

УДК: 618.19-07

Транзиентная эластография в оценке фиброза печени

И.Л. Кляритская, Е.О. Шелихова, Ю.А. Мошко

Transient elastography in the assessment of liver fibrosis

I.L. Kliaritskaia, E.O. Shelikhova, Y.A. Moshko

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Ключевые слова: болезни печени, диагностика, эластография

Список сокращений

ДЭ – динамическая (транзитная, или транзитная) эластография

ТЭ – транзиентная эластография

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

УВО – устойчивый вирусологический эффект

ПВГД – печеночно-венозный градиент давления

ПГ – портальная гипертензия

ВРВП – варикозное расширение вен пищевода

ПП – эластографическая плотность печени

ПС – эластографическая плотность селезёнки

АИГ – аутоиммунный гепатит

ПБЦ – первичный билиарный цирроз печени

ПСХ – первичный склерозирующий холангит

ВГС – вирусный гепатит С

ВГВ – вирусный гепатит В

КЗПГ – клинически значимая портальная гипертензия

ИМТ – индекс массы тела

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

Фиброз печени – существенная часть структурных изменений при всех хронических заболеваниях печени. Главным исследованием, позволяющим оценить степень фиброза печени, сегодня остаётся биопсия печени.

К сожалению, этому методу присущи и серьёзные недостатки. Помимо технических проблем, биопсия печени – дорогостоящее и инвазивное исследование, требующее участия патологоанатомов, что ограничивает возможность использования её для массового скрининга. Важно учитывать также возможность развития опасных для жизни осложнений при проведении биопсии печени.

Поэтому в настоящее время всё шире используются неинвазивные методы оценки фиброза печени, которые подходят для первой линии диагностики. Биопсия печени остаётся в арсенале гепатологов для оценки этиологии сложных заболеваний печени и в том случае, когда клинические проявления расходятся с оценкой фиброза печени при помощи неинвазивных методов.

Неинвазивные тесты уменьшают, но не устраняют потребность в биопсии печени. Иногда бывает необходимо совместное использование неинвазивных и инвазивных методов диагностики фиброза печени.

Предлагаемая вниманию наших читателей ста-

*1295006, Россия, Республика Крым,
г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7,
e-mail office@csmu.strace.net*

Сравнение неинвазивных методов оценки плотности печени

Сывороточные биомаркеры	Транзиентная эластография (ТЭ)	ARFI (pSWE)	2D-SWE	MP-эластография
Достоинства				
Хорошая воспроизводимость Хорошая применимость Недорогие и широко доступные (не патентованные) Хорошо подтверждены Возможность проведения в поликлиниках	Наиболее подтвержденная и широко используемая методика Легко исполнима (у постели больного, быстрота, легкость обучения методу) Широкий диапазон измеряемых значений Проверенные критерии качества Хорошая воспроизводимость Высоко эффективна при циррозе печени Обладает прогностической ценностью при циррозе	Может проводиться на обычном УЗ-аппарате Область исследования меньше чем у ТЭ, но может выбираться врачом, Более широко применима у больных ожирением и асцитом, чем ТЭ При выраженном и тяжелом фиброзе сравнимые значения с ТЭ	Может проводиться на обычном УЗ-аппарате, Область исследования может выбираться оператором Плотность печени определяется в режиме реального времени Широкий диапазон значений Хорошая воспроизводимость Высоко эффективна в диагностике цирроза печени	Может проводиться на аппарате МРТ, Исследует всю печень Большая применимость по сравнению с ТЭ Высоко информативна при циррозе печени
Недостатки				
Не специфичны для печени Не способны различать промежуточные стадии фиброза Не так хорошо диагностируют цирроз, как ТЭ Высокая стоимость и ограниченная доступность запатентованных биомаркеров Ограничения для проведения (гемолиз, воспаление, синдром Жильбера)	Требуется специальная аппаратура Нельзя изменить область исследования Неспособность различать разные стадии фиброза Применимость ниже по сравнению с сывороточными биомаркерами Ложноположительные результаты при активном гепатите, холестазае, после приема пищи или алкоголя	Не может разграничить различные стадии фиброза Другие единицы измерения (м/с) по сравнению с ТЭ (кПа) Узкий спектр значений Не определены критерии качества Не ясна прогностическая роль при циррозе	Необходимо дальнейшее изучение, Не может разграничить различные стадии фиброза, Не определены критерии качества Не выявлено влияние воспаления	Требуется дальнейшее исследование в т.ч. сравнение с ТЭ Не применима при перегрузке железом Требуется оборудование для МРТ. Дорогостоящая

тъя основана на клинических рекомендациях, разработанных группой экспертов EASL и ALEN Governing Boards [1].

Виды неинвазивных методов оценки фиброза печени

Неинвазивные методы оценки фиброза печени основаны на двух разных подходах: «биологический» подход, основанный на количественном определении биомаркеров в образцах сыворотки и «физический» подход, основанный на измерении плотности печени (эластография). Хотя эти подходы являются взаимодополняющими, они основаны на разных логических обоснованиях. 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.

Методы измерения плотности печени

Эластография – метод диагностики, который отображает упругие свойства мягких тканей. Концепция эластографического исследования состоит в том, что различия в плотности тканей дают диагностическую информацию о наличии патологии. Например, раковые опухоли часто плотнее, чем окружающие интактные ткани, и при циррозе или фиброзе печень жестче, чем у здоровых лиц.

Транзиентная эластография

Фиброз печени может быть оценен с помощью 2-мерной ультразвуковой транзиентной эластографии (FibroScan (R), Echosens, Париж, Франция) [2], которая измеряет скорость низкочастотной (50 Гц) волны, распространяющейся в ткани печени. Эта скорость напрямую связана с плотностью ткани, называется модулем упругости (выраженной в $E = 3 \rho v^2$, где v – скорость волны,

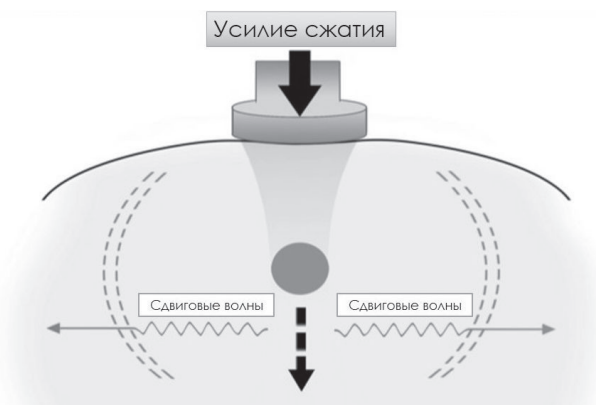


Рис. 1. Эластография сдвиговой волны (Shear Wave) измеряет скорость поперечно-ориентированной сдвиговой волны. Сдвиговые волны в плотных тканях распространяются быстрее, чем в мягких [87].

q-плотность ткани, предполагаемая как константа). Чем жестче ткань, тем быстрее поперечная волна распространяется.

Эластография осуществляется в положении лежа на спине, с поднятой правой рукой, чтобы облегчить доступ к правой доле печени. Датчик устанавливается в 9-11-м межреберье на уровне, где будет проводиться биопсия печени. Находится участок 6 см в глубину, без крупных сосудистых структур. Где производится 10 измерений ("shots").

Измерения плотности органа производятся в цилиндрическом объеме шириной 1 см и длиной 4 см на глубине от 25 до 65 мм ниже поверхности кожи. Результаты выражаются в кПа в диапазоне от 1,5 до 75 кПа, с нормальными значениями около 5 кПа, они обычно выше у мужчин и у пациентов с низким или высоким индексом массы тела [3].

