

Е.Н. Широкова, Ч.С. Павлов, А.Д. Карасёва*, А.М. Алиева, А.В. Седова, В.Т. Ивашкин

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Российская Федерация

Эластография в диагностике неалкогольной жировой болезни печени

В настоящее время наблюдается рост распространенности одного из самых часто встречающихся диффузных хронических заболеваний печени — неалкогольной жировой болезни печени. Прогностически значимой в диагностике данного заболевания считается оценка стадий фиброза и стеатоза печени. Обычные методы диагностики либо не способны с высокой точностью оценить выраженность фиброза и стеатоза (ультразвуковое исследование, лабораторные тесты), либо не могут быть использованы в качестве простого скрининга (биопсия печени) вследствие своих ограничений (инвазивность, зависимость от квалификации морфолога, высокая стоимость, ограниченный участок исследования). За последние два десятилетия огромные успехи были достигнуты в неинвазивной визуализации патоморфологических изменений при болезнях печени. В этом обзоре мы изучили диагностические характеристики наиболее широко применяющихся в клинической практике неинвазивных методов визуализации, доступных для количественного определения жира и фиброза в печени: транзистентную эластографию с контролируемым параметром затухания (CAP), акустическое радиационное давление, эластографию сдвиговых волн. Сравнивая вышеперечисленные методы и их ограничения, мы пришли к выводу, что на сегодняшний день эластографические методы (немного в большей степени акустическое радиационное давление и эластография сдвиговых волн) способны с высокой чувствительностью и специфичностью (>90%) верифицировать F3-, F4-стадии фиброза при неалкогольной жировой болезни печени, но менее достоверны в отношении ранних стадий. Степени стеатоза распознаются с умеренной точностью, что связано с отсутствием единых стандартизированных пороговых значений CAP.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз печени, транзистентная эластография, акустическое радиационное давление, сдвиговая волна.

(Для цитирования: Широкова Е.Н., Павлов Ч.С., Карасёва А.Д., Алиева А.М., Седова А.В., Ивашкин В.Т. Эластография в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. Вестник РАМН. 2019;74(1):5–13. doi: 10.15690/vramn1071)

Введение

Выполнен систематизированный поиск литературных источников для обнаружения клинических исследований по применению эластографических методов в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. Стратегия поиска включала в себя изучение всей доступной информации, опубликованной в системах PubMed, EMBASE, MEDLINE, SCIE, LILACS, eLIBRARY за период с 2005 по 2018 г. При поиске использовались следующие ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, эластография, акустическое радиационное да-

вление и фиброз печени (NAFLD, elastography, elasticity imaging techniques, liver fibrosis).

Неалкогольная жировая болезнь печени — ключевая проблема современной гепатологии

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — одна из наиболее часто встречаемых форм хронических заболеваний печени во всем мире. НАЖБП относится к диффузным заболеваниям печени и представлена тремя основными клинико-морфологическими формами —

E.N. Shirokova, C.S. Pavlov, A.D. Karaseva, A.M. Alieva, A.V. Sedova, V.T. Ivashkin

First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Sechenov University),
Moscow, Russian Federation

Elastography in the Diagnosis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Currently, there has been a progressive increase in prevalence of one of the most common diffuse chronic liver diseases — non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Assessment of the stages of liver fibrosis and steatosis is prognostically significant in diagnosis of NAFLD. Routine diagnostic methods are either not able to accurately assess the severity of fibrosis and steatosis (ultrasound, laboratory tests), or cannot be used as a simple screening tool (liver biopsy) due to such limitations as invasiveness, dependence on pathologist qualification, high cost, and limited region of interest. Over the last two decades, the great progress has been made in non-invasive visualization of pathological changes in liver diseases. In this review, we examined the diagnostic characteristics of the most widely used non-invasive imaging methods in clinical practice, available for quantitative determination of fat and fibrosis in the liver: transient elastography with controlled attenuation parameter (CAP), acoustic radiation force impulse (ARFI) and shear wave elastography (SWE). Comparing these methods and their limitations, we came to conclusion, that elastographic methods (slightly more ARFI and SWE) are able to verify the F3, F4 stages of fibrosis in NAFLD with high sensitivity and specificity (>90%); however, they are less accurate for early stages. Elastographic techniques have moderate accuracy in identifying the degree of steatosis due to the lack of uniform standardized cut-off values of CAP.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, liver fibrosis, elastography, acoustic radiation force impulse.

