



Московский
клинический
научный центр

ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

**ГБУЗ МОСКОВСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ А.С.ЛОГИНОВА ДЗМ**

**Применение современных методов
оценки фиброза и стеатоза в диагностике
хронических заболеваний печени в
условиях стационарных и поликлинических
учреждений**

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Москва 2019

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
Специалист - гастроэнтеролог
Департамента
здравоохранения города Москвы
Бордин Дмитрий Станиславович

«18» ноября 2019 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы

«30» _____ 2019 г.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ №108

**ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ФИБРОЗА И
СТЕАТОЗА В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ В
УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРНЫХ И ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ**

Москва 2019

УДК 616.36

ББК 54.13

С 56

Организация-разработчик: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Составители:

Винницкая Е.В., доктор медицинских наук, руководитель отдела гепатологии ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы

Сандлер Ю.Г., кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела гепатологии ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы

Кейян В.А., научный сотрудник отдела гепатологии ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы

Хомерики С.Г., доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела патологической анатомии ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы

Хайменова Т.Ю., кандидат медицинских наук, заведующая отделением заболеваний печени ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы

Анисонян А.В., младший научный сотрудник отдела гепатологии ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы

Салиев К.Г., младший научный сотрудник отдела гепатологии ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы

Шкурко Т.В., кандидат медицинских наук, зав. организационно-методическим отделом по гастроэнтерологии ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», врач-гастроэнтеролог отделения заболеваний печени ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы

Рецензенты:

Ильченко Людмила Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России).

Машарова Антонина Александровна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением оказания платных услуг ГКБ имени С.И. Спасокукоцкого, ДЗМ. Главный гастроэнтеролог Северного административного округа (САО) г. Москвы.

Предназначение: Методические рекомендации адресованы практическим врачам поликлиник и стационаров, ординаторам, аспирантам в качестве учебного пособия.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящем документе применяют следующие термины с соответствующими определениями.

Фиброз печени (ФП) - типичный патологический процесс, определяющий структурные и функциональные изменения в печени, лежащие в основе практически любого хронического диффузного заболевания вне зависимости от его этиологии – от минимальных изменений до цирроза печени (ЦП). Определение стадии ФП позволяет прогнозировать прогрессирование заболевания печени, фиброза и ЦП.

Стеатоз печени (СП) - патологическая жировая инфильтрация ткани, обусловленная механизмами перекисного окисления липидов и/или инсулинорезистентностью, выраженная в различной степени. Определение степени СП позволяет прогнозировать прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), угрозу развития ЦП.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АБП – алкогольная болезнь печени
АИГ - аутоиммунный гепатит
АИЗП – аутоиммунные заболевания печени
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
БВ-К – болезнь Вильсона-Коновалова
БП – биопсия печени
ВВ – воротная вена
ВБВ - верхняя брыжеечная вена
ВГН – верхняя граница нормы
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВРВП – варикозное расширение вен пищевода
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
ГПВД - градиент печеночного венозного давления
ГРС – гепаторенальный синдром
ГЦР – гепатоцеллюлярная карцинома
ДЛКЛ - дефицит лизосомной кислой липазы
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИМТ - индекс массы тела
ЛГ – лекарственный гепатит
МРТ - магнитно-резонансная томография
МР-ХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография
МРЭ – магнитно-резонансная эластография
МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
ОБП – органы брюшной полости
ПБХ - первичный билиарный холангит
ПВТ – противовирусная терапия
ПСХ - первичный склерозирующий холангит
СВ – селезеночная вена
СВЭГ - сдвиговолновая эластография
СД 2 – сахарный диабет 2 типа
СП – стеатоз печени
ТЭ - транзитная эластометрия
УВО - вирусологический ответ
УЗ – ультразвук
УЗД - ультразвуковая диагностика
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФП - фиброз печени
ФЭ – фиброэластометрия печени
ХГВ – хронический гепатит В
ХГС – хронический гепатит С
ХЗП – хронические заболевания печени
ЦП – цирроз печени
САР – англ. - controlled attenuation parameter (рус. - коэффициент ослабления ультразвука)
NAS - шкала NAFLD Activity Score
NAFLD – англ. Non-alcoholic fatty liver disease (Неалкогольная жировая болезнь печени)

pSWE - точечная сдвиговолновая эластография
2D-SWE - двумерная сдвиговолновая эластография

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. ВВЕДЕНИЕ	7
II. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА И СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ	8
2.1.2. Фиброз печени.....	12
2.2. Ультразвуковое исследование в качестве скрининга стеатоза и цирроза печени (основные критерии диагностики)	17
2.2.1. Подготовка к проведению ультразвукового исследования печени.....	17
2.2.2. Ультразвуковые критерии и параметры печени здорового человека	17
2.2.3. Возможности ультразвукового исследования в диагностике стеатоза печени	17
2.2.4. Возможности ультразвукового исследования в диагностике фиброза и цирроза печени.....	18
2.3. Фиброэластометрия печени.....	19
2.3.1. Виды сдвиговой эластографии.....	19
2.3.2. Возможности применения ультразвуковой эластометрии в диагностике фиброза печени.....	19
2.3.3. Транзиентная эластометрия (непрямая ультразвуковая эластометрия печени) в оценке фиброза и цирроза печени	20
2.3.4. Критерии и параметры печени здорового человека по данным фиброэластометрии	21
2.3.5. Подготовка к проведению фиброэластометрии печени	21
2.3.6. Методические особенности проведения фиброэластометрии печени	21
2.3.8. Подготовка к проведению стеатометрии печени	24
2.3.9. Методические особенности проведения стеатометрии печени	24
2.4. Магнитно - резонансная диагностика, 2-D-эластография сдвиговой волны и стеатометрия – неинвазивные количественные методы диагностики фиброза и стеатоза печени.....	25
2.4.1 Магнитно-резонансная эластография.....	25
Определено, что показатель МРТ коррелирует со степенью стеатоза и стадией фиброза, однако он не был оптимальным при обследовании пациентов по шкале NAFLD (Non-alcoholic fatty liver disease - неалкогольная жировая болезнь печени) Activity Score (NAS) свыше F4 или продвинутым фиброзом [49].	25
2.4.2. 2D-эластография сдвиговой волны и стеатометрия.....	25
2.4.3. Стеатометрия ткани печени	277
2.5. Серологические (биологические) маркеры в комплексной диагностике фиброза при хронических заболеваниях печени	288
2.5.1. Прямые и непрямые биомаркеры фиброза печени	288
2.5.2. Патентованные расчетные методы оценки фиброза и стеатоза.....	288
2.5.3. Непатентованные расчетные методы оценки фиброза и стеатоза.....	30
2.6. Алгоритмы применения неинвазивных тестов при различных нозологических формах хронических заболеваний печени в клинической практике.....	32
III ЗАКЛЮЧЕНИЕ	34
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	35

I. ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ) в последние годы в мире определяется отчетливая тенденция к росту числа хронических заболеваний печени (ХЗП) различной этиологии. Прогрессирование ХЗП вне зависимости от этиологического фактора, вызвавшего повреждение, развивается по универсальному пути от воспаления к фиброзу, циррозу и в ряде случаев гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). Значительное место в структуре заболеваний печени занимает неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Цирроз печени (ЦП) является конечной гистологической стадией широкого спектра ХЗП, в связи с этим важной задачей является скрининговая ранняя диагностика стеатоза (СП) и фиброза печени (ФП) у пациентов с ХЗП различной этиологии. Морфологическое исследование печени до настоящего времени остается эталонным, как в диагностике ХЗП, так и в определении стадии ФП и степени СП.

Однако, применение биопсии целесообразно лишь только в тех случаях, когда возможный риск манипуляции не превышает предполагаемую пользу для пациента. Альтернативные неинвазивные методы оценки фиброза и стеатоза условно подразделяют на инструментальные и лабораторные. К инструментальным визуализирующим методам относятся ультразвуковое исследование (УЗИ), широко применяется фиброэластометрия печени (ФЭ) позволяющая определить эластичность, коррелирующую со степенью фиброза. Разработано огромное количество расчетных тестов, опирающихся на совокупность биологических и антропометрических непрямых маркеров фиброза и стеатоза.

Все это вызывает необходимость разработки методических рекомендаций по применению методов диагностики стеатоза и фиброза печени в различных условиях (поликлиника или стационар), а также в зависимости от целей обследования (первичная диагностика, мониторинг течения заболевания) и конкретной нозологической формы. Задачами данных методических рекомендаций является подробное описание различных методов и критериев оценки ФП и СП при хронических заболеваниях печени.

Методические рекомендации опубликованы в рамках темы НИР:
«Прогнозирование течения и исходов хронических заболеваний печени в зависимости от исходных характеристик пациента и стратегии терапии».

II. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА И СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ

2.1. Микроморфологическая диагностика фиброза и стеатоза печени

Наиболее достоверную и клинически значимую информацию о степени прогрессии стеатоза и стадии фиброза печени даёт прижизненное морфологическое исследование ткани печени.

2.1.1. Стеатоз и стеатогепатит

Стеатоз печени (накопление жировых включений в цитоплазме гепатоцитов) и стеатогепатит (присоединение некрозов, воспалительной инфильтрации и фиброза) чаще связаны с проявлениями метаболического синдрома и такими соматическими заболеваниями как ожирение, сахарный диабет, гипертриглицеридемия или резистентность к инсулину, а также с хроническим приемом алкоголя или реакцией на лекарственные препараты [8].

Патогенные факторы могут вызвать мелкокапельное или крупнокапельное ожирение гепатоцитов. Более тяжелой формой считается развитие мелкокапельного ожирения, когда множество мелких липидных включений (представленных, в основном, фосфолипидами) заполняют цитоплазму гепатоцита, не приводя к периферическому смещению его ядра. Цитоплазма гепатоцитов при этом имеет пенистый вид из-за обилия мелких липидных капель (рисунок 1).

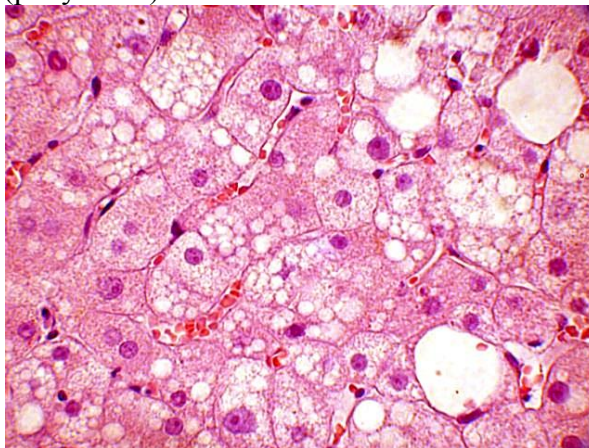


Рисунок 1 - Мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x500.

Тяжесть повреждения обусловлена блокадой цепей окислительного метаболизма в митохондриях. Нарушение окислительного фосфорилирования ведет к образованию дефектных ферментов, повреждению митохондриальной ДНК, резкому изменению структуры митондрий с внутриклеточным дефицитом энергии и последующим некрозом гепатоцитов.

Изменение внутриклеточного метаболизма липидов сопровождается нарушением функционально-структурной целостности клеточных мембран. Снижается текучесть мембран и увеличивается их проницаемость, что обусловлено уменьшением содержания в них фосфолипидного компонента. Фосфолипиды играют активную роль в экспрессии важнейших гликопротеидных рецепторов и ферментов на поверхности мембранных структур клетки. Снижение текучести мембран ведёт к нарушению подвижности флотирующих в ней молекул мембранных ферментов, что влияет на реализацию ими своих функциональных свойств. Изменяются антигенные свойства мембран с формированием неоантигенов, возникают функционально неполноценные митохондрии. Крупнокапельная жировая инфильтрация гепатоцитов представляет собой более распространенную форму стеатоза печени, характеризующуюся наличием одной или нескольких больших внутрицитоплазматических капель жира (представленного

нейтральными жирами), размеры которых сравнимы с размерами клеточного ядра и часто оттесняют его к периферии клетки.

Крупнокапельная жировая инфильтрация преимущественно периферических гепатоцитов и отсутствие других морфологических проявлений дает основание к установлению морфологического диагноза стеатоза печени (рисунок 2).

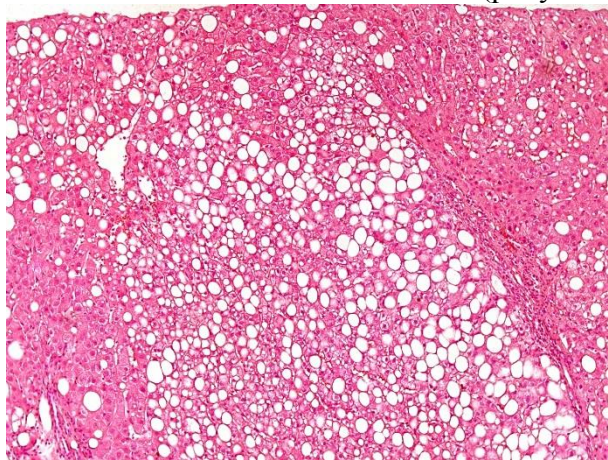


Рисунок 2 - Стеатоз при жировой болезни печени. Средне-крупнокапельная жировая инфильтрация гепатоцитов всех зон ациноса. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x120.

