

# Эластометрия в диагностике заболеваний печени

И.Л. Кляритская, Е.О. Шелихова, Ю.А. Мошко, Е.В. Семенихина, В.В. Кривой, Т.А. Цапак

## Role of transient elastography in diagnostic of liver disease

I.L. Kliaritskaia, E.O. Shelikhova, Y.A. Moshko, E.V. Semenikhina, V.V. Krivoy, T.A. Tsapyak

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

**Ключевые слова:** эластометрия, заболевания печени

### Резюме

#### Эластометрия в диагностике заболеваний печени

*И.Л. Кляритская, Е.О. Шелихова, Ю.А. Мошко, Е.В. Семенихина, В.В. Кривой, Т.А. Цапак*

Транзиентная эластометрия, известная под брендовым названием «Фиброскан» является неинвазивным количественным методом оценки фиброза печени. Одновременно с оценкой стадии фиброза происходит определение и количественная оценка стеатоза печени при помощи функции CAP (параметр контролируемого затухания в ткани печени). Метод ТЭ был разработан Французской компанией «Echosens» при поддержке Французского правительства. Исследование заключается в проведении 10 измерений жесткости (измеряемой в кПа) в межреберном промежутке, путем измерения скорости распространения механической волны. Из десяти измерений рассчитывается медиана, которая в дальнейшем сравнивается с картой значений «Фиброскан». Разброс значений составляет от 1,5 кПа до 75 кПа. У 90-95% здоровых пациентов жесткость печени ниже 7 кПа.

Фиброз печени ассоциирован со значительным уровнем заболеваемости и смертности и возникает в ответ на воздействие триггерных факторов, таких, как повреждение печени, воспаление, инфекция. Фиброз возникает при замещении здоровой ткани фиброзной, может располагаться локально и диффузно и прогрессировать с развитием цирроза, что повышает риск развития ГЦК. Определение стадии фиброза печени важно для принятия решения о начале лечения, оценке эффективности лечения и проведении скрининга на наличие ГЦК. «Золотым» стандартом определения фиброза является биопсия печени, позволяющая дифференцировать хронические заболева-

---

**Кляритская Ирина Львовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: kliar3@yandex.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Шелихова Елена Олеговна** – ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ДПО) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Контактная информация: ya.shelih@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Мошко Юрий Александрович**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: crim1j@mail.ru

**Семенихина Елена Валериевна** – ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ДПО) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Контактная информация: semenikhina\_ekaterina@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Кривой Валерий Валентинович**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: valeriy-krivuy@mail.ru

**Цапак Татьяна Анатольевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: tsapyak69@mail.ru

ния печени. Фиброскан позволяет только определить жесткость печени и наличие и степень стеатоза. Однако много пациентов отказываются от проведения биопсии печени из-за дискомфорта. При проведении ТЭ оценивается участок печени в 200 раз больший, чем при биопсии печени.

Ключевые слова: эластометрия, фиброз, стеатоз, хронические заболевания печени.

## Abstract

### Role of transient elastography in diagnostic of liver disease

*I.L. Kliaritskaia, E.O. Shelikhova, YA. Moshko, E.V. Semenikhina, V.V. Krivoy, TA. Tsapyak*

Transient elastography known by the brand name FibroScan is a non-invasive test to quantify liver fibrosis. It also detects and quantifies liver steatosis using the Controlled Attenuation Parameter (CAP). The French company Echosens created transient elastography as a product of French government-funded research. The full exam requires for the operator to obtain 10 measurements of stiffness (in kPa) from the patient by pressing a probe in between the ribs. From the ten results, the median number is obtained and compared with the designated values on the FibroScan Scoring Card. The scoring card results range from 1.5 kPa to 75 kPa. Between 90–95% of healthy people without liver disease will have a liver scarring measurement less than 7.0 kPa

Fibrosis of the liver, which is associated with significant morbidity and mortality, occurs as a result of an exaggerated healing response triggered by chronic insults to the liver such as injury, infection, and inflammation. Fibrosis of the liver develops when scar tissue replaces normal liver tissue. It can be localized or diffuse, and it can progress to cirrhosis, which increases the risk of developing liver cancer. Assessing the degree of fibrosis is important when making decisions about starting treatment, assessing treatment response, and screening for liver cancer. The current gold standard for assessing the condition of the liver is by performing a liver biopsy. Liver biopsies are useful for distinguishing between viruses affecting the liver and other causes of chronic liver disease, whereas FibroScan can only test the stiffness and steatosis. However, many patients refuse biopsies due to discomfort. FibroScan will measure a liver volume of 3cm<sup>3</sup> this unit of measure is an area, not a volume -->, up to 200 times larger than does a liver biopsy, since a larger volume of biopsy specimen could be harmful for patients

Key words: Transient elastography, liver fibrosis and steatosis, liver diseases

**Э**ластометрия – метод измерения жесткости тканей путем создания сдвиговых деформаций и анализа этих деформаций, с помощью ультразвуковых диагностических сканеров или магниторезонансных томографов [1].

