

Мартемьянова Е. Г., Попов А.А., Лившиц А.А.

Сравнительная характеристика состояния печени у пациентов с абдоминальным ожирением и с хроническим вирусным гепатитом

1 - ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург; 2 - ООО «Преображенская клиника», г. Екатеринбург

Martemyanova E. G., Popov A.A., Livshits A.A.

Liver status in patients with abdominal obesity vs chronic viral hepatitis: a comparative study

Резюме

Фиброз печени (ФП) является важной медико-социальной проблемой, поэтому ранняя диагностика фиброза крайне важна для клинициста. Целями исследования явились оценка частоты выявления фиброза печени и определение факторов риска фиброза. Методы: В одномоментном исследовании приняли участие 258 пациентов. Протокол включал исследование крови (АСТ/АЛТ, ГГТП, билирубин, липидный спектр, глюкоза, маркеры вирусных гепатитов В и С), УЗИ и эластографию печени (ЭП). Результаты. Пациенты без МС и ВГ имели показатели эластичности печени $4,39 \pm 0,99$ (25% - 75%: 4,18-4,60); у 7 из 87 (8,05%) был выявлен ФП начальной стадии. Пациенты с метаболическим синдромом (МС) имели показатели ЭП 7,03 кПа, (25% - 75%: 6,39 - 7,67), в этой группе у 48 человек выявлялись параметры ЭП, характерные для фиброза 1-4 стадий (30,86%, 17,28% и 11,11% соответственно). Пациенты с вирусным гепатитом (ВГ) имели значения медианы эластичности 8,00 (25% - 75%: 6,2 - 9,8) кПа, ЭП в этих двух группах статистически значимо не различались ($P < 0,295$). Заключение. Наличие ФП связано с МС, ВГ, регулярным употреблением спиртного, а также с сочетанием этих факторов. У пациентов с абдоминальным ожирением не наблюдалось значимых отличий по показателям эластичности печени в сравнении с пациентами с хроническими вирусными гепатитами.

Ключевые слова: фиброз печени, факторы риска, эластография

Summary

Background: Liver fibrosis (LF) is a great medical and social problem, in this regard identifying the early stages of fibrosis are very important for clinical practice. Transient elastography is a modern non-invasive method to assess liver stiffness in adults. This investigation was devoted to prevalence of any stages liver fibrosis (LF), identifying general risk factors in early stage and to propose screening strategies in therapeutic practice. Aim: The purpose of this report is to determine frequency of liver fibrosis among obese patients in comparison with healthy people and patients with viral hepatitis. Methods: Were examined 258 adults; the following data were recorded some blood tests included ASAT/ALAT, GGT, bilirubin, glucose, cholesterol and triglycerides, markers of viral hepatitis (HV). All patients underwent ultrasound research and elastography. Results: Normal subjects had significantly lower liver stiffness (LS) than patients in other groups, medians 4.39 ± 0.99 (25% - 75%: 4.18-4.60) kPa, $p < 0.0011$. In this group 7 subjects (8.05%) had mild liver fibrosis. Obese persons had different parameters of LS - medians 7.03 (25% - 75%: 6.39 - 7.67) kPa; in this group 48 people had fibrosis 1-4 stages (30.86%, 17.28% and 11.11% respectively). This results were correlated with LSM in the third group (persons with HCV or/and HBV) - medians 8.00 (25% - 75%: 6.2 - 9.8) kPa. The characteristics of liver stiffness were associated with gender, BMI, alcohol intake and presence of obesity. Conclusions: In our study liver fibrosis has been linked to obesity, viral hepatitis. The other risk factors were alcohol consumption and arterial hypertension. Obese persons haven't difference LSM in comparison with patients with chronic viral hepatitis. People might be examined by transient elastography for LF detection. Transient elastography is a useful non-invasive method for LSM. New researches should be performed in different groups of patients with obesity for assessment prognostic significance of transient elastography in clinical practice.