Градация тяжести стеатоза (рисунок 3А, 3Б) осуществляется полуколичественным методом [39], оценивающим процентное содержание поражённых гепатоцитов в биоптате с определением индекса стеатоза (**0**: <5%, **1**: 5-33%, **2**: 33-66%, **3**: >66%).

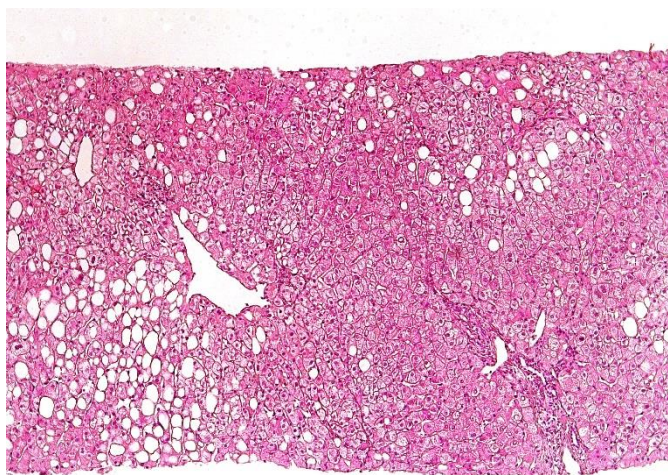


Рисунок 3А - Индекс стеатоза -1: жировые включения содержатся менее, чем в трети гепатоцитов.

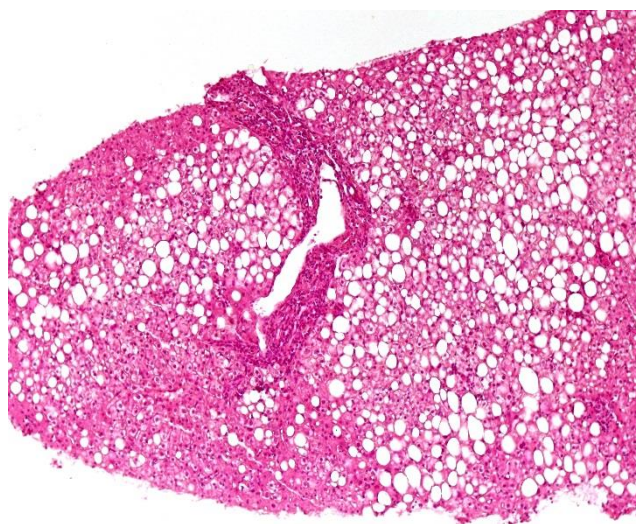


Рисунок 3Б - Индекс стеатоза -3: жировые включения выявляются более, чем в 66% гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x90.

Ранние стадии НАЖБП трудны для клинического распознавания. Чаще заболевание распознается клинически лишь на стадии стеатогепатита. Термин «стеатогепатит» отражает сущность патологического процесса, когда к стеатозу гепатоцитов присоединяются явления воспалительной инфильтрации. Воспалительные инфильтраты возникают в ответ на выраженную жировую дистрофию и гибель гепатоцитов. В отличие от вирусных поражений воспалительные инфильтраты носят смешанный характер. В них наряду с лимфоцитами можно обнаружить также макрофаги, эозинофилы, нейтрофилы.

Морфологическое выявление воспалительной инфильтрации портальных трактов, внутридольковых макрофагальных и липогранулём, в сочетании с жировой инфильтрацией гепатоцитов позволяет установить диагноз стеатогепатита (рисунок 4А и 4Б).

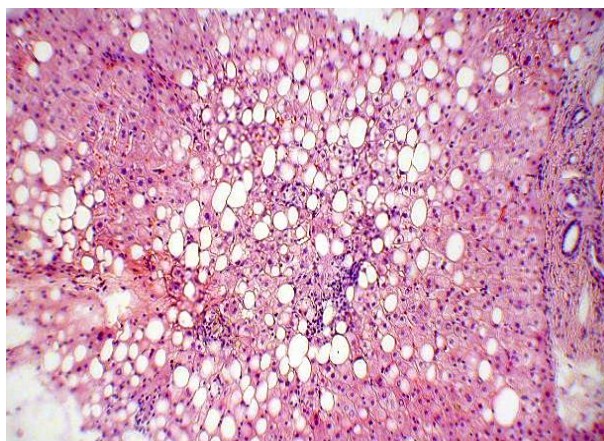


Рисунок 4А - Жировая болезнь печени на стадии стеатогепатита. Внутридольковые воспалительные смешанно-клеточные инфильтраты. Увеличение x120.

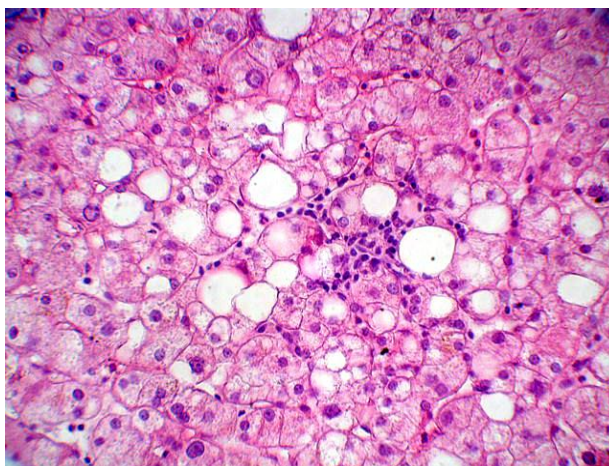


Рисунок 4 Б - Жировая болезнь печени на стадии стеатогепатита. Липогранулёма. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x500.

Хотя специфических морфологических признаков, которые позволяли бы судить об этиологии стеатоза печени, не существует, однако прижизненное морфологическое исследование печени даёт ценную информацию о возможных патогенетических механизмах и может оказать существенную помощь при установлении стадии и прогноза жировой болезни печени. Так, например, при стеатозе и стеатогепатите, обусловленном метаболическим синдромом или атерогенной дислипидемией, изменения в виде крупнокапельной жировой инфильтрации локализуются преимущественно в перипортальной зоне (рисунок 5), при прямых гепатотоксических воздействиях - в перипортальной зоне (рисунок 6).

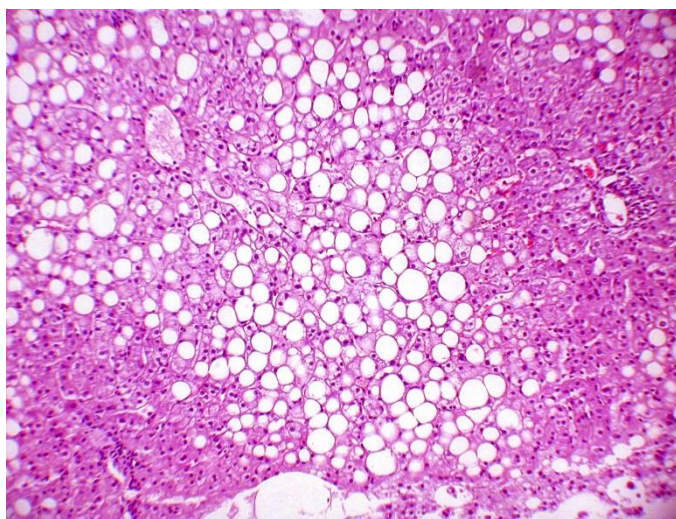


Рисунок 5 - Жировая инфильтрация гепатоцитов перипортальной зоны ацинуса при метаболическом синдроме. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x120.

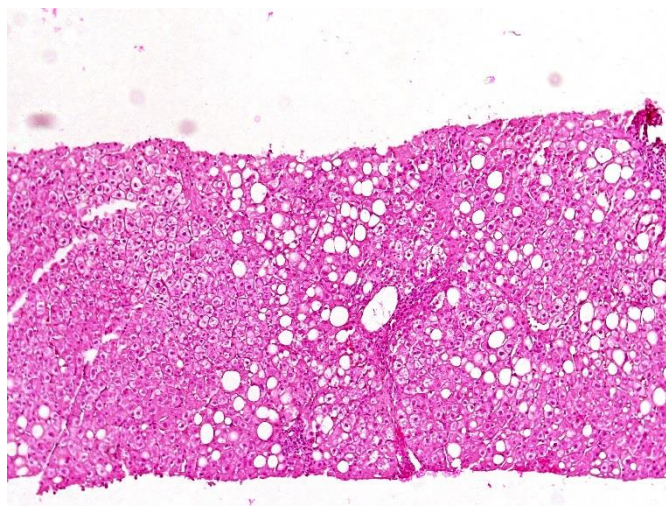


Рисунок 6 - Жировая инфильтрация перипортальных гепатоцитов при алкогольной жировой болезни печени. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x90.

Напротив, для воздействия лекарственных препаратов характерно диффузное поражение гепатоцитов, независимо от их локализации в ацинусе. В большинстве случаев при длительном течении стеатогепатита возникают очаги перигепатоцеллюлярного фиброза, который может прогрессировать с формированием мостовидного фиброза и цирроза печени (рисунок 7).

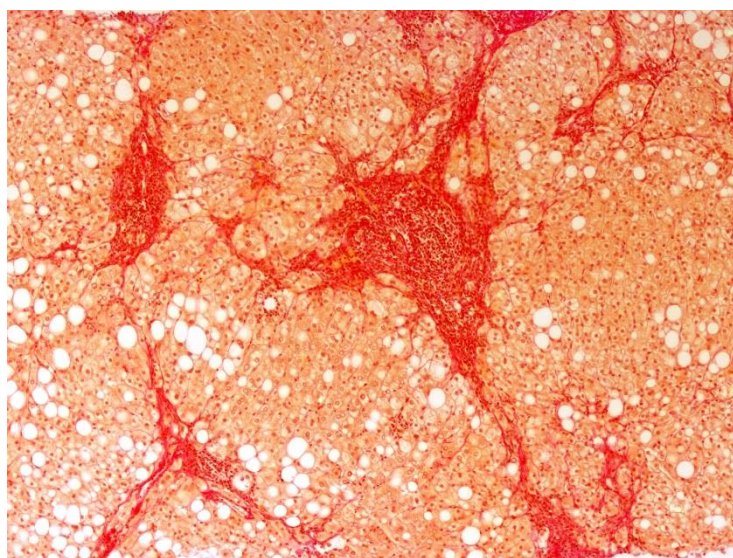


Рисунок 7 - Выраженный фиброз печени на фоне стеатогепатита. Соединительнотканые септы связывают соседние портальные тракты. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увеличение x120.

2.1.2. Фиброз печени

Патогенетические факторы развития ФП весьма разнообразны. К активации фиброгенеза могут приводить как воспалительные процессы, вызванные различными этиологическими факторами, так и метаболические нарушения наследственного либо приобретенного характера. Фиброз печени часто развивается при приёме лекарственных препаратов. Вещества, ассоциированные с данным типом лекарственного повреждения печени, представлены цитостатиками (метотрексат), витамином А и другими ретиноидами, соединениями цитокинов, высвобождаемых повреждёнными

гепатоцитами, клетками ретикулоэндотелиальной системы и воспалительного инфильтрата [9]. В результате активации звёздчатых клеток увеличивается их количество, из цитоплазмы исчезают липидные гранулы и появляются миофибриллы, т.е. наблюдается трансформация в миофибробласты (рисунок 8).

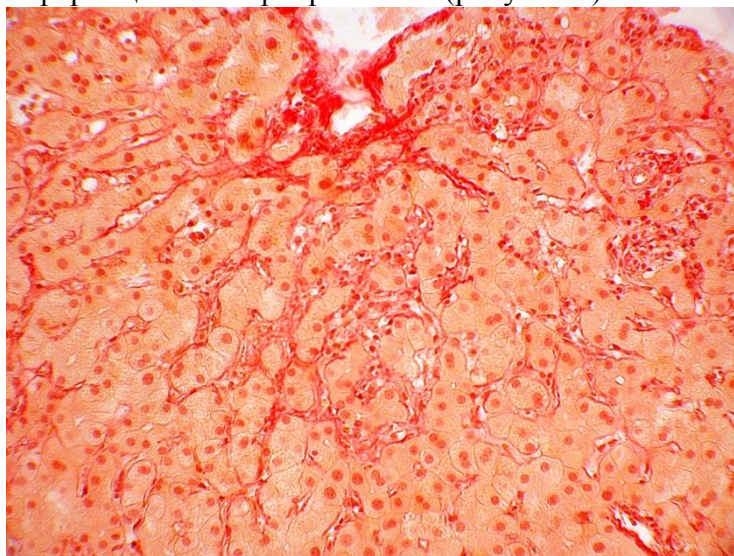


Рисунок 8 - Гиперплазия звёздчатых клеток и их трансформация в миофибробласты с перисинусоидальным отложением коллагеновых волокон. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увеличение x300.