Преимуществами транзientной эластографии являются:

- быстрота проведения (<6 мин),
- получение непосредственного результата, и воз-

можность проводить исследование у постели больного и в амбулаторных условиях

- простота исследования, которое может быть выполнено медсестрой или техником после минимальной подготовки [4].

Тем не менее, клиническая интерпретация результатов эластографии должна проводиться только врачом, с полным знанием демографических особенностей пациентов, этиологии заболевания и с учетом лабораторных показателей. Несмотря на то, что эластография одобрена большинством экспертов, пока возникают сложности в её применении

Сложности в применении транзientной эластографии

В крупной серии ТЭ зарегистрированных на сегодняшний день (13369 пациентов), в 3,1% случаях невозможно было получить любое измерение, в 15,8% [5], в основном из-за ожирения пациента или из-за ограниченного опыта медицинского персонала, проводившего исследование. Аналогичные результаты были зарегистрированы в исследовании, проведенном в Азии (3205 больных), где в 2,7% случаев определена невозможность провести исследование, и в 11,6% – недостоверность данных ТЭ [6].

Помимо пациентов с ожирением, ТЭ сложно провести у пациентов с узкими межреберьями и почти невозможно у пациентов с асцитом [2]. Поскольку печень является органом эластичным, но в плотной оболочке (капсула Глиссона), отек, воспаление, внепеченочный холестаза могут исказить данные ТЭ независимо от наличия фиброза. Повышение трансаминаз, внепеченочный холестаза [7], застойная сердечная недостаточность [8], чрезмерное употребление алкоголя [9], и прием пищи [10], также влияют на показатели ТЭ. Что требует учета этих факторов при проведении ТЭ. [11]. Данные о влиянии стеатоза на результаты ТЭ противоречивы [12].

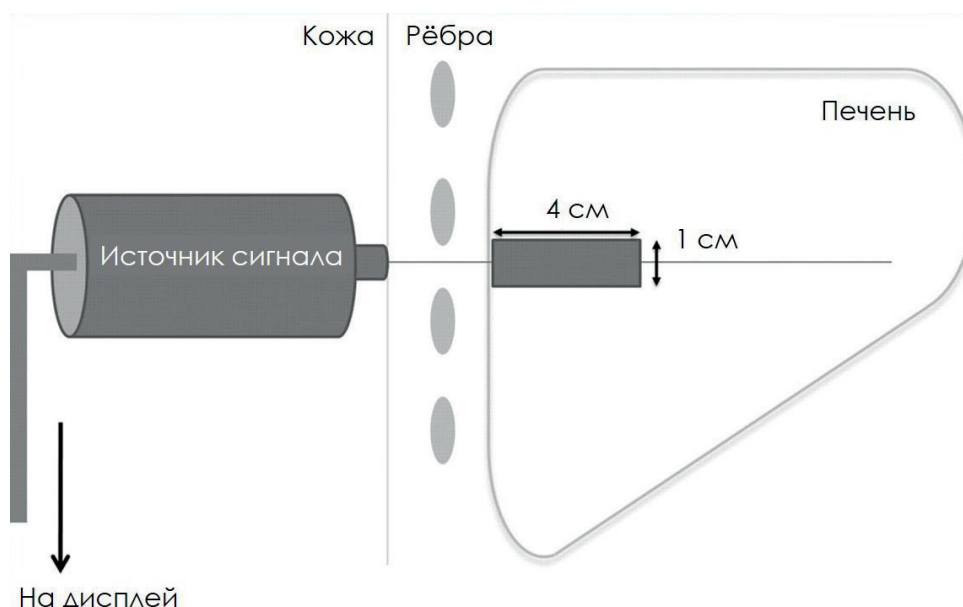


Рис. 2. Транзientная эластография. Схема [88].



Рис. 3. Fibroscan® использует низкочастотный ультразвук для измерения транзистентной плотности печени [89].

Другие методы визуализации, основанные на измерении плотности печени

В настоящее время разработаны методы визуализации, в том числе на ультразвуковой основе и 3D магнитном резонансе (МР) [13].

Сегодня доступны 3 основных вида УЗ эластографии – компрессионная (качественная) и сдвиговой волны (количественная).

Эластография сдвиговой волны позволяет лучше оценить плотность печени и включает

- Shear Wave Elasticity Imaging (SWEI), эластографию сдвиговой волны, (ARFI) Acoustic Radiation Force Impulse – по терминологии компании Siemens, которая первой применила её на практике и
- 2D-поперечно-волновую эластографию (2D-SWE Aixplorer™ Supersonic Imagine, France).

Основное преимущество PSWE/Arfi в том, что он может быть легко реализован на ультразвуковых аппаратах (Acuson 2000/3000 виртуальный сенсорный Virtual Touch™ Tissue Quantification, Siemens Healthcare, Эрланген, Германия; ElastPQ, iU23x-MATRIX, Philips, Амстердам, Нидерланды).

Этот метод эластографии больше подходит пациентам с асцитом или ожирением, чем транзистентная эластография [14]. Однако, так же, как и на результаты транзистентной эластографии, на результаты PSWE/Arfi влияет приём пищи [15], а также активность воспаления и уровень сывороточных аминотрансфераз [16].

При SWEI количество ложноотрицательных результатов ниже, чем при ТЭ, особенно у пациентов с асцитом или ожирением [17]. Приём пищи [15], а также некрвоспалительная активность и повышение уровня сывороточных аминотрансфераз [16], приводят к завышению степени фиброза печени и должны быть учтены при интерпретации результатов эластографии.

У пациентов с ожирением или асцитом предпочтительнее использовать магнитно-резонансную эластографию. Тем не менее, МР эластография оста-

ется в настоящее время слишком дорогим исследованием, отнимает много времени, и не используется в повседневной практике.

Рекомендации EASL по применению всех видов эластографии печени

- Неинвазивные тесты должны обязательно оцениваться гепатологами, гастроэнтерологами с учетом клиники, результатов других исследований (биохимических, радиологических и эндоскопических) и принимая во внимание рекомендуемые критерии качества для каждого теста и его возможные «подводные камни»

- ТЭ выполняется быстро, проста в применении, безопасна и доступна.

- Главное её ограничение – невозможность получения результатов при асците или ожирение. Она также сильно зависит от опыта оператора.

- Эластография должна проводиться опытным исследователем, имеющим на своём счету более 100 исследования, с использованием стандартизованного протокола в положение лежа на спине, правая рука поднята, датчик находится по среднеключичной линии в 9-11 межреберье с минимум 10 измерениями (shots)

- Для правильной интерпретации результатов ТЭ в клинической практике необходимо учитывать:

- Уровень сывороточных аминотрансфераз (<5 x ВГН)

- Индекс массы тела

- Отсутствие внепечёночного холестаза,

- Отсутствие правосторонней сердечной недостаточности, или других причин застойной печени

- Отсутствие постоянного чрезмерного потребления алкоголя

- Для правильной интерпретации результатов PSWE/Arfi должны соблюдаться следующие условия:

- Голодание в течение не менее 3 часов

- Уровни трансаминаз (<6 x ВГН)

- Отсутствие внепечёночного холестаза

• Отсутствие недостаточности правых отделов сердца

• Стоимость МР эластографии в настоящее время слишком высока для повседневного использования клинической практики и более подходит для научно-исследовательских целей

Возможности ТЭ для определения стадии фиброза печени

Данные ТЭ имеют сильную корреляцию с стадией фиброза по METAVIR. Ряд исследователей подтвердили эти результаты [18], в том числе у пациентов с гепатитом В [19], а также при коинфекции ВИЧ-НСV [20]. ТЭ является надежным методом для диагностики цирроза у пациентов с хроническими заболеваниями печени [21]. ТЭ точнее определяет цирроз печени, чем выраженный фиброз. Несколько мета-анализов [22] подтвердили лучшее качество диагностики цирроза при помощи ТЭ, чем диагностики фиброза.

