

Неинвазивный мониторинг фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: клинический случай

И.Л. Кляритская, Е.О. Шелихова, Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди, Е.И. Григоренко

Noninvasive monitoring of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a clinical case

I.L. Kliaritskaia, E.O. Shelikhova, E.V. Maksimova, E.I. Stilidi, E.I. Grigorenko

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), фиброз печени, стеатоз печени, неинвазивные методы диагностики фиброза и стеатоза печени, транзитная эластометрия печени (ТЭ)

Резюме

Неинвазивный мониторинг фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: клинический случай

И.Л. Кляритская, Е.О. Шелихова, Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди, Е.И. Григоренко

Неалкогольная жировая болезнь печени является наиболее распространенным заболеванием печени в западных странах. Неалкогольная жировая болезнь печени характеризуется избыточным накоплением жира в печени, ассоциируется с инсулинорезистентностью и определяется при наличии стеатоза (по результатам ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии или гистологического исследования). Фиброз является наиболее важным прогностическим фактором при стеатогепатите, который коррелирует с исходами и смертностью, вызванными нарушениями функции печени. Оценка фиброза и стеатоза печени важна для определения стадии заболевания, тактики ведения пациента и прогноза заболевания при неалкогольной жировой болезни печени. В настоящее время «золотой стандарт» диагностики фиброза печени – биопсия печени – уступает свое место более простым неинвазивным методикам. Именно они сегодня являются тестами первой линии для диагностики фиброза и стеатоза печени. Неинвазивные методы являются простыми, доступными и воспроизводимыми в рутинной врачебной практике. Приведенный

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: klr3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Шелихова Елена Олеговна – ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Контактная информация: e-mail: ya.shelih@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Максимова Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Контактная информация: e-mail: HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Стилиди Елена Игоревна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Контактная информация: e-mail: aleandreeva1@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Григоренко Елена Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Контактная информация: e-mail: egrigorenko@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

клинический случай демонстрирует возможность комбинированного применения биохимических (ФиброТест, eLIFT) и визуализационного метода – транзистентной эластометрии (ТЭ) в качестве мониторинга пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Комбинированный подход позволяет повысить специфичность и чувствительность определения стеатоза и фиброза печени и избежать проведения биопсии печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), фиброз печени, стеатоз печени, неинвазивные методы диагностики фиброза и стеатоза печени, транзистентная эластометрия печени (ТЭ)

Abstract

Noninvasive monitoring of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a clinical case

I.L. Kliaritskaia, E.O. Shelikhova, E.V. Maksimova, E.I. Stilidi, E.I. Grigorenko

Non-alcoholic fatty liver disease is the most common liver disease in Western countries. Non-alcoholic fatty liver disease is characterized by excessive accumulation of fat in the liver, is associated with insulin resistance and is determined in the presence of steatosis (according to the results of ultrasound, magnetic resonance imaging or histological examination). Fibrosis is the most important prognostic factor for steatohepatitis, which correlates with outcomes and mortality caused by impaired liver function. Evaluation of liver fibrosis and steatosis is important for determining the stage of the disease, the tactics of patient management and the prognosis of the disease in non-alcoholic fatty liver disease. Currently, the “gold standard” for diagnosing of liver fibrosis — a liver biopsy — is giving way to simpler non-invasive techniques. Today they are the first-line tests for the diagnosis of liver fibrosis and steatosis. Non-invasive methods are simple, affordable and reproducible in routine medical practice. This clinical case demonstrates the possibility of the combined use of biochemical (FibroTest, eLIFT) and imaging method – transient elastometry (TE) as a monitoring of patients with non-alcoholic fatty liver disease. The combined approach allows to increase the specificity and sensitivity of the determination of steatosis and liver fibrosis and to avoid a liver biopsy.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), liver fibrosis, hepatic steatosis, non-invasive methods for diagnosis of liver fibrosis and steatosis, transient liver elastometry (TE)

Введение.

