

Применение эластографии у больных с хроническими заболеваниями печени

Л.В. Журавлева, Е.В. Огнева

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме

В статье рассмотрены преимущества и недостатки неинвазивного метода диагностики фиброза печени – эластографии. Описаны виды данного метода исследования, области применения. Указаны наиболее эффективные виды эластографии для различных хронических заболеваний печени (хронические гепатиты В и С, неалкогольная жировая болезнь печени, аутоиммунные заболевания гепатобилиарной системы и алкогольная болезнь печени). Проанализированы данные новых рандомизированных контролируемых исследований.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, фиброз печени, эластография.

Наиболее распространенными причинами хронических заболеваний печени являются хроническая инфекция вирусом гепатита В (HBV), хроническая инфекция вирусом гепатита С (HCV), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и злоупотребление алкоголем (алкогольная болезнь печени – АБП). Все эти заболевания могут приводить к фиброзу печени. Конечной стадией фиброза печени является цирроз с такими потенциальными осложнениями, как портальная гипертензия, печеночная недостаточность и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Имеются данные о том, что, когда основной этиологический фактор устраняется, фиброз печени может регрессировать или стабилизироваться [1]. Точное определение стадии фиброза печени может быть полезным для мониторинга эффективности лечения, прогрессирования заболевания и определения прогноза.

До недавнего времени выраженность морфологических изменений в печени в основном оценивали с помощью пункционной биопсии, которая является эталонным стандартом для определения стадии фиброза печени и классификации некровоспалительных изменений с использованием различных полуколичественных систем оценки. Наиболее часто используемые системы оценки включают в себя шкалу METAVIR при хронических инфекциях HBV или HCV и шкалу Bunt при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) [2, 3]. Все данные системы (за исключением шкалы Ishak) оценивают стадии фиброза от F0 до F4, где F0 означает отсутствие фиброза, F1 - слабовыраженный фиброз; F2 - умеренный фиброз; F3 - выраженный фиброз и F4 - цирроз. Несмотря на свои сильные стороны, биопсия печени имеет несколько недостатков: является инвазивной и связана с развитием осложнений (примерно 3%), таких как боль и кровотечение, которые ограничивают применение метода для повторных исследований и мониторинга результатов лечения и прогрессирования заболеваний. Кроме того, биопсия позволяет анализировать лишь небольшую часть печени, около 1/50 000-й части от общей паренхимы, приводя к возможным диагностическим ошибкам [4]. Наконец, биопсия печени в силу инвазивности не может использоваться для мониторинга информации о скорости прогрессирования заболевания. Все эти ограничения делают биопсию печени несовершенным методом, недостатки которого могут приводить к неверной интерпретации результатов.

Разработаны альтернативные, неинвазивные методы оценки состояния печени, такие как сывороточные маркеры и ультразвукографическая и магниторезонансная (МР) визуализация на основе изображений. Маркеры сыворотки включают простые показатели, такие как количество тромбоцитов, FIB-4 и более сложные запатентованные системы оценки, такие как FibroTest / FibroSure (BioPredictive, Франция), FibroMeter (Echosens, Франция). Несмотря на то, что они просты в выполнении, эти тесты имеют ограниченную точность в выявлении промежуточных стадий фиброза и, как правило, считаются менее точными, чем эластографические методы [5].

Добавлено примечание ([12]): «Постановка стадии» несколько странно звучит, может «определения стадии»?

Добавлено примечание ([13]): Это разве системы варьируются, может данные системы оценивают стадии фиброза от F0 до

Добавлено примечание ([Y4]): А чего «относительно»? она определено инвазивная процедура

Добавлено примечание ([Y5]): Низкая частота осложнений – это не недостаток, а достоинство

Добавлено примечание ([Y6]): Неудачное выражение. Имелось в виду, наверное, другое? Ведь другие методы исследования тоже не содержат «динамической информации», так как показывают состояние только в момент исследования. Но неинвазивные методы легко использовать повторно для получения информации о динамике процесса, а использовать для этих целей биопсию затруднительно по многим причинам

Принципы эластографии

Эластография, впервые предложенная Ophir et. al. [6], представляет собой неинвазивную оценку механических свойств ткани, таких как эластичность, которая отражает устойчивость к деформации ткани при воздействии импульса звуковой волны и/или компрессии. В методах количественной эластографии давление осуществляется с помощью распространения поперечной волны, которая генерируется кратковременно, с помощью одного механического импульса или динамически, посредством непрерывного применения акустических волн.

Количественные методы эластографии включают в себя транзитную эластографию (ТЭ) и методы импульсного воздействия акустической волны (ARFI), такие как точечная сдвиговая эластография (pSWE) и 2D-поперечно-волновая эластография (2D SWE) [7]. Система FibroScan (Echosens, Париж, Франция) стала первой коммерчески доступной системой ТЭ, введенной в Европе в 2003 году и одобренной в США Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) в 2013 году. Аппарат FibroScan обеспечивает механический импульс 50 Гц, а затем измеряет скорость распространения генерируемой волны. Номенклатура эластичности ARFI в литературе не стандартизирована. Хотя pSWE и 2D SWE используют ARFI для генерации сдвиговых волн, pSWE часто упоминается как показатель эластичности ARFI в опубликованных исследованиях. Чтобы избежать путаницы, в данном обзоре мы используем ARFI для описания метода генерации волн и ссылаемся на соответствующие реализации, такие как pSWE и 2D SWE.