Методы эластометрии можно разделить на четыре основные группы (Рис. 1.):

- поперечно-волновая эластометрия на основе механически сгенерированного импульса, включает в себя транзиентную эластометрию (ТЭ), (FibroScan, Echosens, Париж, Франция);

- поперечно-волновая эластометрия на основе акустического луча, включает в себя:

- ✓ 2D поперечно-волновую эластометрия / Методику pSWE/

- ✓ Метод ультразвуковой визуализации с усиленным акустическим импульсом (ARFI);

- эластометрия в режиме реального времени (RTE);

- магнитно-резонансная эластометрия (MR-эластометрия).

Сравнение различных способов эластометрии приводится в таблице 1.

Главное преимущество методов эластометрии в том, что они могут быть легко воспроизведены с течением времени у больных, которые получают лечение (в том числе противовирусную терапию). По результатам эластометрии можно судить об эффективности терапии и уменьшении фиброза печени. Кроме того, улучшение показателей эластометрии можно использовать для прогнозирования клинических исходов [2].

Наиболее широко используемым и подтвержденным неинвазивным физическим методом оценки фиброза является ТЭ.

### Транзиентная эластометрия

Транзиентная эластометрия (ТЭ) относится к неинвазивным методам диагностики фиброза печени, применяющим физический подход для диагностики жесткости печени. ТЭ. Наряду с биохимическими методами оценки фиброза печени, рекомендована в качестве первого метода оценки фиброза печени у пациентов с гепатитом С, В, коинфекции гепатита С и ВИЧ инфекции, неалкогольной жировой болезнью печени, алкогольной болезнью печени и аутоиммунным гепатитом [3]. Применение комбинации неинвазивных методов диагностики фиброза печени (предпочтение отдается комбинации ТЭ и сывороточных биомаркеров) повышают уровень диагностики выраженного и тяжелого фиброза и в 50-86% случаев позволяют избежать биопсии печени [4].

*Преимущества ТЭ состоят в:*

- простоте и скорости проведения;
- неинвазивности и безболезненности для пациента;

## Способы эластометрии

Метод	ТЭ	pSWE	Arfi	Rte	MP-эластометрия
Визуализация печени	нет	да	да	да	да
Используемая сила	Внешний механический импульс	Внутренний акустический луч	Множественные акустические лучи	Сердцебиение	Внешнее устройство
Исследуемая зона	Мономерная зона 1x4см	Мономерная зона 1x0,5см	2D -изображение 5x5 см	Нет количественного выражения- «относительная эластометрия»	2D-3D изображение всего органа
Результат	Количественный результат выраженный в кПа	Количественный результат выраженный в м/с	Количественный результат выраженный в кПа или м/с в широком диапазоне	Качественный	Количественный результат выраженный в кПа

- одновременной оценке фиброза и стеатоза печени;
- отсутствия зависимости результата исследования от оператора;
- получении результата в режиме реального времени.

## Методика проведения:

Эластометрия осуществляется утром натощак 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 проводится биопсия печени. Находится участок 6 см в глубину, без крупных сосудистых структур, где производится 10 измерений ("shots").

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 [5].

Фиброз печени оценивается с помощью измерения скорости низкочастотной (50 Гц) механической 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,  $\rho$  – плотность ткани,

предполагаемая как константа). Чем жестче ткань, тем быстрее поперечная волна распространяется. Клиническая интерпретация результатов эластометрии должна проводиться только врачом, с полным знанием демографических особенностей пациентов, этиологии заболевания и с учетом лабораторных показателей [5,6,7,3]. Примеры интерпретации результатов эластометрии представлены на рис. 2.

