

КОМПРЕССИОННАЯ ЭЛАСТОГРАФИЯ ПРИ ЭНДОСОНОГРАФИИ КАК МЕТОД РАННЕЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СТАДИЙ ФИБРОЗНОГО ПРОЦЕССА ПЕЧЕНИ

УДК 616.36–006.3–079.4–072.7
Поступила 13.01.2014 г.



Т.Г. Морозова, к.м.н., старший научный сотрудник Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии»;

А.В. Борсуков, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, директор Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии»

Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, 214019, ул. Крупской, 28

Цель исследования — изучение возможностей компрессионной эластографии, используемой в процессе эндосонографии, в оценке стадии фиброзного процесса в паренхиме печени.

Материалы и методы. Обследовано 67 пациентов с заболеваниями печени, из них 29 человек (43,3%) — со стеатозом, 23 (34,3%) — с гепатитом, 15 (22,4%) — с циррозом. Всем пациентам проводили УЗИ печени, транзиторную эластографию, фиброгастродуоденоскопию, компрессионную эластографию в процессе эндосонографии. Референтным методом служила пункция печени под ультразвуковой навигацией.

Результаты. Определены оптимальные пороговые значения показателей компрессионной эластографии при стеатозе, гепатите, циррозе печени, при которых диагностическая чувствительность, специфичность и точность метода максимальны. При коэффициенте разницы от 5 до 17 усл. ед. (F0-стадия) и от 18 до 25 усл. ед. (F1-стадия) подтверждается диагноз стеатоза печени, от 26 до 37 усл. ед. (F2-стадия) и от 38 до 49 усл. ед. (F3-стадия) — гепатита, от 50 до 100 усл. ед. (F4-стадия) — цирроза печени.

Заключение. Компрессионная эластография при эндосонографии дает возможность визуализировать сегменты печени (1, 2, 4, 5, 8-й), которые не всегда доступны при трансабдоминальном ультразвуковом исследовании и вообще не доступны при транзиторной эластометрии, и тем самым позволяет улучшить раннюю диагностику фиброзного процесса печени.

Ключевые слова: эндосонография; компрессионная эластография; диагностика печени.

English

Compression Elastography in Endosonography as an Early Differential Diagnostic Technique of Liver Fibrosis Stages

T.G. Morozova, PhD, Senior Research Worker, Problem Research Laboratory “Diagnostic Researches and Mini-Invasive Technologies”;

A.V. Borsukov, D.Med.Sc., Professor, the Department of Departmental Therapy, Director of Problem Research Laboratory “Diagnostic Researches and Mini-Invasive Technologies”

Smolensk State Medical Academy, Krupskaya St., 28, Smolensk, Russian Federation, 214019

The aim of the investigation was to study the capabilities of compression elastography used in endosonography to estimate the stage of fibrosis process in liver parenchyma.

Materials and Methods. We examined 67 patients with hepatic diseases including 29 patients (43.3%) with steatosis, 23 (34.3%) — with hepatitis, 15 (22.4%) — with cirrhosis. All patients underwent hepatic sonography, transient elastography, fibrogastroduodenoscopy, compression elastography in the course of endosonography. Ultrasound-assisted liver puncture was used as a reference method.

Results. The survey enabled to determine optimal threshold levels of compression elastography in steatosis, hepatitis, liver cirrhosis, when diagnostic sensitivity, specificity and accuracy of the technique are maximal. The diagnosis of hepatic steatosis is confirmed if difference coefficient is from 5 to 17 RU (F0-stage) and from 18 to 25 RU (F1-stage), hepatitis — from 26 to 37 RU (F2-stage) and from 38 to 49 RY (F3-stage), liver cirrhosis — from 50 to 100 RU (F4-stage).

Для контактов: Морозова Татьяна Геннадьевна, тел. моб. +7 910-767-45-60; e-mail: t.g.morozova@yandex.ru

Conclusion. Compression elastography in endosonography enables to image hepatic segments (segments 1, 2, 4, 5, 8), which are not always accessible in transabdominal sonography, and are inaccessible in transient elastometry; therefore, making it possible to improve early diagnostics of liver fibrosis process.