Надежность и ошибки эластографических методов

Метод TE

Частота ошибочных результатов и надежность ТЭ оценивалась при исследовании 13 369 обследований с использованием М-датчика. Методика оказалась ошибочной в 3,1% случаев; однако в еще 15,8% случаев были получены ненадежные измерения. Индекс массы тела был идентифицирован как существенный фактор, способствующий неудачным и/или ненадежным

Добавлено примечание ([17]): Надо переформулировать предложение, а то как-то странно звучит – в методах эластографии осуществляется напряжение

Добавлено примечание ([Y8]): Непонятная фраза

Добавлено примечание ([Y9]): В каком смысле ошибочная методика? Имеется в виду несоответствия значений с группой валидации?

результатам. Использование датчика XL улучшило надежность ТЭ у пациентов с НАЖБП [8]. Например, при исследовании 276 пациентов достоверные измерения были получены у 73% пациентов при режиме XL по сравнению только с 50% пациентов, обследованных в М-режиме [9].

Методы pSWE и 2D SWE

Информативность pSWE и 2D SWE сравнивалась у 79 пациентов с измерениями, проведенными тремя специалистами функциональной диагностики [10]. Частота неудач была низкой для обоих методов (5% для 2D SWE и 1% для pSWE). Имеются также данные, свидетельствующие о том, что опыт специалиста, выполняющего исследование, влияет на показатели pSWE [11], поэтому для проведения эластографии требуется соответствующая подготовка специалиста.

MP-эластография

Частота ошибок при MP-эластографии низкая. Неудачные результаты обычно связаны с отложением железа в печени, наличием выраженного асцита и увеличением индекса массы тела [12, 13]. Недавний метаанализ, включающий результаты обследования 274 пациентов, содержит сведения, что изменение показателей жесткости на 22% или более, которые измерены на одном и том же участке с использованием одного и того же аппарата, означает истинное изменение жесткости с достоверностью 95% [14].

Таким образом, MP-эластография и 2D SWE, по-видимому, обеспечивают самый высокий уровень успешных измерений.

Хронические инфекции HBV и HCV

Знание стадии фиброза печени при хронических инфекциях HBV и HCV необходимо для определения прогнозов и принятия последующих решений, связанных с лечением. Сочетание мощных противовирусных препаратов прямого действия, недавно разработанных для лечения хронической инфекции HCV [15], и недавнее увеличение использования неинвазивных тестов для уточнения стадии фиброза печени, как предлагается экспертами Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), привело к тому, что при инфекции

Добавлено примечание ([110]): В смысле использование датчика XL?

Добавлено примечание ([111]): Как это надежность сравнивалась с измерениями??

Добавлено примечание ([Y12]): в печени

Добавлено примечание ([Y13]): Что имеется в виду? Может размах показателей не больше 22%? И причем здесь оборудование?

Добавлено примечание ([Y14]): Может не для прогнозов, а для определения прогноза?

Добавлено примечание ([Y15]): Может другое слово?

HCV снизилась частота применения биопсии печени [16,17]. Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) в руководстве по хронической инфекции HBV указывает на целесообразность ТЭ для неинвазивной диагностики стадии фиброза [18].

Транзиентная эластография

В нескольких ранних исследованиях сообщалось об отличной диагностической эффективности ТЭ для выявления выраженного фиброза и цирроза при хронической инфекции HCV [19]. Аналогичные результаты были впоследствии сообщены другими исследованиями при хронических инфекциях HCV и HBV, хотя в некоторых случаях эффективность ТЭ снижалась по сравнению с маркерами сыворотки из-за высокой доли ненадежных результатов [20]. Метаанализом подтверждена отличная диагностическая точность ТЭ для диагностики цирроза, более эффективную, чем для выявления умеренного фиброза [21]. Рекомендовано использовать комбинацию ТЭ и определение сывороточных маркеров для диагностики умеренного фиброза при хронической инфекции HCV [22].

Методы ARFI стали доступными позже, чем ТЭ, поэтому они менее изучены. Данные применения при хронических инфекциях HBV и HCV демонстрируют высокую точность методов для постановки стадии фиброза печени. Например, в исследовании 274 пациентов с хроническим HCV [23] была зарегистрирована высокая специфичность (90-94%) и чувствительность (84-91%) для диагностики стадии F3-F4 соответственно.

Метод 2 D SWE

Двумерный SWE также является высокоточным методом при хронических инфекциях HBV и HCV [24] однако менее изучен, чем pSWE и ТЭ. Было обнаружено, что 2 D SWE является эквивалентным, если не лучшим, диагностическим инструментом, чем ТЭ, для пациентов, инфицированных HCV [25]

MP-эластография

Добавлено примечание (Y16): Фраза странная, может указывает на целесообразность проведения ТЭ?