Для диагностики цирроза печени в зависимости от его этиологии были предложены различные эластографические критерии, начиная с 9,7 кПа при HBV [23] до 22,7 кПа при алкогольной болезни печени [24]. На основании данных мета-анализа, некоторые авторы предложили оптимальное значение 13 кПа для диагноза цирроза печени [25]. Данные ТЭ были схожи у пациентов с гепатитами ВГВ и ВГС [26]. Уровни сывороточных аминотрансфераз всегда следует учитывать при интерпретации результатов от ТЭ, особенно у пациентов с гепатитом В [27]. Чтобы уменьшить риск ложноположительных результатов, некоторые авторы предложили адаптировать эластографические критерии с учётом уровня трансаминаз [28]. Такая тактика, скорее всего не подойдёт для диагностики пациентов с колебаниями уровня трансаминаз или с признаками гепатита. И наоборот, у пациентов HBV при отсутствии HBeAg с нормальными уровнями АЛТ, ТЭ может быть применена как дополнение к измерению уровня ДНК HBV в крови с целью наблюдения за неактивными носителями и для выявления пациентов, которым требуются биопсия печени (при прогрессирующем заболевании и фиброзе, несмотря на нормальный уровень АЛТ [29].

ТЭ также была исследована у больных НАЖБП, но в меньшем количестве исследований [30]. По результатам этих работ установлено, что, как и при вирусных гепатитах, у больных НАЖБП ТЭ качественнее выявляет цирроз, чем выраженный фиброз. Таким образом, ТЭ может представлять интерес для исключения тяжелого фиброза и цирроза с высоким отрицательным прогностическим значением (около 90%) у пациентов НАЖБП [12].

Диагностическая ценность ТЭ также оценивалась при первичном билиарном циррозе (ПБЦ), первичном склерозирующем холангите (ПСХ) [31], и алкогольной болезни печени [24]. Установлено, что наличие алкогольного гепатита может влиять на результаты эластографии [9], поэтому ТЭ должна

быть проведена на фоне полного отказа от приема алкоголя с целью улучшения диагностической точности

Рекомендации EASL

• ТЭ можно считать неинвазивным стандартом измерения стеатоза печени

• Диагностическая ценность ТЭ хорошо подтверждена при вирусном гепатите В и С, и при коинфекции ВИЧ+ВГС

• ТЭ эффективна также при НАЖБП и при других хронических заболеваниях печени

• Лучше использовать ТЭ для диагностики цирроза, чем для выявления выраженного фиброза

• ТЭ является надёжным методом обследования пациентов циррозом при хронических диффузных заболеваниях печени. ТЭ эффективнее для исключения диагноза цирроза печени, чем для его постановки

Возможности других методов оценки фиброза печени

Эффективность метода PSWE/Arfi (Siemens)

Большинство исследований оценивали пациентов с хроническими заболеваниями печени смешанной этиологии с преобладанием вирусного гепатита [32].

Подобно эластометрии, PSWE/Arfi более точно выявляет цирроз. Самым крупным исследованием PSWE/Arfi для постановки хронического гепатита С был ретроспективный объединенный анализ данных 914 пациентов [33]. Чувствительность и специфичность PSWE/Arfi для диагностики выраженного фиброза составила 0,69 и 0,80, для диагностики цирроза печени 0,84 и 0,76, соответственно [33]. Мета-анализ подтвердил большую диагностическую эффективность PSWE/Arfi для цирроза, чем для фиброза [34]. Лишь немногие исследования оценивали PSWE/ARFI при хроническом гепатите В [35], в которых выявлены сопоставимые результаты с хроническим гепатитом С и хроническими заболеваниями печени смешанной этиологии.

В нескольких исследованиях оценивался метод PSWE/ARFI при НАЖБП [36]. Так же, как и при вирусных гепатитах, PSWE/Arfi лучше выявляет выраженный фиброз и цирроз, чем умеренный фиброз. Интересно, что 80% больных с ИМТ между 30 и 40 кг/м² и 58% пациентов с ИМТ > 40 кг/м² могут быть исследованы методом PSWE/Arfi [37]. PSWE/ARFI была также оценена при различных хронических заболеваниях печени (алкогольная болезнь печени, ПБЦ, ПСХ, и аутоиммунный гепатит). Однако, поскольку большинство исследований включали случаи хронических заболеваний печени смешанной этиологии с преобладанием вирусного гепатита, показатели PSWE/ARFI для менее частых причин хронических заболеваний печени нуждаются в дальнейшей оценке.

2D-поперечно волновая (shear wave) эластография

Лишь немногие исследования [38] оценили метод 2D-SWE для определения фиброза печени, два из которых использовали биопсию печени в качестве референтного метода [39]. В пилотном исследовании участвовал 121 пациент с хроническим гепатитом С (Стадия фиброза по METAVIR 41% F0/F1, F2, 27%, 12% F3 и F4 20%), для диагностики выраженного фиброза и цирроза при помощи 2D-SWE чувствительность и специфичность были 0,92 и 0,98, соответственно [40]. В другом исследовании участвовало 226 пациентов с хроническим гепатитом В (METAVIR Стадия фиброза F0 – 17%, F1 – 23%, F2 – 25%, F3 – 20%, F4 – 15%), для 2D-SWE. Чувствительность и специфичность были 86% и 93% для диагностики выраженного фиброза при пороговом значении 7,1 кПа и 97% и 93% для диагностики цирроза при пороговом значении 10,1 кПа.

Сведений об их эффективности других методов диагностики, таких как квазистатическая эластография, недостаточно; по некоторым данным, они обладают меньшей диагностической эффективностью [41].

Сравнение транзистентной эластографии с другими методами оценки плотности печени

Исследования, сравнивающие ТЭ и методику PSWE с использованием Arfi, продемонстрировали неоднородные результаты.

В то время как большинство исследований сообщили о сопоставимых возможностях обоих методов [42], некоторые исследования утверждали, что Arfi показывает лучшие результаты [43], другие, что преимущество имеет ТЭ [44].

В недавнем мета-анализе [14], включавшем 13 исследований (1163 пациентов) сравнивали PSWE/Arfi с ТЭ. Существенного различия между Arfi и ТЭ авторы метаанализа не выявили.

2D-SWE с ТЭ сравнивался только в трех исследованиях [39]. У 349 пациентов с хроническими заболеваниями печени [45], SWE показала более высокую точность, чем ТЭ для диагностики тяжёлого фиброза (\geq F3), и более высокую точность, чем PSWE/Arfi для диагностики выраженного фиброза (\geq F2).

Сравнение МР эластографии с ТЭ было проведено у пациентов с хроническими заболеваниями печени в трех исследованиях, и дало противоречивые результаты [46]. Два исследования (пилотное бельгийское исследования [46], а также японское ретроспективное исследование [47], в 96 и 113 пациентов с хроническими заболеваниями печени) предположили, что МР эластография может быть более точной, чем ТЭ в диагностике выраженного фиброза, тогда как другое исследование, проведенное в Нидерландах [48] у 85 пациентов с вирусным гепатитом показало, что МР эластография и ТЭ обладали

одинаковой точностью при выраженном фиброзе.