(For citation: Shirokova EN, Pavlov CS, Karaseva AD, Alieva AM, Sedova AV, Ivashkin VT. Elastography in the Diagnosis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2019;74(1):5–13. doi: 10.15690/vramn1071)

стеатозом, неалкогольным стеатогепатитом с фиброзом и циррозом печени [1]. Значимым критерием, позволяющим отличить НАЖБП от алкогольной болезни печени, считается отсутствие употребления пациентами алкоголя в гепатотоксичных дозах, которые составляют более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г — для женщин [2]. Случаи НАЖБП довольно часто ассоциированы с метаболическим синдромом, и некоторые исследователи предлагают считать НАЖБП одним из его клинических проявлений. Диагностическим критерием НАЖБП по данным магнитно-резонансной томографии или морфологического исследования является содержание липидов в гепатоцитах $\geq 5\%$ [3]. Также следует исключить другие причины жировой дегенерации печени: прием некоторых лекарственных веществ, вирусные воздействия, аутоиммунные заболевания.

В различных странах частота выявления НАЖБП колеблется и составляет в среднем 20–33% среди взрослого населения. Среди людей, страдающих от ожирения или сахарного диабета 2-го типа (СД2), распространенность НАЖБП увеличивается до 70–90% [4]. В России, по данным крупномасштабного исследования DIREG 2, частота НАЖБП в 2007 г. составляла 27%, а в 2014 — уже 37,1% (прирост больше 10%), что делает ее самым распространенным заболеванием печени — 71,6% [5]. Приблизительно у 30–40% больных НАЖБП возникает неалкогольный стеатогепатит, из них у 40–50% развивается фиброз печени [4]. В то же время, как показало шведское исследование среди пациентов, наблюдавшихся у врачей в течение 26 лет с морфологически подтвержденной НАЖБП, фиброз печени можно считать важным предиктором общей смертности и смертности, обусловленной болезнями печени [6]. НАЖБП способствует увеличению риска развития СД2, сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, а также болезней почек [7].

Отсутствие симптоматики на ранних стадиях болезни в большинстве случаев, неуклонный рост заболеваемости НАЖБП, а также возникновение быстро прогрессирующих форм с последующей трансформацией в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному создают необходимость своевременной диагностики данного заболевания. Как показали результаты недавно проведенных исследований, наличие выраженного фиброза, особенно на стадиях F3 (мостовидного фиброза) и F4 (цирроза), служит индикатором неблагоприятного прогноза у больных НАЖБП [6, 8, 9].

К факторам риска развития жировой дегенерации гепатоцитов и соединительнотканного перерождения печени в случае НАЖБП относят возраст старше 50 лет, наличие метаболического синдрома, ожирения, инсулинорезистентности, СД2, повышенного уровня ферритина, однонуклеотидного полиморфизма гена белка адипонутрина (*PNPLA3*), который участвует в регуляции липидных медиаторов воспаления, а также наличие полиморфизмов некоторых других генов [10].

Таким образом, основной контингент больных — люди с избыточной массой тела и ожирением, что, как будет показано в дальнейшем, создает дополнительные сложности для точной диагностики.

Центральная роль в развитии НАЖБП принадлежит избыточному накоплению свободных жирных кислот и отложению их производных в печени в условиях инсулинорезистентности, что вызывает прямое и опосредованное повреждение гепатоцитов [11], реакции оксидативного стресса, воспаление с выделением большого количества цитокинов и хемокинов, а также активацию

звездчатых клеток Ито, имеющих ведущую роль в запуске фиброгенеза [12]. Постоянная индукция фиброгенеза в печени запускает порочный круг, включающий в себя явление «капилляризации синусоидов», нарушение процессов обмена между гепатоцитами и кровью, что в конечном итоге приводит к развитию портальной гипертензии и цирроза печени [13].

В диагностике стеатогепатита и фиброза печени «золотым стандартом» по-прежнему остается пункционная биопсия печени. Морфологическое исследование биоптата позволяет оценить степень воспалительных изменений печени по полуколичественным шкалам (Knodell, Ishak, METAVIR [14–16]), согласно которым фиброз имеет стадии от F0 (отсутствие фиброза) до F4 (цирроз), стеатоз — от S0 (отсутствует стеатоз: $< 5\%$ гепатоцитов со стеатозом) до S3 (выраженный стеатоз: 67–100% гепатоцитов со стеатозом). Но при этом биопсия все же не всегда отражает истинные патологические процессы, происходящие в печени, что напрямую зависит от опыта и квалификации морфолога, а также может быть связано с забором неинформативного материала, так как биоптат представлен лишь ограниченным участком паренхимы печени. Высокая стоимость и инвазивность процедуры не позволяют использовать биопсию печени для скрининга бессимптомных пациентов, у больных в группе риска и для оценки развития фиброза в динамике.

