

# Непрямая ультразвуковая эластография печени: от диагностики фиброза печени — к контролю над лечением

К.М.Н., С.Н.С. С.В. МОРОЗОВ<sup>1</sup>, К.М.Н., доц. Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ<sup>2\*</sup>, Н.Ю. СТУКОВА<sup>3</sup>, Е.А. КРАСНЯКОВА<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ питания» РАН; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; <sup>3</sup>НУЗ «Центральная клиническая больница им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»»; <sup>4</sup>ОАО «Лечебный центр», Москва

## Indirect ultrasound elastography of the liver: from diagnostics of liver fibrosis to control over its treatment

S.V. MOROZOV<sup>1</sup>, YU.A. KUCHERYAVY<sup>2</sup>, N.YU. STUKOVA<sup>3</sup>, E.A. KRASNAYKOVA<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Federal state budgetary institution «Research Institute of Nutrition» Russian Academy of Medical Science; <sup>2</sup>State budgetary educational institution of higher professional education «A.I. Evdokimov Moscow Medical Stomatological Institute», Russian Health Ministry; <sup>3</sup>Non-government health facility «N.A. Semashko Central Clinical Hospital», Russian Railways (RZhD) open joint-stock company; <sup>4</sup>«Lechebny Tsent» open joint-stock company, Moscow

Прогноз и тактика ведения пациентов с хроническими заболеваниями печени во многом зависят от выраженности фиброза. Непрямая эластометрия печени является новой неинвазивной методикой, позволяющей быстро оценить степень выраженности фиброза печени, в том числе в динамике. Метод основан на свойстве механического колебания распространяться с разной скоростью в средах с разной плотностью. Он завоевал за 15 лет популярность во многих регионах мира. В обзоре освещены наиболее значимые публикации, отражающие опыт использования методики непрямого эластографии в клинической практике за рубежом и в России.

*Ключевые слова:* фиброз печени, эластография, диагностика, контроль.

Both prognosis and therapeutic strategy for the patients presenting with chronic liver diseases strongly depend on the severity of fibrosis. Indirect elastometry of the liver is a new non-invasive technique that allows to rapidly estimate the manifestations of hepatic fibrosis and their dynamics. The method is based on the property of mechanical oscillations and its propagation with different velocities in various media and tissues. It has been extensively applied in different countries during the recent 15 years. The present review includes the most important publications on the subject of interest that illustrate the experience with the application of the method being considered both abroad and in this country.

*Key words:* liver fibrosis, elastography, diagnostics, control.

## Введение

Формирование и прогрессирование фиброза являются общими чертами, характерными для течения хронических заболеваний печени разной этиологии. Оценка выраженности фиброза печени (ФП) необходима для определения прогноза заболевания, выявления пациентов, нуждающихся в проведении специфической (антифибротической) терапии, мониторингования течения болезни [1]. До недавнего времени пункционная биопсия печени (ПБП) с последующей гистологической оценкой биоптата являлась единственным методом, дающим представление о выраженности ФП. Однако существует ряд ограничений для ее проведения, таких как нарушение свертывающей системы крови, тромбоцитопения, асцит, общее тяжелое состояние пациента [2].

ПБП относится к инвазивным процедурам, сопряженным с риском развития таких осложнений, как боль после проведения процедуры (у 10–30% пациентов), кровотечения (у 0,5%), воспалительная

инфильтрация в месте проведения пункции (у 1,5% пациентов, которым проведена ПБП) [2]. Кроме того, после ПБП возможна и летальность, по данным ряда исследований, составляющая 0,01–0,10% [3, 4].

К сожалению, после ПБП адекватная гистологическая оценка изменений в печени не всегда возможна, поскольку получить достаточное количество материала удается лишь в 16% всех проведенных биопсий [5]. Еще более важно, что анализируемый фрагмент ткани печени может не отражать изменения, которые наблюдаются в органе в целом [6–12]. При морфологическом исследовании существует значительная внутри- и межисследовательская вариабельность в оценке выраженности изменений структуры печени, что может приводить к гипо- или гипердиагностике выраженности ФП [5, 9–13]. Следует отметить, что данный метод сопряжен с существенным увеличением как прямых (расходные материалы, работа персонала), так и непрямых ме-

\*e-mail: proped@mail.ru

дицинских затрат (ограничение трудоспособности пациента). Приведенные факты не означают, что ПБП утратила свое диагностическое значение. Болезни накопления, аутоиммунные и криптогенные заболевания печени, опухолевые поражения этого органа требуют морфологической верификации. Однако в последние годы ввиду важности ФП при оценке прогноза заболевания, определения показаний к фармакотерапии и наблюдения в динамике стали широко применяться неинвазивные методы исследования.