Добавлено примечание (Y17): Если это пример высокой точности, то специфичности одной недостаточно, надо добавлять и чувствительность – диагностическая точность складывается и из чувствительности, и из специфичности

Учитывая ограниченную доступность и недавнее начало клинического применения метода МР-эластографии, мы имеем небольшое количество опубликованных данных по сравнению с ТЭ и pSWE с меньшим количеством проспективных исследований [26] и отсутствие исследований, включая когортные. Согласно опубликованным исследованиям по хронической инфекции HCV или HBV, МР-эластография показала превосходную точность диагностики фиброза или цирроза печени, с для F2-F4, F3-F4, и F4 (95-99%, 94-100% и 92-100% соответственно) [27].

Рекомендации EASL [28].

- Для исключения цирроза все пациенты HCV должны быть обследованы при помощи ТЭ, если она доступна. При отсутствии ТЭ могут быть использованы сывороточные маркеры.
- Пациенты с HCV и диагностированным циррозом (при помощи неинвазивного метода), не нуждаются в подтверждении диагноза путем биопсии и должны пройти скрининг на портальную гипертензию и наличие ГЦК.
- При хроническом гепатите В ТЭ является лучшим методом выявления фиброза печени и цирроза, чем сывороточные биомаркеры.
- При гепатите В у пациентов с активной вирусемией (ДНК HBV > 2000 МЕ/мл) и нормальной АЛТ, для выявления фиброза печени лучше всего использовать ТЭ.
- У неактивных носителей (HBeAg негативный, низкая вирусная нагрузка (ДНК HBV < 2000 МЕ/мл) и нормальная АЛТ) ТЭ может применяться для исключения фиброза и цирроза. 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 ТЭ проводить не следует.

НАЖБП и НАСГ

Добавлено примечание ([Y18]): А ретроспективные есть?

Добавлено примечание ([Y19]): маркеры

НАЖБП становится широко распространенной патологией во всем мире из-за увеличения численности больных ожирением и сахарным диабетом. Было показано, что фиброз печени является самым сильным предиктором осложнений у пациентов с НАЖБП [29], что мотивирует необходимость поиска надежных неинвазивных методов выявления фиброза печени.

Метод ТЭ

Эксперты EASL для контроля НАЖБП рекомендуют ТЭ как доступный неинвазивный метод оценки и мониторинга фиброза печени, в то время как биопсия печени по-прежнему остаётся «золотым стандартом» диагностики фиброза и цирроза [30]. Использование ТЭ у пациентов с НАЖБП является сложной задачей из-за ненадежности метода у пациентов с избыточным весом или ожирением при использовании стандартного М-датчика. Диапазон недостоверных значений большой: сообщается о 3,8% -50% пациентов, у которых метод был ненадежен и /или неудачен [31]. Мета-анализ эффективности ТЭ с использованием М-датчика при НАЖБП (n = 854) [32] показал чувствительность и специфичность (79% и 75% соответственно) для F2-F4, 85% и 82% соответственно для F3-F4 и 92 % и 92% соответственно для стадии F4. Как и при хронических инфекциях HBV или HCV, ТЭ более точна при выраженной стадии фиброза. Введение XL-датчика привело к более надежным результатам, чем при использовании М-датчика у пациентов с избыточным весом или ожирением [33].

Метод pSWE

Предварительное исследование у пациентов с НАЖБП [34] показало, что pSWE очень хорошо справляется с диагностикой стадий F3-F4 и F4 фиброза. В последующих исследованиях сообщалось о такой же высокой точности при диагностике фиброза и дифференцировке НАСГ от простого стеатоза [35].

2D SWE

2D SWE менее проверен у пациентов с НАЖБП, чем pSWE и ТЭ. Недавно проспективное исследование пациентов с НАЖБП (n = 291) сравнило 2D SWE, pSWE и ТЭ с использованием М-датчика [36]. При учете ненадежных

Добавлено примечание (Y20): предложение не согласовано, что имеется в виду?

Добавлено примечание (Y21): Что такое объединенная чувствительность и специфичность?

Добавлено примечание (Y22): Может «сравнило»?

результатов все методы имели аналогичный объем успешных измерений (80%, 77% и 81% для 2D SWE, TE и pSWE соответственно). Двумерный SWE лучше, чем pSWE, для диагностики умеренного фиброза (стадия F2).

MP-эластография

Имеются также данные о том, что MP-эластография может дифференцировать НАСГ и простой стеатоз у пациентов с НАЖБП [37], но это требует дополнительного подтверждения.

Рекомендации EASL [28]

- Больным НАЖБП рекомендован скрининг фиброза печени, особенно это касается пациентов, у которых диагностирован метаболический синдром или сахарный диабет 2 типа.
- В качестве средств первой линии для выявления пациентов с выраженным фиброзом или циррозом печени могут применяться неинвазивные методы оценки жесткости печени, в том числе сывороточные биомаркеры и ТЭ.
- Оценка прогрессирования фиброза у пациентов с НАЖБП методом ТЭ должна проводиться каждые 3 года.