Key words: endosonography; compression elastography; liver diagnostics.

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование и транзиторная эластометрия не отражают изменений паренхимы печени на ранних стадиях в труднодоступных сегментах печени, таких как 1, 2, 4, 5, 8-й, тем самым не дают возможности верификации злокачественной и доброкачественной патологии [1–4]. У пациентов с избыточной массой тела, с узкими межреберными промежутками установка датчиков вызывает определенные сложности и снижает правильность результатов исследования [5–12].

«Золотым стандартом» диагностики заболеваний печени остается пункционная биопсия [13–17]. Но и этот метод обладает рядом недостатков: инвазивность, плохая переносимость пациентами, наличие противопоказаний к проведению данной манипуляции, недостаточная чувствительность, так как объем исследуемой ткани составляет всего около 1/50 000 органа. Кроме того, недостаточный опыт медицинского персонала в проведении биопсии печени, в трактовке морфологических данных биоптата также может вносить вклад в неточность результатов [17–19].

Основными критериями выбора метода инструментальной диагностики остаются информативность, доступность, потенциальная опасность, цена–эффективность [9–11, 18–21]. Адекватная и своевременная оценка выраженности патологического процесса в паренхиме печени позволит оценить стадию заболевания, определить прогноз и своевременно скорректировать тактику ведения больных [22–24]. Одним из многообещающих методов диагностики развития фиброза печени на ранних стадиях в настоящее время является эластография печени [9, 10, 16, 17]. Теоретической предпосылкой для использования этого метода явился клинический опыт трактовки уплотнения печени при пальпации в пользу выраженного фиброза или цирроза печени [14, 17, 21–23, 25–27]. Эластографические показатели отражают выраженность степени фиброза печени, однако для повышения диагностической ценности неинвазивных методов представляется целесообразным их комбинированное использование [13–16, 19, 21, 25, 27].

Метод компрессионной эластографии во время проведения эндосонографии печени позволит более точно прогнозировать развитие фиброзного процесса, оценивать его распространенность. Это особенно важно в тех ситуациях, когда состояние больного не позволяет выполнить пункционную биопсию печени или отмечается участок развития очагового фиброза печени, который не доступен обследованию методом транзиторной эластографии в силу технической невозможности.

Цель исследования — изучение возможностей компрессионной эластографии, используемой в процессе

эндосонографии, в оценке стадии фиброзного процесса в паренхиме печени.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе Клинической больницы №1 Смоленска. Обследовано 67 больных с заболеваниями печени. Структура клинических форм: стеатоз — 29 (43,3%), гепатит — 23 (34,3%), цирроз — 15 (22,4%). Пациентам в одном кабинете, одним врачом проводились УЗИ печени, транзиторная эластография, фиброгастродуоденоскопия и компрессионная эластография при эндосонографии. Референтным методом служила пункция печени под ультразвуковой навигацией. Биопсийный материал получен у 40 пациентов: у 22 человек (55%) — со стеатозом, у 15 (37,5%) — с гепатитом, у 3 (7,5%) — с циррозом печени.

Всем больным выполнялась комплексная ультразвуковая диагностика органов брюшной полости с доплерографией и оценкой портального кровотока на аппарате HITACHI Preirus (Япония), в дуплексном и триплексном режиме сканирования. Эндосонографию с эластографией проводили с помощью ультразвукового аппарата и эндоскопа с конвексным датчиком PENTAX EG 387OUTK (Япония), транзиторную эластометрию — на аппарате «Фиброскан» (Echosens, Франция).

Компрессионную эластографию печени выполняли одновременно с эндосонографией, последовательно устанавливая конвексный датчик при цирротическом характере изменений в месте проекции 1, 2, 4, 5, 8-го сегментов: в нисходящей части, луковице двенадцатиперстной кишки, антральном отделе и теле желудка. Определяли коэффициенты разницы показателей компрессионной эластографии strain ratio (SR) (в усл. ед.).