Первоначально интерес к возможности неинвазивной оценки выраженности ФП привел к разработке и внедрению в клиническую практику спектра лабораторных маркеров ФП. Серологические маркеры, такие как соотношение аспаратаминотрансферазы к аланинаминотрансферазе (АСТ/АЛТ), количество тромбоцитов, протромбиновый индекс, соотношение АСТ/количество тромбоцитов могут косвенно указывать клиницистам на выраженный ФП, однако их диагностическая ценность, даже в комбинации, далека от оптимальной, поскольку их значения могут меняться как при заболеваниях других органов и систем, так и под влиянием терапии, в том числе и антифибротической [14—19]. Недостатком лучевых методов диагностики при оценке выраженности ФП являются их недостаточная чувствительность (ультразвуковая оценка в реальном времени) [20], достаточно высокая стоимость и сопряженность с лучевой нагрузкой для пациента (рентгеновское компьютерное и магнитно-резонансное исследования) [21].

Непрямая эластометрия печени является достаточно новым неинвазивным методом, который позволяет быстро оценить степень выраженности ФП, в том числе в динамике [18, 22—23]. Со времени появления во Франции (в 1998 г.) методика была названа эластографией, хотя и представляет собой эластометрию, так как в процессе исследования анализируется среднее значение показателей эластичности печени, а не визуальное изображение органа. В настоящее время за рубежом чаще используют термин «эластография», чем «эластометрия»: при проведении поиска в системе Medline при написании этой статьи нами было найдено лишь 54 ссылки на опубликованные работы при использовании таких ключевых слов поиска, как «elastometry liver», в то время как при использовании таких ключевых слов, как «elastography liver», — более 1000. Учитывая большую распространенность термина «эластография», мы предпочли использовать в нашей работе именно его, хотя, вероятно, каждое из названий метода имеет право на существование.

В 2003 г. метод непрямо́й эластографии прошел сертификацию в странах европейского сообщества, в 2006 г. был одобрен FDA для диагностики выраженности ФП, в 2007 г. зарегистрирован в Россий-

ской Федерации [24]. В настоящее время в зарубежной научной прессе вышло значительное число публикаций, отражающих опыт использования метода непрямо́й эластографии для диагностики выраженности ФП у разных групп пациентов. Целью нашей публикации является обзор результатов клинических исследований с использованием этого метода, включая собственный опыт, для оценки возможности его применения в широкой клинической практике.

#### Общая характеристика метода

Метод непрямо́й эластографии печени основан на свойстве механического колебания распространяться с разной скоростью в средах с разной плотностью. В ходе исследования по синхронно воспроизводимой ультразвуковой (УЗ) картине выбирается точка для измерения, в которой нет крупных сосудистых структур и (или) участков выраженной неоднородности паренхимы органа. С помощью специального датчика создается механическое колебание средней амплитуды и низкой частоты, которое распространяется на подлежащую паренхиму органа. Пульс-эхо-УЗ-методика используется для того, чтобы отследить распространение колебаний и оценить их скорость. Чем больше плотность ткани, тем быстрее распространяется волна [18]. Физическая основа метода — определение модуля эластичности Юнга ( $E=3\rho V_s^2$ , где  $E$  — эластичность,  $V_s$  — скорость распространения волны,  $\rho$  — плотность среды). Для адекватной оценки в ходе обследования одного пациента рекомендуется провести не менее 10 измерений. Суммарный результат (медиана значений нескольких измерений) рассчитывается автоматически и выражается в килопаскалях (кПа). Показатель интерквартильного размаха (IQR) характеризует однородность получаемых данных и является интервалом с центром в точке медианы, в который укладываются результаты 50% измерений эластичности. При этом однородным результатом измерения является в том случае, если значения IQR составляют не более  $1/4$  от значений медианы.

Во всех опубликованных работах отмечается простота выполнения исследования, которое не ограничивает трудоспособности пациентов, не требует значительных временных и материальных затрат (в среднем занимает 5—7 мин, для его проведения не требуются дополнительные расходные материалы, кроме геля для УЗ-исследований) [1]. Ограничениями к проведению исследования являются избыточная масса тела и узкие межреберные промежутки. Доля пациентов, которым из-за избыточной массы тела не удавалось провести процедуру при использовании датчиков первых модификаций, составляла, по данным разных авторов, от 5% [18] до 9,8% [25]. Данное ограничение удалось преодолеть путем создания и введения в практику датчика XL

с усовершенствованной конструкцией [26]. Ограничением к проведению эластографии печени является наличие асцита: распространение механической волны на ткань печени через слой жидкости невозможно. Однако асцит у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени может являться признаком декомпенсированного цирроза печени (ЦП), что делает сомнительным необходимость и значимость проведения эластографии у таких пациентов. Выполнение процедуры эластографии стандартным датчиком крайне редко бывает затруднено, если у пациента узкие межреберные промежутки, однако доля таких пациентов относительно невелика, кроме того, в настоящее время для таких случаев производятся датчики с меньшим диаметром чувствительного элемента [27].