Маркёром этого процесса является экспрессия в их цитоплазме гладкомышечного α – актина, тогда как для неактивированных звёздчатых клеток характерна экспрессия ретинол-связывающего протеина-1. Миофибробласты приобретают способность к сокращению (что нарушает гемодинамические свойства синусоидов), и что самое главное – у них появляется способность к синтезу коллагена. Тончайшие нити коллагена накапливаются в микроокружении миофибробластов в пространствах Диссе, формируя картину перисинусоидального фиброза (рисунок 9).

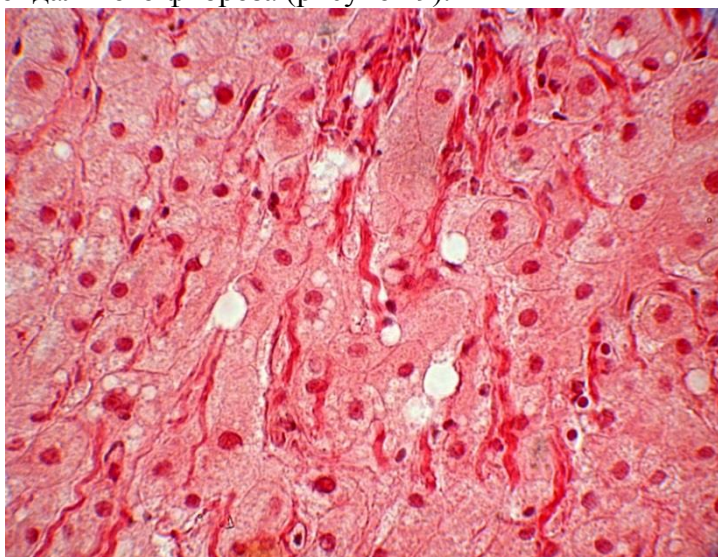


Рисунок 9 - Выраженный перисинусоидальный фиброз при активно идущем фиброгенезе. Толстые пучки коллагеновых волокон существенно нарушают печёночную гемодинамику. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увеличение x500.

При продолжающихся патогенных воздействиях процесс активного фиброгенеза со временем приводит к фиброзу портальных трактов с формированием

соединительнотканых септ (рисунок 10) и зон диффузного перигепатоцеллюлярного фиброза (рисунок 11).

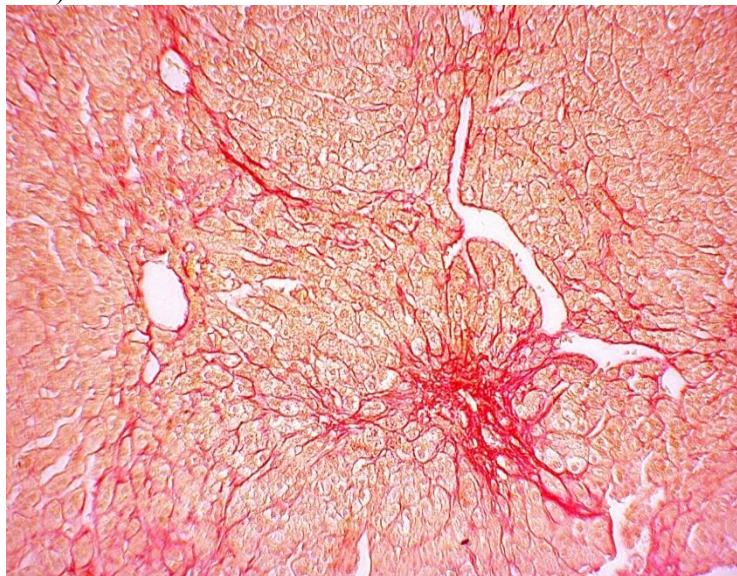


Рисунок 10 - Фиброз портальных трактов и формирование соединительнотканых септ, связывающих портальные тракты и центральные вены. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увеличение x120.

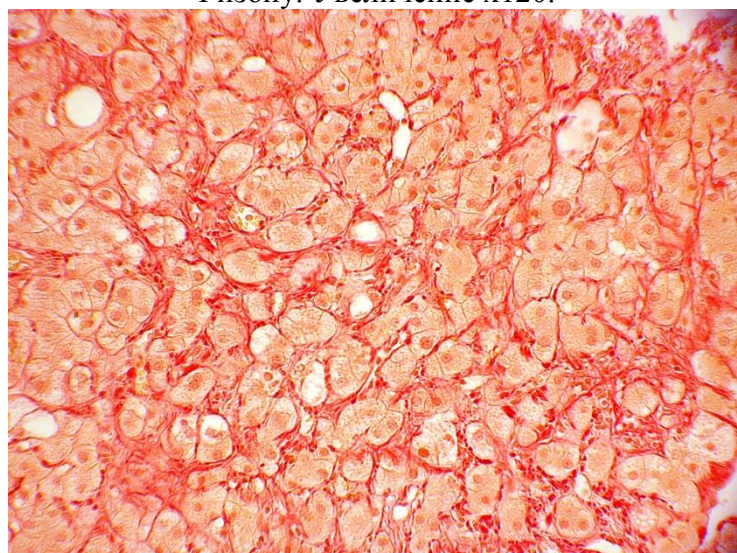


Рисунок 11 - Диффузный перигепатоцеллюлярный фиброз. Все гепатоциты окружены пучками коллагеновых волокон. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увеличение x300.

Это ведёт к нарушению нормальной архитектоники печёночных долек с соответствующими изменениями гемодинамики и функционирования биохимических процессов в печени.

Фиброз может быть диффузным перигепатоцеллюлярным, а может быть представлен тонкими перипортальными, либо перицентрными септами. Для оценки стадии фиброза печени удобнее использовать шкалу METAVIR [42], которая дает лучшую корреляцию, как с биохимическими маркерами фиброза, так и данными ультразвуковой эластометрии печени (рисунок 12).

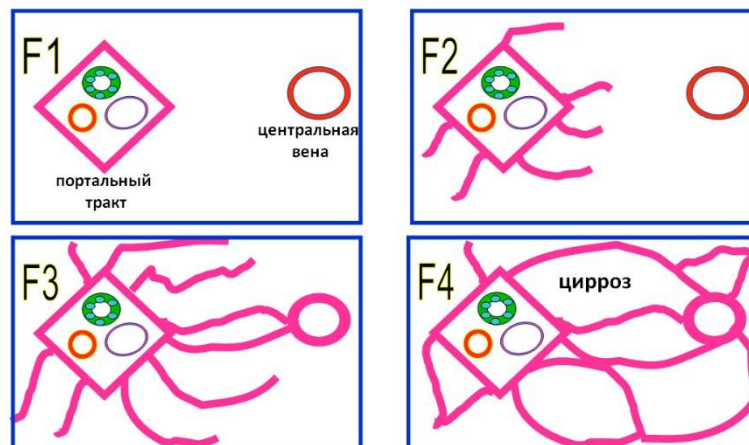


Рисунок 12 - Стадии фиброза печени по шкале METAVIR [42].

По этой шкале выделяют четыре стадии фиброза: F1 - фиброз портальных трактов без септ, F2 - портальный фиброз с редкими септами, F3 – множественные порто-портальные и порто-центральные септы без цирроза (рисунок 13) и F4- сформированный цирроз с ложными дольками (рисунок 14).

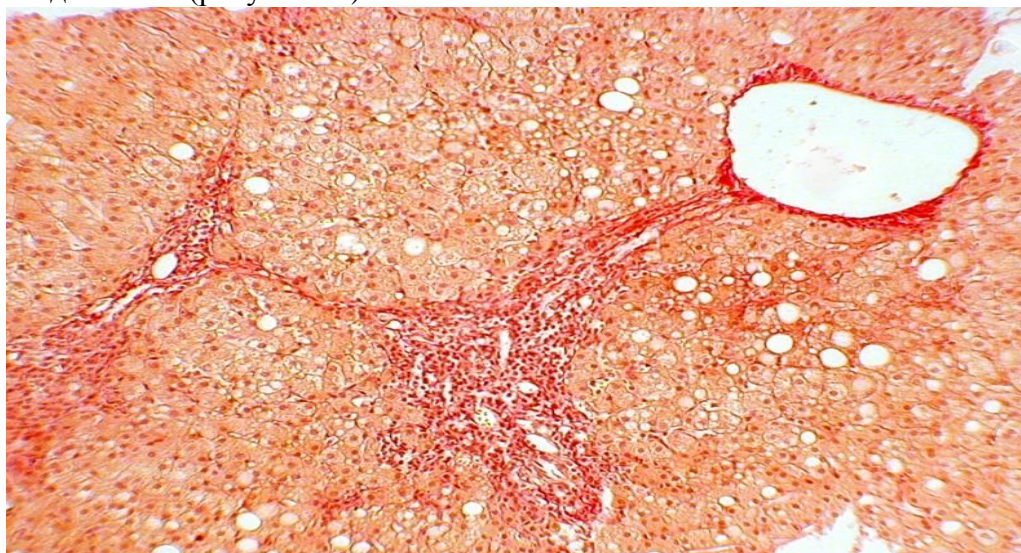


Рисунок 13 - Хронический стеатогепатит на стадии F3. Соединительнотканые септы связывают соседние портальные тракты и центральные вены без формирования ложных долек. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увеличение x120

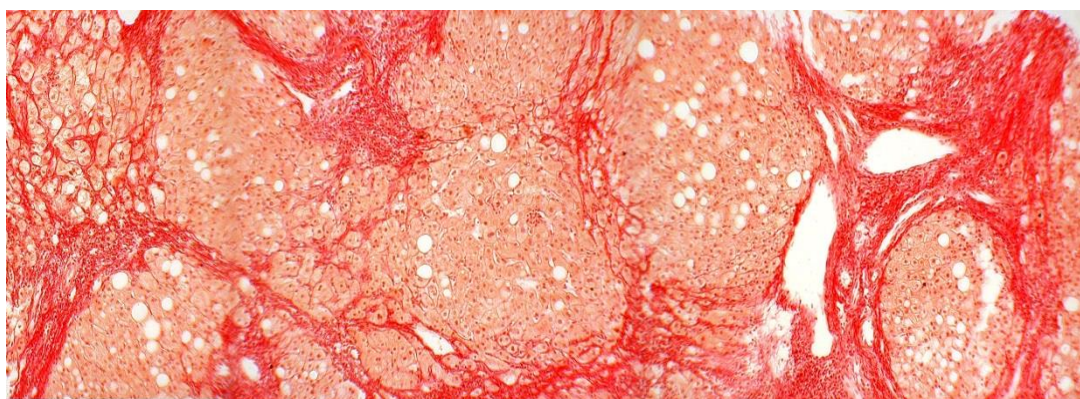


Рисунок 14 - Цирроз печени в исходе стеатогепатита (F4). Архитектоника печени нарушена. Ложные дольки разделены широкими соединительноткаными септами. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увеличение x90.

Иногда диагностические трудности возникают при интерпретации краевых биопсий печени. Так как в подкапсульной зоне печени развитие соединительной ткани может быть не связано с внутрипеченочными процессами. Стадия сформировавшегося цирроза по материалам прижизненного морфологического исследования, как правило, не вызывает затруднений его верификации. Однако не стоит забывать, что процесс формирования цирроза может носить очаговый характер и быть растянутым во времени. Признаками активного цирроза с продолжающимся фиброгенезом и перспективами прогрессирования заболевания являются множественные узлы-регенераты и воспалительная инфильтрация соединительнотканых септ (рисунок 15 А, Б).