Кроме определения степени фиброза при проведении транзистентной эластометрии с использованием аппарата FibroScan® 502 Touch, происходит одновременное количественное определение стеатоза печени. Это позволяет сделать функция CAP™ (параметр контролируемого затухания в ткани печени). CAP™ является величиной затухания ультразвука, которая соответствует уменьшению амплитуды ультразвуковых волн при их распространении через ткань печени. Метод основан на свойстве ультразвуковых сигналов «затухать» в тканях, содержащих жир. CAP™ выражается в децибелах на метр (дБ/м). Данная опция позволяет обнаружить минимальную жировую дистрофию печени, начиная от 5% поражения паренхимы печени по сравнению с УЗИ от 20% [8]. Важно отметить, что на значение CAP не влияет фиброз и воспаление. Кроме того,

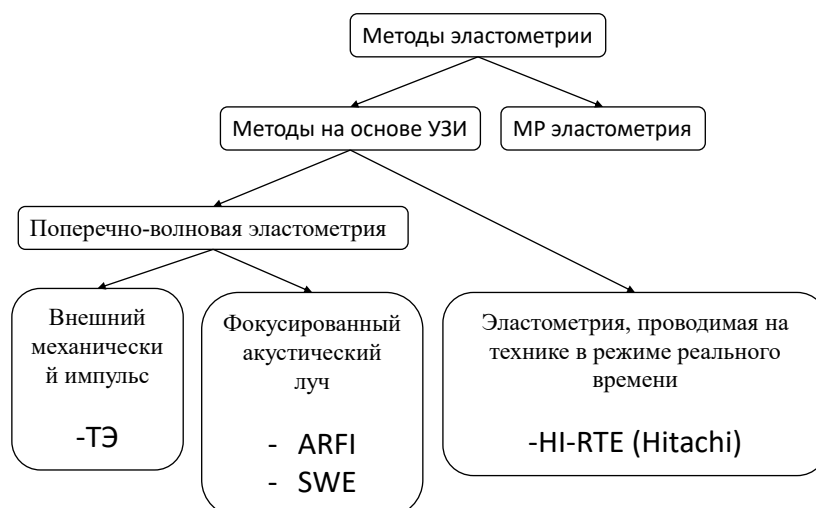


Рис. 1. Методы эластометрии

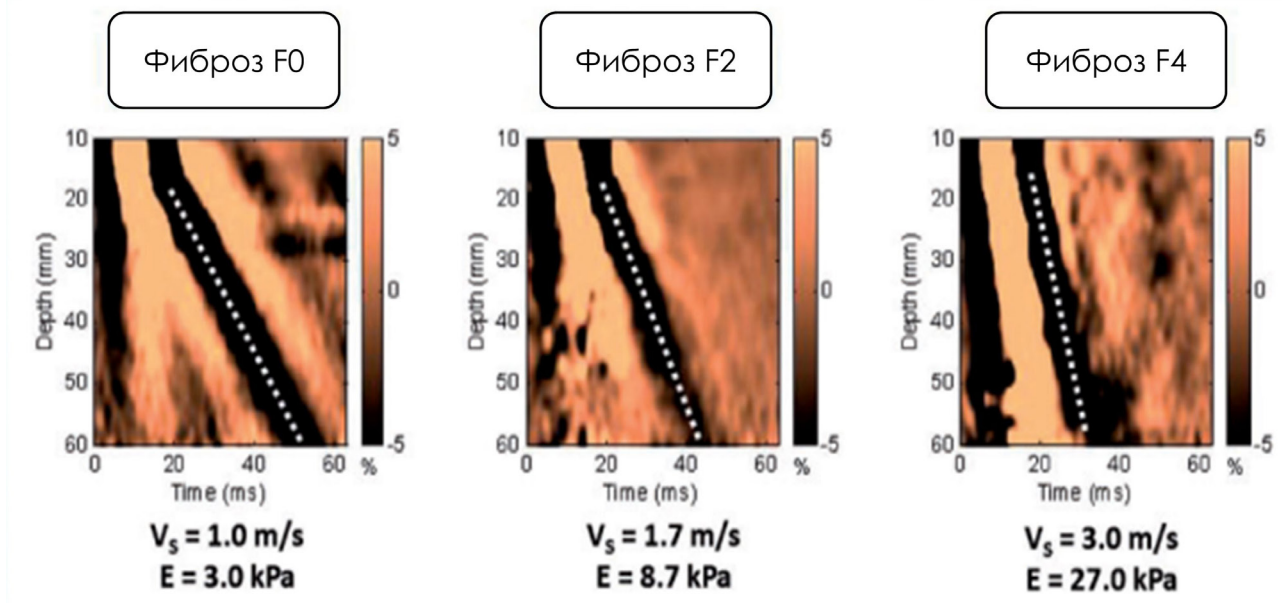


Рис. 2. Интерпретация данных эластометрии

данная модификация фиброскана оснащена усовершенствованными датчиками:

✓ Датчик **S+probe**, позволяет проводить исследование у детей в возрасте от 1 месяца до 14 лет и у взрослых пациентов имеющих астенический тип телосложения или у пациентов, находящихся в состоянии истощения.