Disclosure of interest: none declared.

Key words: elastography, obesity, early stage of liver fibrosis

Введение

Диагностика и лечение хронических заболеваний печени являются неотъемлемой частью повседневной практики врача-терапевта. Наиболее частыми причинами поражения печени считают инфицирование вирусами гепатита В и С, неалкогольную жировую болезнь печени и токсические поражения печени, особенно алкогольного и медикаментозного характера. От своевременности диагностики и начала лечения зависит прогноз заболевания и успешность проводимых лечебных мероприятий, поэтому оптимизация алгоритма диагностического поиска является, несомненно, актуальной задачей для врача.

Одним из наиболее изучаемых аспектов обсуждаемой проблемы является диагностика и мониторинг фиброза печени - общего увеличения количества соединительной ткани без перестройки структуры органа [1]. Процесс фиброгенеза может быть инициирован любым повреждением печени, сопровождающимся воспалением печеночной паренхимы [1,2,3].

Целью работы явилась сравнительная оценка частоты выявления фиброза печени методом непрямого эластографии и частоты основных факторов риска фиброза у пациентов с абдоминальным ожирением.

Материалы и методы

В исследовании «случай-контроль», выполненном в ООО «Преображенская клиника» г. Екатеринбурга, на условиях добровольного информированного согласия приняли участие 258 человек из числа последовательно обратившихся в клинику на прием врача-терапевта. Основная группа (группа с абдоминальным ожирением -АО) включала 80 пациентов в возрасте от 24 до 64 лет с абдоминальным ожирением и индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м². В две другие группы вошли пациенты с хроническим вирусным гепатитом В и/или С (90 человек) в возрасте от 21 до 70 лет и практически здоровые добровольцы (87 человек) в возрасте от 17 до 70 лет, выразившие желание участвовать в исследовании.

Все пациенты, включенные в исследование, были осмотрены терапевтом. Проводился унифицированный сбор анамнестических данных, направленный на выявление факторов риска, оценку симптомов сердечно - сосудистых заболеваний, эндокринной патологии, онкологических заболеваний и заболеваний печени у пациента и родственников первой линии, включая паразитарные инвазии и воздействие вредных производственных факторов. Проводился сбор анамнеза по применению лекарственных средств. Регистрировались следующие антропометрические параметры: рост (см), масса тела (кг), окружность талии (см). Также вычислялся индекс массы тела (кг/м²) (см. табл. 1).

Для выявления алкогольной этиологии поражения печени применялся устный респрос (опросник CAGE) и анкетирование [4]. Сумма 2 балла и более по опроснику CAGE считалась признаком регулярного употребления алкогольных напитков.

Протокол исследования включал определение липидного спектра (общий холестерин, липопротеины низ-

кой плотности, липопротеины высокой плотности, триглицериды), АЛТ, АСТ, ГГТП, билирубина общего и прямого, глюкозы, мочевой кислоты и уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови согласно стандартным лабораторным методикам [5]. Исследование сыворотки крови на маркеры вирусных гепатитов В и С включало HBsAg, анти HBsAb, HBeAg, анти HBeAb, анти HBcor IgM, анти-HBcor IgG, ДНК ВГВ, анти HCV, РНК ВГС [6].

Ультразвуковое исследование печени проводили на аппарате "Sonoline - G60S" ("Siemens"); непрямая эластография печени (ЭП) выполнялась на аппарате «FibroScan» (Echosens, Франция) в положении пациента лежа на спине с максимально заведенной за голову правой рукой, в проекции правой доли печени по средней подмышечной линии в 9-10 межреберных промежутках. Для изучения выбирались участки на глубине 25-65 мм от поверхности кожи, оценка проводилась по ориентире - синхронной ультразвуковой картине. В выбранных участках не должны были находиться крупные сосуды, расположенные рядом структуры: ребра, плевра или ткань легкого, кишечник. Проводилось 10 измерений в разных точках, датчик находился перпендикулярно по отношению к поверхности кожи над исследуемым участком. Среднее значение в каждом исследовании характеризовало эластический модуль печени, результат выражался в кПа [6,7]. По результатам ЭП обследованные пациенты были распределены в следующие группы, условно сравнимые с оценочной шкалой фиброза «METAVIR»:

- 1). F0 – отсутствие фиброза печени, при котором показатели эластичности печени составляли от 2,8 до 5,8 кПа;
- 2). F1 – фиброз начальной стадии (5,9-7,2 кПа);
- 3). F2 – фиброз печени 2 стадии (7,3-9,5 кПа);
- 4). F3 – фиброз печени 3 стадии (эластичность от 9,6 до 12,5 кПа);
- 5). F4 - показатели эластичности были выше 12,5 кПа и соответствовали 4 стадии фиброза.

Стадии F3 и F4 были объединены в одну группу «продвинутого» фиброза (F adv.).

Метаболический синдром (МС) диагностировали по критериям ВНОК (2007) при наличии основного признака в комбинации с двумя дополнительными критериями [8]. Основным признаком считали центральный (абдоминальный) тип ожирения, определявшийся как увеличение окружности талии более 80 см. у женщин и более 94 см у мужчин. Дополнительными критериями считали наличие артериальной гипертензии (АД \geq 140/90 мм.рт.ст.), повышение уровня триглицеридов (\geq 1,7 ммоль/л), снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (<1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин), повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (>3,0), гипергликемия натощак (глюкоза плазмы крови \geq 6,1 ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах \geq 7,8 ммоль/л и \leq 11,1 ммоль/л) [8].

В группу сравнения были включены пациенты с хроническим гепатитом С (45 человек), с хроническим

Таблица 1. Антропометрические характеристики пациентов в группах

Параметры		Группа контроля n=87	Группа сравнения (ВГ) n=90	Основная группа (АО), n=81
Количество, чел.	Женщины	32 (37%)	36 (40%)	25 (31%)
	Мужчины	55 (63%)	54 (60%)	56 (69%)
Возраст, Лет	Женщины	35,78±9,49	35,42±9,94	47,00±10,03
	Мужчины	38,02±12,97	38,54±9,82	42,23±10,02
Рост, см.	Женщины	163,34±6,57	166,22±6,29	164,80±6,15
	Мужчины	176,56±7,55	175,00±7,28	176,00±6,99
Вес, кг.	Женщины	60,84±8,21	64,47±10,70	93,08±10,61
	Мужчины	78,53±9,68	83,93±14,66	107,77±13,36
ИМТ * кг/м ²	Женщины	22,85±3,23	23,36±3,91	34,89±3,81
	Мужчины	25,21±2,96	27,40±4,45	34,31±3,95
ОТ, см	Женщины	73,25±10,25	72,42±9,81	105,08±11,25
	Мужчины	91,22±11,27	91,61±14,40	117,30±8,33

гепатитом В (36 человек), и сочетанием гепатитов В и С (9 чел.). Длительность заболевания составляла у всех пациентов более 12 месяцев; пациенты включались в исследование вне зависимости от уровня аминотрансфераз, генотипа вируса и пути инфицирования.

Критериями исключения служили отсутствие информированного согласия, отказ пациента после проведения обследования предоставить свои данные для статистической обработки, наличие онкологических заболеваний в анамнезе, неконтролируемый сахарный диабет, беременность и тяжелые конкурирующие заболевания.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета «Statistica for Windows 5.0. При нормальном распределении данные приведены в виде средних и стандартных отклонений. Различия оценивались с помощью вариационной статистики. При распределении, отличном от нормального, для характеристики групп и различий между ними использовали медианы, 25% и 75% критерии Манна-Уитни, Краскала-Уоллиса; точный критерий Фишера. Статистически достоверными считали различия при значении $P < 0,05$.

Проведение исследования одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России.