В специальном исследовании изучали воспроизводимость результатов непрямо́й эластографии. По его данным, межисследовательская согласованность (ИСС) составила 0,98, 95% доверительный интервал (95% ДИ) — 0,977—0,987 [23]. При этом несколько меньшая согласованность результатов оказалась у пациентов с избыточной массой: 0,94 (95% ДИ 0,934—0,973) — у лиц с ИМТ 25 кг/м<sup>2</sup> и более и 0,98 (95% ДИ 0,983—0,992) — у лиц с индексом массы тела менее 25 кг/м<sup>2</sup>; а также при минимально выраженном ФП: 0,60 (95% ДИ 0,455—0,719) — у пациентов с индексом фиброза менее 2 по сравнению с 0,99 (95% ДИ 0,986—0,993) у пациентов с выраженностью ФП 2 и более по шкале METAVIR. Выявленные в данном исследовании факты чрезвычайно важны для практического здравоохранения, так как позволяют доверять результатам исследований, проведенных в других центрах и регионах.

#### **Корреляция результатов определения плотности печени и гистологической оценки выраженности ФП**

Следует подчеркнуть, что при проведении эластографии печени оценивается именно плотность ее ткани, которая зависит прежде всего от количества коллагенового матрикса в структуре органа (хотя может изменяться в результате других факторов, о чем будет сказано ниже). Принципы, заложенные в существующие системы гистологической оценки ФП, позволяют оценить, по сути, модель структурных изменений в ткани органа, а не количество соединительной ткани как таковой [28—31]. Данные морфологического исследования не линейны и полуколичественны. Объем ткани, анализируемый при гистологическом исследовании биоптата печени, в лучшем случае составляет 1/500 000 общего ее объема [8]. При проведении непрямо́й эластографии этот показатель не менее чем в 1000 раз больше (при проведении в процессе обследования больного 10 измерений). Все это не позволяет в полной мере сравнивать результаты оценки выраженности ФП при мор-

фологическом исследовании биоптата печени и плотности ее ткани, определяемой при проведении непрямо́й эластографии. Тем не менее для оценки клинической эффективности метода непрямо́й эластографии его результаты сравниваются с данными морфологического исследования, являющегося в настоящее время «золотым стандартом» диагностики выраженности ФП. При этом наиболее часто используют полуколичественную систему METAVIR, при которой выделяют 5 стадий фиброза — от 0 до 4, где F0 — отсутствие фиброза, F1 — портальный фиброз (звездчатое расширение портальных трактов) без септ, F2 — портальный фиброз и единичные септы, F3 — портальный фиброз и множественные септы без ЦП, F4 — ЦП [29].

С практической точки зрения принципиально важно иметь возможность разграничить стадии F1 и F2 (переход от минимального к выраженному ФП) и F3 от F4 (от фиброза к циррозу).

Принципиальное исследование с использованием эластографии печени, в котором доказано прогрессирующее увеличение плотности печени в соответствии с выраженностью ФП, проведено L. Sandrin и соавт. [22] в 2003 г. и в дальнейшем неоднократно подтверждено другими авторами [32]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о достаточно высокой точности метода непрямо́й эластографии печени в определении степени выраженности ФП. С. Corpechot и соавт. [19] в ходе сопоставления результатов непрямо́й эластографии и оценки выраженности ФП, по данным гистологического исследования в группе из 101 пациента с первичным билиарным ЦП или первичным склерозирующим холангитом, показали, что суммарная диагностическая точность метода составляет 72,6%. L. Castera и соавт. [18] в группе из 183 больных гепатитом С отмечали последовательное увеличение диагностической точности метода непрямо́й эластографии при увеличении выраженности ФП: 83% (95% ДИ 76—88%) для выраженности ФП F2 и более (оценка по системе METAVIR), 90% (95% ДИ 85—94%) для выраженности ФП F3 и более, и 95% (95% ДИ 91—98%) при стадии ФП F4. Эти данные свидетельствуют о возможности клинического применения метода непрямо́й эластографии, чтобы с достаточной долей уверенности констатировать стадию ФП у больных с хроническими заболеваниями печени, хотя для клинического применения необходима разработка линейной шкалы с наличием определенных диапазонов значений для каждой из стадий ФП.