Оценка фиброза и стеатоза печени важна для определения стадии заболевания, тактики ведения пациента и прогноза заболевания при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Неинвазивные методы являются простыми, доступными и воспроизводимыми в рутинной врачебной практике. В статье освещены возможности комбинированного применения биохимических методов (ФиброТест, eLIFT) и визуализационного метода диагностики фиброза и стеатоза печени – транзистентной эластометрии (ТЭ).

НАЖБП – наиболее распространенное заболевание печени в западных странах. В зависимости от метода диагностики, возраста, пола и этнической принадлежности [16], его частота среди взрослого населения составляет от 17 до 46% [17].

НАЖБП характеризуется избыточным накоплением жира в печени, ассоциируется с инсулинорезистентностью (ИР) и определяется при наличии стеатоза в более, чем 5% гепатоцитов, по результатам гистологического исследования, или при протонной плотности жировой фракции > 5,6%, по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии (ПМРС), или количественной оценки соотношения жира и воды на магнитно-резонансной томографии (МРТ) [16].

Фиброз – наиболее важный прогностический фактор при НАСГ и коррелирует с исходами и смер-

тностью, вызванными нарушениями функции печени [3]. В настоящее время «золотой стандарт» диагностики фиброза печени – биопсия печени – уступает свое место более простым неинвазивным методикам. Именно они сегодня являются тестами первой линии для диагностики фиброза и стеатоза печени [11].

Неинвазивные методы оценки фиброза печени основаны на двух разных подходах: «биологический» подход, или серологический, основанный на количественном определении биомаркеров в образцах сыворотки и «физический», или визуализационный подход, основанный на измерении плотности печени (например, эластография). Сывороточные биомаркеры показывают несколько параметров сыворотки, которые связаны со стадией фиброза (не строго специфичных для печени), в то время как эластография основана на анализе физических свойств паренхимы печени [1].

Транзистентная эластография (ТЭ) – метод диагностики, который отображает упругие свойства мягких тканей. Концепция эластографического исследования состоит в определении различий в плотности тканей. Например, раковые опухоли часто плотнее, чем окружающие интактные ткани, и при циррозе или фиброзе печень жестче, чем у здоровых лиц. При помощи прибора ФиброСкан (FibroScan, (R), Echosens, Париж, Франция) [14] измеряется скорость низкочастотной (50 Гц) волны,

распространяющейся в ткани печени, оценивая фиброз печени. Эта скорость напрямую связана с плотностью ткани, называется модулем упругости (выраженной в $E = 3 \nu v^2$, где ν – скорость волны, ρ – плотность ткани, предполагаемая как константа). Чем жестче ткань, тем быстрее поперечная волна распространяется [13].

Многие сывороточные маркеры обеспечивают приемлемый уровень диагностической точности. Шкала фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score; NFS), индекс фиброза-4 (fibrosis calculator-4; FIB-4), расширенная шкала фиброза печени (Enhanced Liver Fibrosis; ELF) и FibroTest® прогнозируют общую и сердечно-сосудистую смертность, а также смертность, вызванную заболеваниями печени. Согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) 2015 года, тестом первой линии в диагностике фиброза при НАЖБП является индекс BARD или NAFLD fibrosis score [2].

Впервые в 2009 году Boursier et al. исследовал комбинированную схему использования ФиброТеста и ТЭ, а также последовательную ФиброМетр, затем ТЭ для различных хронических заболеваний печени с участием 332 пациентов. С тех пор проведено несколько исследований для выявления наиболее точного и чувствительного алгоритма, однако наиболее привлекательным остается использование ФиброТеста и ТЭ (диагностическая точность – 96%, чувствительность – 89%, специфичность – 98%) [7].

При сравнении показателей диагностической точности одного неинвазивного теста с комбинированными алгоритмами, например, ТЭ (ФиброСкан) и ТЭ + ФиброТест, отмечается более высокая диагностическая точность у комбинированного алгоритма (96% против 84%). Данная стратегия в настоящее время рекомендуется Европейской ассоциацией по изучению болезней печени (EASL) для диагностики фиброза печени [6].