Таким образом, чтобы установить, обладает ли МР эластография большей точностью обнаружения выраженного фиброза и цирроза по сравнению с ТЭ, PSWE/Arfi, или 2D-SWE, потребуются дальнейшие исследования

Рекомендации EASL

- PSWE/ARFI качественнее выявляет цирроз печени, чем выраженный фиброз и лучше подтвержден при хроническом гепатите С, чем при гепатите В, коинфекции ВИЧ+ВГС, НАЖБП и других заболеваниях печени

- PSWE/ARFI дают эквивалентную эффективность по сравнению с ТЭ для обнаружения выраженного фиброза и цирроза

- 2D-SWE является перспективным методом, который в настоящее время исследуется. ТЭ и PSWE/Arfi эквивалентны для неинвазивного исследования фиброза печени при вирусном гепатите

- Сравнение МР эластографии и ТЭ даёт противоречивые результаты и требует дальнейшего исследования

Сравнение возможностей ТЭ и сывороточных биомаркеров для постановки фиброза печени

Многие исследования сравнивали ТЭ и сывороточные биомаркеры, в основном при вирусных гепатитах [49], но также при НАЖБП и алкогольной болезни печени [50]. ТЭ и сывороточные биомаркеры показали эквивалентные характеристики при обнаружении выраженного фиброза [49], но ТЭ превосходила сывороточные биомаркеры при обнаружения цирроза [51]. Однако, учитывая меньшую применимость ТЭ (80% против 95% для сывороточных биомаркеров), для постановки диагноза эти различия не являются значительными [52].

Рекомендации EASL

- ТЭ и сывороточные биомаркеры имеют равные возможности для обнаружения выраженного фиброза у больных вирусным гепатитом

- ТЭ является наиболее точным неинвазивным методом обнаружения цирроза у больных с вирусным гепатитом

Алгоритмы диагностики, сочетающие различные тесты (эластография и сывороточные биомаркеры)

С тех пор как было предложено сочетать ТЭ и FibroTest для повышения точности диагностики у пациентов с гепатитом С [53], были разработаны ряд алгоритмов, сочетающих ТЭ и сывороточные биомаркеры [52], в основном для обследования пациентов с вирусным гепатитом. Хотя эти алгоритмы достаточно эффективны, однако, они не повышают

точность диагностики цирроза печени [54].

Преимущество совместного использования ТЭ и сывороточных биомаркеров по сравнению с комбинацией двух сывороточных биомаркеров, заключается в том, что ТЭ обеспечивает прямое измерение структуры печени [55]. Кроме того, для обнаружения выраженного фиброза, сочетание ТЭ и сывороточных маркеров может быть более эффективным, чем сочетание двух сывороточных биомаркеров [56]. Пока полезность этой тактики была подтверждена только в исследованиях больных с гепатитом С. Она является более дорогостоящей, по сравнению с определением одних только биомаркеров. В случае несоответствия данных разных неинвазивных тестов между собой, следует выполнить биопсию печени.

Рекомендации EASL

- По сравнению с другими подходами, алгоритм сочетания ТЭ и сывороточных биомаркеров является наиболее предпочтительным
- У пациентов с вирусным гепатитом С, со схожими значениями ТЭ и сывороточных биомаркеров, их диагностическая точность увеличивается для обнаружения выраженного фиброза, но не для цирроза печени. В случае различий результатов неинвазивных тестов, должна быть проведена биопсия печени. Такая стратегия должна применяться у пациентов с гепатитом В и НАЖБП

Показания для проведения эластографии при установлении стадии заболевания печени у больных вирусными гепатитами

Больные ВГС и ВИЧ+ВГС

При ведении пациентов с ВГС в том числе коинфицированных ВИЧ, есть несколько показаний, когда клиницист может использовать неинвазивные тесты в достижении контроля над заболеванием. Настоящий золотой стандарт – это совместное использование двух неинвазивных тестов: сывороточных биомаркеров и ТЭ. Главное, чтобы они согласовывались между собой, это увеличивает точность диагностики.

Всем пациентам с HCV нужно исключить наличие цирроза. Диагностическая точность ТЭ для диагностики цирроза была подтверждена в ходе многочисленных исследований и метаанализов; доказано, что ТЭ у этих пациентов превосходит сывороточные биомаркеры

Рекомендации EASL

- Все пациенты HCV должны быть исследованы для исключения цирроза при помощи ТЭ, если она доступна. Сывороточные биомаркеры могут быть использованы при отсутствии ТЭ.
- Пациенты с HCV, у которых был диагностирован цирроз при помощи неинвазивного метода, должны пройти скрининг на портальную гипертензию

и ГЦК и не нуждаются в подтверждении диагноза путем биопсии

Больные хроническим гепатитом В

Рекомендации EASL

- при хроническом гепатите В ТЭ является лучшим предиктором фиброза печени и цирроза, чем в сывороточные биомаркеры
- при гепатите В у пациентов с активной вирусемией (ДНК HBV > 2000 МЕ/мл), но нормальной АЛТ, для выявления фиброза печени, лучше всего использовать ТЭ
- ТЭ может применяться для исключения фиброза и цирроза у неактивных носителей (HBeAg-негативный, низкая вирусная нагрузка (ДНК HBV < 2000 МЕ/мл) и нормальная АЛТ). Биопсию печени следует проводить только в сомнительных случаях, после проведения ТЭ
- среди пациентов с повышенным уровнем АЛТ, показатели плотности печени должны интерпретироваться с осторожностью, а у пациентов с очень высокими уровнями АЛТ (> 10xВГН) ТЭ проводить не следует

Использование эластографии для установления стадии заболевания печени при НАЖБП

Рекомендации EASL

- Скрининг фиброза печени у больных НАЖБП рекомендуется проводить пациентам с метаболическим синдромом или сахарным диабетом 2 типа, у которых есть высокий риск фиброза печени
- Неинвазивные методы оценки плотности печени, в том числе сывороточные биомаркеры и ТЭ, могут применяться в качестве средств первой линии для выявления пациентов с выраженным фиброзом или циррозом печени
- Выявление выраженного фиброза при использовании неинвазивных тестов менее точно, чем при биопсии печени и может потребовать гистологического подтверждения
- Наблюдение за прогрессированием фиброза у пациентов с НАЖБП методом ТЭ должно проводиться с интервалом в 3 года

Использование эластографии для постановки стадии заболевания печени при другой этиологии

Рекомендации EASL

- У пациентов с АБП ТЭ может быть использована для исключения выраженного фиброза или цирроза
- Пациентам с ПБЦ или ПСХ можно проводить неинвазивную оценку фиброза методом ТЭ
- Наблюдение за прогрессированием фиброза печени у больных с ПБЦ и ПСХ следует также проводить методом ТЭ, так как ухудшение показателей ТЭ

связано с ухудшением прогноза.

- У пациентов с ПСХ должны быть исключены стриктуры общего желчного протока или первичных печеночных протоков, т.к. обструктивный холестаз влияет на показатели плотности печени

- Пока недостаточно оснований для рекомендаций по использованию неинвазивных тестов при АИГ

Использование неинвазивных методов при лечении вирусных гепатитов ВГС в том числе коинфекция ВИЧ+ВГС

Рекомендации EASL

- Неинвазивные тесты, использующие ТЭ или сывороточные биомаркеры, подходят для диагностики тяжелого фиброза и цирроза при HCV и ВИЧ+ВГС и могут быть использованы для определения группы пациентов для первоочередного лечения HCV, основываясь на стадии заболевания

- Для диагностики умеренного фиброза следует использовать комбинацию тестов

- Неинвазивные тесты следует проводить до начала лечения, чтобы выявить пациентов тяжелым фиброзом и циррозом печени, нуждающихся в наблюдении у гастроэнтеролога

Gepatit B и gepatit B+ВИЧ

Рекомендации EASL

- Неинвазивная оценка фиброза печени, с использованием либо сывороточных биомаркеров или ТЭ, может применяться для диагностики пациентов со значительной вирусемией (ДНК HBV > 2000 МЕ/мл) при подозрении на цирроз печени

- При ДНК ВГВ > 2000 МЕ/мл, противовирусную терапию следует назначать пациентам с тяжелым фиброзом или циррозом, установленным с помощью неинвазивных методов: сывороточных биомаркеров или ТЭ, независимо от уровня АЛТ

Использование неинвазивных методов для мониторинга лечения вирусных гепатитов

Больные ВГС, в том числе ВИЧ+ВГС

Основным преимуществом неинвазивных методов, по сравнению с биопсией печени, является то, что они могут быть легко повторены с течением времени, при назначении противовирусной терапии, а также могут быть использованы для мониторинга ответа на лечение и оценки степени регрессии фиброза.

