГК и возраста пациента; APRI (англ. Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index) — индекс соотношения аспарагиновой аминотрансферазы и количества тромбоцитов; MP3 (англ. PIIINP/MMP-1 index) — индекс соотношения уровней N-терминального пептида проколлагена III типа и ММП-1 [11, 15, 19, 25].

FibroMaxTest — индекс соотношения уровней альфа-2-макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина А1, аланиновой аминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, общего билирубина, общего холестерина, глюкозы, пола, возраста и веса пациента — имеет несколько различных запатентованных алгоритмов обработки результатов, в том числе для неинвазивной диагностики фиброза — FibroTest, НАСГ — NashTest, стеатоза — SteatoTest [11, 15]. Диагностическая точность FibroMaxTest может изменяться при наличии: гемолиза, поскольку это сопровождается снижением уровня гаптоглобина; синдрома Жильбера, характеризующегося повышением уровня общего билирубина, и сопутствующей инфекции внепеченочной локализации, что может сопровождаться ростом содержания острофазных белков — альфа-2-макроглобулина, гаптоглобина [11, 19].

Недавно в качестве еще одного сывороточного маркера выраженного фиброза печени был предложен эндотелин-1 (англ. endothelin-1, ET-1) [32]. ET-1 — провоспалительный полипептид, состоящий из 21 аминокислоты, один из мощных вазоконстрикторов, увеличение концентрации которого ассоциировано с повышением давления во внутрипеченочных сосудах и прогрессированием портальной ишемии [31, 39].

Из инструментальных методов диагностики для оценки стадии фиброза печени может использоваться непрямая ультразвуковая эластография, которая выполняется с помощью аппарата «Фиброскан» (FibroScan, производитель Echosens, Франция) [11, 13]. Метод основан на работе ультразвукового преобразовательного датчика со встроенным источником колебаний, передающихся на подлежащие исследуемые ткани и создающих упругие волны, скорость распространения которых определяется эластичностью печеночной ткани [24, 33]. Длительность исследования составляет менее 5 минут, в реальной клинической практике оно используется для косвенной диагностики фиброза печени не только при НАЖБП, но и у больных хроническими вирусными гепатитами, алкогольной болезнью печени [4, 9].

Непрямая ультразвуковая эластография считается надежным методом для диагностики фиброза (AUC = 0,84), выраженного фиброза (AUC = 0,89) и цирроза печени (AUC = 0,94) [24]. Недостатком данного метода является его ограниченное использование при наличии у пациента выраженного абдоминального ожирения; кроме того, результаты исследования могут сильно искажаться за счет сопутствующих факторов, а именно воспаления, тканевого отека, холестаза, венозной гиперемии, которые часто имеют место при НАЖБП [8]. Врач также должен иметь в виду возможность ложноположительных результатов при диагностике цирроза или выраженного фиброза печени с использованием непрямой ультразвуковой эластографии у пациентов с правожелудочковой сердечной недостаточностью [17]. Для оценки стадии фиброза печени при выраженном ожирении предпочтительным является использование магнитно-резонансной эластографии [18].