#### **Пороговые значения плотности печени для разных стадий ФП**

Единых критериев для определения «пограничных значений» плотности ткани печени при разных стадиях ФП в настоящее время нет. Разные авторы

**Таблица 1. Результаты определения диагностической точности непрямой эластографии и пороговых значений эластичности для определения стадий фиброза F2 и F4 (в соответствии с системой METAVIR)\***

Автор, год, источник	Этиология заболевания	Количество больных	F $\geq$ 2				F4			
			ПЗ, кПа	ДЧ, %	ДС, %	AUROC	ПЗ, кПа	ДЧ, %	ДС, %	AUROC
M. Fraquelli и соавт., 2007 [35]	Смешанная <sup>+</sup> , (ВГС)	195 (155)	7,9	72	84	0,86	11,9	91	89	0,9
N. Ganne-Carrie и соавт., 2006 [36]	Смешанная <sup>+</sup> , (ВГС)	1007 (298)					14,6	79	95	0,92
V. De Ledinghen и соавт., 2006 [37]	ВГС/ВИЧ	72	4,5	93	17	0,72	11,8	100	93	0,97
E. Gomez-Dominguez и соавт., 2006 [25]	Смешанная <sup>+</sup> , (ВГС)	94 (62)	4	94	33	0,74	16	89	96	0,94
J. Carrion и соавт., 2006 [38]	ВГС ТП	169	8,5	90	81	0,9	12,5	100	87	0,98
C. Corpechot и соавт., 2006 [39]	ПБЦ/ПСХ	101	7,3	84	87	0,92	17,3	93	95	0,96
J. Foucher и соавт., 2006 [33]	Смешанная <sup>+</sup>	354	7,2	64	85	0,8	17,6	77	97	0,96
L. Castera и соавт., 2005 [18]	ВГС	183	7,1	67	89	0,83	12,5	87	91	0,95
M. Ziol и соавт., 2005 [27]	ВГС	251	8,8	56	91	0,79	14,6	86	96	0,97
L. Sandrin и соавт., 2003 [22]	ВГС	106				0,88				0,99

*Примечание.* \* — цитируется по J. Cobbolt и соавт. [34]. <sup>+</sup> — смешанная этиология заболевания — больные с хроническими заболеваниями печени, в скобках указана преобладающая по численности пациентов этиология заболевания. ВГС — хронический вирусный гепатит С, ТП — пациенты после трансплантации печени, ПБЦ — первичный билиарный цирроз, ПСХ — первичный склерозирующий холангит, AUROC — площадь под кривой чувствительность—специфичность, ПЗ — пороговое значение, ДС — диагностическая специфичность, ДЧ — диагностическая чувствительность.

**Таблица 2. Пороговые уровни (кПа) определения ЦП у пациентов с разной этиологией заболевания [36]**

Критерий определения пороговых значений	ХВГС (n=298)	ХВГВ (n=122)	АСГ/НАСГ (n=122)
Чувствительность 95%	10,0	6,0	13,2
Максимальная сумма ДЧ и ДС	10,4	10,3	21,5
Диагностическая точность	20,2	16,9	21,5
Специфичность 95%	14,1	14,3	27,7

*Примечание.* ДЧ — диагностическая чувствительность, ДС — диагностическая специфичность, ХВГС — хронический вирусный гепатит С, ХВГВ — хронический вирусный гепатит В, АСГ — алкогольный стеатогепатит, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит.

предлагают разные пороговые уровни для дифференцированной оценки выраженности ФП. Так, например, для определения стадий ФП не менее F2 пороговые значения варьировали в пределах 7,1—8,8 кПа, для стадий фиброза не менее F3 эти значения составляли 9,5—12,5 кПа, а для диагностики ЦП предлагаются пороговые значения 12,5—17,6 кПа [18, 22, 27, 33]. Данные различия связаны с разной методикой определения этих значений (уровень прогностической значимости положительного результата — не менее 90%, максимальная сумма чувствительности и специфичности). В табл. 1 обобщены результаты ряда исследований, в которых определены пороговые значения в разграничении стадий фиброза F $\geq$ 2 и F4. Наш собственный опыт свидетельствует о возможности использовать в клинической практике следующие пороговые значения эластичности печени для разграничения разных стадий ФП: F0—F1 — 5,8 кПа, F1—F2 — 7,2 кПа, F2—F3 — 9,5 кПа и для определения границы между тяжелым ФП и ЦП (F4) — 12,5 кПа [24].