Несколько исследований показали значительное снижение плотности печени и биомаркеров, по сравнению с исходными значениями, у больных с ВГС, при достижении устойчивого вирусологического ответа [57]. Это соответствует значительному гистологическому улучшению, задокументирован-

ному в исследованиях парных биопсий печени у пациентов гепатитом С, которые достигли УВО [58]. Тем не менее, изменение уровней АЛТ и воспаления при успешном лечении больных ВГС может уменьшить значимость ТЭ или биомаркеров.

В самом деле, снижение плотности печени происходит в основном не из-за регрессии фиброза, а из-за уменьшения воспаления, отека и цитолитического синдрома.

Есть два важных клинических вопроса при использовании неинвазивных тестов после противовирусного лечения. Во-первых, что следует считать доказательствами регресса фиброза и цирроза при использовании неинвазивных тестов? Регрессия цирроза имеет важное значение в долгосрочном прогнозе ГЦК при достижении УВО.

Второй вопрос: какие показатели после достижения УВО говорят о снижении риска осложнений болезней печени. При гепатитах, есть только одно исследование, которое изучило регрессию цирроза у 34 пациентов с циррозом печени с биопсией печени до и после терапии и ТЭ после УВО [59]. Регрессия цирроза при биопсии печени отмечалась у 20 пациентов, у 12 из 20 исходный показатель METAVIR F4 после терапии снизился до F2 или F3. ТЭ показала чувствительность 62% и специфичность – 96%.

Низкая чувствительность делает ТЭ непригодной для подтверждения регрессии цирроза.

Неинвазивные тесты, в том числе ТЭ и сывороточные биомаркеры, могут предсказать прогноз заболевания печени у больных ВГС [60]. В обоих этих исследованиях ТЭ позволила стратифицировать пациентов с повышенным риском развития осложнений заболевания печени.

Рекомендации EASL

- Рутинное использование неинвазивных тестов во время лечения или после достижения УВО у больных без цирроза печени не изменяет тактику лечения заболевания

- Не следует рутинно использовать неинвазивные тесты после достижения УВО у пациентов с циррозом печени HCV для выявления пациентов, не нуждающихся в скрининге ГЦК или для диагностики регрессии цирроза

- Для рутинного использования неинвазивных тестов после достижения УВО не определено значение, с которым связано снижение риска осложнений болезни печени

Гепатит В

Длительное применение противовирусной терапии связано с разрешением фиброза печени и регрессией цирроза печени [61]. Перспективным является возможность применения неинвазивных тестов для мониторинга динамики фиброза. Имеются сведения о значительном снижении как плотности печени, так и показателей биомаркеров, по сравнению с исходными значениями, у HBV-

инфицированных пациентов, леченных аналогами нуклеозидов [62].

Однако, как и для пациентов с ВГС, уменьшение плотности у HBV инфицированных пациентов может быть связано со снижением АЛТ, а не с регрессией фиброза [63]. В этом случае рекомендуется принимать за исходное значение уровень плотности печени через несколько месяцев после начала лечения и нормализации АЛТ.

Неопределенной остаётся роль эластографии в прогнозировании возникновения осложнений или выживаемости больных с неопределяемой ДНК HBV и циррозом печени [64].

Рекомендации EASL

- Для мониторинга фиброза печени при антивирусной терапии могут быть использованы неинвазивные методы оценки, такие как сывороточные биомаркеры или ТЭ.
- При интерпретации неинвазивных методов оценки фиброза печени должно учитываться влияние нормализации АЛТ при проведении противовирусной терапии

Использование неинвазивных тестов для мониторинга прогрессирования заболевания

Портальная гипертензия

ТЭ может быть весьма эффективной в выявлении пациентов с повышенным риском развития клинически значимого повышения печеночно-венозного градиента давления (ПВГД) или варикозного расширения вен. Несколько исследований показали хорошую корреляцию между значением плотности печени и уровнем ПВГД у пациентов с выраженными заболеваниями печени в исследованиях до и после трансплантации [65].

ТЭ обладает высокой диагностической точностью для прогнозирования клинически значимой портальной гипертензии, когда ПВГД >10 мм рт.ст. у больных с компенсацией хронического заболевания печени или циррозом при 91% чувствительности и специфичности для диагностики клинически значимой портальной гипертензии.

Этот метод даёт возможность дифференцировать пациентов с или без КЗПГ при циррозе и потенциально операбельной ГЦК, тем самым уменьшая необходимость применения инвазивной гемодинамической оценки [66]. Однако, корреляция доказана только для значений ПВГД между 5 и 10-12 мм рт.ст. (типичный цирроз без очевидных клинических проявлений связанных с портальной гипертензией), но не является статистически значимой для значений выше 13 мм рт.ст. [67]. Это связано с тем, что при прогрессировании цирроза, механизм ПГ всё меньше и меньше зависит от внутрипеченочного сопротивления потоку из-за фиброза ткани и всё более зависит от внепеченочных факторов: гипердинамического кровообращения и висцеральной

вазодилатации [68]. Эти данные устанавливают главное ограничение в использовании ТЭ как замены определения ПВГД при значениях ПВГД выше 10 мм рт.ст. при выраженной ПГ и тяжелой ПГ (ПВГД выше 13 мм рт.ст.).

По этой же причине ТЭ печени не используется для мониторинга ответа гемодинамики на лечение бета-блокаторами или при прогрессировании заболевания в декомпенсированную фазу.

Повторные измерения плотности печени полезны в течение первого года после трансплантации печени для выявления пациентов с рецидивом гепатита С, который характеризуется быстрым прогрессированием цирроза [69]. Значение плотности более 8,7 кПа спустя год после ортотопической трансплантации печени связано с худшим прогнозом [70].

Более неопределенной является возможность выявления и прогнозирования варикозного расширения вен пищевода на основе значений ТЭ. О наличии корреляции между значением плотности и наличием ВРВП сообщалось в ряде исследований [71]. Хотя чувствительность для определения ВРВП была высокой (76-95%), а специфичность составила (43-78%), это не позволило сделать вывод, о том что ТЭ способна оценить ВРВП без применения эндоскопии [72].

Недавно проведенные исследования с применением различных технических методов предложили использовать плотность селезенки для оценки наличия и прогнозирования ВРВП у больных циррозом печени [73]. В частности, Colecchia и соавт. [74] измерили плотность селезенки (ПС) и печени (ПП) методом ТЭ у 100 пациентов с ВГС-индуцированным циррозом печени. Всем пациентам был измерен ПВГД и проведена ЭГДС. Возможность с помощью ПС и ПП выявлять клинически значимую ПГ и ВРВП сравнивали с ранее предложенными методами, то есть с определением соотношения плотности печени-диаметр селезенки к количеству тромбоцитов, и количество тромбоцитов к диаметру селезенки [75]. ПС и ПП были более точными, чем другие неинвазивные параметры в выявлении пациентов с ВРВП и различных степеней портальной гипертензии. Необходимы дальнейшие исследования плотности селезенки для внедрения этого метода в клиническую практику.