Результаты и обсуждение. После выполнения транзиторной эластометрии, компрессионной эластографии при эндосонографии и биопсии печени при всех клинических формах проведено сравнение их результатов (табл. 1).

Компрессионная эластография при эндосонографии проводилась в два этапа: качественная оценка эластографической картинки отделов печени и уточняющий этап эластографической диагностики — измерение эластографического соотношения в выявленных зонах интереса путем вычисления сравнительного коэффициента разницы strain ratio (SR).

Получение качественных цветowych изображений при компрессионной эластографии в процессе эндосонографии вызывало определенные трудности в связи с артефактами. Возникновение артефактов было обусловлено ротацией эхоэндоскопа для более точного позиционирования конвексного датчика и сокращениями пищеварительной трубки, что требовало изменения положения пациента (укладка больного на живот).

Таблица 1

Сравнительная характеристика данных инструментальных методов исследования в зависимости от стадии фиброзного процесса в печени (в абс. числах)

Клинические формы	Инструментальные методы исследования	Стадия фиброзного процесса				
		F0	F1	F2	F3	F4
Стеатоз	Транзиторная эластометрия	13	16			
	Компрессионная эластография при эндосонографии			17	12	
	Биопсия печени	12	10			
Гепатит	Транзиторная эластометрия	5	11	7		
	Компрессионная эластография при эндосонографии			14	9	
	Биопсия печени		9	6		
Цирроз	Транзиторная эластометрия				7	8
	Компрессионная эластография при эндосонографии					15
	Биопсия печени				1	2

При цветовой характеристике в программе оценки тканевого изображения фигурируют три основных цвета: красный, зеленый и синий, указывающие на степень жесткости органа. При компрессионной эластографии печени, а именно при оценке стадий фиброза, были получены следующие характеристики: смешанный тип тканевого окрашивания (зеленый + красный + синий) был характерен для стадий F0, F1, F2, жесткий тип окрашивания (преобладание синего цвета) — для стадий F3 и F4.

При коэффициенте разницы SR от 5 до 17 усл. ед. (F0-стадия) и от 18 до 25 усл. ед. (F1-стадия) подтверждался диагноз стеатоза печени, от 26 до 37 усл. ед. (F2-стадия) и от 38 до 49 усл. ед. (F3-стадия) — гепатит, от 50 до 100 усл. ед. (F4-стадия) — цирроз печени.

Значения компрессионной эластографии печени продемонстрировали статистически значимое различие показателей упругости ткани печени при разных стадиях фиброза. Показатели жесткости паренхимы печени в целом по органу можно сопоставить только при комплексном эластографическом обследовании пациента (транзиторная эластометрия + компрессионная эластография): поскольку фиброзный процесс в печени развивается неравномерно, применение одного из эластографических методов не позволяет составить полную картину фиброзного процесса печени, особенно в случае противопоказаний к проведению биопсии.

При сопоставлении результатов биопсии и данных транзиторной эластометрии печени критерии Колмогорова–Смирнова ($d=0,33125$; $p<0,01$), Лиллиефорса ($p<0,01$) и тест Шапиро–Уилка ($SW-W=0,68460$; $p=0,0001$) показали, что гипотеза о нормальности распределения не отклоняется, признак имеет нормальное распределение ($p=0,0001$).

Для данных компрессионной эластографии

при эндосонографии критерии Колмогорова–Смирнова ($d=0,32424$; $p<0,01$), Лиллиефорса ($p<0,0100$) и тест Шапиро–Уилка ($SW-W=0,69076$; $p=0,0001$) также показали, что гипотеза о нормальности распределения не отклоняется, коэффициент разницы SR имеет нормальное распределение ($p=0,0001$).

Приведем для примера клинический случай.

Пациент К., 1957 года рождения, поступил на стационарное лечение в гастроэнтерологическое отделение с диагнозом «гепатит алкогольной этиологии, активное течение». По результатам биохимического анализа крови отмечен синдром цитолиза и холестаза: билирубин общий — 22,5 мкмоль/л; АЛТ — 75 ед./л; АСТ — 63 ед./л; щелочная фосфатаза — 119 ед./л; ГГТ — 67 ед./л.