Заболевания печени другой этиологии

ТЭ также применялась при изучении аутоиммунных заболеваний печени с хорошими диагностическими результатами [38], хотя в нескольких исследованиях сообщалось, что острое воспаление в результате аутоиммунного гепатита (АИГ) может влиять на жесткость печени [39]. Было также показано, что ТЭ является точным методом постановки фиброза при первичном билиарном циррозе (ПБЦ) [40], первичном склерозирующем холангите (ПСХ) [41] и алкогольной болезни печени (АБП) [42].

Методы pSWE применялись при аутоиммунных заболеваниях печени и АБП в небольшом количестве исследований [43]. Метод 2D SWE также применялся при АБП, с аналогичной точностью в сравнении с ТЭ [42].

В диагностике АИГ [44] и ПСХ [45] отмечалась высокая диагностическая точность MP-эластографии, однако до сих пор этот метод не применялся при изучении АБП.

МР-эластография является наиболее надежной методикой у пациентов с избыточным весом или с ожирением, с высокой точностью определения стадии фиброза, хотя опубликованные данные по-прежнему ограничены.

Рекомендации EASL [28]

- Пациентам с ПБЦ или ПСХ можно проводить неинвазивную оценку фиброза методом ТЭ.
- ТЭ у пациентов с АБП может быть использована для исключения выраженного фиброза или цирроза.
- Наблюдение за прогрессированием фиброза печени у больных с ПБЦ и ПСХ также следует проводить при помощи ТЭ.
- У пациентов с ПСХ должны быть исключены стриктуры общего желчного протока или крупных печеночных протоков, поскольку обструктивный холестаз влияет на показатели жесткости печени.
- Пока недостаточно оснований для рекомендаций по использованию неинвазивных тестов при АИГ.

Таким образом, эластографические методы в настоящее время являются точными методами количественной неинвазивной диагностики фиброза печени при широком диапазоне нозологий. Интерпретация результатов должна учитывать факторы, влияющие на изменение жесткости, технические ограничения. МР-эластография обладает несколько большей диагностической точностью, чем методы ТЭ и ARFI, обеспечивая при этом измерение жесткости на большей площади печени. Однако этот метод требует более тщательной проверки, а высокая стоимость и ограниченная доступность могут снижать применение метода во всем мире. Методы ARFI показали аналогичную диагностическую способность в сравнении с ТЭ, и следует предположить, что в дальнейшем они также станут рекомендуемым неинвазивными методами для диагностики фиброза печени. Перспективным направлением развития данного вида диагностики является появление инновационных методов, таких как трехмерная МР-эластография, которая может существенно повысить точность определения фиброза и стеатоза при заболеваниях печени.

Добавлено примечание (Y23): Это какие первичные? Может имеется в виду основные или крупные?— правый и левый и полученный при их слиянии главный?

Добавлено примечание (Y24): А как они превратились? Из чего?

Добавлено примечание (Y25): А про этот метод вообще раньше в тексте не упоминается. Может это отдельно указать как перспективы развития

Литература

1. Calvaruso V. Regression of fibrosis after HBV antiviral therapy. Is cirrhosis reversible? / V. Calvaruso, A. Craxì // *Liver Int.* - 2014. - Vol. 34(Suppl 1). - P. 85–90.
2. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. / E.M. Brunt, C.G. Janney, A.M. Di Bisceglie et al. // *Am J Gastroenterol.* - 1999. - Vol. 94(9). - P. 2467–2474.
3. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group / *Hepatology.* - 1994. - Vol. 20. - P. 15–20.
4. Regev A. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection / A. Regev, M. Berho, L.J. Jeffers, et al. // *Am J Gastroenterol.* - 2002. - Vol. 97(10). - P. 2614–2618.
5. Cui J. Comparative diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography vs. eight clinical prediction rules for non-invasive diagnosis of advanced fibrosis in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study / J. Cui, B. Ang, W. Haufe et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2015. - Vol. 41(12). - P. 1271–1280.
6. Ophir J. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues / J. Ophir, Í. Céspedes, H. Ponnekanti H et al. // *Ultrason Imaging.* - 1991. - Vol. - 13(2). - P. 111–134.
7. Kennedy P. Quantitative Elastography Methods in Liver Disease: Current Evidence and Future Directions / P. Kennedy, W. Mathilde, C. Laurent et al. // *Radiology.* - 2018. - Vol. 286 (3).
8. Şirli R. Comparison between the M and XL probes for liver fibrosis assessment by transient elastography / R. Şirli, I. Sporea, A. Deleanu et al. // *Med Ultrason.* - 2014. - Vol. 16(2), P. - 119–122.
9. Myers R.P. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients / R.P. Myers, G. Pomier-Layrargues, R. Kirsch, et al. // *Hepatology.* - 2012. - Vol. 55(1). - P. 199–208.