✓ Датчик **XL+Probe** позволяет исследовать жесткость печени у пациентов с ожирением или пациентов с толщиной подкожной клетчатки до 3,5 см.

### Применение транзистентной эластометрии при различных хронических заболеваниях печени

Данные ТЭ имеют тесную корреляцию с стадией фиброза по шкале METAVIR. Ряд исследователей подтвердили эти результаты [9], в том числе у пациентов с гепатитом В [10], а также при коинфекции ВИЧ+ВГС [9]. ТЭ является надежным методом для диагностики цирроза у пациентов с хроническими заболеваниями печени [10]. ТЭ точнее определяет цирроз печени, чем выраженный фиброз. Значения под кривой для диагностики выраженного фиброза (F2), тяжелого (F4) и цирроза составили 0,86, 0,89 и 0,93, соответственно.

Чувствительность и специфичность в определении F2 (74,3; 78,3), F3 (74; 63,8) и F4 (84,6; 81,5) [11]. Как утверждают рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени 2015 года: «ТЭ является наиболее точным неинвазивным методом выявления цирроза печени у больных с вирусными гепатитами (A1)» [3]. Алгоритм применения ТЭ при вирусном гепатите С и В представлен на рис. 3 и 4.

Использование ТЭ при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) было оценено в недавнем метаанализе 9 исследований, включавших 1047 пациента НАЖБП. Общий результат определил, что ТЭ

определяет  $F \geq 3$  (чувствительность-85%, специфичность- 85%),  $F=4$  (92% и 92%) и  $F \geq 2$  (79% и 75%) [12].

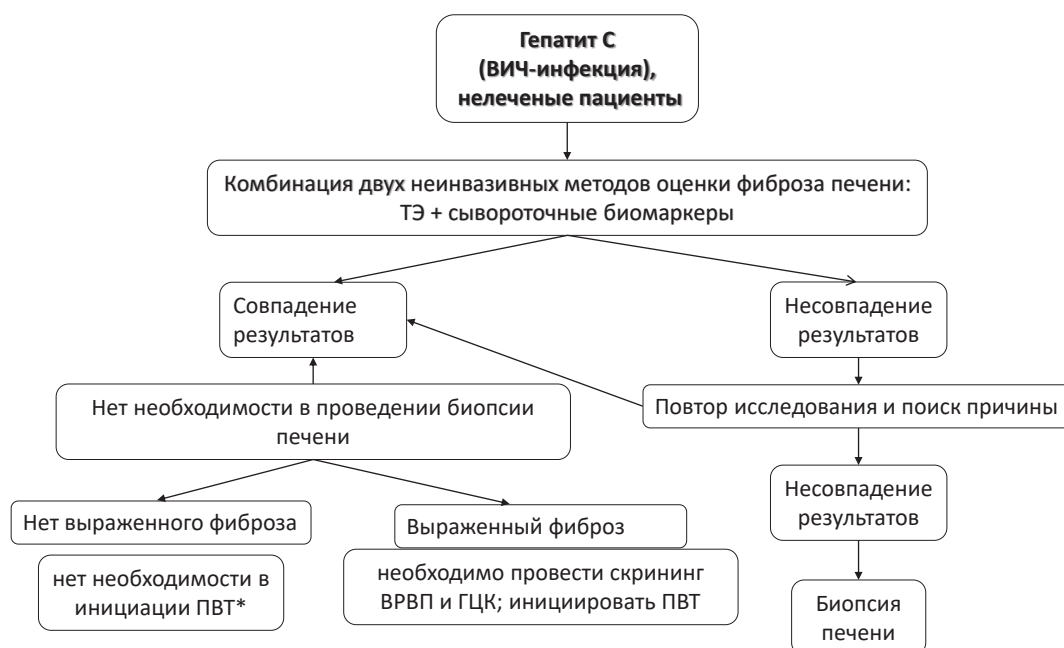
Использование ТЭ при алкогольной болезни печени имеет определённые ограничения. Прием алкоголя в гепатотоксических дозах и развитие алкогольного гепатита влияет на показатели жесткости печени, определяемые при помощи ТЭ, поэтому проводить ТЭ рекомендует на фоне отказа от приема алкоголя, однако длительность такого воздержания пока не установлена [13].

Сравнение результатов ТЭ и биопсии печени для диагностики выраженности фиброза при алкогольной болезни печени оценивалось в метаанализе 14 исследований по Кокрановской методологии. Чувствительность и специфичность определения тяжелого фиброза (F3) составляет 0,92(0,89-0,96) и 0,70(0,61-0,79), а цирроза (F4) -0,95(0,87-0,98) и 0,71(0,56-0,82) соответственно [14].