При ультразвуковом исследовании отмечены диффузные изменения паренхимы печени, умеренное увеличение

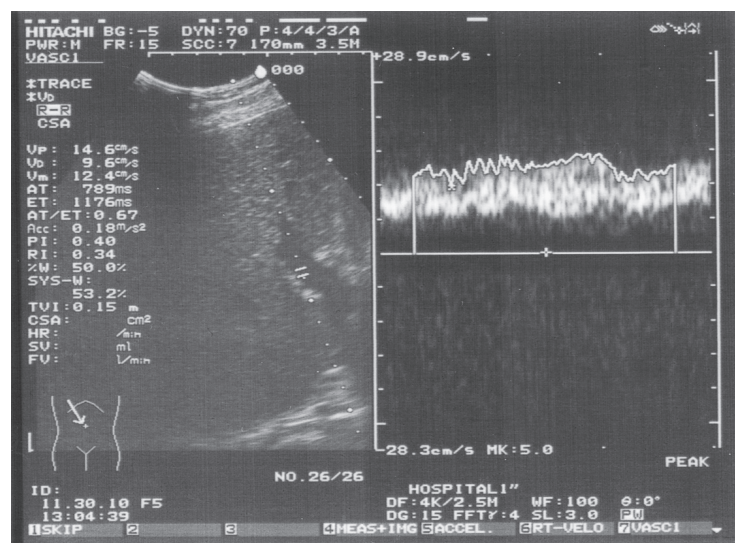


Рис. 1. УЗИ печени: В-режим с оценкой портальной гемодинамики

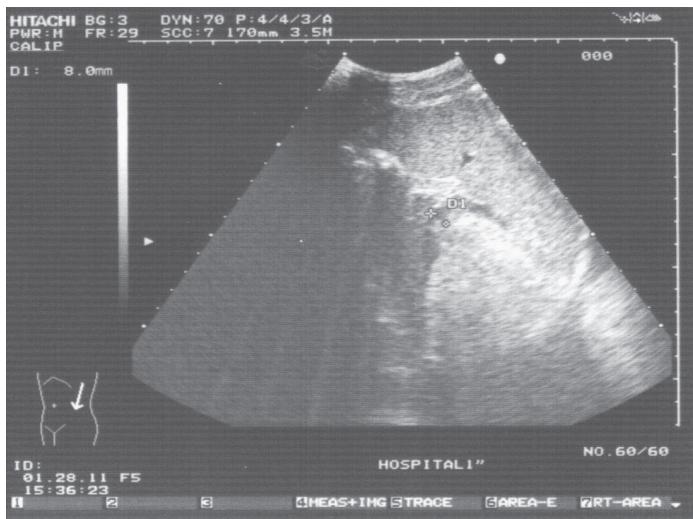


Рис. 2. УЗИ селезенки: В-режим с оценкой диаметра v. lienalis

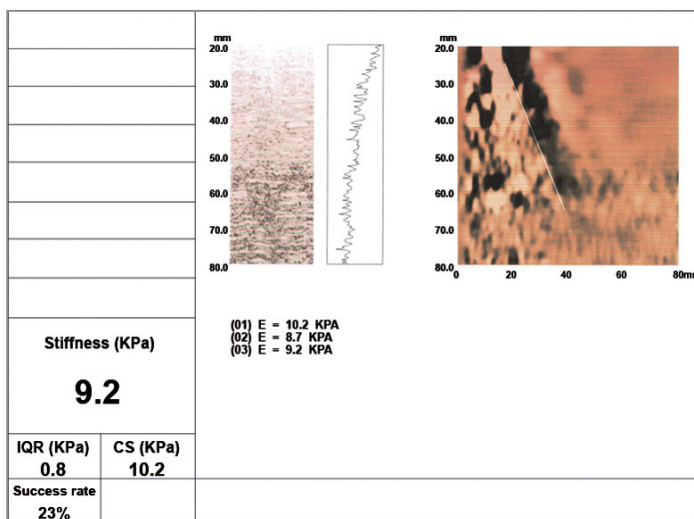


Рис. 3. Эластографические данные (транзиторная эластометрия печени)