Выявление фиброза на относительно ранних этапах позволяет своевременно назначать терапию, замедляющую прогрессирование заболевания, и предупреждать развитие цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [17]. Таким образом, клиницистам нужны точные, объективные, воспроизводимые неинвазивные маркеры для оценки выраженности стеатоза, стеатогепатита, определения стадии фиброза, а также для стратификации риска прогрессирования заболевания. Этим требованиям соответствует сравнительно новый перспективный метод — эластография. Ее возможности позволяют решать проблему диагностики диффузных поражений печени на качественно новом уровне.

Далее мы разберем и обсудим биологические и физические основы метода, а также наиболее распространенные виды эластографии применительно к диагностике НАЖБП и цирроза в исходе неалкогольного стеатогепатита.

Эластография

Физической составляющей метода эластографии служит модуль упругости Юнга, характеризующий свойства мягких тканей сопротивляться растяжению или сжатию при упругой деформации. По способу расчета модуля Юнга различают компрессионную эластографию и эластографию сдвиговой волны, при этом последняя, в свою очередь, подразделяется по видам генерации сдвиговых волн на механическую и электронную (табл. 1 [18, 19]).

В данном обзоре мы рассмотрим достоинства и недостатки эластографии сдвиговой волны. Она имеет несколько типов [19]:

- транзистентная эластография — механическое импульсное или вибрационное давление в сочетании со сдвиговыми волнами (transient elastography, TE);
- акустическое радиационное давление (acoustic radiation force impulse, ARFI), создаваемое длинным ультразвуковым сигналом с последующей оценкой получающихся продольных деформаций;

Таблица 1. Характеристика различных видов эластографии [18, 19]

Тип эластографии Параметры	Транзиентная эластография	Эластография сдвиговых волн
Описание метода	Механическое одномоментное импульсное или вибрационное давление с последующей оценкой возникших в ткани продольных деформаций	Акустическое радиационное давление с последующей оценкой возникающих сдвиговых волн
Единицы измерения	кПа	кПа или м/с
Глубина исследования	В среднем 4,5 см (диапазоны: М-зонд 2,5–6,5 см, XL-зонд 3,5–7,5 см)	До 8 см
Время исследования	От 5 до 7 мин	От 3 до 5 мин
Оборудование	Специальный эластографический аппарат	Ультразвуковой аппарат со специальной программой по обработке ультразвукового сигнала

- акустическое радиационное давление с последующей оценкой скорости сдвиговых волн: точечная эластография сдвиговых волн (point shear wave elastography, pSWE); многомерная эластография сдвиговых волн (2D/3D SWE).

Исходно физический принцип эластографии был разработан в Институте Лауэ-Ланжевена (Гренобль, Франция) в 1995 г. и в качестве методики был первоначально внедрен для контроля качества в пищевой промышленности [20]. С 2001 г. он начал применяться в медицинской практике, и на его основе разработан аппарат FibroScan. С каждым годом данная технология совершенствуется, появляются новые клинические возможности диагностики.

Ключевыми параметрами в определении эластичности печени являются эластичность паренхимы печени (liver stiffness measure, LSM) и контролируемый параметр затухания (controlled attenuation parameter, CAP).

Физические основы метода, эластичность паренхимы печени и контролируемый параметр затухания

Измерение эластичности печени основано на законе Гука, согласно которому скорость поперечных волн, проходящих через упругий объект, пропорциональна жесткости объекта (т.е. обратно пропорциональна его эластичности). Закон выражается математической формулой: $E = 3\varphi v^2$, где E представляет собой модуль Юнга (выраженный в кПа), φ — плотность ткани (выраженная в кг/м³, предполагаемая такой же, как вода), а v — сдвиг среды (представляет скорость волны в м/с). Клиническим эквивалентом модуля Юнга служит LSM. Практическое применение эластографии стало возможным благодаря разработке датчика, излучающего два типа волн. Датчик изначально импульсно генерирует медленно распространяющуюся низкочастотную (50 Гц) сдвиговую волну, а за ней — быстрые ультразвуковые волны. Эластичность паренхимы печени вычисляется как разница в скоростях распространения вибрационной и ультразвуковой волн. Величины эластичности паренхимы печени варьируют в диапазоне от 1,5 до 75 кПа. Более низкие значения указывают на более высокую эластичность печени [20].

Полученный показатель эластичности паренхимы печени отражает морфологическую стадию фиброза по системе METAVIR. По данным L. Castera и др. [21],

показатели эластичности печени в норме находятся в интервале 2,5–7,0 кПа. Стадиям фиброза F0–F1 соответствует диапазон 2,5–7,0 кПа, F2 — 7,0–9,5 кПа, F3 — 9,5–12,5 кПа, F4 — значения больше 12,5 кПа.