Результаты и обсуждение

Группы были сравнимы по половой структуре: во всех группах преобладали мужчины (табл.1). Участники основной группы были значимо старше контрольной группы и группы сравнения: женщины с абдоминальным ожирением (АО) были в среднем на 10 лет старше, чем в

двух других группах. Эти данные соотносятся с результатами исследований других авторов [9], и с нашим собственным исследованием по изучению факторов риска фиброза печени у пациентов на терапевтическом приеме [10]. Пациенты с АО значимо отличались от пациентов других групп как по массе тела, так и по ОТ и ИМТ (табл. 1).

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 2, а характеристики лабораторных и инструментальных параметров – в табл. 3.

Хотя активность АЛТ и АСТ в основной группе была ожидаемо ниже, чем у больных ВГ, она оказалась статистически более высокой, чем в контрольной группе ($P=0,004$; OR 0,28; хи-квадрат -12,59). При этом активность ГГТП сыворотки у пациентов с АО не отличалась от таковой у больных ВГ ($P=0,75$; OR 2,14; хи-квадрат 5,23). У всех пациентов с АО лабораторные параметры соответствовали диагностическим критериям МС [8]. Показатели липидного обмена, уровни глюкозы и мочевой кислоты сыворотки в основной группе были существенно выше, чем в группе контроля и у больных ВГ. Так, уровень холестерина выше 5,2 ммоль/л значительно чаще встречался у пациентов в группе контроля ($P=1E-07$; OR 6,00; хи-квадрат 27,87), а уровень мочевой кислоты выше 500 мкмоль/л у мужчин и 400 мкмоль/л у женщин с АО встречался в 66, 25% случаев ($P=1E-07$; OR 6,23; хи-квадрат 28,36).

Размеры правой доли печени в основной группе были значимо больше чем в других группах ($P=4E-10$; OR 8,8; хи-квадрат 39,12). В то же время, показатели эластичности печени в основной группе не имели досто-

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов по наличию заболеваний

Параметры	Группа контроля	Группа сравнения	Основная группа
ЖКБ	0	0	2 (2,5%)
Синдром или болезнь Жильбера	4 (4,56%)	0	1 (1,23%)
НАЖБП	3 (3,45%)	18 (20%)	38 (46,91%)
НАЖП + АБП	0	1 (1,11%)	8 (9,88%)
АБП	0	2 (2,22%)	35 (43,21%)
АГ	19 (21,84%)	22 (24,45%)	81 (100%)
СД	0	1 (1,11%)	6 (7,41%)
ожирение	3 (3,45%)	18 (20%)	81 (100%)

Сокращения: ЖКБ- желчнокаменная болезнь. НАЖБП- неалкогольная жировая болезнь печени.

АБП- алкогольная болезнь печени. АГ- артериальная гипертензия. СД- сахарный диабет.

Таблица 3. Характеристика лабораторных и инструментальных параметров в группах

Параметры	Группа контроля	Группа сравнения	Основная группа	P <...
АСТ, ЕД/л	24,77 ±12,68	56,29±53,80	33,68±17,42	0,0002*
АЛТ, ЕД/л	29,22±23,10	76,69±88,05	54,52±40,63	0,0332*
ГГТП, ЕД/л	27,92±18,99	66,67±76,07	69,90±57,71	0,75
Билирубин общий, мкмоль/л	18,30 ±9,30	18,47±8,05	16,97±7,20	0,2
Билирубин прямой, мкмоль/л	4,16±1,76	4,71±1,85	3,94±1,33	0,002*
Мочевая кислота, мкмоль/л	313,24±113,21	297,93±95,78	450,63±124,68	< 0,0001*
Глюкоза, ммоль/л	5,24±0,49	5,15±0,87	5,92±1,09	< 0,0001*
ОХ, ммоль/л	5,20±1,09	4,68±1,20	6,18±1,22	< 0,0001*
ЛПВП, ммоль/л	1,45±0,39	1,22±0,47	1,16±0,30	0,32
ЛПНП, ммоль/л	2,75±0,96	2,44±0,84	3,71±1,18	< 0,0001*
ТГ, ммоль/л	1,24±0,6	1,25±0,86	1,95±1,60	0,0003*
ТГГ, мкМЕ/мл	2,24±1,17	2,32±1,33	2,61±1,30	0,15
РПД, мм	132,20±15,44	132,4±15,09	150,59±16,74	< 0,0001*
РЛД, мм	65,55±13,46	67,28±12,26	78,86±13,72	< 0,0001*
Эластичность печени, КПа	4,39±0,99	8,00±8,59	6,99±2,88	0,29
	4,18-4,60**	6,20-9,80**	6,35-7,63**	