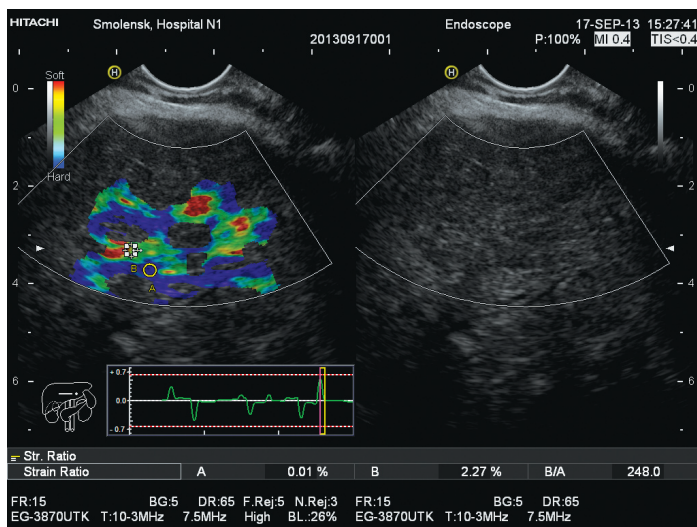


Рис. 4. Компрессионная эластография при эндоскопии печени

переднезаднего размера печени (рис. 1), при дополнительном УЗИ селезенки: размеры — в пределах нормы, эхоструктура — без изменений, но имелось расширение v. lienalis (рис. 2). При транзиторной эластометрии печени отмечена F3-стадия фиброзного процесса (рис. 3), а дополнительное проведение компрессионной эластографии при эндоскопии позволило установить диагноз цирроза печени (рис. 4).

Пример показывает, что у врача-гастроэнтеролога должна быть настороженность в отношении возможного быстрого исхода гепатита в цирроз печени у данных пациентов.

Для подтверждения информативности и диагностической значимости проведенных исследований выполнялся дискриминантный анализ с определением стандартизированного канонического коэффициента дискриминантной функции, позволивший просчитать на основании сопоставления вышеуказанных методов исследования их чувствительность, специфичность и точность (табл. 2).

Анализ показал более высокие значения чувствительности, специфичности и точности метода компрессионной эластографии при эндоскопии в сравнении с транзиторной эластометрией. Практически одинаковые значения показателей компрессионной эластографии при эндоскопии и биопсии печени говорят о том, что биопсия остается «золотым стандартом» диагностики печени и проведение ее в технически возможных местах ведет к высокоинформативным результатам.

В исследовании определены оптимальные пороговые значения показателей компрессионной эластографии при стеатозе, гепатите, циррозе печени, при которых диагностическая чувствительность, специфичность и точность метода максимальны. При коэффициенте разницы от 5 до 17 усл. ед. (F0-стадия) и от 18 до 25 усл. ед. (F1-стадия) подтверждается диагноз стеатоза печени, от 26 до 37 усл. ед. (F2-стадия) и от 38 до 49 усл. ед. (F3-стадия) — гепатита, от 50 до 100 усл. ед. (F4-стадия) — цирроза печени.

Таким образом, проведенное исследование показало значительные дифференциально-диагностические возможности и перспективы применения метода компрессионной эластографии при эндоскопии в гастроэнтерологии и гепатологии.

Заключение. Компрессионная эластография при эндоскопии дает возможность визуализировать сегменты печени (1, 2, 4, 5, 8-й), которые не всегда доступны при трансабдоминальном ультразвуковом исследовании и вообще не доступны при транзиторной эластометрии, и тем самым позволяет улучшить раннюю диагностику фиброзного процесса печени.