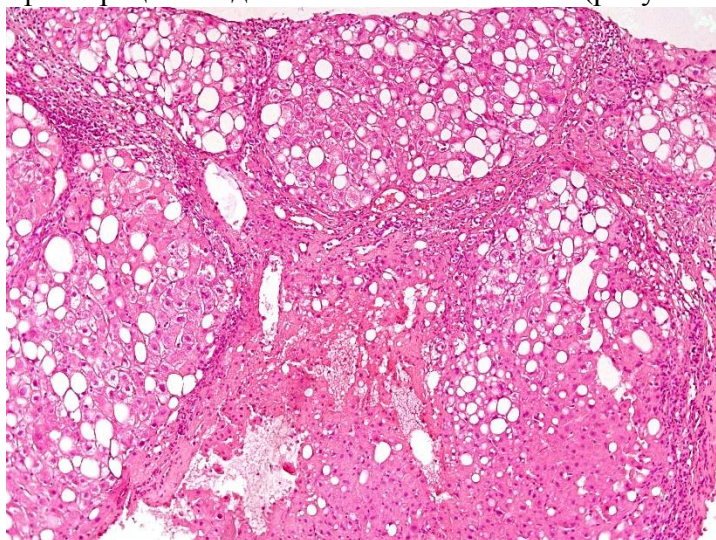


Рисунок 15 А - Активный прогрессирующий цирроз при жировой болезни печени. Множественные узлы-регенераты, формирующие ложные дольки. Увеличение x120

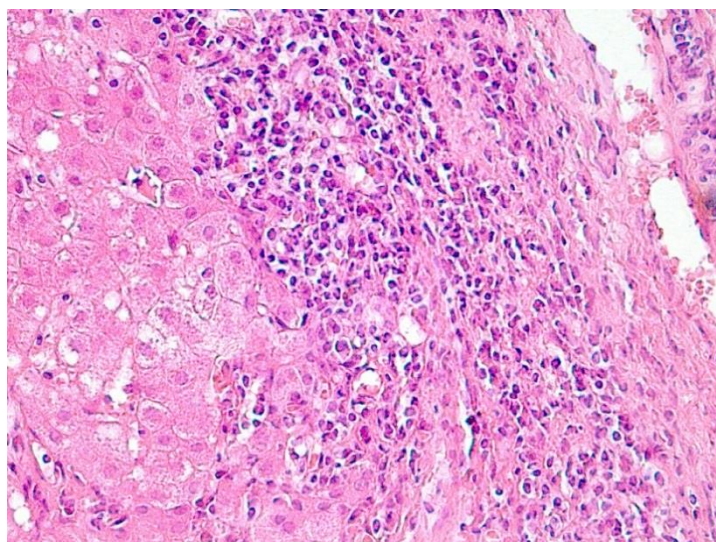


Рисунок 15 Б - Клетки воспалительного инфильтрата в септах и по периферии ложных долек поддерживают процесс активного фиброгенеза. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x500.

2.2. Ультразвуковое исследование в качестве скрининга стеатоза и цирроза печени (основные критерии диагностики)

Ультразвуковая диагностика (УЗД) - метод основанный на визуализации тканей и органов с применением зондирующего ультразвукового излучения. Ультразвуковое исследование (УЗИ) является скрининговым в оценке стеатоза, фиброза, цирроза печени.

2.2.1. Подготовка к проведению ультразвукового исследования печени

УЗИ печени проводится натощак. Рекомендуется воздержание от приема пищи 8-12 часов и является строго обязательным для оценки портальной гипертензии с определением изменения диаметра портальных сосудов при дыхании.

При метеоризме, высоком стоянии диафрагмы с целью подготовки к исследованию показана диета с исключением овощей, фруктов, молочных, газообразующих продуктов, при необходимости рекомендуются ферменты поджелудочной железы, прием препаратов, содержащих симетикон (эспумизан и др.).

2.2.2. Ультразвуковые критерии и параметры печени здорового человека

Размеры печени. Абсолютная точность в оценке размеров печени практически не достижима (ложноположительная диагностика гепатомегалии достигает 33%, а ложноотрицательная - 25% [29].

Для определения размеров печени следует использовать референсные значения:

- высота правой доли печени по среднеключичной линии (краниокаудальный размер) в норме 85-125 мм (гепатомегалия – свыше 150 мм);
- косой вертикальный размер печени в норме до 150 мм (гепатомегалия -свыше 170 мм). Толщина левой доли в норме -до 60-80 мм;
- увеличение размеров хвостатой доли характерно для цирроза печени (хвостатая доля в норме до 60-80 мм, толщина -15-20 мм).

Контуры печени

Печень здорового человека имеет ровные контуры.

Паренхима печени

Эхогенность паренхимы печени в норме незначительно выше паренхимы почки.

Система сосудов воротной вены

Диаметр воротной вены (ВВ) в норме 8-12 мм (до 13 мм). Признак портальной гипертензии – диаметр ствола воротной вены более 14 мм. Диаметр селезеночной вены (СВ) в норме 7-8 мм. Диаметр верхней брызжеечной вены (ВБВ) в норме 8-11 мм на вдохе (4-6мм - на выдохе). Если на выдохе просвет верхней брызжеечной или селезеночной вены уменьшается вдвое и более – портальная гипертензия отсутствует [6].

Размеры селезенки

Размеры селезенки здорового человека: 100—110 мм - длина, до 80 мм - ширина, до 40 - 50 мм – толщина. При увеличении 2-х из приведенных 3-х размеров диагностируется спленомегалия. Полная площадь продольного сечения селезенки в норме – до 40 см. кв. [6].

2.2.3. Возможности ультразвукового исследования в диагностике стеатоза печени

Ультразвуковые критерии и параметры стеатоза печени:

- равномерное увеличение размеров печени, форма не нарушена, контуры ровные, край закруглен;
- **повышение эхогенности печени** пропорционально степени стеатоза (это обязательный и наиболее чувствительный признак жировой болезни печени);

- «обедненность сосудистого рисунка», что обусловлено повышением эхогенности паренхимы печени, и снижением визуализации сначала мелких, затем и более крупных сосудов.

На основании этого выделяют УЗ-критерии оценки тяжести стеатоза печени:

- СП I ст. - незначительное, диффузное увеличение мелких эхо-сигналов в паренхиме печени с нормальной визуализацией границ диафрагмы и внутripеченочных сосудов;
- при СП II ст.- сохраняется визуализация диафрагмы и сосудов крупного калибра, умеренное, диффузное увеличение мелких эхо-сигналов со слабо нарушенной визуализацией внутripеченочного пространства;
- при СП III ст.- отсутствует или резко снижена визуализация диафрагмы и сосудов системы воротной вены [6, 46, 37].
- УЗД имеет высокую чувствительность и специфичность в диагностике тяжелого СП и низкую чувствительность для выявления стеатоза легкой степени [2, 37].

Дифференциальная ультразвуковая диагностика стеатоза и стеатогепатита печени невозможна. Европейские рекомендации по лечению НАЖБП рекомендуют использовать ультразвуковое исследование в качестве первичного выбора у взрослых с риском развития НАЖБП [24].

2.2.4. Возможности ультразвукового исследования в диагностике фиброза и цирроза печени

Фиброз печени, различной степени выраженности лежит в основе любого хронического заболевания печени.

В соответствии с одной из наиболее распространенных морфологических классификаций по системе METAVIR выделяют 4 стадии фиброза [42].

Применение ультразвуковой оценки стадии фиброза печени как при остром, так и при хроническом гепатите не эффективно.

Чувствительность УЗД в диагностике цирроза печени составляет от 75% до 84%, специфичность – 100% [6].

Ультразвуковые критерии цирроза печени:

Размеры печени при циррозе увеличены, (в терминальной стадии - возможно уменьшение размеров правой доли печени относительно левой, увеличение левой доли печени).

- Высота правой доли печени по среднеключичной линии (краниокаудальный размер) свыше 150 мм.
- Косой вертикальный размер печени свыше 170 мм.
- Толщина левой доли свыше 80мм.
- Увеличение размеров хвостатой доли наиболее характерно для цирроза печени (краниокаудальный размер свыше 80 мм, толщина -более 20 мм).
- Заостренный нижний край печени (при атрофии печени).
- **Бугристость контура** печени за счет узлов регенерации характерна для крупноузлового цирроза печени и отсутствует при микронодулярном циррозе.

Специфичность этого признака составляет 98% при достаточно низкой чувствительности (50%) [35].

Изменение структуры паренхимы печени

Для цирроза печени характерно:

- повышение эхогенности;
- зернистая диффузно неоднородная структура;
- мелкий сосудистый рисунок не прослеживается;

- однако визуализация диафрагмы сохраняется, так как резкое затухание эхосигнала отсутствует.

Спленомегалия - характерна для цирроза печени, может иметь и другие причины. В 5-10% случаев отсутствует при циррозе печени [6].

Признаки портальной гипертензии:

- Расширение сосудов системы воротной вены:

- расширение диаметра ствола ВВ более 14 мм.
- расширение диаметра ВВ свыше 8-11 мм на вдохе (4-6 мм - на выдохе).
 - уменьшение диаметра ВВВ вдвое и более на выдохе свидетельствует в пользу отсутствия портальной гипертензии [6].

Возможна визуализация реканализированной пупочной вены, портосистемных анастомозов.

Допплеровское УЗИ – замедление кровотока, иногда обратный кровоток в воротной вене. Увеличение скорости и объема кровотока в печеночной артерии.

Проведение дифференциальной ультразвуковой диагностики острого и хронического гепатита невозможно [6].

2.3. Фиброэластометрия печени

Эластометрия – определение параметров, характеризующих эластичность ткани.

Эластография - эластометрия с применением методов визуализации.

Для наглядности понимания предлагается рассматривать эластографию, как вариант удаленной пальпации, позволяющей измерять и отображать биомеханические свойства, связанные с упругими силами в тканях и восстанавливающие форму и объем после сжатия, а также противодействующие сдвиговой деформации ткани [22].

Ультразвуковая эластография - эластография с применением ультразвука для измерения сдвиговых деформаций (определения скорости сдвиговых волн (SWS – shear wave speed) внутренних тканей, возникающих в результате приложенной силы (либо точно, либо широко, через поверхность тела).

2.3.1. Виды сдвиговой эластографии

Выделяют следующие виды сдвиговой эластографии (СВЭГ, англ. SWE – shear wave elastography):

- транзитная эластометрия (ТЭ),
- точечная сдвиговая эластография (pSWE – point SWE)
- многомерная сдвиговая эластография (2D-SWE и 3D-SWE).

2.3.2. Возможности применения ультразвуковой эластометрии в диагностике фиброза печени

Фиброз печени - типовой физиологический процесс, который в определенных условиях может приобретать патологический характер, в частности при прогрессировании хронических заболеваний печени от минимальных проявлений к выраженному фиброзу и циррозу печени вне зависимости от их этиологии.

Морфологическое исследование печени до настоящего времени остается эталонным, как в диагностике хронических заболеваний печени, так и в определении степени фиброза. Морфологами используется целый ряд классификационных шкал, позволяющих определить степень выраженности фиброза. Одной из наиболее широко используемых является полуколичественная шкала METAVIR [13,42,50].

Несмотря на тот факт, что биопсия печени в большинстве научных и клинических исследований играет определяющую роль, она проводится только в тех случаях, когда возможный риск манипуляции не превышает предполагаемую пользу для пациента.

Разработаны неинвазивные, т. н. «аппаратные методы» диагностики фиброза, базирующиеся на корреляции изменения жесткости (эластичности) печени и степени прогрессирования фиброза. Среди разновидностей сдвиговой эластографии метод с применением транзистентной эластографии один первых, широко вошедших в практику.

2.3.3. Транзистентная эластометрия (непрямая ультразвуковая эластометрия печени) в оценке фиброза и цирроза печени

Транзистентная эластометрия печени - первый коммерчески доступный метод эластографии на основе ультразвука, разработанный для измерения эластичности печени с использованием специального устройства (FibroScan, Echosens, Paris, France) (рисунок 16).



Рисунок 16 - FibroScan (R), Echosens, Франция.

Метод основан на измерении скорости низкочастотной (50 Гц) упругой сдвиговой волны, распространяющейся через печень, которая непосредственно связана с эластичностью ткани [38]. В основе применяемого метода лежит использование корреляции механических свойств ткани печени, в частности ее эластичности, со степенью выраженности фиброза печени [51].

Измерение эластичности печени проводится через межреберные промежутки, использующиеся в качестве акустического окна, при помощи специального датчика, испускающего низкочастотные механические импульсы. Определение скорости распространения возникающей волны сдвига производится с применением встроенного доплеровского датчика, ее измерение позволяет установить эластичность печени и выражается точным физическим параметром в кПа. Все измерения эластичности и управление исследованиями осуществляются с помощью специально разработанного программного обеспечения. При сопоставлении полученных данных с результатами гистологического исследования печени использовались референсные значения, основанные на данных L.Castera [17] и предложенные производителем (Таблица 1).

Таблица-1. Референсные значения для определения стадии фиброза по системе METAVIR на основании эластичности печени [17].

Стадия фиброза по METAVIR	Референсные значения (кПа)
F0	1,5 – 5,8
F1	5,9 – 7,2
F2	7,3 – 9,5
F3	9,6 – 12,5
F4	более 12,5

Предлагаемые референсные значения разработаны для всех нозологических форм заболеваний печени (разрабатываются варианты для отдельных нозологий).

2.3.4. Критерии и параметры печени здорового человека по данным фиброэластометрии

Показатели эластичности печени здорового человека колеблются в среднем пределах от 1,5 до 5,8 кПа. Возрастные изменения печени, в отсутствии ХЗП не оказывают влияния на ее эластичность [5].

2.3.5. Подготовка к проведению фиброэластометрии печени

Фиброэластометрия (ФЭ) печени проводится через 2 часа после приема пищи, другой специальной подготовки не требуется.

2.3.6. Методические особенности проведения фиброэластометрии печени

ФЭ осуществляется в положении пациента на спине, с отведенной за голову правой рукой, для облегчения доступа к правой доле печени. Головка датчика, покрытого гелем, касается кожи межреберья в промежутке между 9-ми и 10-ми или 10-ми и 11-ми ребрами, где обычно проводится пункционная биопсия печени. Глубокий вдох может влиять на измерение. Оптимальным является измерение в состоянии задержки дыхания в нейтральном положении (рисунок 17).