### Применение ТЭ при других хронических заболеваниях печени

Применение ТЭ при других хронических заболеваниях печени доказало отчетливую взаимосвязь с гистологически подтвержденной стадией фиброза печени ( $p > 0,0001$ ), но отсутствие корреляции с активностью воспалительного процесса [15].

При НАЖБП «биомаркеры и шкалы оценки фиброза также, как и транзистентная эластометрия, представляют собой приемлемые неинвазивные методы идентификации случаев с низким риском наличия тяжелого фиброза и цирроза (A2). Для контроля за прогрессированием фиброза в клинической практике может использоваться сочетание биомаркеров или оценочных шкал с транзистентной эластометрией, хотя эта стратегия требует валидации (C2)» [16]. Использование контролируемого параметра затухания при проведении эластометрии для оценки стеатоза печени — позволяет выявить



**Рис. 3. Алгоритм использования неинвазивных методов оценки фиброза печени у нелеченых пациентов с ВСГ или коинфекции ВГС/ВИЧ.**

стеатоз, но обладает ограниченной способностью дифференцировать его гистологические стадии; результаты ТЭ никогда не сопоставлялись с результатами оценки стеатоза с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии (1H-MPC)- «золотого» стандарта определения стеатоза печени. Однако, ряд авторов определяет высокую корреляцию значений контролируемого параметра затухания с гистологической оценкой стеатоза печени. [17,18,19,20]. Необходимо отметить и тот факт, что предложенная разработчиками шкала оценки стеатоза: S1 — 230–249,9 дб/м, для S2 — 250– 276,9 дб/м, для S3 — 277 дб/м и более, подвергается пересмотру различными авторами.

Информативность ТЭ и ФиброТеста (ФТ) для диагностики стеатоза и фиброза печени у больных с СД2 и НАЖБП была исследована на 67 пациентах в ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗ г. Москвы по руководством Бакулина И.Г. Качество и достоверность эластометрии и ФиброТеста, по данным ROC-анализа, расцениваются как хорошая: AUROC-0,7 и AUROC-0,8 соответственно. Достоверность ФТ и ТЭ для стадии F-4 оценивается как очень хорошая (AUROC для F4-0,86). [8].

Применение CAP у 75 больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и НАЖБП было исследовано I. Mikolasevic и соавторами и было доказано, что ТЭ

может быть использована как быстрый простой надежный скрининг наличия стеатоза и фиброза печени у таких групп пациентов (21). Максимальная диагностическая точность определения  $\geq S2$  и  $S3$  составляет (82.06% и 81.59%), а  $S1$ - только 76.11% [22].

Функция CAP использовалась для оценки стеатоза печени у ВИЧ- инфицированных пациентов. Noboru Hirashima и соавторами определили, что у 42.3% ВИЧ-инфицированных пациентов из 25 определялся выраженный стеатоз [23].

### Мониторинг прогрессирования заболевания и прогноз

#### Портальная гипертензия

Портальная гипертензия является важным диагностической находкой у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени любой этиологии, что приводит к развитию осложнениям и снижению выживаемости пациентов [33,34].

Прямое измерение степени портальной гипертензии является инвазивным методом и редко используется в клинической практике из-за возможных осложнений. Измерение печеночного венозного градиента давления (ПВГД) является стандартом оценки портального давления, особенно у пациен-

Табл. 2

**Оптимальные значения жесткости печени и селезенки для определения значительной ( $\geq 10$  мм рт.ст) и тяжелой ( $\geq 12$  мм рт.ст.) портальной гипертензии.**

ПВГД	Метод	Значение	Специфичность, %	Чувствительность, %
$\geq 10$ мм рт.ст	ТЭ печени	17,4	88	87,5
	ТЭ селезенки	47,6	77,3	79,2
$\geq 12$ мм рт.ст.	ТЭ печени	20,6	82,8	80
	ТЭ селезенки	50,7	78,1	77,1