Таблица 2

Сравнительная характеристика методов инструментальной диагностики фиброза печени (в процентах)

Показатель	Транзиторная эластометрия	Компрессионная эластография	Биопсия
Чувствительность	91,5	95,7	96,9
Специфичность	89,4	90,2	93,3
Точность	87,5	93,6	92,6

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература

1. Борсуков А.В., Крюковский С.Б., Покусаева В.Н. и др. Эластография в клинической гепатологии. Смоленск; 2011; 276 с.
2. Борсуков А.В., Мамошин А.В. Малоинвазивные вмешательства под ультразвуковым контролем при заболеваниях желчного пузыря и поджелудочной железы. М: ИД «Медпрактика-М»; 2007; 128 с.
3. Борсуков А.В., Алибегов Р.А., Андреева О.В. и др. Малоинвазивный электрохимический лизис в гепатологии, маммологии, урологии, эндокринологии. М: ИД «Медпрактика-М»; 2008; 316 с.
4. Борсуков А.В., Долгушин Б.И., Косырев В.Ю. и др. Малоинвазивные технологии под ультразвуковой навигацией в современной клинической практике. Смоленск; 2009; 248 с.
5. Верткин А.Л., Тихоновская Е.Ю., Скворцова А.А. и др. Особенности клинического течения и фармакотерапии алкогольной болезни печени, сердца и головного мозга у больных с соматической патологией. Лечащий врач 2009; 2: 64–69.
6. Глушенков Д.В., Галушко М.Ю., Ивашкин В.Т. Вклад эластометрии в клиническую оценку тяжести цирроза печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2008; 18(5): 84.
7. Глушенков Д.В., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. Оценка фиброза печени у больных НАСГ с использованием метода эластометрии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2008; 18(1): 65.
8. Глушенков Д.В., Коновалова О.Н., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. Неинвазивная диагностика фиброза печени на ранних стадиях его развития. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2008; 18(5): 83.
9. Глушенков Д.В., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Возможности эластометрии и фибротеста в диагностике цирроза печени (клиническое наблюдение). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2008; 18(1, прил. 31): 9.
10. Говорин Н.В., Сахаров А.В. Методологические подходы к изучению алкогольной смертности населения (региональный аспект). Вопросы наркологии 2011; 2: 7–12.
11. Голованов Е.В., Петраков А.В. Диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени. Терапевтический архив 2011; 2: 33–39.
12. Ивашкин В.Т. Осложнения портальной гипертензии при циррозе печени. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова 2009; 95(10): 1088.
13. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология: национальное руководство. М: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 524 с.
14. Коэн Д. Атлас эндоскопии пищеварительного тракта, возможности высокого разрешения и изображения в узком световом спектре. М: Логосфера; 2012; 360 с.
15. Кубышкин В.А., Кармазановский Г.Г., Гришанков С.А. Кистозные опухоли поджелудочной железы: диагностика и лечение. М; 2013; 328 с.
16. Лазебник Л.Б., Винницкая Е.В., Шапошников Н.А., Хомерики С.Г., Никаноров А.В., Терехин А.А., Воробьева Н.Н., Голованова Е.В. Диагностическая значимость ультразвуковой эластометрии в оценке фиброза при хронических диффузных заболеваниях печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2010; 5: 10–13.
17. Лемешко З.А. Лучевая диагностика в гастроэнтерологии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2011; 1: 79–84.
18. Нечипай А.М., Орлов С.Ю., Федоров Е.Д. ЭУСбука: Руководство по эндоскопической ультрасонографии. М: Практическая медицина; 2013; 400 с.
19. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Коновалова О.Н., Ивашкин В.Т. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре. Клиническая медицина 2009; 11: 40–45.
20. Собин Л.Х., Господарович М.К., Виттекинд К. Классификация злокачественных опухолей. М: Логосфера; 2011; 304 с.
21. Труфанова Ю.М., Топильская Н.В., Морозов С.В., Исаков В.А., Каганов Б.С. Возможности ультразвуковой эластографии печени у лиц с избыточной массой тела. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2010; 5: 19–26.
22. Харнесс Дж. К., Вишер Д.Б. Ультразвуковая диагностика в хирургии. Основные сведения и клиническое применение. М; 2012; 597 с.
23. Persico M., Capasso M., Persico E., et al. Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) expression and hepatitis C virus-related chronic hepatitis: Insulin resistance and response to antiviral therapy. Hepatology 2007; 46(4): 1009–1015, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21782>.
24. Săftoiu A., Vilmann P., Ciurea T., et al. Dynamic analysis of EUS used for the differentiation of benign and malignant lymph nodes. Gastrointest Endosc 2007; 66(2): 291–300, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2006.12.039>.
25. Salih H.R., Holdenrieder S., Steinle A. Soluble NKG2D ligands: prevalence, release, and functional impact. Front Biosci 2008; 13: 3448–3456, <http://dx.doi.org/10.2741/2939>.
26. Samonakis D.N., Cholongitas E., Thalheimer U., et al. Hepatic venous pressure gradient to assess fibrosis and its progression after liver transplantation for HCV cirrhosis. Liver Transpl 2007; 13(9): 1305–1311, <http://dx.doi.org/10.1002/lt.21227>.
27. Sand J., Valikovski A., Nordback I. Alcohol consumption in the country and hospitalization for acute alcohol pancreatitis and liver cirrhosis during a 20-year period. Alcohol Alcohol 2009; 44(3): 321–325, <http://dx.doi.org/10.1093/alcal/agn121>.