Примечания: * - статистически значимые отличия основной группы от группы с ВГ.
 ** 25- 95% доверительный интервал

верных отличий в сравнении с ЭП у пациентов с вирусным гепатитом (P=0.29; OR 0.19; хи-квадрат 0.17).

По результатам эластографии оценивалась частота выявления фиброза печени в группах. В группе контроля 7 человек (8%) имели показатели ЭП, характеризующиеся как F1. В основной группе только 33 человека (41%) не имели признаков фиброза, что было сравнимо с группой пациентов с ВГ (39 чел. или 43%) (см рис. 1).

Таким образом, получены данные об отсутствии различий по частоте выявления начального и выраженного фиброза печени между группами пациентов с абдоминальным ожирением и хроническими вирусными гепатитами.

Рост в популяции таких заболеваний как вирусный гепатит и ожирение ведет к увеличению заболеваемости фиброзом печени с последующим риском формирования цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Поскольку с наличием фиброза печени (ФП) связан весь последующий каскад морфологических изменений печени, главной задачей врача становится ранняя диагностика фиброза.

Основными этиологическими факторами воспаления печеночной паренхимы принято считать воздействие гепатотропных вирусов (в частности, вирусов гепатитов

В и С), употребление спиртного, аутоиммунные процессы, обменные нарушения, жировую дистрофию печени. Манифестация фиброгенеза является результатом воздействия этиологических факторов.

Патогенез фиброза достаточно хорошо изучен, и при наличии общих черт имеет особенности, связанные с воздействием отдельных этиологических факторов. Так, например, при хронических вирусных гепатитах В и С (ХГВ и ХГС) наблюдается высокая пролиферативная активность звездчатых клеток и повышение значений показателей ангиогенеза с экспрессией матриксной металлопротеиназы -2 [11]. При алкогольном гепатите активация клеток Ито происходит в основном посредством влияния на них ацетальдегида и свободных радикалов кислорода. Активация перекисного окисления липидов и трансформация клеток Ито в фибробласты под воздействием трансформирующего фактора роста (ТФР b) считаются двумя основными путями развития фиброза печени при алкогольной болезни [12]. Патогенез фиброза при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) связан с инсулинорезистентностью, гипергликемией и гиперлипидемией с преобладанием атерогенного профиля липопротеинов, ведущих к повышенному образованию свободных радикалов, провоспалительных цитокинов и свобод-

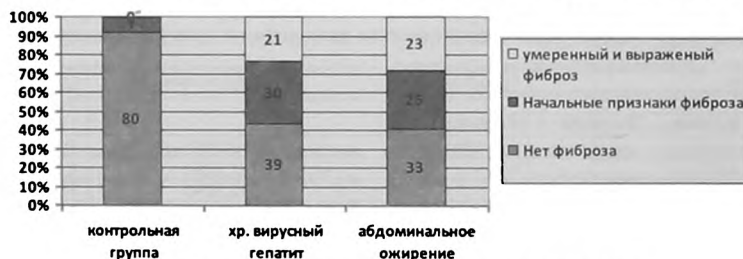


Рис. 1. Частота выявления фиброза печени в группах
 Хи-квадрат = 0,573, число степеней свободы = 2; P = 0.751