10. Woo H. Comparison of the reliability of acoustic radiation force impulse imaging and supersonic shear imaging in measurement of liver stiffness / H. Woo , J.Y. Lee , J.H. Yoon, et al. // *Radiology*. – 2015. – Vol. 277(3). - P. 881–886.
11. Ferraioli G. Ultrasound point shear wave elastography assessment of liver and spleen stiffness: effect of training on repeatability of measurements / G. Ferraioli , C. Tinelli , R. Lissandrin, et al. // *Eur Radiol*. – 2014. – Vol. 24(6). – P. 1283–1289.
12. Jajamovich G.H. Quantitative liver MRI combining phase contrast imaging, elastography, and DWI: assessment of reproducibility and postprandial effect at 3.0 / G.H. Jajamovich , H. Dyvorne, C. Donnerhack , B.T. Taouli // *PLoS One*. – 2014. – Vol.9(5). – P. e97355.
13. Wagner M. Technical failure of MR elastography examinations of the liver: experience from a large single-center study / M. Wagner , I. Corcuera-Solano , G. Lo , et al. // *Radiology*. – 2017. – Vol.284(2). – P. 401–412.
14. Serai S.D. Repeatability of MR elastography of liver: a meta-analysis / S.D. Serai , N.A. Obuchowski , S.K. Venkatesh , et al. // *Radiology*. – 2017. – Vol. 285(1). – P. 92–100.
15. Suwanthawornkul T. Efficacy of second generation direct-acting antiviral agents for treatment naïve hepatitis C genotype 1: a systematic review and network meta-analysis / T. Suwanthawornkul , T. Anothaisintawee, A. Sobhonslidsuk , et al. // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10(12). – P. 0145953.
16. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016 / *J Hepatol*. – 2017. – Vol. 66(1). – P. 153–194
17. Gonzalez H.C. Role of liver biopsy in the era of direct-acting antivirals / H.C. Gonzalez , S.M. Jafri , S.C. Gordon // *Curr Gastroenterol Rep*. – 2013. – Vol. 15(2). – P. 307.
18. Terrault N.A. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B / N.A. Terrault, N.H. Bzowej, K.M. Chang, et al. // *Hepatology*. - 2016. – Vol. 63(1). – P. 261–283.

19. Castéra L. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C / L. Castéra , J. Vergniol , J. Foucher , et al. // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol.128(2). – P. 343–350.
20. Zarski J.P. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study / J.P. Zarski , N. Sturm , J. Guechot , et al. // *Hepatology*. – 2012. – Vol.56(1). – P. 55–62.
21. Friedrich-Rust M. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis / M. Friedrich-Rust , M.F. Ong, S. Martens, et al. // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol.134(4). – P. 960–974.
22. Calès P. Liver fibrosis diagnosis by blood test and elastography in chronic hepatitis C: agreement or combination? / P. Calès , J. Boursier , J. Lebigot , et al. // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2017. – Vol.45(7). – P. 991–1003.
23. Hu X. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B and C patients: a systematic review and meta-analysis / X. Hu , L. Qiu , D. Liu , et al. // *Med Ultrason*. – 2017. – Vol. 19(1). – P. 23–31.
24. Verlinden W. Liver fibrosis evaluation using real-time shear wave elastography in hepatitis C-monoinfected and human immunodeficiency virus/hepatitis C-coinfected patients / W. Verlinden , S. Bourgeois , P. Gigase , et al. // *J Ultrasound Med*. – 2016. – Vol. 35(6). – P. 1299–1308.
25. Jiang T. Diagnostic accuracy of 2D-shear wave elastography for liver fibrosis severity: a meta-analysis / T. Jiang, G. Tian, Q. Zhao, et al. // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11(6). – P. e0157219.
26. Yoon J.H. Hepatic fibrosis: prospective comparison of MR elastography and US shear-wave elastography for evaluation / J.H. Yoon , J.M. Lee , I. Joo, et al. // *Radiology*. – 2014. – Vol. 273(3). – P. 772–782.
27. Singh S. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data / S. Singh, S.K. Venkatesh , Z. Wang , et al. // *Clin Gastroenterol Hepatol* - 2015. – Vol. 13(3). – P. 440–451.e6.

28. EASL-ALEH clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // *J Hepatol.* - 2015. – Vol. - 63(1). – P. 237–264.
29. Ekstedt M. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up / M. Ekstedt, H. Hagström, P. Nasr, et al. // *Hepatology.* - 2015. – Vol. 61(5). – P. 1547–1554.
30. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J Hepatol.* - 2016. – Vol. 64(6). – P. 1388–1402.
31. Nobili V. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis / V. Nobili, F. Vizzutti, U. Arena, et al. // *Hepatology.* - 2008. – Vol. 48(2). – P. 442–448.
32. Kwok R. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease—the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments / R. Kwok, Y.K. Tse, G.L. Wong , et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2014. – Vol.39(3). – P. 254–269.
33. Puigvehí M. Impact of anthropometric features on the applicability and accuracy of FibroScan(®) (M and XL) in overweight/obese patients / M. Puigvehí , T. Broquetas , S. Coll , et al. // *J Gastroenterol Hepatol.* - 2017. – Vol. 32(10). – P. 1746–1753.
34. Yoneda M. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography / M. Yoneda, K. Suzuki, S. Kato, et al. // *Radiology.* - 2010. – Vol. 256(2). – P. 640–647.
35. Fierbinteanu Braticевичi C. Value of acoustic radiation force impulse imaging elastography for non-invasive evaluation of patients with nonalcoholic fatty liver disease / Braticевичi C. Fierbinteanu, I. Sporea, E. Panaitescu, L. Tribus // *Ultrasound Med Biol.* – 2013. – Vol. 39(11). – P. 1942–1950.
36. Cassinotto C. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy / C. Cassinotto, J. Boursier, V. de Lédinghen, et al. // *Hepatology.* - 2016. – Vol. 63(6). – P. 1817–1827.