Данные, накопленные на сегодняшний день, позволяют считать, что неинвазивные методы пока не могут заменить эндоскопию верхних отделов ЖКТ, но будут полезны пациентам, которым ЭГДС противопоказана.

Гепатоцеллюлярная карцинома

На сегодняшний день несколькими перекрестными исследованиями [76] установлено, что высокие значения ПП при ТЭ связаны с риском наличия ГЦК.

Большое проспективное исследование 866 пациентов с хроническим гепатитом С было проведено в Японии [77]. Установлено, что по сравнению с па-

циентами, у которых ПП было менее 10 кПа, у пациентов с более высокими значениями ПЖ риск развития ГЦК был более высоким.

Jung и соавторы [78] дополнительно подтвердили полезность ТЭ в прогнозировании развития ГЦК у пациентов с хроническим гепатитом В (n = 1130). По сравнению с пациентами с ПП ≤ 8 кПа, у пациентов с более высокими значениями ПП был значительно повышен риск развития ГЦК. Кроме того, Юнг и др. установили, что ТЭ эффективна в определении риска развития ГЦК у больных вирусным гепатитом В.

Все эти результаты выявляют, что ТЭ полезна при оценке риска развития ГЦК у пациентов с хроническими заболеваниями печени несмотря на разные этиопатогенетические механизмы канцерогенеза.

На основании тесной взаимосвязи между показателями ТЭ и риском развития ГЦК, несколько исследований попытались разработать и утвердить модели прогнозирования развития ГЦК на основании данных П.П.

Wong и соавт. [79] оценивали точность ПЖ при ГЦК у 1555 азиатских пациентов с хроническим гепатитом В. Kim и соавт. [80] также представили модель прогнозирования на основе пропорциональных рисков с учетом возраста, мужского пола, значений ПП, и ДНК ВГВ у больных с хроническим гепатитом В.

По результатам этих исследований, можно сделать вывод, что неинвазивные методы не просто являются альтернативой биопсии печени для постановки диагноза фиброза, но также способны прогнозировать развитие осложнений связанных с фиброзом печени, в том числе развитие ГЦК.

Несмотря на некоторые ограничения, неинвазивные методы способны помочь врачу выбрать оптимальную тактику лечения.

Дальнейшие исследования эластографии будут фокусироваться на различной этиологии хронических заболеваний печени, таких как АБП или НАЖБ.П.

Рекомендации EASL

- Неинвазивные тесты не могут заменить измерение ПВГД для оценки портальной гипертензии и эндоскопию верхних отделов ЖКТ для выявления ВРВП

- Тем не менее, в условиях, когда измерение ПВГД недоступно, ТЭ может оценить риск клинически выраженной портальной гипертензии

- Несмотря на то, что ТЭ может быть полезной для выявления пациентов с риском развития ГЦК, необходимы дополнительные исследования, прежде чем ТЭ будет включена в программу наблюдения при ГЦК

Оценка прогноза

Поступает все больше данных о прогностической ценности неинвазивных тестов у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Недавно про-

веденные исследования показали, что у пациентов с хроническим заболеванием печени, значение ПП может предсказать клиническую декомпенсацию, а также выживаемость [81].

Например, Robic и соавт. [82] обнаружили, что ТЭ так же эффективна, как и измерение ПВГД в прогнозировании клинической декомпенсации у 100 пациентов с хроническим заболеванием печени в течение 2 лет наблюдения. Как показатели ПВГД выше 10 мм рт.ст., так и плотность печени свыше 21,1 кПа обладали 100% прогностической ценностью в отношении осложнений портальной гипертензии. Подобные результаты получены в когорте из 128 корейских пациентов с активным гепатитом и циррозом [83].

В когорте 1457 пациентов с ВГС, значение ПП и FibroTest имели самые высокие прогностические значения выживаемости и смерти [84]. Интересно, что Corpechot и соавт. [81] показали, что у 168 пациентов с ПСХ, высокие базовые значения и увеличение значения ПП (> 1,5 кПа/год) сочетались с очень высоким риском смерти, трансплантации печени или печеночных осложнений в течение 4 лет.

В другом исследовании у 1025 пациентов с хроническим гепатитом С, прогноз ухудшался при увеличении значений ПП при ТЭ свыше 1 кПа в год [85].

Недавно было предложено использовать плотность селезенки для прогноза возникновения осложнений [86].

Таким образом, потенциал значений ПП при ТЭ в прогнозировании клинических исходов больше, чем при биопсии печени, вероятно, это связано с возможностью отображать патофизиологические процессы и функции, чего биопсия сделать не может.

Рекомендации EASL

- Возрастает доказательная база прогностической ценности неинвазивных тестов, в частности, ТЭ у пациентов с циррозом печени

- Увеличение значений плотности печени в течение длительного времени может быть связано с плохим прогнозом у пациентов с фиброзом или циррозом печени

Литература

1. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>
2. Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M., Yon S., Fournier C., Mal F. et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003; 29: 17051713
3. Roulot D., Czernichow S., Le Clesiau H., Costes J.L., Vergnaud A.C., and Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol*. 2008; 48: 606613
4. Boursier J., Konate A., Guilly M., Gorea G., Samadogo A., Quemener E. et al. Learning curve and interobserver reproducibility evaluation of liver stiffness measurement by transient elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 20: 693701
5. Castera L., Foucher J., Bernard P.H., Carvalho F., Allaix D., Merrouche W. et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*. 2010; 51: 828835
6. Wong G.L., Wong V.W., Chim A.M., Yiu K.K., Chu S.H., Li M.K. et al. Factors associated with unreliable liver stiffness measurement and its