ных жирных кислот, что в свою очередь ведет к стимуляции клеток Ито [13]. Механизм формирования фиброза при лекарственном и токсическом гепатите связан с непосредственным действием повреждающего фактора на гепатоцит с развитием воспаления и некроза, и, как исход, фиброза печени [14]. При первичном билиарном циррозе клетки билиарного тракта инициируют синтез медиаторов воспаления, что приводит к стимуляции фиброгенеза [15]. При аутоиммунных гепатитах воспаление в паренхиме печени стимулирует фиброгенез посредством провоспалительных цитокинов и активизации механизмов иммунного воспаления. Фиброгенез при наследственном гемохроматозе характеризуется наличием избытка железа, прямо стимулирующего синтез коллагена и активизацией звездчатых клеток продуктами перекисного окисления липидов [14,15]. Механизм формирования фиброза печени при наличии паразитарных инвазий малоизучен. Известно, в частности, что при трематодозах активизация клеток Ито происходит опосредованно под воздействием избыточного синтеза нитрозаминов (при стробилоцеркозе) и запуском каскада иммунологических реакций, вызванных влиянием паразитов [16]. Также малоизучен вопрос участия в фиброгенезе гепатотропных вирусов: вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса простого герпеса (ВПГ), вируса папилломы человека (ВПЧ) и некоторых других. Возможно, в ближайшие годы мы получим больше знаний о формировании фиброза печени при воздействии отдельных этиологических факторов и их совокупности.

На наш взгляд, в настоящее время более важными представляются вопросы скорости развития фиброза печени, влияния разных этиологических факторов на скорость прогрессии фиброза печени и обратимости фиброза печени. Последнему аспекту в настоящее время посвящено множество публикаций, хотя несколько десятилетий назад вопрос обратного развития фиброза печени был чрезвычайно спорным.

Динамика патоморфологических изменений, происходящих в печени при наличии фиброза, требует от клинициста совершенной диагностики. Несмотря на общепризнанный классический рутинный метод – пункционную биопсию – существуют и другие, альтернативные тесты диагностики фиброза. В настоящее время из множества неинвазивных тестов признаны и наиболее всего изучены два [9]. Один из них – Фибротест (FibroTest, FT, FibroTest R, Biopredictive, Paris, France; FibroSURER, USA, LabCorp, Burlington) – включает 5 биохимических параметров: альфа 2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГГТП и общий билирубин. Второй метод исследования неинвазивен, основан на использовании колебаний низкой частоты для количественной оценки эластичности печени как показателя состояния пече-

ночной ткани. Фибротест и эластография печени (ЭП) применяются для диагностики фиброза и цирроза. Имеющиеся в настоящее время данные о большей чувствительности фибротеста в диагностике ранних стадий фиброза в сравнении с эластографией печени [17] позволяют использовать обе методики для получения достоверной информации о наличии фиброза. Оба метода имеют недостатки, лимитирующие их использование. Так, в частности, Фибротест может быть ложноположительным при синдроме Жильбера, гемолIZE или остром воспалении [9,18,19]. Эластография печени признается альтернативой пункционной биопсии печени в диагностике «продвинутого» фиброза при наиболее часто встречающихся заболеваниях печени [20]. Недостатками метода называют более низкую чувствительность в сравнении с Фибротестом на ранних стадиях ФП, лимитирующим фактором является гиперстенсический тип телосложения (в ряде случаев) и избыток подкожно-жировой клетчатки (более 15 мм) [9]. Несмотря на некоторые ограничения, ЭП применяется в практике для диагностики фиброза печени, в том числе у пациентов с ожирением [21, 22].

Выводы

1. Показатели эластичности печени у пациентов с абдоминальным ожирением не имели достоверных отличий в сравнении с ЭП у пациентов с вирусными гепатитами ($P=0.29$).