Преимущество совместного использования ТЭ и сывороточных биомаркеров, по сравнению с комбинацией двух сывороточных биомаркеров, заключается в том, что ТЭ обеспечивает прямое измерение структуры печени [11]. Кроме того, для обнаружения выраженного фиброза, сочетание ТЭ и сывороточных маркеров может быть более эффективным, чем сочетание двух сывороточных биомаркеров [10]. Она является более дорогостоящей, по сравнению с определением одних только биомаркеров. В случае несоответствия данных разных неинвазивных тестов между собой, следует выполнить биопсию печени.

Использование ТЭ при НАЖБП вызывает интерес в связи с возможностью одновременной оценки контролируемого параметра затухания (КПЗ), используемого для оценки степени жирового гепатоза печени (S0–S3). КПЗ представляет собой стандартизованный неинвазивный показатель степени жирового гепатоза. При интерпретации значений КПЗ следует учитывать распространенность жирового гепатоза, его этиологию, наличие сахарного

диабета и ИМТ.

Несмотря на то, что «золотым» стандартом определения стеатоза, так же, как и фиброза, является биопсия печени, исследования последних лет показали наличие выраженной корреляции между КПЗ и гистологической степенью жирового гепатоза [8]. Эти данные согласуются с результатами исследования, проведенного во Франции [4], в котором было продемонстрировано, что КПЗ не просто воспроизводит гистологически установленную степень жирового гепатоза, но и отражает тяжесть метаболического синдрома. В исследованиях было подчеркнуто отрицательное влияние жирового гепатоза в отношении ускорения прогрессирования фиброза с развитием цирроза печени [11], а также было продемонстрировано, что жировой гепатоз снижает эффективность медикаментозной терапии [5], особенно при наличии метаболического синдрома [9].

В 2017 году Jerome Boursier et al. был опубликован новый неинвазивный тест определения фиброза печени, который призван облегчить работу врачей первичного звена и выявить пациентов, нуждающихся в наблюдении гепатолога. Тест (eLIFT) выявляет тяжелый фиброз печени на основании подсчета суммы баллов, касающихся возраста, пола, уровня γ -глутамилтрансферазы и аспартатаминотрансферазы, числа тромбоцитов и протромбинового времени (Табл. 1). В группе валидации чувствительность тестов eLIFT и FIB-4 была сходной (78,0 против 76,6%; $p = 0,470$), однако при использовании теста eLIFT было получено меньше ложноположительных результатов, особенно у пациентов 60 лет и старше (53,8% против 82,0%; $p < 0,001$), в связи с чем он был признан более подходящим для скрининга [7].

Преимущества этого теста заключаются в том, что он основан на параметрах, которые обычно оце-

Табл. 1

Простой тест на фиброз печени eLIFT

Показатель	Баллы
Возраст, лет	0
< 40	0
> 40	3
Пол	
Женщины	0
Мужчины	1
АсАТ, МЕ/л	
< 35	0
35-69	2
> 70	4
ГГТ, МЕ/л	
< 35	0
35-89	1
> 90	2
Тромбоциты, *10 ⁹	
> 250	0
170-249	1
<170	4
Протромбиновое время, с	
>97	0
84-96	2
<84	4