References

1. Borsukov A.V., Kryukovskii S.B., Pokusaeva V.N., et al. *Elastografiya v klinicheskoy gepatologii* [Elastography in clinical hepatology]. Smolensk; 2011; 276 p.
2. Borsukov A.V., Mamoshin A.V. *Maloinvazivnye vmeshatel'stva pod ultrazvukovym kontrolom pri zabolevaniyakh zhelchnogo puzyrya i podzheludochnoy zhelezy* [Minimally invasive interventions under ultrasound control in gallbladder and pancreatic diseases]. Moscow: Publishing House "Medpraktika-M"; 2007; 128 p.
3. Borsukov A.V., Alibegov R.A., Andreyev O.V., et al. *Maloinvazivnyy elektrokhimicheskii lizis v gepatologii, mammologii, urologii, endokrinologii* [Minimally invasive electrochemical lysis in hepatology, mammology, urology, endocrinology]. Moscow: Publishing House "Medpraktika-M"; 2008; 316 p.
4. Borsukov A.V., Dolgushin B.I., Kosyrev V.Y., et al. *Maloinvazivnye tekhnologii pod ultrazvukovoy navigatsiyey v sovremennoy klinicheskoy praktike* [Minimally invasive technology under ultrasound navigation in modern clinical practice]. Smolensk; 2009; 248 p.
5. Vertkin A.L., Tikhonovskaya E.Yu., Skvortsova A.A., et al. Characteristics of clinical course and pharmacotherapy of alcoholic disease of liver, heart and brain in patients with somatic pathology. *Lechashchiy vrach* 2009; 2: 64–69.
6. Glushenkov D.V., Galushko M.Y., Ivashkin V.T. Elastometry contribution to clinical assessment of liver cirrhosis severity. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2008; 18(5): 84.
7. Glushenkov D.V., Zolotarevskii V.B., Ivashkin V.T. Liver fibrosis assessment in patients with NASH using elastometry. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2008; 18(1): 65.
8. Glushenkov D.V., Konovalova O.N., Zolotarevskii V.B., Ivashkin V.T. Non-invasive diagnostics of liver fibrosis in the early stages of its development. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2008; 18(5): 83.
9. Glushenkov D.V., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Elastometry and fibrotest capabilities in liver cirrhosis diagnosis (clinical surveillance). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2008; 18(1, Suppl. 31): 9.
10. Govorin N.V., Sakharov A.V. Methodological approaches to the study of alcohol mortality (regional aspect). *Voprosy narkologii* 2011; 2: 7–12.
11. Golovanov Y.V., Petrakov A.V. Intrahepatic cholestasis diagnosis and treatment in chronic liver diseases. *Terapevticheskiy arkhiv* 2011; 2: 33–39.
12. Ivashkin V.T. Complications of portal hypertension in liver cirrhosis. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova* 2009; 95(10): 1088.
13. Ivashkin V.T., Lapina T.L. *Gastroenterologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Gastroenterology: national guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008; 524 p.
14. Cohen J. *Atlas endoskopii pishchevaritel'nogo trakta, vozmozhnosti vysokogo razresheniya i izobrazheniya v uzkom svetovom spektre* [Atlas of digestive endoscopy, features of high resolution images in a narrow light spectrum]. Moscow: Logosfera; 2012; 360 p.