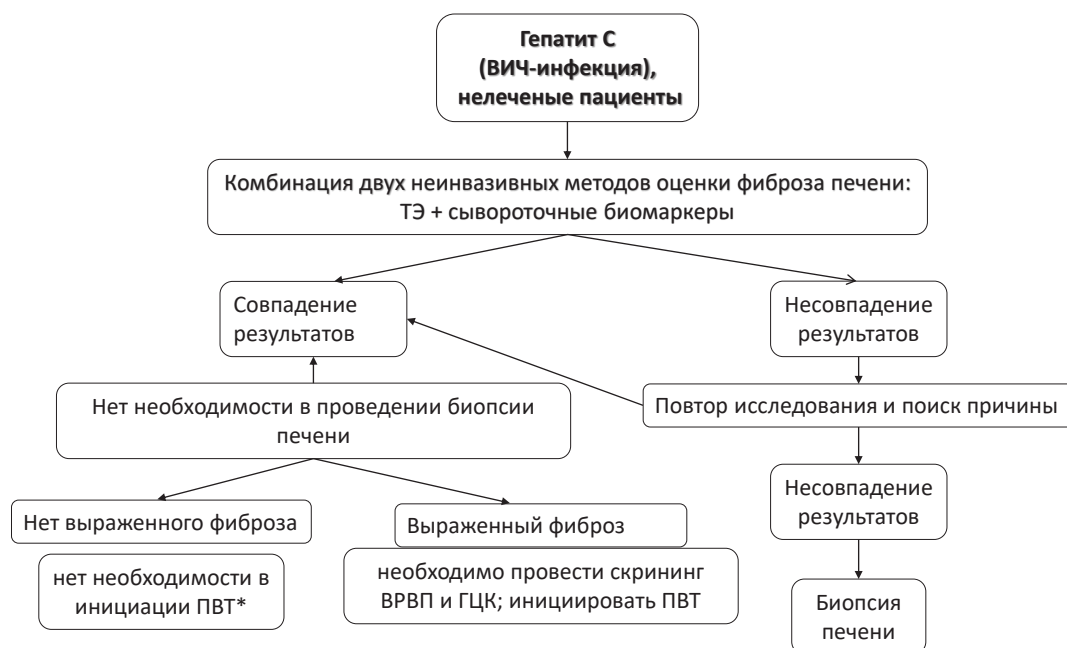


Рис. 4. Алгоритм использования ТЭ в лечении нелеченых пациентов с ВГВ.

тов с печеночной (синусоидальной) портальной гипертензией. ПВГД менее 5 мм рт.ст. считается нормальным, в то время как 6-9 мм ртутного столба определяется как субклиническая портальная гипертензия [34]. ПВГД  $\geq 10$  мм рт.ст. считается клинически значимой портальной гипертензией и связан с риском образования варикозного расширенных вен пищевода [35], клинической декомпенсацией [36], развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [37] или смерти после резекции печени при ГЦК [38]. ПВГД  $\geq 12$  мм рт.ст. указывает на тяжелую портальную гипертензию и является прогностическим для развития острого варикозного кровотечения [39]. ПВГД  $\geq 16$  мм рт.ст. связан с плохой выживаемостью пациентов с циррозом печени [39].

Несмотря на общую безопасность измерения ПВГД, существуют некоторые ограничения, связанные с проведением этой диагностической процедуры: обучение персонала, опыт, увеличение расходов на здравоохранение и дискомфорт пациента.

В настоящее время исследуются различные неинвазивные методы, способные заменить прямое измерение ПВГД. Одним из таких методов является ТЭ. Хорошая корреляция между жесткостью печени при ТЭ и печеночно-венозным градиентом давления (ПВГД) была продемонстрирована Carrion и соавторами на 124 пациентах с ВСГ после трансплантации печени (коэффициент Пирсона составил 0.84;  $p < 0.001$ ) [31, 24]. Площадь под кривой ROC для диагностики портальной гипертензии (ПВГД  $\geq 6$  мм рт.ст.) и клинически-значимой портальной гипертензии методом ТЭ составила 0.93 и 0.94, соответственно. При значении жесткости печени от 13,6 до 34,9 кПа определяется клинически значимая портальная гипертензия [32].

Роль эластометрии печени и селезенки для оценки портальной гипертензии было исследовано

Romanas Zykus с соавторами в проспективном когортном исследовании с участием 107 пациентов с различными хроническими заболеваниями печени. Была выявлена тесная корреляция между ПВГД и ТЭ печени ( $r = 0.75$ ,  $p < 0.001$ ) и ТЭ селезенки ( $r = 0.62$ ,  $p < 0.001$ ). [40]. Были определены оптимальные значения жесткости печени и селезенки для определения значительной ( $\geq 10$  мм рт.ст.) и тяжелой ( $\geq 12$  мм рт.ст.) портальной гипертензии (Табл. 2).

### Гепатоцеллюлярная карцинома

Большое проспективное когортное исследование больных ВГС и ВГВ проведенное в Азии доказало, что при значении жесткости печени  $> 25$  кПа на протяжении 3-х лет в 38,5% случаев развилась ГЦК по сравнению с 0,4% случаев пациентов с жесткостью менее 10кПа. [25].