Рисунок 17- Датчик располагается в 9-м или 10-м межреберьях.

Оператор, анализируя изображения на мониторе определяет участок печени минимально глубиной 6 см, свободную от сосудистых структур. Затем оператор

нажимает кнопку на датчике, чтобы начать измерения («выстрелы»). ФЭ измеряет плотность печени в объеме цилиндра примерно 1 см в ширину и 4 в длину между 25 мм и 65 мм ниже кожного покрова. Программа определяет, было ли каждое измерение успешным или нет. В случае, когда «выстрел» не удастся, измерение в расчет автоматически не принимается. Исследование считается невыполнимым, после 10 безуспешных измерений. Конечный результат измерений может считаться верным, при соблюдении ряда критериев:

- минимальное число успешных измерений 10;
- процент успешных измерений не менее 60%;
- вариабельность измерений (интерквартильный разброс менее 30% медианы значения плотности печени (M) ($IQR/M \leq 0.30\%$));
- уровень сывороточных аминотрансфераз ($<5 \times ME/л$);
- индекс массы тела (ИМТ) не выше 30 кг/м^2 или толщине подкожно-жировой клетчатки не более 25 мм (при более высоких показателях применение XL датчика);
- отсутствие внепеченочного холестаза;
- отсутствие правожелудочковой недостаточности или других причин «застойной печени»;
- отсутствие у пациента на текущий период злоупотребления алкоголем.

Результаты выражаются в килопаскалях (кПа) и варьируют от 1,5 до 75 кПа с нормальным значением около 5 кПа [23].

Достоинства метода:

- короткое время выполнения процедуры (менее 5 мин);
- мгновенные результаты;
- хорошая воспроизводимость;
- возможность проводить тест у постели пациента и для амбулаторных больных;
- не требует длительного процесса обучения (около 100 процедур) [22, 19].

Заключение

ТЭ позволяет исключить прогрессирующий фиброз и цирроз печени с высокой отрицательной прогностической ценностью (около 90%) при ХЗП различной этиологии [23, 41, 48].

Тем не менее, клиническая интерпретация результатов ТЕ должна всегда проводиться опытным исследователем, который полностью ознакомлен с демографическими данными пациента, этиологией его заболевания и необходимыми лабораторными данными.

Основные причины возможных ошибочных заключений

Основными факторами, ограничивающими возможность использования ТЭ являются:

- ожирение;
- недостаточное акустическое окно;
- наличие артефактов;
- неспособность пациентов задерживать дыхание.

Для пациентов с избыточным весом рекомендовано использовать датчика XL.

Доказана взаимосвязь завышения значений эластичности печени с другими факторами:

- высокий уровень АЛТ [23, 21, 28];
- внепеченочный холестаз [26];
- застойная сердечная недостаточность [44];
- прием пищи непосредственно перед исследованием [12, 36, 40].

В соответствии с Европейскими Рекомендациями по неинвазивным методам диагностики хронических заболеваний печени правомочны следующие положения [23].

- ТЭ может считаться стандартом неинвазивного теста для измерения эластичности печени (A1);
- ТЭ высоко достоверна при вирусных гепатитах, ее эффективность не различается при гепатитах В и С, и при коинфекции ВИЧ (A1);
- ТЭ чуть менее достоверна при НАЖБП и других ХЗП (A1);
- ТЭ обладает более высокой эффективностью при обнаружении цирроза, чем при обнаружении продвинутых стадий фиброза (A1);
- ТЭ – достоверный метод для диагностики цирроза у пациентов с ХЗП, который обычно более эффективен при исключении вероятности цирроза, чем при доказательстве его наличия (с отрицательной прогностической ценностью более 90%). (A1).

Используется классификация степени доказательности рекомендаций, которая основана на системе оценки качества доказательств и убедительности рекомендаций GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Доказательствам, лежащим в основе данных рекомендаций, присваивали одну из трех степеней: высокую (A), умеренную (B) или низкую (C). Система GRADE определяет также два возможных уровня рекомендаций: сильный (1) и слабый (2).

2.3.7. Транзиентная непрямая ультразвуковая эластометрия печени с функцией CAP (коэффициента ослабления ультразвука) в оценке стеатоза печени

Ограничения в применении УЗИ в диагностике стеатоза печени, а именно: субъективизм оценки, низкая чувствительность метода в определении стеатоза (неинформативность УЗИ при СП ниже 33%, продиктовали необходимость разработки и внедрения в практику количественного определения степени стеатоза с использованием оценки определения ослабления ультразвука в ткани печени или т.н. коэффициента ультразвукового затухания (англ. controlled attenuation parameter - CAP) (рисунок 18).

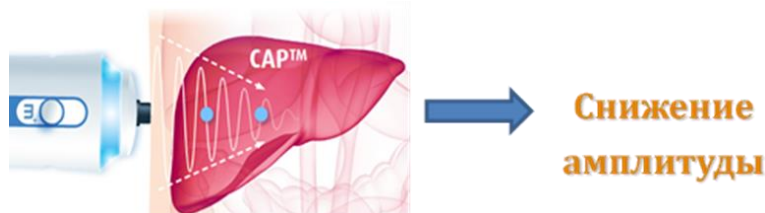


Рисунок 18 - Схема, отражающая ослабление ультразвука в ткани печени

Использование функции CAP для неинвазивной оценки стеатоза печени основано на измерении степени снижения амплитуды ультразвукового луча, коррелирующую со степенью СП. Функция CAP реализована на новом аппарате Fibroscan FS-502 Touch с использованием ТЭ (рисунок 19).

Новый параметр CAP для неинвазивной классификации СП измеряет степень ослабления ультразвука за счет стеатоза одновременно с измерением эластичности и соответственно фиброза печени (рисунок 20). Технология CAP основана на количественной оценке затухания ультразвука в ткани печени, которое зависит от следующих факторов:

- глубина распространения ультразвуковых сигналов в среде - чем глубже в ткань, тем слабее ультразвуковой сигнал,

- свойства среды (вязкость), которая определяется содержанием жировой ткани (стеатозом).



Рисунок 19 - Fibroscan FS-502 Touch (FibroScan 502 Touch; Echosens, Paris, France).

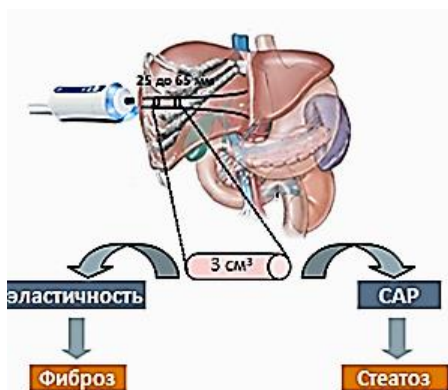


Рисунок 20 - Схематическое изображение одномоментного измерения эластичности и фиброза печени.

Чем выше степень стеатоза, тем больше будет значение коэффициента ультразвукового затухания САР. Результаты выражаются в децибелах на метр (дБ/м) и варьируют от 100 до 400 дБ/м. Определение САР доступно с применением М - датчика, но в настоящее время доступно и с XL-датчиком. Было показано, что САР обладает хорошей воспроизводимостью диапазоне от 0,82 (95% ДИ: 0,78–0,85) до 0,84 (95% ДИ: 0,77–0,88), для ИМТ >30 кг/м² (0,65) и для значений САР <240 дБ/м (0,44) [16].

2.3.8. Подготовка к проведению стеатометрии печени

Специальная подготовка не требуется. Исследование проводится через 2 часа после приема пищи.

2.3.9. Методические особенности проведения стеатометрии печени

САР измеряет степень ослабления ультразвука за счет стеатоза печени в то же время, на том же объеме и при том же сигнале, что и эластичность печени. Измерение

осуществляется на основной частоте М-датчика FibroScan (3,5 МГц) [16] на глубине от 25 до 65 мм.

Результат измерения CAP выражается в децибелах на метр (дБ/м) и варьирует от 232-238 дБ/м для S1, до 258-273 дБ/м - S2 и 278 дБ/м –S3. Референсные значения разработаны для любых нозологических форм заболеваний печени, разрабатываются варианты для отдельных нозологий.

CAP является перспективным методом для быстрой и стандартизированной количественной оценки стеатоза, но нуждается в лучшей валидации у пациентов с НАЖБП с помощью XL-датчика [18].

2.4. Магнитно - резонансная диагностика, 2-D-эластография сдвиговой волны и стеатометрия – неинвазивные количественные методы диагностики фиброза и стеатоза печени

2.4.1 Магнитно-резонансная эластография

Метод магнитно-резонансной эластографии (МРЭ) подразумевает использование модифицированного метода фазового контраста для отображения волны в ткани печени [43].

Магнитно-резонансная (МРТ) диагностика в определении фиброза и стеатоза печени впервые вошла в клиническую практику еще в 1990 -1993 гг., однако данный метод так и не получил широкого применения, отчасти от того, что мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и УЗИ превосходили МРТ в отношении выявления очаговой или диффузной жировой дегенерации, а также вследствие нерациональных финансовых затрат [43].

Определено, что показатель МРТ коррелирует со степенью стеатоза и стадией фиброза, однако он не был оптимальным при обследовании пациентов по шкале NAFLD (Non-alcoholic fatty liver disease - неалкогольная жировая болезнь печени) Activity Score (NAS) свыше F4 или продвинутым фиброзом [49].

Таким образом, магнитно-резонансная эластография (МРЭ) и стеатометрия в настоящее время слишком дорогая и трудоемкая методика для повседневного использования в клинической практике и в настоящее время используется в основном для исследовательских целей (A1) [23].

2.4.2. 2D-эластография сдвиговой волны и стеатометрия

Физические аспекты метода. В мягких тканях ультразвук, распространение деформации переходной плотности, движется со скоростью в диапазоне 1350 - 1600 м/с, тогда как сдвиговая деформация проходит намного медленнее, в диапазоне 1-10 м/с [7]. На основании определения разницы в скорости, УЗ может использоваться дополнительно для измерения на определенных фазах деформации сдвига при прохождении им тканей различной плотности.

Сдвиговые волны - это волны колебания формы при неизменном объеме, при которых деформация среды происходит в плоскости, поперечной к направлению распространению волны (поперечные волны) [3]. Наглядно схема деформирования среды при распространении в ней продольной ультразвуковой волны (а) и поперечной сдвиговой волны (б) с длиной волны λ представлена на рисунке 21 [2].

Аппаратные методы с использованием двухмерной сдвиговолновой эластографии (2D-SWE). При выполнении 2D-SWE скорость сдвиговой волны преобразуется в модуль Юнга E в килопаскалях (кПа) с помощью формулы $E=3\rho C^2$, где ρ -это величина, характеризующая плотность мягких тканей организма. С учетом того, что плотность мягких тканей организма практически везде одинакова и равна $\approx 1\text{кг/м}^3$,

этой величиной пренебрегают, и расчет производится автоматически по упрощенной формуле $E=3C^2$.

Данный метод используется при работе Super Sonic Imagine Aixplorer™, являющимся в своем роде первым и эталонным, где 2D-SWE- изображения «в реальном времени» (до нескольких кадров в секунду) создаются с использованием сочетания аксиально развернутого толкающего фокуса и поперечной волны [11].

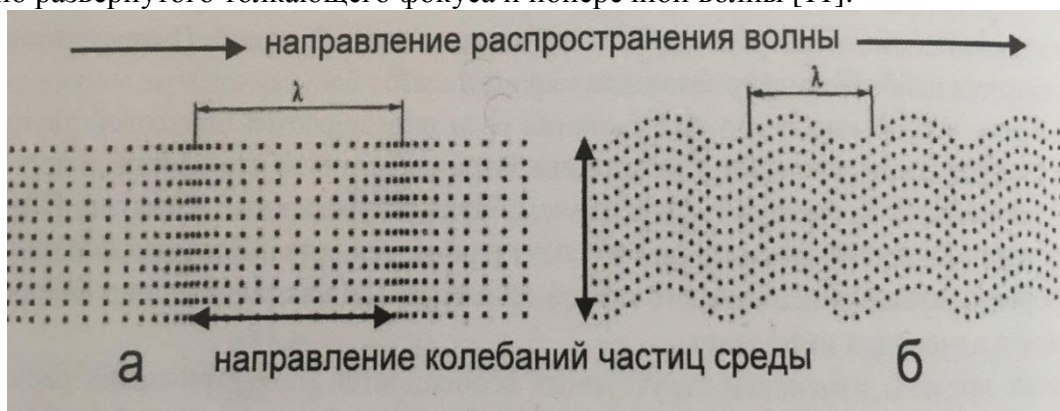


Рисунок 21 - Схема распространения в среде продольной УЗ-волны (а) и поперечной сдвиговой волны (б) с длиной волны λ [1].