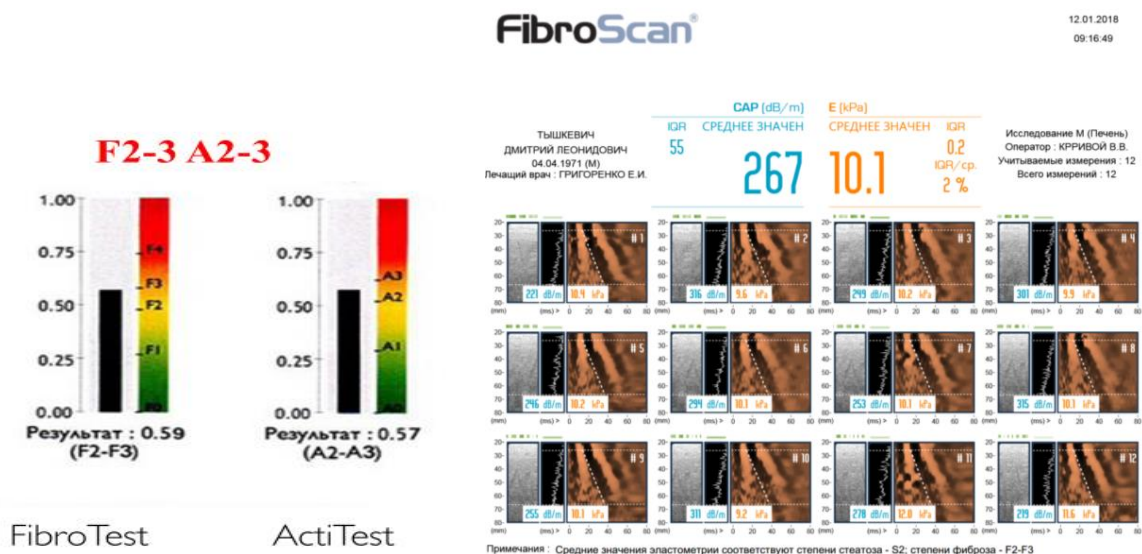


Рис. 1. Неинвазивная оценка фиброза и стеатоза печени методом ФиброТеста и ТЭ у пациентки М., 36 лет.

ниваются при всех хронических заболеваниях печени, легко рассчитывается в уме; и поскольку пороговое значение для возраста установлено на уровне 40 лет, частота получения ложноположительных результатов при использовании этого теста у пациентов пожилого возраста ниже.

Вторым шагом при значении теста eLIFT более или равном 8 баллам предложено использовать комбинацию FibroMeter и ТЭ.

Чувствительность алгоритма eLIFT-FM + ТЭ (eLIFT в качестве теста первой линии, FibroMeter + ТЭ в качестве теста второй линии) составляла 76,1% для выявления тяжелого фиброза и 92,1% для выявления цирроза печени.

Несмотря на то, что доказана высокая диагностическая точность, чувствительность и специфичность теста eLIFT, необходимы дополнительные исследования для подтверждения эффективности алгоритма eLIFT-FM + ТЭ для скрининга тяжелого фиброза и цирроза печени в популяциях с высоким риском (больные сахарным диабетом, алкоголизмом, психическими заболеваниями) и в условиях первичного звена здравоохранения [15].

Клинический случай.

В 2016 г. в клинику обратилась пациентка М., 35 лет с жалобами на повышенную утомляемость, снижение работоспособности; периодические головные боли в затылочной и височных областях на фоне повышения артериального давления (АД), максимально до 180/110 мм рт. ст.; чувство тяжести и ноющие боли в правом подреберье после приема жирной, жареной пищи.

Из анамнеза заболевания: впервые подъемы АД стали беспокоить больную в 30 лет в период беременности, осложненной гестозом. В дальнейшем подъемы АД стали беспокоить пациентку более часто. Постоянной антигипертензивной терапии не

получала, самостоятельно эпизодически использовала короткодействующие препараты для купирования высокого АД.

Пациентка всегда имела избыточную массу тела: так, в 28 лет ее индекс массы тела (ИМТ) составлял 28 кг/м², в 33 года ИМТ достигал отметки в 34 кг/м², на момент поступления в клинику ИМТ увеличился до 39 кг/м². Данную тенденцию можно связать с образом жизни и диетическими пристрастиями пациентки: она в чрезмерном количестве употребляла жирную пищу, мучное и сладкое, питалась в ресторанах фаст-фуда, не отрицая, что данные пищевые привычки были заложены в ее семье еще в детстве.