Скорость распространения механической волны в жидких средах меньше, чем в твердых. Возможно, с этим связана большая вариабельность показателей эластографии при определении слабых степеней выраженности ФП, когда возможна большая вариабельность по содержанию жидкости в паренхиме печени. При выраженном ФП содержание жидкости в паренхиме печени становится более стабильным

вследствие развития ЦП и атрофии ткани органа, что сопровождается уменьшением пространств, в которых может удерживаться жидкость [32], и в результате плотность печени в меньшей степени зависит от других, кроме выраженности ФП, факторов. С этим же явлением могли бы быть связаны различия в плотности печени при одинаковой выраженности фиброза при разной этиологии заболеваний печени. Так, например, при холестатических заболеваниях, а также при активном гепатите, плотность печени могла бы оказаться ниже. Известно, что плотность печени у пациентов с алкогольным ЦП выше, чем у пациентов с ЦП вирусной этиологии [33], однако дифференцированный анализ взаимосвязи плотности органа и характера патологии является предметом дальнейших исследований. Исследования, в которых предпринимается попытка разграничить пороговые уровни, свидетельствующие о ЦП у пациентов с разной этиологией заболевания, немногочисленны. По данным одного из них, результаты оценки выраженности ФП у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С были сходными и значительно отличались от таковых у пациентов с невирусной природой заболевания, сопровождавшихся стеатозом (алкогольный и неалкогольный стеатогепатит; табл. 2) [36].

Учитывая представленные данные, было бы логично предположить наличие взаимосвязи между показателями эластографии и активностью воспа-



ления, а также стеатозом. В опубликованных работах активность воспаления и выраженность стеатоза не оказывали значительного эффекта на показатели эластографии [22, 27]. В исследовании M. Ziol и соавт. [27] у 251 пациента, страдающего хроническим вирусным гепатитом С, результаты неинвазивной эластографии коррелировали с показателями активности воспаления (коэффициент корреляции  $r=0,21$ ;  $p=0,0003$ ), а также стеатоза ( $r=0,19$ ;  $p=0,008$ ) и ФП ( $r=0,55$ ;  $p=0,0001$ ), однако при проведении мультивариантного анализа было выявлено, что выраженность ФП — единственный фактор, влияющий на показатели эластографии. Наличие корреляции между эластичностью печени и стеатозом объяснялось тем, что ни один из пациентов с выраженным стеатозом в этом исследовании не имел слабо выраженного ФП. Очевидно, что, несмотря на полученные в этом исследовании результаты, взаимосвязь показателей активности, выраженности стеатоза и данных эластографии требует дальнейшего изучения в исследованиях с большими по численности группами пациентов.

Микроциркуляторные особенности, а также разное количество коллагеновых волокон могли бы обусловить различия в значениях эластичности у пациентов разных возрастных групп. Однако в доступных опубликованных работах возрастные характеристики пациентов не учитывались.

#### Корреляция показателей эластографии с клиническими проявлениями заболеваний печени

Разработка единого подхода, в том числе клинически ориентированного, при оценке результатов эластографии является важным направлением дальнейших исследований. В настоящее время опубликованы результаты, отражающие тесную взаимосвязь результатов эластографии и клинических проявлений у больных ЦП [33]. Так, с вероятностью 90% варикозное расширение вен пищевода II и III стадии у пациентов с ЦП наблюдалась при значениях эластичности печени 27,5 кПа и более, стадии В и С декомпенсации ЦП по Child-Pugh — при значениях более 37,5 кПа, наличие в анамнезе асцита — лишь у 5% пациентов с показателями эластографии менее 49,1 кПа, у такой же доли пациентов ранее отмечались кровотечения из варикозно расширенных вен при значениях эластичности менее 62,7 кПа. F. Kazemi и соавт. [40] выявили тесную корреляцию между выявлением по данным эндоскопического исследования признаков варикозно-расширенных вен пищевода и результатами эластографии печени, причем для варикозно-расширенных вен II и III стадии пороговое значение составило 19 кПа с чувствительностью 91% и специфичностью 60%. Эти данные свидетельствуют о том, что эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта можно было бы избежать более чем у

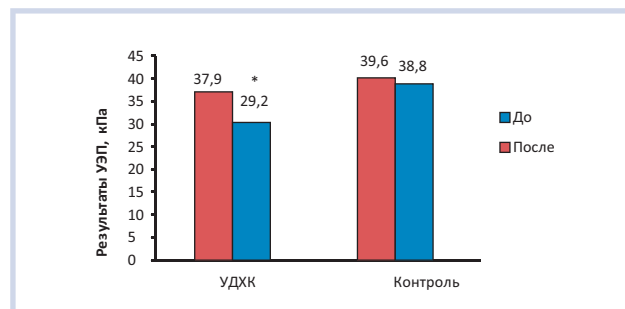


Рис. 1. Динамика результатов УЗ-эластографии печени у пациентов с алкогольным ЦП на фоне лечения антифибротическим препаратом УДЖК.

\* —  $p < 0,001$  по сравнению с показателем до лечения [45].