Кроме того, в мировой практике активно используются аналоги вышеуказанного аппарата, а именно GE LOGIQ E9™, Philips EPIQ7™ и Toshiba Aplio 500™, накоплен достаточный клинический опыта [30]. Аппарат отечественного производства для комплексной экспертной неинвазивной диагностики диффузных заболеваний печени это Angiodin- Sono\PUltra® C1-5\60, помимо традиционного ультразвукового сканирования (В-режим) обладает функцией сдвиговолновой эластографии и эластометрии жесткости печени для определения стадии фиброза по шкале METAVIR (кПа, м/с) и измерения коэффициента ультразвукового затухания (САР) для определения степени стеатоза по принятым шкалам для НАЖБП. Наглядно изображение, получаемое при выполнении данной разновидности эластометрии представлено на рисунке 22.

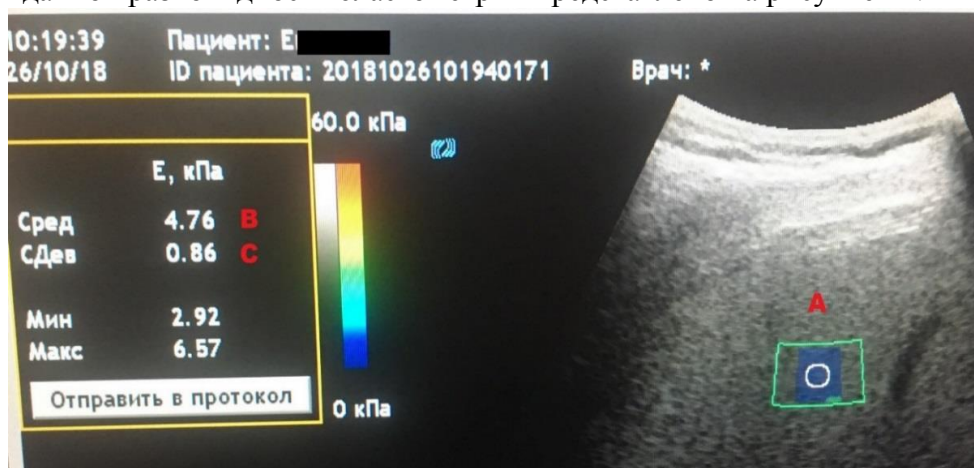


Рисунок 22 - Изображение, получаемое при выполнении 2D-SWE эластометрии. А- исследуемое эхо-окно, В- численное значение жесткости печени в кПа, С-среднее отклонение.

Методика исследования. Осмотр выполняется в зоне 6 -7 сегментов печени, датчик в положении по средне-подмышечной или передне-подмышечной линии с возможностью перемещения вдоль 7-10 межреберья и ротации для оптимизации окна визуализации, так как диагностическая точность 2D-SWE напрямую зависит от качества визуализации эхо-окна в В-режиме. Ориентировочная глубина зоны интереса 5-6 см., с учетом адекватного эхо-окна без ограничений и артефактов.

Факторы, влияющие на качество получаемых данных [4] можно разделить на три группы:

- аппаратозависимые: недостаточная или слишком большая глубина исследования, артефакты (реверберация, метеоризм, акустическая тень, близость костных структур), ожирение (наличие свободной жидкости в брюшной полости не является ограничением при оценке жесткости печени в режиме 2D-SW за исключением напряженного асцита [2]);
- операторозависимые (опыт оператора не менее 700 исследований [4]);
- пациентозависимые (повышение показателей цитолиза и холестаза, наличие болезней накопления, клеточная инфильтрация при лимфопролиферативных заболеваниях, выраженная жировая инфильтрация ткани печени, форсированное дыхание).

Минимизация искажающих факторов является залогом достоверного исследования. Результат исследования считается достоверным, если среднее значение не превышает 15-20% от полученного результата. За окончательный результат принимают среднюю величину при проведении не менее 3-х измерений. Стадирование по шкале оценки фиброза выполняется согласно данным Castera L. и соавт. [17]:

2.4.3. Стеатометрия ткани печени

Физические аспекты. Измерение коэффициента (параметра) затухания ультразвука в ткани печени дает возможность количественно оценить степень стеатоза. Данный параметр зависит от расстояния распространения УЗ-волны вглубь среды. Соответственно, чем больше вязкость среды, связанная с повышенным содержанием жирового компонента, тем меньше амплитуда УЗ-сигнала и больше значение контролируемого параметра затухания [2].

Шкала измерений. Измерение степени стеатоза печени производится в соответствии с морфологической шкалой NAS (NAFLD Activity Score,) в единицах дБ\см.

- S0 (нет стеатоза) до 2,2 дБ\см.
- S1 (1 степень) от 2,2 до 2,32 дБ\см.
- S2 (2 степень) 2,33 -2,9 дБ\см.
- S3 (3 степень) более 2,91 дБ\см [33].

Наглядное изображение, получаемое при выполнении данной методики измерения степени жировой инфильтрации, представлено на рисунке 23.

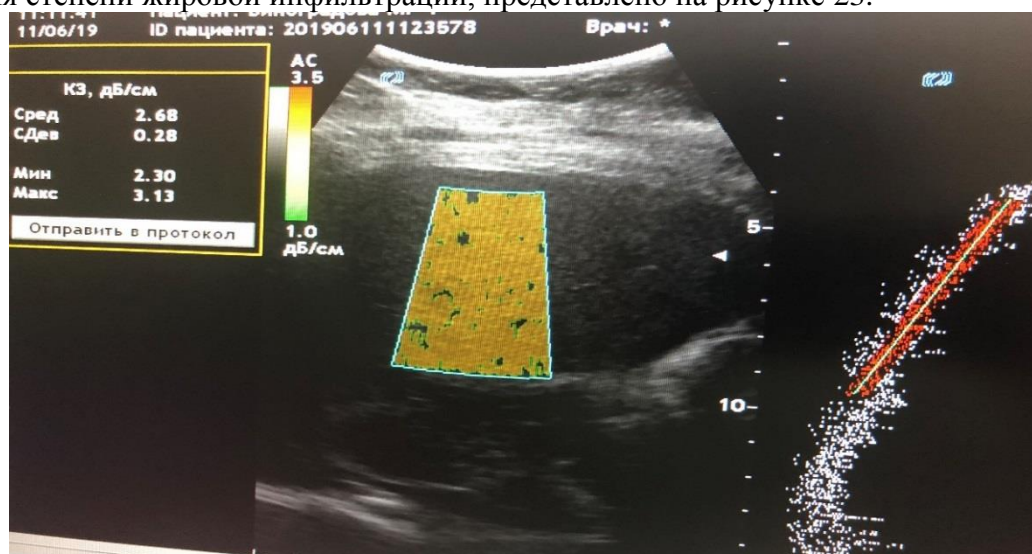


Рисунок 23 - Изображение стеатограммы паренхимы печени. S2- вторая степень стеатоза. А-исследуемое эхо-окно, В- численное значение вязкости печени в ДБ/см, С- среднее отклонение.

Осмотр выполняется в зоне VI-VII сегментов печени, датчик в положении по L.axillaris media et L.axillaris anterior с возможностью перемещения вдоль 7-10 межреберьев и ротации для оптимизации окна визуализации. Ориентировочная глубина зоны интереса - отступ на 1,5 см от границы подкожно-жировой клетчатки сверху, с учетом адекватного эхоокна без ограничений и артефактов. Что касается искажающих факторов, данная методика требует дальнейшего изучения.

Заключение. Среди неинвазивных инструментальных методов с мультипараметрическим подходом к обследованию занимают свою нишу в клинической практике, показывают хорошие результаты, однако критерии достоверной интерпретации до конца не определены, что требует дальнейшего пополнения доказательной базы.

2.5. Серологические (биологические) маркеры в комплексной диагностике фиброза при хронических заболеваниях печени

Определение стадии ФП возможно с помощью различных серологических маркеров: доказано, что ряд белков сыворотки крови отражают степень некровоспалительной реакции гепатоцитов и косвенно свидетельствуют о стадии фиброза. Серологические биомаркеры представляют сочетание нескольких неспецифических для печени клинических и серологических параметров, которые ассоциируются с различными стадиями фиброза, полученных в результате биопсии печени.

2.5.1. Прямые и непрямые биомаркеры фиброза печени

В настоящее время серологический метод основан на применении биомаркеров прямых, которые представляют компоненты внеклеточного матрикса (отражающие патофизиологию фиброгенеза печени) и косвенные (непрямые), которые используют обычные лабораторные (отражающие последствия повреждения печени) и клинические данные. Прямые и непрямые маркеры могут использоваться по отдельности или, чаще, в комбинации, для получения комплексной балльной оценки. Диагностическая точность каждого маркера в отдельности невысока, однако, их комбинации, представленные в виде различных математических формул, показали достаточно высокую чувствительность и специфичность для определения продвинутых стадий ФП.

Основным недостатком серологических биомаркеров является низкая точность выявления промежуточных стадий фиброза по сравнению с циррозом [45]. Другим недостатком является потенциальное отсутствие специфичности к печени. Так, например, на уровне сывороточных прямых маркеров, могут влиять почечная недостаточность, внепеченочный фиброгенез или постпрандиальное состояние [25, 14, 32].

2.5.2. Патентованные расчетные методы оценки фиброза и стеатоза

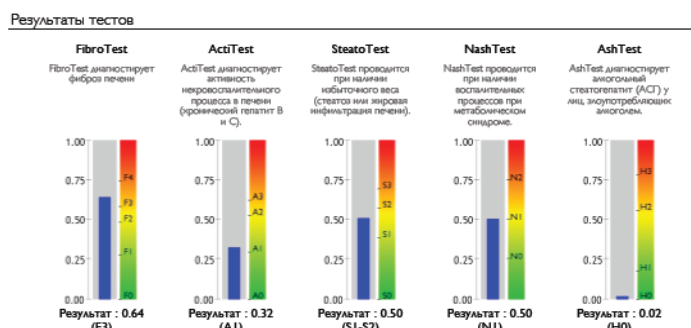
В России используют следующие патентованные, коммерческие тесты: ФиброМакс, ФиброТест (BioPredictive, Paris, France), фиброметр (Echosens, Paris, France). Они предложены к применению для диагностики стадии фиброза и степени

стеатоза при хроническом гепатите С (ХГС) и В (ХГВ), коинфекции ВИЧ, НАЖБП и алкогольной болезни печени (АБП).

Панель ФиброМакс включает в себя несколько тестов, которые определяют стадию фиброза, степень стеатоза, активность воспалительного процесса, неалкогольный стеатогепатит. ФиброТест был первым патентованным алгоритмом, который соединял в себе несколько параметров: клинических, неспецифичных для печени (рост, вес, возраст, пол) и ряд серологических (аполипопротеин А1, гаптоглобин, альфа-2-макроглобулин, аланинаминотрансферазу (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТ), общий билирубин, холестерин, триглицериды, глюкозу), которые в совокупности ассоциируются со стадией ФП (F), степенью СП (S), некровоспалительной активностью (A), наличием стеатогепатита (N) и алкогольного гепатита (H). Диагностическая ценность биомаркеров ФиброМакса была оценена во многих исследованиях: было продемонстрировано, что уровни альфа-2 макроглобулина, общего билирубина и ГГТ увеличиваются с увеличением ФП, что указывает на положительную корреляцию со стадиями фиброза. Напротив, аполипопротеин А1 и гаптоглобин показали отрицательную корреляцию со стадиями фиброза, и их уровни снижаются с увеличением фиброза [23, 25]. Комплекс тестов панели ФиброМакс представлен на рисунке 24:

- Фибро-Тест (FibroTest), позволяет определить наличие и стадию фиброза;
- Акти-Тест (ActiTest), выявляет активность некроза и вызванного им воспалительного процесса в ткани печени;
- Стеато-Тест (SteatoTest), диагностирует наличие и стадию стеатоза (жировой дистрофии) печени;
- Нэш-Тест (NashTest), выявляет неалкогольный стеатогепатит у пациентов с факторами метаболического синдрома (избыточной массой тела, резистентностью к инсулину, гиперлипидемией, пациентов, сахарным диабетом 2 типа);
- Эш-тест (AshTest), выявляет тяжелый алкогольный гепатит.

Пациент		Биомаркеры	
Дата рождения	1954-02-22	Дата сдачи анализов	2016-04-06
Пол	М	Альфа2 Макроглобулин	3.37 g/l
Возраст	62	Гаптоглобин	1.66 g/l
Вес	100 kg	Аполипопротеин А1	1.48 g/l
Рост	1.88 m	Билирубин	14 µmol/l
ИМТ	28.3 kg/m ²	Гамма ГТ	56 IU/l
		А/Т	40 IU/l
		АСТ	42 IU/l
		Уровень глюкозы натощак	6.3 mmol/l
		Общий холестерин	4.99 mmol/l
		Триглицериды	1.40 mmol/l



Предосторожности по использованию и интерпретации тестов

Рисунок 24 - Результат исследования панели Фибромакс у пациента 62лет, с НАЖБП и СД 2 типа: тяжелая стадия фиброза F3 по METAVIR, минимальная воспалительная активность A1, умеренная степень стеатоза S1-2, умеренное влияние факторов

метаболического синдрома и наличие стеатогепатита N1, отсутствие алкогольного гепатита H0.