15. Kubyshkin V.A., Karmazanovskij G.G., Grishankov S.A. *Kistoznye opukholi podzheludochnoy zhelezy: diagnostika i lechenie* [Cystic pancreatic tumors: diagnosis and treatment]. Moscow; 2013; 328 p.
16. Lazebnik L.B., Vinnytsia E.V., Shaposhnikov N.K., Khomeriki S.G., Nikanorov A.V., Terekhin A.A., Vorob'eva N.N., Golovanova E.V. Diagnostic significance of ultrasonic elastometry in the evaluation of fibrosis in chronic diffuse liver diseases. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2010; 5: 10–13.
17. Lemeshek Z.A. Radiology in Gastroenterology. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2011; 1: 79–84.
18. Nechipay A.M., Orlov S.Y., Fedorov E.D. *EUSbuka: rukovodstvo po endoskopicheskoy ultrasonografii* [EUSbuka: endoscopic ultrasonography guide]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2013; 400 p.
19. Pavlov C.S., Konovalov D.V., Glushenkov O.N., Ivashkin V.T. Clinical application of noninvasive techniques of liver fibrosis assessment: the results of own researches in a multidisciplinary hospital. *Klinicheskaya meditsina* 2009; 11: 40–45.
20. Sobin L.H., Gospodarovich M.K., Vittekind K. *Klassifikatsiya zlokachestvennykh opukholey* [Classification of malignant tumors]. Moscow: Logosfera; 2011; 304 p.
21. Trufanova Y.M., Topilskaya N.V., Morozov S.V., Isakov V.A., Kaganov B.S. Ultrasonic features of liver and elastography in overweight patients. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2010; 5: 19–26.
22. Harness J.K., Visher D.B. *Ultrazvukovaya diagnostika v khirurgii. Osnovnye svedeniya i klinicheskoe primenenie* [Ultrasound diagnostic in surgery. Basic information and clinical application]. Moscow; 2012; 597 p.
23. Persico M., Capasso M., Persico E., et al. Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) expression and hepatitis C virus-related chronic hepatitis: Insulin resistance and response to antiviral therapy. *Hepatology* 2007; 46(4): 1009–1015, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21782>.
24. Săftoiu A., Vilman P., Ciurea T., et al. Dynamic analysis of EUS used for the differentiation of benign and malignant lymph nodes. *Gastrointest Endosc* 2007; 66(2): 291–300, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2006.12.039>.
25. Salih H.R., Holdenrieder S., Steinle A. Soluble NKG2D ligands: prevalence, release, and functional impact. *Front Biosci* 2008; 13: 3448–3456, <http://dx.doi.org/10.2741/2939>.
26. Samonakis D.N., Cholongitas E., Thalheimer U., et al. Hepatic venous pressure gradient to assess fibrosis and its progression after liver transplantation for HCV cirrhosis. *Liver Transpl* 2007; 13(9): 1305–1311, <http://dx.doi.org/10.1002/lt.21227>.
27. Sand J., Valikovski A., Nordback I. Alcohol consumption in the country and hospitalization for acute alcohol pancreatitis and liver cirrhosis during a 20-year period. *Alcohol Alcohol* 2009; 44(3): 321–325, <http://dx.doi.org/10.1093/alcal/agn121>.