37. Chen J. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography / J. Chen , J.A. M. Talwalkar , et al. // *Radiology*. - 2011. – Vol. 259(3). – P. 749–756.
38. Xu Q. Evaluation of transient elastography in assessing liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis. Q. Xu, L. Sheng, H. Bao, et al. // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2017. – Vol. 32(3). – P. 639–644.
39. Yada N. Influence of liver inflammation on liver stiffness measurement in patients with autoimmune hepatitis evaluation by combinational elastography / N. Yada, T. Sakurai, T. Minami, et al. // *Oncology*. - 2017. – Vol. 92(Suppl 1). – P. 10–15.
40. Corpechot C. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis / C. Corpechot, F. Carrat, A. Pujol-Robert , et al. // *Hepatology*. - 2012. – Vol. 56(1). – P. 198–208.
41. Ehlken H. Validation of transient elastography and comparison with spleen length measurement for staging of fibrosis and clinical prognosis in primary sclerosing cholangitis / H. Ehlken, R. Wroblewski, C. Corpechot, et al. // *PLoS One*. - 2016. – Vol. 11(10). – P. e0164224.
42. Thiele M. Transient and 2-dimensional shear-wave elastography provide comparable assessment of alcoholic liver fibrosis and cirrhosi / M. Thiele, S. Detlefsen, L. Sevelsted Møller, et al. // *Gastroenterology*. - 2016. – Vol. 150(1). – P. 123–133.
43. Kiani A. Acoustic radiation force impulse imaging for assessing liver fibrosis in alcoholic liver disease / A. Kiani, V. Brun, F. Lainé , et al. // *World J Gastroenterol*. - 2016. – Vol. 22(20). – P. 4926–4935.
44. Wang J. Magnetic resonance elastography is accurate in detecting advanced fibrosis in autoimmune hepatitis / J. Wang, N. Malik, M. Yin, et al. // *World J Gastroenterol*. - 2017. – Vol. 23(5). – P. 859–868.
45. Eaton J.E. Performance of magnetic resonance elastography in primary sclerosing cholangitis / J.E. Eaton, B. Dzyubak, S.K. Venkates, et al. // *J Gastroenterol Hepatol*. - 2016. – Vol. 31(6). – P. 1184–1190.

Reference

1. Calvaruso V, Craxì A. Regression of fibrosis after HBV antiviral therapy. Is cirrhosis reversible? *Liver Int.* 2014 Feb;34 Suppl 1:85-90. doi: 10.1111/liv.12395. PMID: 24373083 [Indexed for MEDLINE].
2. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol.* 1999 Sep;94(9):2467-74. PMID: 10484010 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x [Indexed for MEDLINE].
3. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1994 Jul;20(1 Pt 1):15-20. PMID: 8020885 [Indexed for MEDLINE].
4. Regev A, Berho M, Jeffers LJ et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.* 2002 Oct;97(10):2614-8. PMID: 12385448 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.06038.x [Indexed for MEDLINE].
5. Cui J, Ang B, Haufe W et al. Comparative diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography vs. eight clinical prediction rules for non-invasive diagnosis of advanced fibrosis in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jun;41(12):1271-80. doi: 10.1111/apt.13196. Epub 2015 Apr 15. Erratum in: *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Mar;43(6):754. PubMed PMID: 25873207; PubMed Central PMCID: PMC4532628. [Indexed for MEDLINE].
6. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging.* 1991 Apr;13(2):111-34. PMID: 1858217 DOI: 10.1177/016173469101300201. [Indexed for MEDLINE].

7. Kennedy P, Wagner M, Castéra L et al. Quantitative Elastography Methods in Liver Disease: Current Evidence and Future Directions. *Radiology*. 2018 Mar;286(3):738-763. PMID: 29461949 PMCID: PMC5831316 [Available on 2019-03-01] DOI: 10.1148/radiol.2018170601 [Indexed for MEDLINE]
8. Şirli R, Sporea I, Deleanu A et. al. Comparison between the M and XL probes for liver fibrosis assessment by transient elastography. *Med Ultrason*. 2014 Jun;16(2):119-22. [Indexed for MEDLINE].
9. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology*. 2012 Jan;55(1):199-208. Epub 2011 Nov 18. PMID: 21898479 DOI: 10.1002/hep.24624 [Indexed for MEDLINE].
10. Woo H, Lee JY, Yoon JH et al. Comparison of the Reliability of Acoustic Radiation Force Impulse Imaging and Supersonic Shear Imaging in Measurement of Liver Stiffness. *Radiology*. 2015 Dec;277(3):881-6. Epub 2015 Jul 6. PMID: 26147680 DOI: 10.1148/radiol.2015141975 [Indexed for MEDLINE].
11. Ferraioli G1, Tinelli C, Lissandrin R et al. Ultrasound point shear wave elastography assessment of liver and spleen stiffness: effect of training on repeatability of measurements. *Eur Radiol*. 2014 Jun;24(6):1283-9. PMID: 24643497 DOI: 10.1007/s00330-014-3140-y. Epub 2014 Mar 19 [Indexed for MEDLINE].
12. Jajamovich GH, Dyvorne H, Donnerhack C, Taouli B. Quantitative liver MRI combining phase contrast imaging, elastography, and DWI: assessment of reproducibility and postprandial effect at 3.0. *PLoS One*. 2014 May 19;9(5):e97355. PMID: 24840288 PMCID: PMC4026225 DOI: 10.1371/journal.pone.0097355 [Indexed for MEDLINE].
13. Wagner M, Corcuera-Solano I, Lo G et al. Technical Failure of MR Elastography Examinations of the Liver: Experience from a Large Single-Center Study. *Radiology*. 2017 Aug;284(2):401-412. Epub 2017 Jan 3. PMID:

- 28045604 PMID: PMC5548447 [Available on 2018-08-01] DOI: 10.1148/radiol.2016160863 [Indexed for MEDLINE].
14. Serai SD, Obuchowski NA, Venkatesh SK et al. Repeatability of MR Elastography of Liver: A Meta-Analysis. *Radiology*. 2017 Oct;285(1):92-100. PMID: 28530847 PMID: PMC5621724 [Available on 2018-10-01] DOI: 10.1148/radiol.2017161398 [Indexed for MEDLINE].
15. Suwanthawornkul T, Anothaisintawee T, Sobhonslidsuk A, Thakkestian A, Teerawattananon Y. Efficacy of Second Generation Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment Naïve Hepatitis C Genotype 1: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Dec 31;10(12):e0145953. PMID: 26720298 PMID: PMC4701000 DOI: 10.1371/journal.pone.0145953 [Indexed for MEDLINE].
16. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017 Jan;66(1):153-194. PMID: 27667367 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.09.001 [Indexed for MEDLINE].
17. Gonzalez HC, Jafri SM, Gordon SC. Role of liver biopsy in the era of direct-acting antivirals. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013 Feb;15(2):307. PMID: 23319086 DOI: 10.1007/s11894-012-0307-z [Indexed for MEDLINE].
18. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016 Jan;63(1):261-83. PMID: 26566064 DOI: 10.1002/hep.28156 [Indexed for MEDLINE].
19. Castéra L1, Vergniol J, Foucher J et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):343-50. PMID: 15685546 [Indexed for MEDLINE].
20. Zarski JP1, Sturm N, Guechot J 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 Jan;56(1):55-62. PMID: 21781944 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.05.024 [Indexed for MEDLINE].
21. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *J Hepatol.* 2012 Jan;56(1):55-62. PMID: 22239521 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01537.x [Indexed for MEDLINE].
22. Calès P, Boursier J, Lebigot J et al. Liver fibrosis diagnosis by blood test and elastography in chronic hepatitis C: agreement or combination? *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Apr;45(7):991-1003. PMID: 28164327 DOI: 10.1111/apt.13954 [Indexed for MEDLINE].
23. Hu X, Qiu L, Liu D, Qian L. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B and C patients: a systematic review and meta-analysis. *Med Ultrason.* 2017 Jan 31;19(1):23-31. PMID: 28180193 doi: 10.11152/mu-942. [Indexed for MEDLINE].
24. Verlinden W, Bourgeois S, Gigase P et al. Liver fibrosis evaluation using real-time shear wave elastography in hepatitis C-monoinfected and human immunodeficiency virus/hepatitis C-coinfected patients. *J Ultrasound Med.* 2016 Jun;35(6):1299-308. PMID: 27151906 DOI: 10.7863/ultra.15.08066 [Indexed for MEDLINE].
25. Jiang T1, Tian G2, Zhao Q3 et al. Diagnostic accuracy of 2D-shear wave elastography for liver fibrosis severity: a meta-analysis. *PLoS One.* 2016 Jun 14;11(6):e0157219. PMID: 27300569 PMCID: PMC4907490 DOI: 10.1371/journal.pone.0157219 [Indexed for MEDLINE].
26. Yoon JH, Lee JM, Joo I et al. Hepatic fibrosis: prospective comparison of MR elastography and US shear-wave elastography for evaluation. *Radiology.* 2014 Dec;273(3):772-82. Epub 2014 Jul 7. PMID: 25007047 DOI: 10.1148/radiol.14132000 [Indexed for MEDLINE].

27. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Mar;13(3):440-451.e6. Epub 2014 Nov 20. PMID: 25305349 PMCID: PMC4333001 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.09.046 [Indexed for MEDLINE].
28. EASL-ALEH clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):237-64. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25911335 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.006 [Indexed for MEDLINE].
29. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, Hultcrantz R. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015 May;61(5):1547-54. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25125077 DOI: 10.1002/hep.27368 [Indexed for MEDLINE].
30. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388-402. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27053230 DOI: 10.1007/s00125-016-3902-y.
31. Nobili V, Vizzutti F, Arena U et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2008 Aug;48(2):442-8. PMID: 18563842 DOI: 10.1002/hep.22376 [Indexed for MEDLINE].
32. Kwok R, Tse YK, Wong GL et al. 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 Feb;39(3):254-69. Epub 2013 Dec 5. PMID: 24308774 DOI: 10.1111/apt.12569 [Indexed for MEDLINE].
33. Puigvehí M, Broquetas T, Coll S et al. Impact of anthropometric features on the applicability and accuracy of FibroScan® (M and XL) in overweight/obese patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct;32(10):1746-1753. PMID: 28201854 DOI: 10.1111/jgh.13762 [Indexed for MEDLINE].