Фиброметр. В данный патентованный тест входят такие показатели как тромбоциты, протромбиновый индекс, АСТ, альфа-2-макроглобулин, гиалуроновая кислота, мочевины, возраст пациента. Алгоритм расчета зависит от этиологии заболевания печени: алкогольная, вирусная или метаболическая и рассчитывается также по запатентованной формуле. В результате определяется индекс ФП, который автоматически соотносится со стадией по шкале METAVIR, риск цирроза печени, и индекс активности воспаления; имеет хорошие показатели чувствительности и специфичности [15].

Недостаток патентованных тестов.

Ни один биомаркер не является строго специфичным для печени, их результаты могут варьировать. Повышенные значения гиалуроновой кислоты наблюдаются у пожилых пациентов с хроническими воспалительными процессами, такими как ревматоидный артрит (нередко наблюдается увеличение α 2-макроглобулина), что следует учитывать (при интерпретации результатов Фиброметра). Результаты ФиброТеста следует критически рассматривать при гемолизе (снижение гаптоглобина), синдроме Жильбера (увеличение билирубина), когда возможны ложноположительные результаты. Острый тяжелый гепатит с синдромом холестаза может привести к ложноположительным результатам Фиброметра или ФиброТеста, так как все они включают в свои формулы уровни АЛТ, ГГТ, билирубина.

Таким образом, неинвазивные патентованные тесты могут применяться в качестве скринингового метода определения стадий фиброза и степени стеатоза печени, использоваться при динамическом наблюдении за пациентами для контроля эффективности терапии, регресса/прогрессирования стадии фиброза и степени стеатоза печени.

2.5.3. Непатентованные расчетные методы оценки фиброза и стеатоза

Расчетные методы используют уже опубликованные модели и базируются на рутинных доступных показателях. К настоящему времени разработано около 20 формул, валидированных при различных нозологиях. В качестве скринингового метода для исключения ЦП наиболее распространены следующие непатентованные расчетные методы:

Индекс APRI (индекс соотношения АСТ к числу тромбоцитов - англ. Aspartate-aminotransferase-to-Platelet Ratio Index);

Индекс FIB-4 (Fibrosis - 4) – индекс оценки фиброза печени, основанный на 4 показателях: возраст, АЛТ, АСТ, количество тромбоцитов.

Индекс Форнса (Forns 2002) - впервые был разработан в группе нелеченных людей с хроническим гепатит С, основан на определении ГГТ, холестерин, количество тромбоцитов, возраст.

ФиброИндекс (англ. FibroIndex) - основан на определении клинических переменных: АСТ, гамма-глобулин, количество тромбоцитов.

Индекс фиброза при НАЖБП (англ. NAFLD Fibrosis Score (NFS)) – расчетный индекс ФП у больных НАЖБП.

Индекс БАРД (англ. BARD index) – для определения ФП у больных НАЖБП, учитывает индекс массы тела (анг. BMI), отношение АСТ / АЛТ (англ. AAR) и наличие сахарного диабета 2-го типа.

Расчетные методы могут иметь меньшую диагностическую точность, чем патентованные, они не связаны с дополнительными затратами, широко доступны.

Однако, вследствие громоздкости самостоятельного расчета и, не всегда имеющих в наличии, готовых расчетных формул и шкал, они достаточно редко используются в клинической амбулаторной практике. Кроме того, такие шкалы как APRI, индекс Forns, FIB-4 включают в своих формулах уровни аминотрансфераз, когда наличие острого гепатита может вызвать ложноположительные результаты.

АПРИ (англ. APRI - индекс соотношения АСТ к числу тромбоцитов (англ. Aspartate-aminotransferase-to-Platelet Ratio Index)) - самый простой тест, используемый уже не один десяток лет, позволяет ориентировочно оценить риск тяжелого фиброза печени: при значении индекса более 1 вероятность тяжелого фиброза печени высока, при значении менее 0,5 – риск тяжелого фиброза и цирроза печени незначителен. Тест может применяться при любом ХЗП, однако, точность метода невысока [20]. Индекс рассчитывается по формуле:

APRI = (АСТ/(верхний предел АСТ)) * 100/тромбоциты (10⁹/л).

Для расчета стадии фиброза с использованием теста **FIB-4** используются данные АЛТ, АСТ, уровень тромбоцитов и возраст. Если показатель индекса меньше 1.45, то с достоверностью около 90% можно утверждать об отсутствии значимого фиброза печени, при значении выше 3.25 вероятность тяжелого фиброза высока; промежуточные показатели – серая зона, требуется дообследование с использованием других методик [47].

Индекс Forns (по автору Forns) – используется в клинической практике с 2002 года для оценки отсутствия выраженного ФП у больных вирусными гепатитами, для расчета используются показатели холестерина, ГГТП, тромбоцитов и возраст. При значении индекса менее 4,2 вероятность значимого фиброза печени минимальна [27].

Фиброиндекс (англ. FibroIndex), разработан в Японии группой авторов на основании обследования более 300 пациентов с ВГС, проводился сравнительный анализ с данными гистологического исследования печени индексом Forns, APRI, в результате чего были получены данные о высокой информативности данного показателя. При значении индекса менее 1,25, вероятность отсутствия фиброза печени составляет около 87%, при значении индекса более 2,25 – вероятность наличия фиброза F-2 и стадии и более составляет около 90% [34].

Индекс фиброза НАЖБП (англ. NAFLD Fibrosis score (NFS)) - расчетный индекс фиброза печени у больных НАЖБП, представляет собой совокупную оценку возраста, гипергликемии, ИМТ, количества тромбоцитов, альбумина и отношения АСТ/АЛТ - позволяет идентифицировать пациентов с НАЖБП с прогрессирующим фиброзом и без него [10].

Тест **NAFLD Fibrosis Score (NFS)** рассчитывается по следующей формуле:
-1,675 + 0,037 × возраст (год) + 0,094 × ИМТ (кг/м²) + 1,13 × IFG / диабет (да = 1, нет = 0) + 0,99 × отношение АСТ / АЛТ - 0,013 × количество тромбоцитов (× 10⁹/л) - 0,66 × альбумин (г/дл).

Больные НАЖБП с индексом менее -1,455 классифицируются как пациенты с низкой вероятностью прогрессирующего ФП - F0-F2; пациенты с 0,675 и выше - с высокой вероятностью прогрессирующего фиброза и ЦП - F3-F4.

Индекс **BARD** – расчетный показатель, состоящий из индекса массы тела (ИМТ) ≥ 28 кг / м², отношения АСТ / АЛТ ≥ 0,8 и наличия сахарного диабета, также использовался для прогнозирования повышенной вероятности фиброза печени больных НАЖБП [31]. **BARD** рассчитывается по следующей формуле:

ИМТ ≥ 28 = 1; АСТ/АЛТ ≥ 0.8 = 2; СД = 1.

Доказано на основании регрессионного анализа, что **BARD ≥ 2**, связан в отношении шансов (OR= 17) с выраженным фиброзом. Показатель BARD не позволяет дифференцировать тяжесть ФП у пациентов с более высоким ИМТ или более высоким отношением АСТ/АЛТ, тогда как NFS учитывает различные диапазоны соотношений ИМТ или АСТ/АЛТ.

Таким образом, ФиброТест, АПРИ, индекс фиброза НАЖБП – наиболее широко используемые и достоверные патентованные и непатентованные тесты для определения выраженного ФП и ЦП у пациентов с вирусными гепатитами и НАЖБП [23].

Резюме: преимущества применения серологических биомаркеров в клинической практике для определения стадии ФП - высокая применимость (>95%), хорошая межлабораторная воспроизводимость и потенциальная повсеместная доступность. Следует помнить, что все биомаркеры должны определяться строго натощак, при работе с патентованными тестами необходимо четко следовать рекомендациям производителя. Сочетание ТЭ и серологических биомаркеров является наиболее достоверными для диагностики стадии ФП. При возникновении необъяснимых разночтений, рекомендуется проведение БП в случае, когда результаты данного исследования могут повлиять на тактику терапии.

2.6. Алгоритмы применения неинвазивных тестов при различных нозологических формах хронических заболеваний печени в клинической практике

При любых нозологических формах болезней печени необходимо идентифицировать пациентов с ЦП для мониторинга, профилактики и лечения грозных осложнений и улучшения общей выживаемости. Для рассмотрения вопросов лечения больных ХЗП очень важно выделять фокус-группы пациентов со стадией фиброза F-2 и выше.

По различным доступным возможностям применения неинвазивных методов, алгоритм сочетания ТЭ и серологических биомаркеров представляется наиболее достоверным. (уровень доказательства **A2**) [23].

Неинвазивные тесты рекомендуются к применению врачами общей практики с тем, чтобы пациенты с тяжелым фиброзом/циррозом были направлены к специалисту соответствующего профиля. (**A1**).

УЗИ органов брюшной полости – обязательный скрининговый метод диагностики ЦП и выраженного СП (S2 и выше) при любых формах ХЗП.

Хронический гепатит С (ХГС): у пациентов с ХГС с учетом применения современных противовирусных препаратов прямого действия существует два клинически значимых результата – наличие ЦП или его отсутствие. ТЭ высоко достоверна при ХГС.

Всем пациентам ХГС рекомендуется мониторинг с помощью ТЭ для исключения трансформации в ЦП. Использование серологических маркеров возможно в отсутствие ТЭ. (**A1**). [23].

Всем пациентам ХГС, которым был диагностирован ЦП на основании неинвазивных методов диагностики, рекомендуется пройти обследование для исключения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и портальной гипертензии. Не требуется подтверждения БП. (**A1**). [23].

Рутинное использование неинвазивных тестов во время противовирусной терапии (ПВТ) или уже после получения устойчивого вирусологического ответа (УВО) у пациентов без ЦП не дает дополнительной клинической информации. (**A1**). [23].

Хронический гепатит В (ХГВ): наличие стадии F2 для пациентов с ХГВ имеет важное прогностическое значение - назначение ПВТ.

Для пациентов ХГВ прогностическая значимость применения ТЭ относительно прогрессирования ФП и цирроза значительно выше, чем серологических биомаркеров. (**B1**). [23].

Применение ТЭ целесообразно для исключения цирроза и продвинутого фиброза у всех пациентов с ХГВ, в том числе и неактивных носителей и нормальными

показателями трансаминаз. БП рекомендуется применять при получении неоднозначных значений проведенной ТЭ. (A1). [23].

Результаты измерения эластичности печени рекомендуется интерпретировать с осторожностью у пациентов с высоким уровнем АЛТ, ее не рекомендуется применять у пациентов с очень высоким уровнем АЛТ (>10 x ВГН). (A1). [23].

Неинвазивная оценка с использованием серологических биомаркеров или ТЭ рекомендуется применять для мониторинга регресса ФП в ходе ПВТ. (B2). [23].

Алкогольная болезнь печени: для пациентов с АБП с клинической точки зрения важно исключить ЦП. ТЭ печени рекомендуется использовать как скрининговый метод, так и в динамике, при отсутствии тяжелого алкогольного гепатита и асцита. ТЭ может применяться для исключения продвинутого фиброза или цирроза у пациентов с АБП. (B2). [23].

НАЖБП: всем пациентам с НАЖБП и наличием факторов метаболического синдрома (ожирение, СД 2) рекомендуется проведение скрининга на выраженный ФП и ЦП (A1) [23, 24].

Все неинвазивные методы, как серологические биомаркеры, так и инструментальные, могут быть использованы в качестве скрининга для выявления пациентов с высоким риском развития продвинутого фиброза/цирроза. Более высокая доказательная база принадлежит ТЭ, панели Фибромакс, APRI и NAFLD score.

Для диагностики нетяжелых стадий фиброза применение неинвазивных тестов является менее точным методом чем БП. В соответствии с клинической необходимостью может потребоваться гистологическое исследование печени. (A1). [23].

С целью динамического наблюдения за СП и ФП возможно применение патентованного теста, панели Фибромакс. Пациентам с НАЖБП контрольные исследования с применением серологических биомаркеров (фибротесты) и/или ТЭ для определения прогрессирования ФП рекомендуется проводить с интервалом в 2-3 года. (B1). [23].

Лекарственный гепатит: применение ТЭ возможно в качестве скринингового метода при отсутствии высокого цитолиза и холестаза или в дальнейшем на фоне терапии для контроля эффективности.

Аутоиммунные заболевания печени (АИЗП): в настоящее время нет достаточной доказательной базы по применению неинвазивных тестов у пациентов с АИЗП. (A1). Если нет абсолютных противопоказаний, рекомендуется проводить БП во всех случаях диагностики АИЗП.