60% пациентов с компенсированным ЦП на основании результатов, полученных при эластографии печени. Появились данные о сравнительной эффективности эластографии и прямого измерения градиента давления в системе портальной вены [41]. Хотя авторам не удалось выявить выраженной корреляции результатов двух методов, тем не менее они оценивают перспективу применения эластографии в прогнозе прогрессирования портальной гипертензии оптимистично.

#### Эластография печени в качестве метода оценки динамики фиброза у больных ФП и ЦП

Первый опыт, представленный V. Grando-Lemaire и соавт. [42] в 2006 г., свидетельствует о том, что плотность печени, по данным эластографии, уменьшается в процессе проведения комбинированной терапии с использованием пегилированных интерферонов и рибавирина у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. При этом более выраженное снижение выявлено у больных, демонстрирующих вирусологический ответ на лечение.

Согласно современным представлениям, прогрессирование ФП прекращается, а по некоторым данным может подвергаться обратному развитию под влиянием этиотропной или патогенетической терапии в результате прекращения воздействия этиологического фактора [43, 44]. В ряде наших исследований методика динамической эластографии печени использовалась для контроля за лечением [45, 46]. Так, в открытом пилотном исследовании были обследованы 106 пациентов с алкогольным компенсированным ЦП, отказавшихся от употребления алкоголя и давших добровольное информированное согласие на участие в исследовании [45]. Плотность печени определяли с помощью УЗ-эластографии печени у всех включенных в исследование больных исходно, а также через 12 мес лечения (рис. 1). ЦП диагностировался при плотности печени 12,5 кПа и более. Все пациенты были разделены на две сопоставимые группы. Больные, вошед-

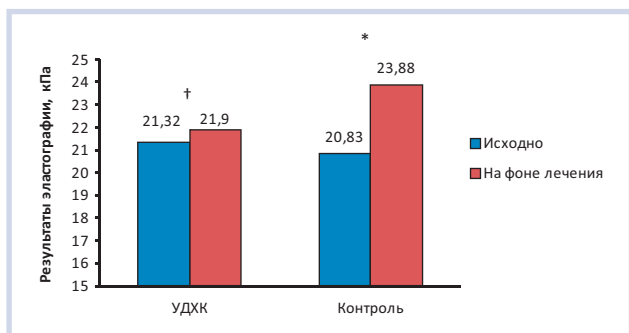


Рис. 2. Динамика результатов УЗ-эластографии печени у пациентов с вирусным (вирус гепатита С, 1b генотип) ЦП на фоне терапии антифибротическим препаратом УДХК [46].

\* —  $p=0,06$ ; † — различия недостоверны

шие в основную группу, получали лечение препаратом урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе примерно 15 мг/кг в сутки. Пациенты контрольной группы подобное лечение не получали. Результаты УЗ-эластографии до лечения составили  $37,9 \pm 9,1$  кПа в основной группе и  $39,6 \pm 10,2$  кПа в группе контроля. В динамике выявлена тенденция к уменьшению показателей плотности печени в обеих группах до  $29,2 \pm 8,4$  и  $38,8 \pm 9,4$  кПа соответственно. По сравнению с исходными данными достоверные отличия достигнуты лишь при применении УДХК ( $p < 0,001$ ). Таким образом, у больных алкогольным ЦП алкогольная абстиненция способствовала стабилизации фиброгенеза, а антифибротическая терапия — частичной редукции ФП, по данным динамической эластографии, что отчетливо демонстрирует возможности метода.

В другом нашем исследовании, имевшем ретроспективный дизайн, проведен анализ баз данных 37 пациентов (средний возраст —  $46,1 \pm 9,7$  года) с 1b генотипом хронического гепатита С, пролеченных в соответствии с современными стандартами и не ответивших на лечение, получавших (основная группа,  $n=21$ ) или не получавших (контрольная группа,  $n=16$ ) в качестве монотерапии с гепатопротективной целью препараты УДХК (в среднем  $14,7 \pm 1,5$  мг/кг). В качестве метода контроля за лечением также применяли УЗ-эластографию печени. Средний период между контрольными исследованиями составил  $58,2 \pm 6,7$  нед и по группам не отличался. У пациентов обеих групп исходные результаты УЗ-эластографии печени достоверно не отличались ( $21,3 \pm 8,3$  кПа в основной группе,  $20,83 \pm 7,2$  кПа в контрольной,  $p=0,96$ ; рис. 2). В динамике отмечено достоверное увеличение показателей плотности печени только

в группе контроля ( $p=0,006$ ). Исходные показатели биохимического анализа крови существенно не отличались в обеих группах, но у больных с отрицательной динамикой по данным эластографии печени отмечены достоверно бóльшие средние значения трансаминаз и щелочной фосфатазы ( $p < 0,01$ ) относительно исходных величин. Таким образом, у пациентов с вирусными гепатитами и исходом в компенсированный ЦП УЗ-эластография печени может применяться в качестве метода контроля за прогрессированием или стабилизацией ФП на фоне патогенетической или симптоматической терапии [46].

