

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОТОННОЙ МР-СПЕКТРОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

Ширяев Г.А., Устюжанин Д.В.

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. г. Москва, Россия.

Цель исследования. Продемонстрировать использование МР-спектроскопии в диагностическом алгоритме у пациентки с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ).
Материалы и методы. Приведено клиническое наблюдение пациентки 41 года, страдающей неалкогольной жировой болезнью печени в стадии стеатогепатита. Изучен анамнез пациентки, проведена оценка данных при первом обращении и спустя 6 месяцев терапии. При первичном обследовании проведены ультразвуковое исследование и биопсия печени, получены данные клинического обследования. Биохимический анализ крови и МР-спектроскопия печени выполнялись двукратно до и после лечения.

Результаты. Первичная МР-спектроскопия показала содержание жира в печени на уровне 32%. Проведенное лечение способствовало снижению веса пациентки на 10% и уменьшению уровня АЛАТ, при этом содержание жира в печени по результатам МР-спектроскопии через 6 месяцев уменьшилось (до 27%).

Обсуждение. Прогрессирование НАСГ ведет к развитию фиброзных изменений паренхимы печени, вплоть до формирования цирроза. Степень жировой инфильтрации печени является фактором, напрямую ассоциированным с риском развития фиброза. Протонная МР-спектроскопия позволяет неинвазивно и точно определить количественное содержания жира. Использование этой методики при первичном обследовании пациента с НАСГ может играть существенную роль в стратификации риска и выступать одним из основных факторов для назначения морфологического исследования печени.

Заключение. Протонная МР-спектроскопия показана при первичной диагностике НАСГ для точной количественной оценки степени жировой инфильтрации печени.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, протонная МР-спектроскопия, комплексная диагностика, комплексное лечение.

Контактный автор: Ширяев Г.А., e-mail: rd.shiryayev@gmail.com

Для цитирования: Ширяев Г.А., Устюжанин Д.В. Возможности протонной МР-спектроскопии в диагностике неалкогольного стеатогепатита. REJR 2021; 11(4):169-175. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-4-169-175.

Статья получена: 04.08.21

Статья принята: 23.09.21

ABILITIES OF PROTON MR SPECTROSCOPY IN EVALUATION OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

Shiryayev G.A., Ustyuzhanin D.V.

National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia.

Purpose. To demonstrate the usage of MR spectroscopy (MRS) in the diagnostic algorithm of a patient with non-alcoholic steatohepatitis (NASH).
Materials and methods. We present the clinical case of a 41-year-old patient suffering from nonalcoholic fatty liver disease at the stage of steatohepatitis. The patient's medical history

was studied, the data during the initial examination and after 6 months of therapy were evaluated. During the initial examination an ultrasound examination and liver biopsy were carried out, data of the clinical examination were obtained. Biochemical blood tests and liver MR spectroscopy were performed twice before and after treatment.

Results. Background MR spectroscopy showed the fat content in the liver of 32%. The treatment was contributed to reduce the patient's weight by 10% and reduce the level of ALT. The fat content in the liver estimated by MRS after 6 months of treatment reduced (up to 27%).

Discussion. Progression of NASH causes the developing of fibrotic changes in the liver parenchyma, up to the formation of cirrhosis. Factor that is directly associated with the risk of fibrosis development is the degree of fatty infiltration of the liver. Proton MR spectroscopy provides non-invasive and accurate quantification of fat content. Using this technique during initial examination of a patient with NASH can be a significant component of risk stratification and be one of the key points for prescription of hepatic morphological examination.

Conclusion. Proton MR spectroscopy is indicated in the initial diagnosis of NASH to accurately quantify the degree of hepatic steatosis.

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis, proton MR spectroscopy, comprehensive diagnosis, comprehensive treatment.

Corresponding author: Shiryaev G.A., e-mail: rd.shiryaev@gmail.com

For citation: Shiryaev G.A., Ustyuzhanin D.V. Abilities of proton MR spectroscopy in evaluation of non-alcoholic steatohepatitis. REJR 2021; 11(4):169-175. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-4-169-175.