- failure with transient elastography in the Chinese population. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26: 300305
7. Millonig G., Reimann F.M., Friedrich S., Fonouni H., Mehrabi A., Buchler M.W. et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology.* 2008; 48: 17181723
 8. Millonig G., Friedrich S., Adolf S., Fonouni H., Goltz M., Mehrabi A. et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol.* 2010; 52: 206210
 9. Bardou-Jacquet E., Legros L., Soro D., Latournerie M., Guillygomarch A., Le Lan C. et al. Effect of alcohol consumption on liver stiffness measured by transient elastography. *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 516522
 10. Mederacke I., Wursthorn K., Kirschner J., Rifai K., Manns M.P., Wiedemeyer H. et al. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. *Liver Int.* 2009; 29: 15001506
 11. Bonder A., Tapper E.B., and Afjal N.H. Contemporary assessment of hepatic fibrosis. *Clin Liver Dis.* 2015; 19: 123134
 12. Wong V.W., Vergniol J., Wong G.L., Foucher J., Chan H.L., Le Bail B. et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010; 51: 454462
 13. Berzigotti A. and Castera L. Update on ultrasound imaging of liver fibrosis. *J Hepatol.* 2013; 59: 180182
 14. Bota S., Herkner H., Sporea I., Salzl P., Sirl R., Neghina A.M. et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int.* 2013; 33: 11381147
 15. Popescu A., Bota S., Sporea I., Sirl R., Danila M., Racean S. et al. The influence of food intake on liver stiffness values assessed by acoustic radiation force impulse elastography-preliminary results. *Ultrasound Med Biol.* 2013; 39: 579584
 16. Bota S., Sporea I., Peck-Radosavljevic M., Sirl R., Tanaka H., Iijima H. et al. The influence of aminotransferase levels on liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse Elastography: a retrospective multicentre study. *Dig Liver Dis.* 2013; 45: 762768
 17. Bota S., Sporea I., Sirl R., Popescu A., Danila M., and Costachescu D. Intra- and interoperator reproducibility of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography-preliminary results. *Ultrasound Med Biol.* 2012; 38: 11031108
 18. Arena U., Vizzutti F., Abraldes J.G., Corti G., Stasi C., Moscarella S. et al. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut.* 2008; 57: 12881293
 19. Coco B., Oliveri F., Maina A.M., Ciccorossi P., Sacco R., Colombatto P. et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat.* 2007; 14: 360369
 20. de Ledinghen V., Douvin C., Kettaneh A., Zioli M., Roulot D., Marcellin P. et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006; 41: 175179
 21. Ganne-Carrie N., Zioli M., de Ledinghen V., Douvin C., Marcellin P., Castera L. et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology.* 2006; 44: 15111517
 22. Shabeen A.A., Wan A.F., and Myers R.P. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 25892600
 23. Kim do Y., Kim S.U., Ahn S.H., Park J.Y., Lee J.M., Park Y.N. et al. Usefulness of FibroScan for detection of early compensated liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci.* 2009; 54: 17581763
 24. Nahon P., Kettaneh A., Tengher-Barna I., Zioli M., de Ledinghen V., Douvin C. et al. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2008; 49: 10621068
 25. Friedrich-Rust M., Ong M.F., Martens S., Sarrazin C., Bojunga J., Zeuzem S. et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2008; 134: 960974
 26. Sporea I., Sirl R., Deleanu A., Tudora A., Popescu A., Curescu M. et al. Liver stiffness measurements in patients with HBV vs. HCV chronic hepatitis: a comparative study. *World J Gastroenterol.* 2010; 16: 48324837
 27. Fraquelli M., Rigamonti C., Casazza G., Donato M.F., Ronchi G., Conte D. et al. Etiology-related determinants of liver stiffness values in chronic viral hepatitis B or C. *J Hepatol.* 2011; 54: 621628
 28. Chan H.L., Wong G.L., Choi P.C., Chan A.W., Chim A.M., Yin K.K. et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2009; 16: 3644
 29. Oliveri F., Coco B., Ciccorossi P., Colombatto P., Romagnoli V., Cherubini B. et al. Liver stiffness in the hepatitis B virus carrier: a non-invasive marker of liver disease influenced by the pattern of transaminases. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 61546162
 30. Myers R.P., Pomier-Layrargues G., Kirsch R., Pollett A., Duarte-Rojo A., Wong D. et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology.* 2012; 55: 199208
 31. Corpechot C., El Naggar A., Poujol-Robert A., Zioli M., Wendum D., Chazouilleres O. et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology.* 2006; 43: 11181124
 32. Fierbinteanu-Braticevici C., Andronescu D., Usvat R., Cretoiu D., Baicus C., and Marinovski G. Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 55255532
 33. Sporea I., Bota S., Peck-Radosavljevic M., Sirl R., Tanaka H., Iijima H. et al. Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study. *Eur J Radiol.* 2012; 81: 41124118
 34. Friedrich-Rust M., Nierhoff J., Lapsor M., Sporea I., Fierbinteanu-Braticevici C., Strobel D. et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2012; 19: e212e219
 35. Friedrich-Rust M., Buggisch P., de Knegt R.J., Dries V., Shi Y., Matschenz K. et al. Acoustic radiation force impulse imaging for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2013; 20: 240247
 36. Fierbinteanu Braticevici C., Sporea I., Panaiteanu E., and Tribus L. Value of acoustic radiation force impulse elastography for non-invasive evaluation of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Ultrasound Med Biol.* 2013; 39: 19421950
 37. Palmeri M.L., Wang M.H., Rouze N.C., Abdelmalek M.F., Guy C.D., Moser B. et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2011; 55: 666672
 38. Muller M., Gennisson J.L., Defieux T., Tanter M., and Fink M. Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging: preliminary in vivo feasibility study. *Ultrasound Med Biol.* 2009; 35: 219229
 39. Leung V.Y., Shen J., Wong V.W., Abrigo J., Wong G.L., Chim A.M. et al. Quantitative elastography of liver fibrosis and spleen stiffness in chronic hepatitis B carriers: comparison of shear-wave elastography and transient elastography with liver biopsy correlation. *Radiology.* 2013; 269: 910918
 40. Ferraioli G., Tinelli C., Dal Bello B., Zicchetti M., Filice G., and Filice C. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology.* 2012; 56: 21252133
 41. Piscaglia F., Marinelli S., Bota S., Serra C., Venerandi L., Leoni S. et al. The role of ultrasound elastographic techniques in chronic liver disease: current status and future perspectives. *Eur J Radiol.* 2014; 83: 450455
 42. Friedrich-Rust M., Wunder K., Kriener S., Sotoudeh F., Richter S., Bojunga J. et al. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology.* 2009; 252: 595604
 43. Rizzo L., Calvaruso V., Cacopardo B., Alessi N., Attanasio M., Petta S. et al. Comparison of transient elastography and acoustic radiation force impulse for non-invasive staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 21122120
 44. Lapsor M., Badea R., Stefanescu H., Sparchez Z., Branda H., Serban A. et al. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. *J Gastrointest Liver Dis.* 2009; 18: 303310
 45. Cassinotto C., Lapuyade B., Mouries A., Hiriart J.B., Vergniol J., Gaye D. et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan(R). *J Hepatol.* 2014; 61: 550557
 46. Huwart L., Sempoux C., Vicaut E., Salameh N., Annet L., Danse E. et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology.* 2008; 135: 3240
 47. Ichikawa S., Motosugi U., Morisaka H., Sano K., Ichikawa T., Tatsumi A. et al. Comparison of the diagnostic accuracies of magnetic resonance elastography and transient elastography for hepatic fibrosis. *Magn Reson Imaging.* 2015; 33: 2630
 48. Bobte A.E., de Niet A., Jansen L., Bipat S., Nederveen A.J., Verbeij J. et al. Non-invasive evaluation of liver fibrosis: a comparison of ultrasound-based transient elastography and MR elastography in patients with viral hepatitis B and C. *Eur Radiol.* 2014; 24: 638648
 49. Degos F., Perez P., Roche B., Mahmoudi A., Asselineau J., Voitot H. et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol.* 2010; 53: 10131021
 50. Zarski J.P., Sturm N., Guecho J., Paris A., Zafrani E.S., Asselah T. et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: The ANRS HCEP-23 study. *J Hepatol.* 2012; 56: 5562
 51. Castera L., Vergniol J., Foucher J., Le Bail B., Chanteloup E., Haaser M. et al. Prospective comparison of transient elastography Fibrotest APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005; 128: 343350
 52. Poynard T., Ingiliz P., Elkrief L., Munteanu M., Lebray P., Morra