Накопленный опыт свидетельствует о том, что скоро в широкой рутинной практике мы сможем рассматривать результаты динамической эластографии печени как один из критериев комплексной оценки эффективности терапии.

В целом, упомянутые данные позволяют рассматривать непрямую эластографию печени как достаточно достоверный неинвазивный метод мониторинга заболевания, определения возможного развития осложнений ЦП.

## Заключение

Несмотря на небольшой опыт использования непрямой эластографии печени и многочисленные нерешенные вопросы, данный метод успел зарекомендовать себя как простой, воспроизводимый и достаточно точный (особенно в отношении выявления тяжелых стадий ФП).

Безусловно, необходимо уточнить такие вопросы, как изменение плотности печени с возрастом, а также под влиянием гемодинамических показателей, характер патологии печени. Однако клиническое использование этого метода в практическом здравоохранении уже позволяет с достаточной долей уверенности констатировать наличие той или иной стадии фибротических изменений, прогнозировать течение заболевания, мониторировать состояние пациента.

Использование метода может позволить сократить количество пациентов, которым показана ПБП, по крайней мере, в тех случаях, когда речь идет не о диагностике болезни печени, а об определении выраженности ФП. Данный неинвазивный метод представляет особый интерес при определении стадии заболевания, особенно у пациентов, которым ПБП абсолютно противопоказана (например, при гемофилии и нарушениях свертываемости крови у больных с ЦП).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Stauber R.E., Lackner C. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. World J Gastroenterol 2007; 13 (32): 4287—4294.
2. Castera L., Negro I., Samii K., Buffet C. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. Hepatology 1999; 30: 1529—1530.