Received: 04.08.21

Accepted: 23.09.21

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБ) объединяет широкий спектр патологических состояний, включающих стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). В то время как стеатоз печени характеризуется лишь накоплением жира в гепатоцитах и отличается доброкачественным течением, при стеатогепатите наблюдаются прогрессирующие воспалительные изменения ткани печени и прямое токсическое повреждение гепатоцитов (прямая липотоксичность) с формированием их баллонной дистрофии, и вследствие этого, развитием прогрессирующего фиброза паренхимы [1]. Распространенность НАСГ в общей популяции составляет от 1,5% до 6,5% [2].

Для оценки степени выраженности НАЖБ сетью центров по исследованию НАСГ была разработана шкала активности, составленная на основе комплексной оценки нескольких факторов: непосредственно содержания жира в паренхиме печени, степени выраженности воспалительных изменений и баллонной дистрофии гепатоцитов по данным биопсии[3].

Биопсия печени в настоящее время является «золотым стандартом» в диагностике НАСГ и оценки течения НАЖБП, благодаря прямой морфологической верификации из-

менений паренхимы печени[4]. Однако, биопсия печени – инвазивный метод, сопряженный с определенными недостатками, в том числе ошибкой выборки, вариабельностью меж- и внутри исследовательской воспроизводимости и риском таких осложнений, как развитие инфекции и кровотечения [5]. Учитывая значительный рост распространенности НАЖБП в мире в последние годы, биопсия печени не может быть проведена у всех пациентов [6]. Поэтому были разработаны неинвазивные средства оценки тяжести НАЖБП с использованием биохимических и визуальных биомаркеров [7].

При НАСГ у части пациентов может отмечаться повышение уровня печеночных трансаминаз (АлАТ, АсАТ, ГГТ, билирубина). Это повышение отражает степень выраженности дистрофии гепатоцитов, однако напрямую не отражает степень выраженности воспалительных изменений и фиброза паренхимы печени [8].

Оценка фиброзных изменений паренхимы возможна при эластометрии (аппарат «FibroScan»), на основании анализа отраженных вибрационных импульсов, а также с помощью магнитно-резонансной эластографии (МР-эластографии). Ограничениями методики эластометрии являются: высокая масса тела пациента (индекс массы тела бо-

лее 35), наличие выраженной жировой инфильтрации паренхимы печени и высокий уровень воспалительной активности (повышение уровня АЛАТ более чем в 3 раза). В свою очередь, возможность проведения МР-эластографии ограничена наличием асцита, анатомическими особенностями пациента, например, высотой стояния диафрагмы, а также недоступностью методики на МР-томографах в стандартной комплектации. Для проведения МР-эластографии требуется дополнительное дорогостоящее оборудование и программное обеспечение [9,10].

Таким образом, единственным надежным визуальным биомаркером течения НАСГ остается содержание жира в паренхиме печени. Наблюдается статистически значимая связь между степенью стеатоза и степенью лобулярного воспаления паренхимы [11]. Традиционно ультразвуковое исследование является методом диагностики выбора для выявления стеатоза и имеет преимущество в виде низкой стоимости и высокой доступности. Однако чувствительность этого метода недостаточна для выявления степени стеатоза менее 20% [12]. Компьютерная томография (КТ), как один из методов диагностики НАЖБП, также не обладает достаточной чувствительностью для выявления стеатоза легкой степени и связана с воздействием ионизирующего излучения, что не подходит для долгосрочного наблюдения, проведения контрольных исследований [13].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) и МР-спектроскопия как неинвазивные методы диагностики обладают рядом преимуществ. МРТ обладает более высокой чувствительностью в сравнении с КТ и УЗИ. Неинвазивный характер исследований при МРТ удобен для проведения проспективных исследований, когда интересен долгосрочный анализ на одних и тех же пациентах. Одной из наиболее точных методик МРТ для определения жира в печени является протонная МР-спектроскопия, которая позволяет точно измерить сигнал от протонов непосредственно от ацильных групп триглицеридов, накопленных в клетках печени, и таким образом дать количественную оценку содержания жира в печени [14].