### Прогноз и выживаемость

ТЭ обладает большим прогностическим значением по сравнению с биохимическими маркерами в прогнозе 5 летней выживаемости больных с хроническими заболеваниями печени. При обследовании 600 пациентов с ВГВ 5-летняя выживаемость составила 97,1% у пациентов со значением жесткости  $< 9$  кПа и 61,5% при значении более 20кПа [26].

### Ответ на противовирусную терапию

Несколько исследований показали, что у пациентов, достигших УВО при ВГС и ВГВ, по данным ТЭ отмечается регресс фиброза печени [27, 28].

Факторы, ограничивающие использования ТЭ, приведены в таблице 3 [30]. Несколько факторов, в том числе острый гепатит, холестаза, сердечная недостаточность, употребление пищи, увеличивает

## Факторы, ограничивающие использование ТЭ

Асцит	Волны не проникают через слой жидкости
Ожирение	ИМТ более 30 кг/м <sup>2</sup> препятствует проведению исследования, однако применение датчика XL-probe расширило границы применения ТЭ
Острый гепатит	Увеличение жесткости ткани
Хронический гепатит с вспышками активности	При уровне АЛТ более 5 ВГН возникает риск завышения значений фиброза
Внепеченочный холестаза	Увеличение жесткости, независимо от стадии фиброза
Застойная сердечная недостаточность	Увеличение жесткости из-за увеличения объема внутрипеченочного объема крови
Узкие межреберные промежутки	Ассоциировано с невозможностью проведения ТЭ, использование датчика S-probe увеличивает вероятность проведения ТЭ

жесткость печени. Поэтому, ТЭ следует проводить натощак, и избегать или интерпретировать с осторожностью у пациентов с повышенным уровнем трансаминаз более 5 значений верхней границы нормы; холестаза, застойная сердечная недостаточность, постоянный прием алкоголя или алкогольный гепатит [29].

## Литература

1. П.Ю. Демин, Н.В. Прончатов-Рубцов. Эластометрия сдвиговых характеристик мягких биологических тканей. Нижний Новгород, 2014.
2. Hicham Khallafi 1, \* and Kamran Quresbi. *Imaging Based Methods of Liver Fibrosis Assessment in Viral Hepatitis: A Practical Approach*. Published online 2015 Dec 8. Doi: 10.1155/2015/809289
3. EASL-ALEN 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>
4. Pamela Valva, Daniela A Ríos, Elena De Matteo, and Maria V Preciado. *Chronic hepatitis C virus infection: Serum biomarkers in predicting liver damage*. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 28; 22(4): 1367–1381.
5. П.А. Клярчикская, Е.О. Шелихова, Ю.А. Мошко. Транзиентная эластометрия в оценке фиброза печени. *Крымский терапевтический журнал* 2015, №3. С 18–30.
6. 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
7. 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
8. П. Г. Бакулин, Ю. Г. Сандлер, В. А. Кейян, Е. В. Винницкая, С. В. Драгунов. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы *Гастроэнтерология* №12 (113)/ 2015.
9. 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
8. 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
10. De Ledinghen V., Douvin C., Kettaneh A., Ziol M., Roulot D., Marcelin 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
11. Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim do Y, Han KH, Chon CY, Ahn SH, Kim SU. *Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis*. *PLoS One* 2012;7:e44930
12. Kwok R, Tse YK, Wong GL, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, Chan HL, Wong VW. *Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease—the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments*. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:254–269.
13. Bardou-Jacquet E, Legros L, Soro D, Latournerie M, Guillygomarc'h A, Le Lan C, Brissot P, Guyader D, Moirand R. *Effect of alcohol consumption on liver stiffness measured by transient elastography*. *World J Gastroenterol* 2013;19:516–522
14. Pavlov CS1,2, Casazza G1,3, Nikolova D1, Tsochatzjis EA, Glund C1. *Systematic review with meta-analysis: diagnostic accuracy of transient elastography for staging of fibrosis in people with alcoholic liver disease*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Mar;43(5):575-85. doi: 10.1111/apt.13524. Epub 2016 Jan 20.
15. Corpechot C, Carrat F, Pujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouilleres O, Poupon R. *Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis*. *Hepatology* 2012;56:198–208
16. Клинические рекомендации EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Европейская ассоциация по изучению печени (EASL)\*, Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета (EASD) и Европейская ассоциация по изучению ожирения (EASO) 2015.
17. Chon Y. E., Jung K. S., Kim S. U., Park J. Y. et al. *Controlled attenuation parameter (CAP) for detection of hepatic steatosis in patients with chronic liver diseases: a prospective study of a native Korean population* // *Liver Int*. 2014. Vol. 34. N 1. P. 102–109.
18. de Ledinghen V., Vergniol J., Foucher J., Merrerouche W. et al. *Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography* // *Liver Int*. 2012. Vol. 32. N 6. P. 911–918
19. Friedrich-Rust M., Roman D., Vermeiren J., Kriener S. et al. *Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD* // *Eur. J. Radiol*. 2012. Vol. 81. N 3. P. e325–331
20. Robert P. Myers, et al. *Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography*. First published: 21 March 2012 // *Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jun;29(6):1149-58. doi: 10.1111/jgh.12519.
21. Mikolasevic I, Orlic L, Milic S. et al. *Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) proven by transient elastography in patients with coronary heart disease*. *Wien Klin Wochenschr* (2014) 126: 474
22. *Diagnostic Accuracy of Controlled Attenuation Parameter Measured by Transient Elastography for the Non-invasive Assessment of Liver Steatosis: a Prospective Study* Monica Lupsor-Platon1,4, Diana Feier1,4, Horia Stefanescu2,4, Atilia Tamas1,4, Emil Botan3,4, Zeno Sparchez2,4, Anca Maniu1,4, Radu Badea, *J Gastrointest Liver Dis*, March 2015 Vol. 24 No 1: 35-42
23. Noboru Hirashima et al. *Hepatic Steatosis, Measured by Transient Elastography with Controlled Attenuation Parameter, is Highly Prevalent in Japanese HIV-Infected Patients*. 2015
24. Castera L, Pinzani M, Bosch J. *Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography*. *J Hepatol* 2012;56:696–703
25. Fung J, Lai CL, Wong DK, Seto WK, Hung I, Yuen MF. *Significant changes in liver stiffness measurements in patients with chronic hepatitis B: 3-year follow-up study*. *J Viral Hepat* 2011;18:e200–e205
26. de Ledinghen V, Vergniol J, Barthe C, Foucher J, Chermak F, Le Bail B, Merrerouche W, Bernard PH. *Non-invasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year survival of patients chronically infected with hepatitis B virus*. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:979–988
27. Kuo YH, Lu SN, Chen CH, Chang KC, Hung CH, Tai WC, Tsai MC, Tseng PL, Hu TH, Wang JH. *The changes of liver stiffness and its associated factors for chronic hepatitis B patients with entecavir therapy*. *PLoS One* 2014;9:e93160.
28. Kim MN, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH. *Longterm changes of liver stiffness values assessed using transient elastography in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir*. *Liver Int* 2014;34:1216–1223
29. Giovanna ferraioli, md et al. *Wfumb guidelines and recommendations for clinical use of Ultrasound Elastography: Part 3: Liver*. *Ultrasound in Medicine and Biology* Volume 41, Number 5, 2015