Status Praesens: общее состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы бледно-розового цвета. Периферических отеков нет. Рост 159 см, вес 99 кг. ИМТ = 39 кг/м². Антропометрические маркеры абдоминального типа ожирения: окружность талии (ОТ) 111 см, обхват бедер (ОБ) 118 см, соотношение ОТ/ОБ 0,94 см. В легких – дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные. АД 180/95 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме за счет выраженного подкожно-жирового слоя, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень на 2 см от края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии, край закруглен, поверхность гладкая, эластической консистенции.

Абдоминальное ожирение и повышение АД свидетельствовали о наличии у пациентки метаболического синдрома (МС). По данным лабораторного обследования, были выявлены другие признаки МС: атерогенная дислипидемия с повышением уровня общего холестерина до 7,6 ммоль/л, гипертриглицеридемией до 2,8 ммоль/л, повышением уровня ЛПНП до 4,3 ммоль/л, снижением ЛПВП до 0,96 ммоль/л. Общее количество тромбоцитов в ОАК составило 210 × 10⁹/л.

Был рассчитан индекс инсулинорезистентности:

НОМА рассчитывается по формуле: иммунореактивный инсулин натощак (мкМЕ/мл) × глюкоза крови натощак (ммоль/л) / 22,5.

У больной М. значения индекса НОМА составили 4,9 (при норме менее 2,7), что подтверждало наличие инсулинорезистентности.

Сывороточные трансаминазы составляли более двух норм: АЛТ – 83 ед/л, АСТ – 77 ед/л, ГГТП – 51 МЕ/л, протромбиновое время – 89%, anti-HCV Ab, HBsAg – не обнаружены. С высокой степенью вероятности повышение АСТ, АЛТ у данной больной указывало на неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

По данным УЗИ органов брюшной полости, у пациентки имелись не только проявления НАЖБП, но и поражение желчевыводящих путей: печень увеличена, паренхима гиперэхогенная, с выраженными явлениями стеатоза. Желчный пузырь: стенки не утолщены, уплотнены, в просвете густая желчь, по стенкам – единичные мелкие холестеромы.

На ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС 68 ударов в минуту, косвенные признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). При проведении ЭХОКГ выявлены умеренная гипертрофия ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ 1,2 см), фракция выброса 65%.

Клинический диагноз был сформулирован следующим образом: Метаболический синдром. Инсулинорезистентность (НОМА-индекс 4,9). Неалкогольная жировая болезнь печени: неалкогольный стеатогепатит, минимальной биохимической степени активности. Холестероз желчного пузыря.

Абдоминальное ожирение II степени (ИМТ 39 кг/м²).

Гипертоническая болезнь II стадии, II степени, очень высокого риска.

В качестве скрининга наличия выраженного фиброза больной был рассчитан индекс eLIFT. Его значение составило 8 баллов, что превышало пороговое значение по наличию выраженного фиброза. Для дальнейшего исследования был проведен ФиброТест и ТЭ.

Выраженность фиброза печени у пациентки М., по результатам ФиброТеста, составила F2-3, а плотность печени составила 10,1 кПа, что соответствовало стадии фиброза F3. КПЗ составило 267 Дб/м, что соответствовало стеатозу степени S2 (рисунок 1).

Заключение. Приведенный клинический случай демонстрирует возможность применения и высокую чувствительность комбинированного применения неинвазивных методов оценки фиброза печени (ФиброТест, eLIFT и ТЭ) у пациентов с НАЖБП. Комбинированный подход позволяет повысить специфичность и чувствительность определения стеатоза и фиброза печени и избежать проведения биопсии печени.