С целью демонстрации комплексного подхода в клиничко-лабораторной и инструментальной диагностике НАСГ приводим клинический случай.

Данные истории болезни и лучевых методов обследования (МР-спектроскопии).

Больная А., 41 год, находилась на стационарном лечении в связи со следующими жалобами: на боли в правом подреберье, от-

рыжку воздухом, метеоризм, умеренную общую слабость. Описанные симптомы усиливались в течении двух лет. За это время отменила набор веса более 10 кг. Вес пациентки – 102 кг, рост – 167 см, индекс массы тела – 36,6. При осмотре пациентки: край печени выступал из-под реберной дуги на 1,5 см, отмечалась небольшая болезненность при пальпации в этой области.

При оценке биохимического анализа крови отмечено более чем трехкратное повышение АЛАТ (до 125 Ед/л) и двукратное АсАТ (до 78 Ед/л), было отмечено повышение ГГТ (до 67 Ед/л). Также выявлено повышение липидов крови: ХС-ЛОПНП – 2,6 ммоль/л, ХС-ЛПНП – 4,5 ммоль/л, ТГ – 3,2 ммоль/л. В остальном в анализе крови без особенностей, данных за наличие вирусных гепатитов получено не было.

По данным УЗИ определялось выраженное увеличение печени (гепатомегалия), диффузные изменения паренхимы органа по типу жировой инфильтрации.

Была выполнена биопсия печени: выявлены рассеянная и очаговая крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, 3 ст. стеатоза по E. Brunt, слабая степень фиброза (f1 степень по шкале Метавир).

По результатам биопсии печени с учетом жалоб пациентки и изменений в биохимическом анализе крови был выставлен диагноз: хронический стеатогепатит обменной природы, умеренной степени активности на фоне ожирения 1 ст. Пациентке была выполнена МР-спектроскопия для количественной оценки содержания жира в печени. По результатам спектроскопии содержание жира в печени оценивалось на уровне 32% (рис. 1).

Учитывая все данные, пациентке была назначена следующая терапия: препарат урсодезоксихолиевой кислоты 500 мг, 2 таблетки вечером (год терапии), адеметионин 800 мг (4 недели), эссенциальные фосфолипиды (фосфолипиды – 200 мг, метионин – 100 мг) на 3 месяца. Была рекомендована сбалансированная диета, дозированные физические нагрузки.

Через 6 месяцев отмечалось снижение массы тела пациентки до 90 кг (около 10% веса), АЛАТ определялась на уровне 80 Ед/л. При МР-спектроскопии отмечалось небольшое снижение содержания жира в печени до 27% (рис. 2).

Обсуждение.

Для того, чтобы заподозрить НАСГ, необходимо выявление ряда изменений: наличие стеатоза печени, повышения ферментов цитолиза как маркера воспаления в паренхиме, фиброзных изменений органа.

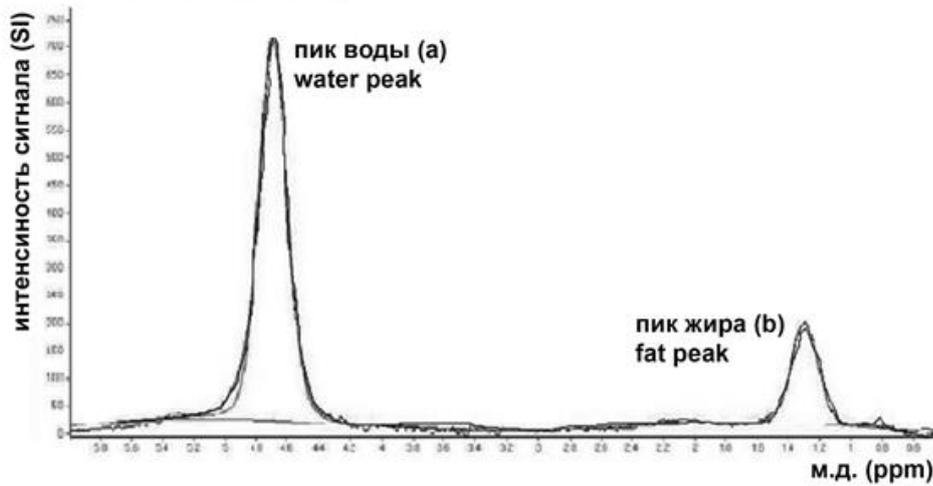


Рис. 1 (Fig. 1)

Рис. 1. Протонная МР-спектроскопия печени до начала лечения.