2. У пациентов с ожирением и МС (основная группа) фиброз печени разных стадий выявлялся в 59% случаев, что было сопоставимо с группой контроля (пациенты с вирусными гепатитами) – 57%.

3. Наиболее часто встречающимися факторами риска фиброза печени являлись наличие метаболического синдрома и артериальной гипертензии, вирусных гепатитов В и С, регулярное употребление спиртного, а также сочетание этих факторов.

4. Для изучения влияния на фиброгенез таких факторов риска как ожирение и метаболический синдром необходимы дальнейшие популяционные проспективные исследования. ■

Мартемьянова Е. Г., аспирант кафедры внутренних болезней №2 ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Екатеринбург; Попов А.А., д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №2 ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Екатеринбург; Лившиц А.А., к.т.н., технический специалист ООО «Преображенская клиника», г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Мартемьянова Елена Григорьевна. martgordon@rambler.ru

Литература:

1. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. М: Медицина; 1987. 272.
2. Логинов А.С., Аруин Л.И. Клиническая морфология печени – М: Медицина; 1985. 240.

3. Tang Z., Ru Q., Zhang Z. Clinical study on relationship between liver-blood stasis and liver fibrosis. *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*. 1997; 17 (2): 81-83.
4. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. – М. Литтерра, 2007; 160.
5. Изаможерова Н. В., Попов А. А., Тагильцева Н. В. и соавт. Сравнительная оценка критериев метаболического синдрома у женщин в климактерическом периоде. *Проблемы Эндокринологии*. 2008; 3: 11- 14
6. Sandrin L. et al. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2003; 29 (12): 1705 – 1713.
7. Павлов Ч.С., Глушников Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, Фибро- и АктиТеста в диагностике фиброза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008; 8 (4): 43-52.
8. Приложение к журналу Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. Москва, 2007.
9. Thierry Poynard, Pascal Lebray, Patrick Ingiliz, Anne Varaut et al. Prevalence of liver fibrosis and risk factors in a general population using non-invasive biomarkers (FibroTest) *BMC Gastroenterology* 2010, 10:40 <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/10/40>
10. Мартемьянова Е.Г., Попов А.А., Лившиц А.А. Оценка факторов риска фиброза печени в практике терапевта // *Уральский медицинский журнал*, т 14 (92), стр. 167-172.
11. Никонов Е.Л., Рогачиков Ю.Е. Патофизиология фиброгенеза и стратегия антифиброзной терапии при хронических заболеваниях печени. <http://www.gastroportal.ru/>
12. Абдурахманов Д. Т. Алкогольная болезнь печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007; 6: 4–10.
13. Богомолов, П. О., Шульпекова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2005; 5: 2–9.
14. Нагорнов И.В. Диагностика развития фиброза печени и его оценка при хронических гепатитах. <http://www.bsmu.by/index>.
15. Сторожаков Г.И., Ивкова А.Н. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии* 2009; 2:3–10.
16. Богданов Вячеслав Романович. Стрилоцеркоз: межорганизмальные паразитозооценозные взаимоотношения при гепатозооценогенезе и дотации пищи аминокислотами. <http://www.referun.com/n>
17. Poynard T, Ingiliz P, Elkrief L, Munteanu M, Lebray P, Morra R, Messous D, Bismut FI, Roulot D, Benhamou Y, Thabut D, Ratziu V: Concordance in a world without a gold standard: A new non-invasive methodology for improving accuracy of fibrosis markers. *PlosOne* 2008, 3: 3857.
18. Manning DS, Afdhal NH: Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology* 2008, 134:1670-81.
19. Halfon P, Munteanu M, Poynard T: FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2008, 32:22-38.
20. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E: Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008, 134:960-74.
21. Yoneda M, Mawatari H, Fujita K et al: Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008, 40:371-8.
22. Martemyanova E.G., Popov A.A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis in patients with obesity// *Abstracts of the 18th European Congress on Obesity (ECO 2011)*// 25-28 May 2011, Istanbul, Turkey, C. 198.