34. Yoneda M, Suzuki K, Kato S et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology*. 2010 Aug;256(2):640-7. Epub 2010 Jun 7. PMID: 20529989 DOI: 10.1148/radiol.10091662 [Indexed for MEDLINE].
35. Fierbinteanu Braticевич C, Sporea I, Panaitescu E, Tribus L. Value of acoustic radiation force impulse imaging elastography for non-invasive evaluation of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Ultrasound Med Biol*. 2013 Nov;39(11):1942-50. Epub 2013 Aug 9. PMID: 23932277 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.04.019 [Indexed for MEDLINE].
36. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology*. 2016 Jun;63(6):1817-27. Epub 2016 Jan 22. PMID: 26659452 DOI: 10.1002/hep.28394 [Indexed for MEDLINE].
37. Chen J, Talwalkar JA, Yin M, Glaser KJ, Sanderson SO, Ehman RL. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology*. 2011 Jun;259(3):749-56. Epub 2011 Apr 1. PMID: 21460032 PMCID: PMC3099044 DOI: 10.1148/radiol.11101942 [Indexed for MEDLINE].
38. Xu Q, Sheng L, Bao H et al. Evaluation of transient elastography in assessing liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;32(3):639-644. PMID: 27505153 DOI: 10.1111/jgh.13508 [Indexed for MEDLINE].
39. Yada N, Sakurai T, Minami T et al. Influence of liver inflammation on liver stiffness measurement in patients with autoimmune hepatitis evaluation by combinational elastography. *Oncology*. 2017;92 Suppl 1:10-15. Epub 2017 Jan 6. PMID: 28056459 DOI: 10.1159/000451011 [Indexed for MEDLINE].
40. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary

- cirrhosis. *Hepatology*. 2012 Jul;56(1):198-208. Epub 2012 Jun 5. PMID: 22271046 DOI: 10.1002/hep.25599 [Indexed for MEDLINE].
41. Ehlken H, Wroblewski R, Corpechot C et al. Validation of transient elastography and comparison with spleen length measurement for staging of fibrosis and clinical prognosis in primary sclerosing cholangitis. *PLoS One*. 2016 Oct 10;11(10):e0164224. PMID: 27723798 PMCID: PMC5056739 DOI: 10.1371/journal.pone.0164224. [Indexed for MEDLINE].
42. Thiele M, Detlefsen S, Sevelsted Møller L et al. Transient and 2-dimensional shear-wave elastography provide comparable assessment of alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016 Jan;150(1):123-33. Epub 2015 Oct 3. PMID: 26435270 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.040 [Indexed for MEDLINE].
43. Kiani A, Brun V, Lainé F et al. Acoustic radiation force impulse imaging for assessing liver fibrosis in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2016 May 28;22(20):4926-35. PMID: 27239119 PMCID: PMC4873885 DOI: 10.3748/wjg.v22.i20.4926 [Indexed for MEDLINE].
44. Wang J, Malik N, Yin M et al. Magnetic resonance elastography is accurate in detecting advanced fibrosis in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2017 Feb 7;23(5):859-868. PMID: 28223730 PMCID: PMC5296202 DOI: 10.3748/wjg.v23.i5.859 [Indexed for MEDLINE].
45. Eaton JE, Dzyubak B, Venkatesh SK et al. Performance of magnetic resonance elastography in primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun;31(6):1184-90. PMID: 26691631 PMCID: PMC4885758 DOI: 10.1111/jgh.13263 [Indexed for MEDLINE].

Застосування еластографії у хворих з хронічними захворюваннями печінки

Л.В. Журавльова, О.В. Огнева

Резюме

У статті розглянуті переваги і недоліки неінвазивного методу діагностики фіброзу печінки - еластографії. Описано види даного методу дослідження, області застосування. Вказані найбільш ефективні види еластографії для різних хронічних захворювань печінки (хронічні гепатити В і С, неалкогольна жирова хвороба печінки, аутоімунні захворювання гепатобіліарної системи та алкогольна хвороба печінки). Проаналізовані дані нових рандомізованих контрольованих досліджень.

Ключові слова: хронічні захворювання печінки, фіброз печінки, еластографія.

The use of elastography in patients with chronic liver disease

L.V. Zhuravlyova, O.V. Ogneva

Summary

The advantages and disadvantages of the noninvasive method of diagnosing liver fibrosis - elastography were considered in the article. The types of this method of research, applications were described. The most effective types of elastography for various chronic liver diseases (chronic hepatitis B and C, non-alcoholic fatty liver disease, autoimmune diseases of the hepatobiliary system and alcoholic liver disease) were indicated. The latest research results were analyzed.

Key words: chronic liver diseases, liver fibrosis, elastography.