Пациентка Л., 41 год. Концентрация жира ($Sb/(Sa+Sb)$) = 32%, Sa – площадь под пиком воды, Sb – площадь под пиком жира, м.д. – миллионные доли, SI – интенсивность сигнала.

Fig. 1. Proton MR spectroscopy of the liver, data before treatment.

Patient L., 41 years old. Fat concentration ($Sb/(Sa+Sb)$) = 32%, Sa – area under the water peak, Sb – area under the fat peak, ppm – parts per million, SI – signal intensity.

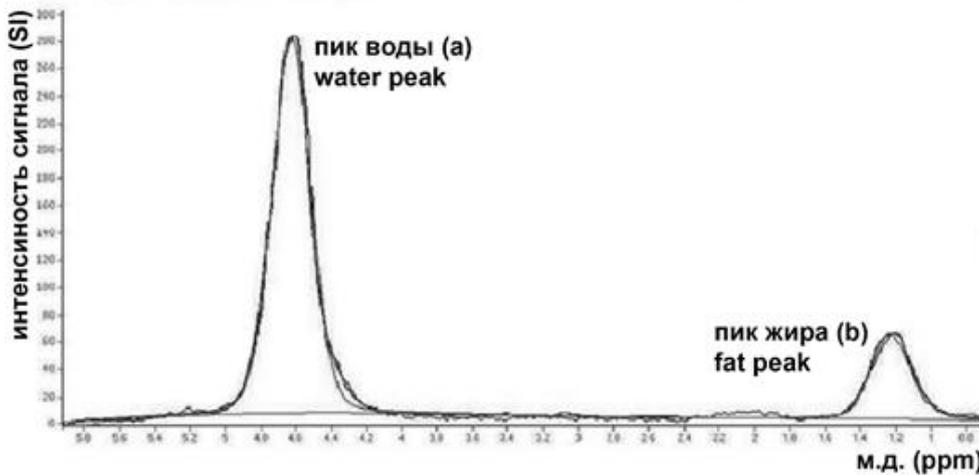


Рис. 2 (Fig. 2)

Рис. 2. Протонная МР-спектроскопия печени после 6 месяцев лечения.

Пациентка Л., 41 год. Концентрация жира ($Sb/(Sa+Sb)$) = 27%, Sa – площадь под пиком воды, Sb – площадь под пиком жира, м.д. – миллионные доли, SI – интенсивность сигнала.

Fig. 2. Proton MR spectroscopy of the liver, data after 6 months treatment.

Patient L., 41 years old. Fat concentration ($Sb/(Sa+Sb)$) = 27%, Sa – area under the water peak, Sb – area under the fat peak, ppm – parts per million, SI – signal intensity.

Исходом НАСГ является развитие цирроза печени [1]. По данным литературы известно, что естественное течение НАСГ сопряжено с формированием фиброза паренхимы печени различной степени выраженности [15]. В работе McPerson и соавт. было показано, что выявленная при первичном обследовании степень фиброза не коррелирует с прогрессированием фиброзных изменений в течение времени, которое происходит у 35% пациентов. Однако, было отмечено, что умеренная или тяжелая степень стеатоза ассоциировалась с прогрессированием фиброза [16]. Определение выраженности жировой инфильтрации печени имеет важное значение в стратификации риска у пациентов с НАСГ. При первичном обследовании пациентов с НАСГ не во всех случаях удастся провести морфологическое исследование в связи с риском развития осложнений самой процедуры, а также, учитывая относительно медленное и «мягкое» развитие самого заболевания и достоверное отсутствие повышения уровня смертности в сравнении с пациентами со стеатозом, отсутствие клинических показаний к выполнению биопсии [17, 18]. Таким образом, неинвазивная оценка степени стеатоза играет важнейшую роль в определении тактики ведения пациентов с НАСГ.