Литература

1. Кляритская, И.А. Транзиентная эластография в оценке фиброза печени. / И.А. Кляритская, Е.О. Шелихова, Ю.А. Мошко // Крымский терапевтический журнал. – 2015. – № 3 (26). – С. 18-30.
2. Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени // *Journal of Hepatology*. – 2016, том 64. – С. 1388–1402.
3. Adams, L.A. Developing a new algorithm to diagnose advanced liver fibrosis: A lift or a nudge in the right direction? / L.A. Adams, R.K. Sterling // *Journal of Hepatology*. – 2017. – Vol. 66. – P. 1111–1113
4. Boursier, J. Comparison of eight diagnostic algorithms for liver fibrosis in hepatitis C: new algorithms are more precise and entirely noninvasive. / J. Boursier, V. de Ledinghen, J.P. Zarski, I. Fouchard-Hubert, Y. Gallois Y., F. Oberti et al. // *Hepatology*. – 2012. – № 55. – P. 58-67
5. de Ledinghen, V. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: A prospective study of 5323 examinations. / V. de Ledinghen, J. Vergniol, M. Capdepon, F. Chermak, J. Hiriart, C. Cassinotto, et al. // *J Hepatol*. – 2014. – № 60. – P. 1026-1031.
6. Dyal, H.K. Concurrent obesity, diabetes, and steatosis increase risk of advanced fibrosis among HCV patients: a systematic review. / H.K. Dyal, M. Aguilar, T. Bbuket, B. Liu, E.W. Holt, S. Torres et al. // *Dig Dis Sci*. – 2015. – № 60. – P. 2813–2824
7. EASL–ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver severity and prognosis // *J Hepatol*. – 2015. – № 63. – P. 237–264.
8. Jerome Boursier, et al. Диагностическая точность и прогностическое значение эластометрии с помощью аппарата FibroScan и тестов на основе анализов крови для выявления фиброза при неалкогольной жировой болезни печени // *Journal of Hepatology*. – 2016. – Vol. 65. – P. 570–578.
9. Kliaritskaia, I.L. Comparison of different treatment regimens in patients with nonalcoholic fatty liver disease / I.L. Kliaritskaia, E.I. Stiliidi, E.V. Makymova // *Experimental & clinical gastroenterology*. – 2015. – Vol. 7 (119). – P. 12-17
10. Karlas, T. et al. Метаанализ индивидуальных данных пациентов по применению метода определения контролируемого параметра затухания для оценки степени жирового гепатоза // *J Hepatol*. – 2017. – Vol. 66. – P. 1022-1030
11. Liang, C. Advanced hepatic fibrosis and steatosis are associated with persistent alanine aminotransferase elevation in chronic hepatitis C patients negative for hepatitis C virus RNA during pegylated interferon plus ribavirin therapy. / C. Liang, C. Liu C, C. Chung, C. Lin, T. Su, H. Yang, et al. // *J Infect Dis*. – 2015. – № 211. – P. 1429–1436.
12. Poynard, T. Concordance in a world without a gold standard: a new non-invasive methodology for improving accuracy of fibrosis markers. / T. Poynard, P. Ingiliz, L. Elkrief, M. Munteanu, P. Lebray, R. Morra, et al. // *PLoS One*. – 2008. – № 3. – E3857.
13. Roulot, D. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. / D. Roulot, S. Czernichow, H. Le Clesian, J.L. Costes, A.C. Vergnaud, M. J. Beaugrand // *Hepatology*. – 2008. – № 48. – P. 606-613.
14. Sandrin, L. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. / L. Sandrin, B. Fourquet, J.M. Hasquenoph, S. Yon, C. Fournier, F. Mal, et al. // *Ultrasound Med Biol*. – 2003. – № 29. – P. 1705-1713.
15. Singh, S. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs. nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. / S. Singh, A.M. Allen, Z. Wang, L.J. Prokop, M.H. Murad, R. Loomba // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2015. – № 13. – P. 643–654
16. Vernon, G. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. / G. Vernon, A. Baranova, Z.M. Younossi // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2011. – № 34. – P. 274–285
17. Younossi, Z.M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. / Z.M. Younossi, A.B. Koenig, D. Abdelatif, Y. Fazel, L. Henry, M. Wymer // *Hepatology*. – 2016. – № 64. – P. 73–84.