Необходимо отметить, что ни один из представленных выше методов не направлен на то, чтобы оценить прогноз перехода стеатоза в стеатогепатит, а также развития фибротических изменений в печеночной ткани у больных НАЖБП. Поэтому в настоящее время во всем мире продолжается активный поиск высокочувствительных и специфичных неинвазивных маркеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В области лечения хронических диффузных заболеваний печени, в том числе и неалкогольной жировой болезни печени, имеются значительные достижения. Однако насущной остается проблема точной оценки стадии гепатофиброза с целью выработки таких подходов к курации данной категории больных, которые позволяли бы прогнозировать прогрессирование патологии печени у конкретных пациентов, а также предупреждать связанное с этим развитие инвалидности и летальных исходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гаус О. В., Ахмедов В. А. Влияние метаболического синдрома на состояние паренхимы печени и билиарной системы у пациентов с желчнокаменной болезнью // Урал. мед. журн. 2015. № 1 (124). С. 132–137.*
2. *Гаус О. В., Ахмедов В. А. Патогенетические особенности поражения органов гепатобилиарной системы у больных метаболическим синдромом // Казан. мед. журн. 2014. Т. 95. № 1. С. 71–74.*
3. *Гаус О. В., Ахмедов В. А. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 как индикатор прогрессирующего течения неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболическим синдромом // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2016. № 7 (131). С. 32–37.*
4. *Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации для врачей Российского общества по изучению печени / Под ред. В. Т. Ивашкина. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 38 с.*
5. *Драпкина О. М. Алгоритм действий врача общей практики с целью выявления неалкогольной жировой болезни печени // Справ. поликлин. врача. 2014. № 9. С. 28–31.*
6. *Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В., Трухманов А. С. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов в амбулаторно-поликлинической практике в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. Т. 25. № 6. С. 31–41.*
7. *Комшилова К. А., Трошина Е. А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция // Ожирение и метаболизм. 2015. Т. 12. № 2. С. 35–39.*