В литературе представлены единичные публикации по применению протонной МР-спектроскопии печени у пациентов с НАЖБП в форме НАСГ для оценки содержания триглицеридов и свободных жирных кислот в паренхиме печени [19, 20, 21], которые указывают на высокую диагностическую точность и хорошую воспроизводимость МР-спектроскопии в неинвазивной оценке содер-

жания жира.

В приведенном случае МР-спектроскопия успешно применялась при первичном обследовании пациента. Результаты подтвердили данные биопсии и позволили выбрать тактику лечения. Повторное применение методики МР-спектроскопии оказалось не столь информативным, в связи с невыраженностью изменений в печени (незначительным изменением степени стеатоза), несмотря на достижение снижения веса и уменьшения уровня АЛАТ. Этот феномен можно объяснить тем, что в процессе прогрессирования НАСГ на первый план выходят воспалительные и фиброзные изменения паренхимы печени, тогда как изменение степени жировой инфильтрации можно наблюдать на более ранних стадиях НАЖБП в форме стеатоза.

Заключение.

Клинический случай иллюстрирует возможности протонной МР-спектроскопии для точной количественной оценки содержания жира в печени. Внедрение данной методики в клиническую практику позволит использовать неинвазивный метод диагностики для выбора оптимальной тактики ведения пациента и уменьшить количество биопсий печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Лазебник А. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., Райхельсон К. А., Оковитый С. В., Драпкина О. М., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 1 (1): 4-52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
2. Younossi Z. M., Koenig A. B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64 (1): 73-84. DOI: 10.1002/hep.28431
3. Brunt E. M., Wong V. W. S., Nobili V., Day C. P., Sookoian, S., Maher, J. J., et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nature reviews Disease primers*. 2015; 1 (1): 1-22. DOI: 10.1038/nrdp.2015.80
4. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Тихонов И. Н., Широкова Е. Н., Буеверов А. О., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной

- жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26 (2): 24-42. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
5. Chang Y., Kim J. I., Lee B., Kim S. G., Jung M. J., Kim Y. S., et al. Clinical application of ultrasonography-guided percutaneous liver biopsy and its safety over 18 years. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2020; 26 (3): 318. DOI: 10.3350/cmh.2019.0019n
6. Park S. H., Plank L. D., Suk K. T., Park Y. E., Lee J., Choi J. H., et al. Trends in the prevalence of chronic liver disease in the Korean adult population, 1998–2017. *Clinical and molecular hepatology*. 2020; 26 (2): 209. DOI: 10.3350/cmh.2019.0065
7. Lee S. J., Kim S. U. Noninvasive monitoring of hepatic steatosis: controlled attenuation parameter and magnetic resonance imaging-proton density fat fraction in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Expert review of gastroenter-*