3. McGill D.B., Rakela J., Zinsmeister A.R., Ott B.J. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1990; 99: 1396—1400.
4. Van Thiel D.H., Gavalier J.S., Wright H., Tzakis A. Liver biopsy. Its safety and complications as seen at a liver transplant center. *Transplantation* 1993; 55: 1087—1090.
5. Bedossa P., Dargère D., Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1449—1457.
6. Cadranet J.F., Rufat P., Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology* 2000; 32: 477—481.
7. Bravo A.A., Sheth S.G., Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344: 495—500.
8. Guido M., Ruge M. Liver biopsy sampling in chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis* 2004; 24 (1): 89—97.
9. Maharaj B., Maharaj R.J., Leary W.P., Coopan R.M., Naran A.D., Pirie D., Pudifin D.J. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986; 1: 523—525.
10. Regev A., Berho M., Jeffers L.J., Milikowski C., Molina E.G., Pyrsopoulos N.T., Feng Z.Z., Reddy K.R., Schiff E.R. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2614—2618.
11. Colloredo G., Guido M., Sonzogni A., Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003; 39: 239—244.
12. Rousselet M.C., Michalak S., Dupre F., Croue A., Bedossa P., Saint-Andre J.P., Cales P. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology* 2005; 41: 257—264.
13. Siddique I., El-Naga H.A., Madda J.P., Memon A., Hasan F. Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 427—432.
14. Pinzani M. Non-invasive evaluation of hepatic fibrosis: don't count your chickens before they're hatched. *Gut* 2006; 55: 310—312.
15. Afzhal N.H., Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1160—1174.
16. Wai C.T., Greenson J.K., Fontana R.J., Kalbfleisch J.D., Marrero J.A., Conjeevaram H.S., Lok A.S. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518—526.
17. Imbert-Bismut F., Ratziu V., Pieroni L., Charlotte F., Benhamou Y., Poinard T. MULTIVIRC Group. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1069—1075.
18. Castera L., Vergniol J., Foucher J., Le Bail B., Chanteloup E., Haaser M., Darriet M., Couzigou P., de Lédinghen V. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343—350.
19. Corpechot C., El Naggar A., Poujol-Robert A., Ziol M., Wendum D., Chazouillères O., de Lédinghen V., Dhumeaux D., Marcellin P., Beaugrand M., Poupon R. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006; 43 (5): 1118—1124.
20. Friedrich-Rust M., Ong M.F., Herrmann E., Dries V., Samaras P., Zeuzem S., Sarrazin C. Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *Am J Roentgenol* 2007; 188: 758—764.
21. Aguirre D.A., Behling C.A., Alpert E., Hassanein T.I., Sirlin C.B. Liver fibrosis: noninvasive diagnosis with double contrast material-enhanced MR imaging. *Radiology* 2006; 239: 425—437.
22. Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M., Yon S., Fournier C., Mal F., Christidis C., Ziol M., Poulet B., Kazemi F., Beaugrand M., Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705—1713.
23. Fraquelli M., Rigamonti C., Casazza G., Conte D., Donato M.F., Ronchi G., Colombo M. et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007; 56: 968—973.
24. Морозов С.В., Труфанова Ю.М., Павлова Т.В., Исаков В.А., Каганов Б.С. Применение эластографии для определения выраженности фиброза печени: результаты регистрационного исследования в России. *Экспер клин гастроэнтерол* 2008; 2: 40—49.
25. Gomez-Dominiguez E., Mendoza J., Rubio S., Moreno-Monteagudo J.A., García-Buey L., Moreno-Otero R. Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 513—518.
26. Myers R.P., Pomier-Layrargues G., Kirsch R., Pollett A., Duarte-Rojo A., Wong D., Beaton M., Levstik M., Crotty P., Elkashab M. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012; 55 (1): 199—208.
27. Ziol M., Handra-Luca A., Kettaneh A., Christidis C., Mal F., Kazemi F., de Lédinghen V., Marcellin P., Dhumeaux D., Trinchet J.C., Beaugrand M. Non-invasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41 (1): 48—54.
28. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20: 15—20.
29. Brunt M.E. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: The Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology* 2000; 31 (1): 241—246.
30. Ishak K., Baptista A., Bianchi L., Callea F., De Groote J., Gudat F., Denk H., Desmet V., Korb G., MacSween R.N. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696—699.
31. Standish R.A., Cholangitas E., Dhillon A., Burroughs A.K., Dhillon A.P. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut* 2006; 55: 569—578.
32. Kawamoto M., Mizuguchi T., Katsuramaki T., Nagayama M., Oshima H., Kawasaki H., Nobuoka T., Kimura Y., Hirata K. Assessment of liver fibrosis by a noninvasive method of transient and biochemical markers. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (27): 4325—4330.
33. Foucher J., Chanteloup E., Vergniol J., Castéra L., Le Bail B., Adhoute X., Bertet J., Couzigou P., de Lédinghen V. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (Fibroscan(R)): a prospective study. *Gut* 2006; 55: 403—408.
34. Cobbold J.F.L., Morin S., Taylor-Robinson S.D. Transient elastography for the assessment of chronic liver disease: Ready for the clinic? *World J Gastroenterol* 2007; 13 (36): 4791—4797.
35. Fraquelli M., Rigamonti C., Casazza G., Conte D., Donato M.F., Ronchi G., Colombo M. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007; 56: 968—973.
36. Ganne-Carrie N., Ziol M., de Lédinghen V., Douvin C., Marcellin P., Castera L., Dhumeaux D., Trinchet J.C., Beaugrand M. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006; 44: 1511—1517.
37. de Lédinghen V., Douvin C., Kettaneh A., Ziol M., Roulot D., Marcellin P., Dhumeaux D., Beaugrand M. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 175—179.
38. Carrion J.A., Navasa M., Bosch J., Bruguera M., Gilibert R., 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: 1791—1798.
39. Corpechot C., El Naggar A., Poujol-Robert A. et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006; 43: 1118—1124.
40. Kazemi F., Kettaneh A., N'kontchou G., Pinto E., Ganne-Carrie N., Trinchet J.C., Beaugrand M. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006; 45: 230—235.
41. Vizzutti F., Arena U., Romanelli R.G., Rega L., Foschi M., Colagrande S., Petrarca A., Moscarella S., Belli G., Zignego A.L., Marra F., Laffi G., Pinzani M. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45 (5): 1290—1297.
42. Grando-Lemaire V., de Lédinghen V., Bourcier V. Liver stiffness measurement (LSM) as a tool to measure liver fibrosis in treated patients with chronic hepatitis C (CHC). *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl): 214.
43. Ellis E.L., Mann D.A. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. *J Hepatol* 2012; 56 (5): 1171—1180.
44. Odena G., Bataller R. Liver fibrogenesis: physiopathology. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35 (Suppl 2): 3.
45. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В., Стукова Н.Ю. Влияние препаратов урсодезоксихолевой кислоты на биохимические показатели крови и результаты эластографии печени у пациентов с алкогольным циррозом печени. *Клин перспект гастроэнтерол, гепатол* 2010; 4: 43—48.
46. Кучерявый Ю.А., Морозов С.В., Стукова Н.Ю., Краснякова Е.А. Длительное применение урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с компенсированным циррозом печени, обусловленным 1b генотипом HCV-инфекции, не ответивших на противовирусную терапию. *Клин перспект гастроэнтерол, гепатол* 2012; 6: 39—46