8. Кузнецова А. В. Возможности и ограничения УЗ-эластографии печеночной паренхимы при хроническом гепатите С // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2009. № 3. С. 9–12.
9. Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Голованова Е. В., Звенигородская Л. А. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение: Рекомендации утв. XV съездом НОГР в 2015 г. // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2015. № 7 (119). С. 85–96.
10. Маев И. В., Кузнецова Е. И., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени // Consilium Medicum. 2015. Т. 17. № 8. С. 20–27.
11. Павлов Ч. С., Глушенков Д. В., Ивашкин В. Т. Современные возможности эластометрии, Фибро- и АктиТеста в диагностике фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. Т. 18. № 4. С. 43–52.
12. Соловьева А. В., Гуль И. С. К вопросу о гепатобилиарной патологии при метаболическом синдроме // Мед. альманах. 2015. № 1 (36). С. 66–69.
13. Трухан Д. И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи // Мед. совет. 2015. № 17. С. 78–84.
14. Цуканов В. В., Каспаров Э. В., Тонких Ю. Л., Васютин А. В. Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. Т. 25. № 4. С. 34–38.
15. Шептулина А. Ф., Широкова Е. Н., Ивашкин В. Т. Неинвазивная диагностика фиброза печени: роль сывороточных маркёров // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. Т. 25. № 2. С. 28–40.
16. Byrne C. D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease // J. Hepatol. 2015. Vol. 62 (Suppl. 1). P. S47–64.
17. Chen J., Talwalkar J. A., Yin M., Glaser K. J. et al. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography // Radiology. 2011. Vol. 259. N 3. P. 749–756.
18. Cui J., Heba E., Hernandez C., Haufe W. et al. Magnetic resonance elastography is superior to acoustic radiation force impulse for the Diagnosis of fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease: A prospective study // Hepatology. 2016. Vol. 63. N 2. P. 453–461.
19. Fierbinteanu-Braticevici C., Dina I., Petrisor A., Tribus L. et al. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16. N 38. P. 4784–4791.
20. Giannandrea M., Parks W. C. Diverse functions of matrix metalloproteinases during fibrosis // Dis. Model. Mech. 2014. Vol. 7. N 2. P. 193–203.
21. Harmon R. C., Tiniakos D. G., Argo C. K. Inflammation in nonalcoholic steatohepatitis // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2011. Vol. 5. N 2. P. 189–200.
22. Ikebuchi Y., Ishida C., Okamoto K., Murawaki Y. Association of TIMP-1 and TIMP-2 gene polymorphisms with progression of liver fibrosis in patients with type C chronic liver disease // Biochem. Genet. 2013. Vol. 51. N 7–8. P. 564–574.
23. Karimzadeh Toosi E. A. Liver Fibrosis: Causes and Methods of Assessment, a Review // Rom. J. Intern. Med. 2015. Vol. 53. N 4. P. 304–314.
24. Kikuchi M., Umeda R., Tsuruya K., Shiozawa H. et al. Diagnostic accuracy for alcoholic liver disease with controlled Attenuation Parameter (CAP) measured by transient elastography for the non-invasive assessment of liver steatosis // Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi. 2015. Vol. 50. N 5. P. 235–247.
25. Lassailly G., Caiazzo R., Hollebecque A., Buob D. et al. Validation of noninvasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest, and NashTest) for prediction of liver injury in patients with morbid obesity // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2011. Vol. 23. N 6. P. 499–506.
26. Neuman M. G., Cohen L. B., Nanau R. M. Hyaluronic acid as a non-invasive biomarker of liver fibrosis // Clin. Biochem. 2016. Vol. 49. N 3. P. 302–315.
27. Okazaki I., Noro T., Tsutsui N., Yamanouchi E. et al. Fibrogenesis and Carcinogenesis in Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH): Involvement of Matrix Metalloproteinases (MMPs) and Tissue Inhibitors of Metalloproteinase (TIMPs) // Cancers (Basel). 2014. Vol. 6. N 3. P. 1220–1255.
28. Rosso C., Caviglia G. P., Abate M. L., Vanni E. et al. Cytokeratin 18-Aspartate 396 apoptotic fragment for fibrosis detection in patients with non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis // Dig. Liver Dis. 2016. Vol. 48. N 1. P. 55–61.
29. Sharma M., Mitnala S., Vishnubhotla R. K., Mukherjee R. et al. The Riddle of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Progression From Nonalcoholic Fatty Liver to Nonalcoholic Steatohepatitis // J. Clin. Exp. Hepatol. 2015. Vol. 5. N 2. P. 147–158.
30. Torres D. M., Harrison S. A. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis // Gastroenterology. 2008. Vol. 134. N 6. P. 1682–1698.
31. Wang X., Guo Z., Ding Z., Khaidakov M. et al. Endothelin-1 upregulation mediates aging-related cardiac fibrosis // J. Mol. Cell. Cardiol. 2015. Vol. 80. P. 101–109.
32. Wereszczynka-Siemiatkowska U., Swidnicka-Siergiejko A., Siemiatkowski A., Bondyra Z. et al. Endothelin 1 and transforming growth factor-β1 correlate with liver function and portal pressure in cirrhotic patients // Cytokine. 2015. Vol. 76. N 2. P. 144–151.
33. Wieckowska A., McCullough A. J., Feldstein A. E. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future // Hepatology. 2007. Vol. 46. N 2. P. 582–589.
34. Wong R. J., Aguilar M., Cheung R., Perumpail R. B. et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States // Gastroenterology. 2015. Vol. 148. N 3. P. 547–555.
35. World Health Organization. Obesity and overweight (2015). URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/ (дата обращения — 11.04.2016).
36. Yang M., Xu D., Liu Y., Guo X. et al. Combined Serum Biomarkers in Non-Invasive Diagnosis of Non-Alcoholic Steatohepatitis // PLoS One. 2015. Vol. 10. N 6. P. 1–14.
37. Yang Z. H., Yang S. X., Qin C. Z., Chen Y. X. Clinical values of elevated serum cytokeratin-18 levels in hepatitis: a meta-analysis // Hepat. Mon. 2015. Vol. 15. N 5. P. 1–6.
38. Yopp A. C., Choti M. A. Non-Alcoholic Steatohepatitis-Related Hepatocellular Carcinoma: A Growing Epidemic? // Dig. Dis. 2015. Vol. 33. N 5. P. 642–647.
39. Yu A. P., Tam B. T., Yau W. Y., Chan K. S. et al. Association of endothelin-1 and matrix metallopeptidase-9 with metabolic syndrome in middle-aged and older adults // Diabetol. Metab. Syndr. 2015. Vol. 7. P. 1–13.

Библиографическая ссылка:
Ахмедов В. А., Гаус О. В. Современные методы неинвазивной диагностики фиброза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени // Доктор.Ру. 2017. № 2 (131). С. 11–14.