30. Ivana Mikolasevic, Lidija Orlic, Neven Franjic, Goran Hanser, Davor Stimac, Sandra Milic. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease – Where do we stand? *World J Gastroenterol* 2016 August 28; 22(32): 7236-7251
31. J.A. Carrion, M. Navasa, J. Bosch, M. Bruguera, R. Gilibert, X. Forns. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*, 12 (2006), pp. 1791–1798
32. Laurent Castera<sup>1</sup>, Massimo Pinzani<sup>2</sup>, Jaime Bosch<sup>3</sup>. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *Journal of Hepatology Volume 56, Issue 3, March 2012, Pages 696–703*
33. Ripoll C, Bañares R, Rincón D, Catalina M-V, Lo Iacono O, Salcedo M, et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. *Hepatology*. 2005;42:793–801. doi: 10.1002/hep.20871..
34. Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7:141–55. doi: 10.1586/egb.12.83..
35. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2254–61. doi: 10.1056/NEJMoa044456..
36. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133:481–8. doi: 10.1053/j.gastro.2007.05.024..
37. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol*. 2009;50:923–8. doi: 10.1016/j.jhep.2009.01.014. [PMC free article].
38. Boleslawski E, Petrovai G, Truant S, Dharancy S, Duhamel A, Salleron J, et al. Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. *Br J Surg*. 2012;99:855–63. doi: 10.1002/bjs.8753..
39. Stanley AJ, Robinson I, Forrest EH, Jones AL, Hayes PC. Haemodynamic parameters predicting variceal haemorrhage and survival in alcoholic cirrhosis. *QJM*. 1998;91:19–25. doi: 10.1093/qjmed/91.1.19..
40. Romanas Zykeus, Laimas Jonaitis, Vitalija Petrenkienė, Andrius Pranulis, and Limas Kupčinskas. Liver and spleen transient elastography predicts portal hypertension in patients with chronic liver disease: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2015; 15: 183. Published online 2015 Dec 24. doi: 10.1186/s12876-015-0414-z