- ology & hepatology. 2019; 13 (6): 523-530. DOI: 10.1080/17474124.2019.1608820
8. Павлов Ч. С., Глушенков Д. В., Коновалова О. Н., и др. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре. Клиническая медицина. 2009; 87 (11): 40-45.
9. Gennisson J. L., Deffieux T., Fink M., et al. Ultrasound elastography: principles and techniques. Diagnostic and interventional imaging. 2013; 94 (5): 487-495. DOI: 10.1016/j.diii.2013.01.022
10. Tang A., Cloutier G., Szeverenyi N. M., et al. Ultrasound elastography and MR elastography for assessing liver fibrosis: part 1, principles and techniques. American journal of roentgenology. 2015; 205 (1): 22-32. DOI: 10.2214/AJR.15.14553
11. Chalasani N., Wilson L., Kleiner D. E., Cummings O. W., Brunt E. M., Ūnalp A., NASH Clinical Research Network. Relationship of steatosis grade and zonal location to histological features of steatohepatitis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease. Journal of hepatology. 2008; 48 (5): 829-834. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.016
12. Maurice J., Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. Clinical medicine. 2018; 18(3): 245. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-3-245
13. Zhang Y., Wang C., Duanmu Y., Zhang C., Zhao W., Wang L., et al. Comparison of CT and magnetic resonance mDIXON-Quant sequence in the diagnosis of mild hepatic steatosis. The British journal of radiology. 2018; 91 (1091): 20170587. DOI: 10.1259/bjr.20170587
14. Lv S., Jiang S., Liu S., Dong Q., Xin Y., et al. Noninvasive quantitative detection methods of liver fat content in nonalcoholic fatty liver disease. Journal of clinical and translational hepatology. 2018; 6 (2): 217. DOI: 10.14218/JCTH.2018.00021
15. Ekstedt M., Patrik N., Stergios K. Natural history of NAFLD/NASH. Current hepatology reports. 2017; 16 (4): 391-397. DOI: 10.1007/s11901-017-0378-2
16. McPherson S., Pais R., Valenti L., Schattenberg J., Dufour J-F., Tsochatzis E. et al. Further delineation of fibrosis progression in NAFLD: evidence from a large cohort of patients with sequential biopsies. Journal of Hepatology. 2017; 66 (1): S593.
17. Cortez-Pinto H., Baptista A., Camilo M. E., De Moura M. C. Nonalcoholic steatohepatitis—a long-term follow-up study: comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. Digestive diseases and sciences. 2003; 48 (10): 1909-1913. DOI: 10.1023/A:1026152415917
18. Stepanova M., Rafiq N., Makhlof H., Agrawal R., Kaur I., Younoszai Z., et al. Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). DigDisSci. 2013; 58 (10): 3017-3023. DOI: 10.1007/s10620-013-2743-5
19. Терновой С. К., Абдурахманов Д.Т., Ширяев Г.А. Диагностическое значение протонной магнитно-резонансной спектроскопии печени по водороду в оценке терапии стеатоза и стеатогепатита. Кардиологический вестник. 2014; 9 (3): 105-110.
20. Dulai P. S., Sirlin C. B., Loomba R. MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: clinical trials to clinical practice. Journal of hepatology. 2016; 65 (5): 1006-1016. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.06.005
21. Runge J. H., Smits L. P., Verheij J., Depla A., Kuiken S. D., Baak B. C., et al. MR spectroscopy-derived proton density fat fraction is superior to controlled attenuation parameter for detecting and grading hepatic steatosis. Radiology. 2018; 286 (2): 547-555. DOI: 10.1148/radiol.2017162931.
- References:**
1. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V., Raichelson K. L., Okovityi S. V., Drapkina O. M., et al. Nonalcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for general practitioners, third version. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021; 1 (1): 4-52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52 (in Russian).
2. Younossi Z. M., Koenig A. B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease - metaanalytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016; 64 (1): 73-84. DOI: 10.1002/hep.28431
3. Brunt E. M., Wong V. W. S., Nobili V., Day C. P., Sookoian S., Maher J. J., et al. Nonalcoholic fatty liver disease. Nature reviews Disease primers. 2015; 1 (1): 1-22. DOI: 10.1038/nrdp.2015.80
4. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Pavlov C. S., Tikhonov I. N., Shirokova E. N., Buyeverov A. O., et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease of the Russian Society of the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016; 26 (2): 24-42. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42 (in Russian).
5. Chang Y., Kim J. I., Lee B., Kim S. G., Jung M. J., Kim Y. S., et al. Clinical application of ultrasonography-guided percutaneous liver biopsy and its safety over 18 years. Clinical and Molecular Hepatology. 2020; 26 (3): 318. DOI: 10.3350/cmh.2019.0019n
6. Park S. H., Plank L. D., Suk K. T., Park Y. E., Lee J., Choi J. H., et al. Trends in the prevalence of chronic liver disease in the Korean adult population, 1998–2017. Clinical and molecular hepatology. 2020; 26 (2): 209. DOI: 10.3350/cmh.2019.0065
7. Lee S. J., Kim S. U. Noninvasive monitoring of hepatic steatosis: controlled attenuation parameter and magnetic resonance imaging-proton density fat fraction in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Expert review of gastroenterology & hepatology. 2019; 13 (6): 523-530. DOI: 10.1080/17474124.2019.1608820
8. Pavlov C. S., Glushenkov D. V., Konovalova O. N., et al. Scope of clinical application of noninvasive methods for evaluation of liver fibrosis: results of own studies in a multidisciplinary hospital. Clinical Medicine. 2009; 87 (11): 40-45 (in Russian).