- R. et al. Concordance in a world without a gold standard: a new non-invasive methodology for improving accuracy of fibrosis markers. *PLoS One*. 2008; 3: e3857
56. Boursier J., de Ledinghen V., Zarski J.P., Fouchard-Hubert I., Gallois Y., Oberti F. et al. Comparison of eight diagnostic algorithms for liver fibrosis in hepatitis C: new algorithms are more precise and entirely noninvasive. *Hepatology*. 2012; 55: 5867
57. Poynard T., Imbert-Bismut F., Ratzju V., Chevret S., Jardel C., Moussalli J. et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus: longitudinal validation in a randomized trial. *J Viral Hepat*. 2002; 9: 128133
58. Poynard T., McHutchison J., Manns M., Trepo C., Lindsay K., Goodman Z. et al. Impact of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002; 122: 13031313
59. D'Ambrosio R., Aghemo A., Fraquelli M., Rumi M.G., Donato M.F., Paradis V. et al. The diagnostic accuracy of Fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response. *J Hepatol*. 2013; 59: 251256
60. Klibansky D.A., Mehta S.H., Curry M., Nasser I., Challies T., and Ajfhal N.H. Transient elastography for predicting clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *J Viral Hepat*. 2012; 19: e184e193
61. Chang T.T., Liaw Y.F., Wu S.S., Schiff E., Han K.H., Lai C.L. et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010; 52: 886893
62. Poynard T., Zoulim F., Ratzju V., Degos F., Imbert-Bismut F., Deny P. et al. On-treatment monitoring of liver fibrosis with transient elastography (FibroTest-ActiTest) during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 19701980
63. Wong G.L., Wong V.W., Choi P.C., Chan A.W., Chim A.M., Yiu K.K. et al. On-treatment monitoring of liver fibrosis with transient elastography in chronic hepatitis B patients. *Antivir Ther*. 2011; 16: 165172
64. de Ledinghen V., Vergniol J., Barthe C., Foucher J., Chermak F., Le Bail B. et al. Non-invasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year survival of patients chronically infected with hepatitis B virus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37: 979988
65. Carrion J.A., Navasa M., Bosch J., Bruguera M., Gilibert R., and Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006; 12: 17911798
66. Llop E., Berzigotti A., Reig M., Erice E., Reverter E., Seo J. et al. Assessment of portal hypertension by transient elastography in patients with compensated cirrhosis and potentially resectable liver tumors. *J Hepatol*. 2012; 56: 103108
67. Vizzutti F., Arena U., Romanelli R.G., Rega L., Foschi M., Colagrande S. et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology*. 2007; 45: 12901297
68. Reiberger T., Ferlitsch A., Payer B.A., Pinter M., Homoncik M., and Peck-Radosavljevic M. Non-selective beta-blockers improve the correlation of liver stiffness and portal pressure in advanced cirrhosis. *J Gastroenterol*. 2012; 47: 561568
69. Carrion J.A., Torres F., Crespo G., Miquel R., Garcia-Valdecasas J.C., Navasa M. et al. Liver stiffness identifies two different patterns of fibrosis progression in patients with hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology*. 2010; 51: 2334
70. Crespo G., Lens S., Gambato M., Carrion J.A., Marino Z., Londono M.C. et al. Liver stiffness 1 year after transplantation predicts clinical outcomes in patients with recurrent hepatitis C. *Am J Transplant*. 2014; 14: 375383
71. Castera L., Le Bail B., Roundot-Thoraval F., Bernard P.H., Foucher J., Merrouche W. et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol*. 2009; 50: 5968
72. Castera L., Pinzani M., and Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol*. 2012; 56: 696703
73. Stefanescu H., Grigorescu M., Lupsor M., Procopet B., Maniu A., and Badea R. Spleen stiffness measurement using Fibroscan for the noninvasive assessment of esophageal varices in liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26: 164170
74. Colecchia A., Montrone L., Scafoli E., Bacchi-Reggiani M.L., Colli A., Casazza G. et al. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology*. 2012; 143: 646654
75. Giannini E., Botta F., Borro P., Rizzo D., Romagnoli P., Fasoli A. et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut*. 2003; 52: 12001205
76. Feier D., Lupsor Platon M., Stefanescu H., and Badea R. Transient elastography for the detection of hepatocellular carcinoma in viral C liver cirrhosis. Is there something else than increased liver stiffness?. *J Gastrointest Liver Dis*. 2013; 22: 283289
77. Masuzaki R., Tateishi R., Yoshida H., Goto E., Sato T., Obiki T. et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology*. 2009; 49: 19541961
78. Jung K.S., Kim S.U., Ahn S.H., Park Y.N., Kim do Y., Park J.Y. et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology*. 2011; 53: 885894
79. Wong G.L., Chan H.L., Wong C.K., Leung C., Chan C.Y., Ho P.P. et al. Liver stiffness-based optimization of hepatocellular carcinoma risk score in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2014; 60: 339345
80. Kim do Y., Song K.J., Kim S.U., Yoo E.J., Park J.Y., Ahn S.H. et al. Transient elastography-based risk estimation of hepatitis B virus-related occurrence of hepatocellular carcinoma: development and validation of a predictive model. *Oncotargets Ther*. 2013; 6: 14631469
81. Corpechot C., Gaouar F., El Naggar A., Kemgang A., Wendum D., Poupon R. et al. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2014; 146: 970979 (quiz e915e976)
82. Robic M.A., Procopet B., Metivier S., Peron J.M., Selves J., Vinel J.P. et al. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: A prospective study. *J Hepatol*. 2011; 55: 10171024
83. Kim S.U., Lee J.H., Kim do Y., Ahn S.H., Jung K.S., Choi E.H. et al. Prediction of liver-related events using fibroscan in chronic hepatitis B patients showing advanced liver fibrosis. *PLoS One*. 2012; 7: e36676
84. Vergniol J., Foucher J., Terreboune E., Bernard P.H., le Bail B., Merrouche W. et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011; 140: 19701979 (1979, e1971e1973)
85. Vergniol J., Boursier J., Contzac C., Bertrais S., Foucher J., Angel C. et al. Evolution of noninvasive tests of liver fibrosis is associated with prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2014; 60: 6576
86. Colecchia A., Colli A., Casazza G., Mandolesi D., Schiumerini R., Reggiani L.B. et al. Spleen stiffness measurement can predict clinical complications in compensated HCV-related cirrhosis: a prospective study. *J Hepatol*. 2014; 60: 11581164
87. https://iame.com/online/breast_elastography/content.php
88. <http://ult.sagepub.com/content/20/1/24/F1.expansion.html>
89. penn-medicine-gastro-physicians.blogspot.com

Транзиентная эластография в оценке фиброза печени

И.Л. Кляритская, Е.О. Шелихова, Ю.А. Мошко

Статья посвящена вопросам диагностики фиброза печени с использованием неинвазивных методов оценки фиброза печени. Подробно рассмотрены методы транзиентной эластографии печени, Shear Wave Elasticity Imaging (SWEI) а также методы, основанные на эластографии сдвиговой волны, (ARFI) Acoustic Radiation Force Impulse, 2D-поперечно-волновой эластографии. Эффективность этих методов сравнивалась между собой и с лабораторными методами диагностики у больных вирусными гепатитами, циррозами печени, неалкогольным стеатогепатитом.

Отмечена высокая эффективность транзиентной эластографии как неинвазивного метода, позволяющего точно диагностировать фиброз печени у различных категорий пациентов с болезнями печени. Указано, что транзиентная эластография позволяет также осуществлять контроль за динамикой фиброза печени под влиянием лечения и прогрессированием заболевания.

Данная статья основана на рекомендациях EASL и ALEH Governing Boards

Ключевые слова: болезни печени, диагностика, эластография

Transient elastography in the assessment of liver fibrosis

I.L. Klyaritskaya, E.O. Shelikhova, YA. Moshko

The article is devoted to the diagnosis of liver fibrosis using noninvasive assessment of liver fibrosis. Detailed the methods of transient elastography of the liver, Shear Wave Elasticity Imaging (SWEI) as well as methods based on shear wave elastography, (ARFI) Acoustic Radiation Force Impulse, 2D-transverse wave elastography. The effectiveness of these methods compared with each other and with the laboratory methods of diagnosis in patients with viral hepatitis, cirrhosis of the liver, non-alcoholic steatohepatitis.

The high efficiency of transient elastography as a non-invasive method to accurately diagnose liver fibrosis in various categories of patients with liver diseases was noted. It is indicated that transient elastography can also monitor the dynamics of liver fibrosis under the influence of treatment and disease progression.

This article is based on the recommendations of EASL and ALEH Governing Boards

Keywords: liver disease, diagnosis, elastography