Неинвазивная скрининговая оценка ФП с применением ТЭ возможна для пациентов с аутоиммунным гепатитом (АИГ) в случаях отсутствия высокой биохимической активности, а также пациентам с первичным билиарным холангитом (ПБХ), первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) при отсутствии выраженного холестаза. Наличие холестаза для больных ПСХ увеличивает плотность печени, что важно учитывать при использовании ТЭ. Для таких больных ТЭ необходимо интерпретировать в сочетании с УЗИ, МР-ХПГ и количеством тромбоцитов.

Для оценки эффективности терапии в динамике динамическое контрольное исследование ФП у пациентов с АИГ, ПБХ и ПСХ с помощью ТЭ рекомендуется проводить: ухудшение значений эластичности печени указывает на прогноз заболевания. (B2). [23].

Цирроз печени любой этиологии и его осложнения:

Неинвазивные тесты не могут заменить измерение градиента печеночного венозного давления (ГПВД) для подробной оценки портальной гипертензии и ЭГДС для выявления варикозного расширения вен. (A1). [23].

В тех случаях, когда определение ГПВД недоступно, ТЭ рекомендуется использовать как способ стратификации риска клинически значимой портальной гипертензии. (A2). [23].

III ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Течение и исходы ХЗП во многом определяются прогрессирующим и выраженностью фиброза и стеатоза печени.

Диагностическая оценка фиброза и стеатоза печени является важным этапом в диагностике и лечении пациентов с ХЗП. Морфологическое исследование печени выполняет две основные функции: устанавливает или подтверждает нозологическую форму болезни печени и определяет тяжесть заболевания - стадию и степень. Информативность выполненной биопсии печени определяется рядом условий - это выполнение биопсии опытным хирургом с использованием иглы определенного диаметра (16-го калибра), наличие достаточного материала для гистологического исследования (длина образца должна быть не менее 15 мм); использование подходящих систем оценок в соответствии с этиологией заболевания; интерпретация результатов опытным патоморфологом.

Технические достижения привели к появлению многочисленных неинвазивных методов, включающих комплекс сывороточных биомаркеров и средства визуализации, использующих эластографию в качестве неинвазивной альтернативы БП. Исследования на основе эластографии включают в себя транзистентную эластографию, акустическую радиационную визуализацию, ультразвуковую визуализацию сдвиговой волной и магнитно-резонансную эластографию. Расчетные тесты на основе анализа сывороточных прямых, непрямых маркеров фиброза, некоторых других параметров находят широкое применение в практике.

Неинвазивные методы и тесты значительно снижают, но не полностью исключают необходимость проведения БП, которая остается в арсенале врачей, как средство этиологической оценки сложных состояний или способ исключения несоответствий между клиническими симптомами и стадией ФП, показанной в результате неинвазивных методов.

Неинвазивные методы рекомендуется использовать как взаимодополняющие элементы в одной системе диагностики стадий фиброза и степени стеатоза печени. Применение данных методов в динамике позволяет отслеживать эффективность терапии, их можно повторять так часто, как это требуется; они дешевле, лучше переносятся, безопаснее и более приемлемы для пациента, чем БП. При оптимальном использовании имеющихся неинвазивных методов можно сократить время постановки диагноза на догоспитальном периоде, что значительно повысит качество диагностики и, как следствие, своевременность и эффективность терапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Борсуков А.В., Андреев В.Г., Гельт Т.Д., Гурбатов С.Н., Дмин И.Ю., Иванова Е.В., Ковалев А.В., Козлова Е.Ю., Мамошин А.В., Морозов М.В., Морозова Т.Г., Романов С.В., Руденко О.В., Рыхтик П.И., Сафонов Д.В., Сафронова М.А., Тимашков И.А. Эластография сдвиговой волны: анализ клинических примеров (под редакцией А.В. Борсукова) Изд.: «Смоленская городская типография», 2017г. - С. 376.
2. Винницкая Е.В. Эхография в дифференциальной диагностике хронических заболеваний печени и желчевыводящих путей. Сб. научных трудов ЦНИИ гастроэнтерологии «Инструментальные методы в гастроэнтерологии». М., 1986г. - С. 44-50.
3. Демин И.Ю., Андреев В.Г., Рыхтик П.И., Сафонов Д.В., Шатохина И.В., Халитов Р.Ш., Кудашова А.А. Ультразвуковая эластография: возможности и физические ограничения метода, основанного на измерении скорости сдвиговой волны мягких биологических тканей. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015г. №4 (приложение). - С. 51.
4. Дынник О.Б., Линская А.В., Кобыляк Н.Н. Сдвиговолновая эластография и эластометрия паренхимы печени (методические аспекты). Променева диагностика, променева терапия. 2014г. №1-2 - С. 73-82.
5. Лазебник Л.Б., Винницкая Е.В., Хомерики С.Г., Терехин А.А., Голованова Е.В., Якимчук Г.Н. Фиброэластометрия печени у пожилых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерологи. 2010г. - №12. - С. 24-26.
6. Пиманов С.И.. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии. М: Практическая медицина, 2016г. - С. 416.
7. Сарвазян А.П. Руденко О.В. Swanson SD. и др. Рельеф упругой деформации сдвиговой волны: новая ультразвуковая технология медицинской диагностики. Ультразвук Med Biol 1998г. №24. - С. 1419-1435.
8. Хомерики С.Г, Хомерики Н.М. Алкогольная болезнь печени: механизмы развития, морфологические проявления, дифференциальная диагностика и патогенетические подходы к терапии. Consilium Medicum, 2012г. Приложение №1, Гастроэнтерология. – С. 27-34.
9. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Лекарственные поражения печени. Учебное пособие для врачей. -М.: Форте Принт, 2012г. - С. 40.
10. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007. - Vol.45, №4. – P. 846–854.
11. Bamber J. Cosgrove D. Dietrich CF. et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall in Med* 2013. Vol.34. - P. 169-184.
12. Bedogni, G., Bellentani, S., Miglioli, L. et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006. №6. – P. 33.
13. Brunt M.E. Grading and Staging the Histopathological Lesions of Chronic Hepatitis: The Knodell Histology Activity Index and Beyond. *Hepatology* 2000. Vol.31, №1 – P. 241-6.
14. Cales P, Veillon P, Konate A, et al. Reproducibility of blood tests of liver fibrosis in clinical practice. *Clin Biochem*. 2008. Vol.41. – P. 10–18.
15. Calès P, Boursier J, Oberti F, Hubert I, Gallois Y, Rousselet MC, Dib N, Moal V, Macchi L, Chevaller A, Michalak S, Hunault G, Chaigneau J, Sawadogo A, Lunel

- F. FibroMeters: a family of blood tests for liver fibrosis. *GastroenterolClin Biol.* 2008 Sep. Vol.32(6 Suppl 1). - P. 40-51.
16. Calori, G., Lattuada, G., Ragona, F. et al. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up. *Hepatology.* 2011. Vol.54. – P. 145–152.
 17. Castera L., Vergnol 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. Vol.28. – P. 343-350.
 18. Castera L., Friedrich -Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2019. Vol.156, №5. – P. 1264-81.
 19. Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J.E. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018. Vol.67. – P. 328–357.
 20. Chun-Tao Wai, Joel K. Greenon, Robert J. Fontana, John D. Kalbfleisch, Jorge A. Marrero, Hari S. Conjeevaram, and Anna S.-F. Lok. A Simple Noninvasive Index Can Predict Both Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C. *Hepatology,* 2003. Vol. 38, No.2. - P. 518-526.
 21. Dietrich, C., Bamber, J., Berzigotti, A. et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, Update 2017 (Long Version). *Eur J Ultrasound.* 2017. Vol.38. – P. 16–47.
 22. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, Cosgrove D, Ferraioli G, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Goertz RS, Karlas T, de Knegt R, de Ledinghen V, Piscaglia F, Procopet B, Saftoiu A, Sidhu PS, Sporea I, Thiele M. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Short Version). *Ultraschall Med.* 2017 Aug. Vol.38, №4. – P. 377-394.
 23. European Association for Study of Liver. Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015. Vol.63. - P. 237–264.
 24. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016. Vol.64. – P. 1388–1402.
 25. Fraser JR, Gibson PR. Mechanisms by which food intake elevates circulating levels of hyaluronan in humans. *J Intern Med.* 2005. Vol.258. – P. 460–466.
 26. Ferraioli, G., Wong, V.W., Castera, L. et al. Liver ultrasound elastography: an update to the world federation for ultrasound in medicine and biology guidelines and recommendations. *Ultrasound Med Biol.* 2018. Vol.44. – P. 2419–2440.
 27. Forns X, Ampurdanès S, Lovet JM, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E, Bruguera M, Sánchez-Tapias JM, Rodés J. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology.* 2002 Oct. Vol.36, №4, Pt 1. – P. 986-92.
 28. Friedrich-Rust, M., Poynard, T., and Castera, L. Critical comparison of elastography methods to assess chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016. Vol.13. - P. 402–411.
 29. Gosing B.B., Leymaster C.E. (Ed) Ultrasonig Determination of Hepatomegaly. *J Clin Ultrasound* 1981. Vol.9, №1. – P. 37-41.
 30. Gress VS, Glawion EN, Schmidberger J, Kratzer W. Comparison of Liver Shear Wave Elastography Measurements using Siemens Acuson S3000, GE LOGIQ E9, Philips EPIQ7 and Toshiba Aplio 500 (Software Versions 5.0 and 6.0) in Healthy Volunteers. *Ultraschall Med.* 2019. Vol.40, №04. – P. 504-512.

31. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008. Vol.57. – P. 1441–1447.
32. Imbert-Bismut F, Messous D, Thibault V, et al. Intra-laboratory analytical variability of biochemical markers of fibrosis (Fibrotest) and activity (Actitest) and reference ranges in healthy blood donors. *Clin Chem Lab Med*. 2004. Vol.42. – P. 323–333.
33. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005 Jun. Vol.41, №6. – P. 1313-21.
34. Koda, M., Matunaga, Y., Kawakami, M., Kishimoto, Y., Suou, T. and Murawaki, Y. Fibroindex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2007. Vol.45. – P. 297-306.
35. Bolondi L., Gaiani S., Celli N., Piscaglia F. Ultrasound in diffuse liver disease. *Medical Imaging in Gastroenterology et Hepatology*. Kluwer Academic Publishers; 2002. – P. 127-131.
36. Lee, J.H., Kim, D., Kim, H.J. et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010. Vol.42. – P. 503–508.
37. Lee, S. S., Park, S. H., Kim, H. J., Kim, S. Y., Kim, M.-Y., Kim, D. Y., et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: Prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. *Journal of Hepatology*, 2010. Vol.52, №4. – P. 579–585.
38. Liu, K., Wong, V.W., Lau, K. et al. Prognostic value of controlled attenuation parameter by transient elastography. *Am J Gastroenterol*. 2017. Vol.112. - P. 1812–1823.
39. Nalbantoglu I.K., Brunt E.M. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014 July 21. Vol.20, №27. – P. 9026-9037.
40. Otgonsuren, M., Estep, M.J., Hossain, N. et al. Single non-invasive model to diagnose non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *J Gastroenterol Hepatol*. 2014. Vol.29. – P. 2006–2013.
41. Petta, S., Wong, V.W., Camma, C. et al. Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017. Vol.46. – P. 617–627.
42. Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P et al. Histopathological evaluation of liver fibrosis: quantitative image analysis vs semi-quantitative scores – comparison with serum markers. *J Hepatol*, 1998. Vol.28. - P. 439-446.
43. Piscaglia F, Salvatore V, Di Donato R et al. Accuracy of VirtualTouch Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) imaging for the diagnosis of cirrhosis during liver ultrasonography. *Ultraschall in Med* 2011. Vol.32. - P. 167–175.
44. Poynard, T., Ratziu, V., Naveau, S. et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol*. 2005. №4. (10).
45. Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology*. 2006. Vol.43, - P. 113–120.
46. Saadeh, S., Younossi, Z. M., Remer, E. M., Gramlich, T., Ong, J. P., Hurley, M., et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2002. Vol.123, №3, - P. 745–750.
47. Sterling, R. K., Lissen, E., Clumeck, N., Sola, R., Correa, M. C., Montaner, J., S. Sulkowski, M., Torriani, F. J., Dieterich, D. T., Thomas, D. L., Messinger, D. and Nelson, M. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*, 2006. Vol.43. – P. 1317-1325.
48. Tapper, E.B., Challies, T., Nasser, I. et al. The performance of vibration controlled transient elastography in a us cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2016. Vol.111. – P. 677–684.

49. Wildman-Tobriner B, Middleton MM, Moylan CA, Rossi S, Flores O, Chang ZA, Abdelmalek MF, Sirlin CB, Bashir MR. Association Between Magnetic Resonance Imaging-Proton Density Fat Fraction and Liver Histology Features in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease or Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2018 Nov. Vol.155, №5. – P. 1428-1435.
50. Yeh W.C., Li P.C., Jeng Y.M., et al. Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology. *Ultrasound Med- Biol*- 2002. Vol.28. – P. 467-474.
51. Yamanaka N., Okamoto E., Toyosaka A. et al. Consistency of human liver. *J Surg Res* 1985. Vol.39. – P. 192-198.