9. Gennisson J. L., Deffieux T., Fink M., et al. *Ultrasound elastography: principles and techniques. Diagnostic and interventional imaging.* 2013; 94 (5): 487-495. DOI: 10.1016/j.diii.2013.01.022
10. Tang A., Cloutier G., Szeverenyi N. M., et al. *Ultrasound elastography and MR elastography for assessing liver fibrosis: part 1, principles and techniques. American journal of roentgenology.* 2015; 205 (1): 22-32. DOI: 10.2214/AJR.15.14553
11. Chalasani N., Wilson L., Kleiner D. E., Cummings O. W., Brunt E. M., Ůnalp A., NASH Clinical Research Network. *Relationship of steatosis grade and zonal location to histological features of steatohepatitis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease. Journal of hepatology.* 2008; 48 (5): 829-834. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.016
12. Maurice J., Manousou P. *Non-alcoholic fatty liver disease. Clinical medicine.* 2018; 18 (3): 245. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-3-245
13. Zhang Y., Wang C., Duanmu Y., Zhang C., Zhao W., Wang L., et al. *Comparison of CT and magnetic resonance mDIXON-Quant sequence in the diagnosis of mild hepatic steatosis. The British journal of radiology.* 2018; 91 (1091): 20170587. DOI: 10.1259/bjr.20170587
14. Lv S., Jiang S., Liu S., Dong Q., Xin Y., et al. *Noninvasive quantitative detection methods of liver fat content in nonalcoholic fatty liver disease. Journal of clinical and translational hepatology.* 2018; 6 (2): 217. DOI: 10.14218/JCTH.2018.00021
15. Ekstedt M., Patrik N., Stergios K. *Natural history of NAFLD/NASH. Current hepatology reports.* 2017; 16 (4): 391-397. DOI: 10.1007/s11901-017-0378-2
16. McPherson S., Pais R., Valenti L., Schattenberg J., Dufour J-F., Tsochatzis E. et al. *Further delineation of fibrosis progression in NAFLD: evidence from a large cohort of patients with sequential biopsies. Journal of Hepatology.* 2017; 66 (1): S593.
17. Cortez-Pinto H., Baptista A., Camilo M. E., De Moura M. C. *Nonalcoholic steatohepatitis—a long-term follow-up study: comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. Digestive diseases and sciences.* 2003; 48 (10): 1909-1913. DOI: 10.1023/A:1026152415917
18. Stepanova M., Rafiq N., Makhlof H., Agrawal R., Kaur I., Younoszai Z., et al. *Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). DigDisSci.* 2013; 58 (10): 3017-3023. DOI: 10.1007/s10620-013-2743-5
19. Ternovoy S. K., Abdurakhmanov D.T., Shiryaev G.A. *Diagnostic value of proton magnetic resonance spectroscopy of liver on evaluation of steatosis and steatohepatitis therapy. Cardiac Bulletin.* 2014; 9 (3): 105-110 (in Russian).
20. Dulai P. S., Sirlin C. B., Loomba R. *MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: clinical trials to clinical practice. Journal of hepatology.* 2016; 65 (5): 1006-1016. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.06.005
21. Runge J. H., Smits L. P., Verheij J., Depla A., Kuiken S. D., Baak B. C., et al. *MR spectroscopy-derived proton density fat fraction is superior to controlled attenuation parameter for detecting and grading hepatic steatosis. Radiology.* 2018; 286 (2): 547-555. DOI: 10.1148/radiol.2017162931.