Эластичность печени зависит в первую очередь от стадии фиброза. Однако следует отметить, что при резком увеличении печени ее капсула не успевает растягиваться, внутрипеченочное давление увеличивается, тем самым уменьшая эластичность печеночной ткани. В клинике это наблюдается при правожелудочковой застойной сердечной недостаточности, остром гепатите и внепеченочном холестазах [20].

Согласно клиническим рекомендациям [22] по использованию эластографии, частота ошибочной интерпретации результатов TE и ARFI в клинической практике возрастает, если у пациента повышены уровень сывороточных аминотрансфераз (в 5 раз и более) и индекс массы тела (>30 кг/м²), имеются внепеченочный холестаз, правожелудочковая сердечная недостаточность или другие причины застойной печени.

Таким образом, в повседневной практике эластичность паренхимы печени не может считаться абсолютной мерой фиброза печени и должна рассматриваться в совокупности с другими клиническими показателями.

Еще одним важным диагностическим критерием НАЖБП является уровень стеатоза печени. В 2011 г. для диагностики стеатоза начали применять новый расчетный параметр CAP. Вычисление параметра основано на том, что в традиционной ультрасонографии стеатоз влияет на ультразвуковые волны, сильно ослабляя их интенсивность. При стеатозе печень становится яркой (гиперэхогенной). Данный феномен основан на формуле ослабления интенсивности: $I_z = I_0 e^{-\alpha_f z}$, где I_z представляет интенсивность ультразвука (выраженную в Вт/м²) на глубине z (выраженную в м), I_0 — начальную интенсивность (выраженную в Вт/м²), α_f — коэффициент ослабления ультразвука/контролируемый параметр затухания (выраженный в дБ/м). На коэффициент α_f в первую очередь влияют два параметра — частота излучаемой ультразвуковой волны и свойства проводящего объекта (печени). При фиксированной и известной частоте (3,5 МГц) α_f прямо пропорционален уровню стеатоза. Значения CAP зависят от количества жира в печени: чем больше жира, тем более высокие значения (варьируют от 100 до 400 дБ/м). Преимущество CAP состоит в том, что он рассчитывается одновременно с LSM, и анализируются данные одного и того же участка паренхимы печени. Данная опция до-

ступна в аппаратах эластографии последнего поколения (например, FibroScan 530 Compact, Echosens, Франция; Acuson S2000, Siemens Medical Solutions, Mountain view, Калифорния, США; Aixplorer, SuperSonic Imagine, Aix-en-Provence, Франция) [23]. Результаты исследования выражаются в дБ/м и соответствуют морфологической стадии стеатоза: S0 — нет стеатоза, S1 — минимальный стеатоз, S2 — умеренный стеатоз, S3 — выраженный стеатоз [16]. Параметр количественный, однако с повышением содержания жира (>15%) в печени изменяется нелинейно [3].

Транзиентная эластография

Метод транзиентной эластографии использует в аппаратах Fibroscan (Echosens, Франция), которые состоят из вертикально ориентированного подвижного кубовидного основного корпуса и одного или нескольких цилиндрических зондов. Для правильного исследования пациент должен лечь на спину, поднять правую руку и скрестить ноги (для растяжения правых отделов грудной клетки). После нанесения геля зонд располагают перпендикулярно поверхности кожи в одном из межреберий между 9-м и 11-м ребром по правой срединноключичной линии. Движение крови в крупных сосудах способно влиять на сдвиговые волны, изменяя плотность среды. Поэтому устройство ТЕ оснащено ультразвуковым изображением ткани, которое можно использовать как в А-, так и М-режимах, что позволяет оператору исключить наличие сосудов в зоне интереса. После адекватного

позиционирования низкочастотная сдвиговая волна индуцируется небольшим поршнем, расположенным на кончике зонда, соприкасающегося с поверхностью кожи. Полученные данные обрабатываются и отображаются на экране в виде измерения эластичности печени и контролируемого параметра затухания. Неудачные измерения автоматически исключаются устройством. Аппарат производит не менее 10 измерений, на основе которых вычисляется средний результат в килопаскалях (кПа).

При ТЕ измеряется цилиндрический сегмент печени — 1 см в ширину и 4 см в длину при средней глубине 4,5 см (диапазон глубины 2,5–6,5 см при использовании М-зонда и 3,5–7,5 см — для XL-зонда), что приблизительно в 100 раз больше объема печеночного цилиндра, получаемого при биопсии печени.

Применение этого метода при НАЖБП лимитировано технической невозможностью проведения измерения у пациентов с морбидным ожирением. Преодолеть вышеописанные ограничения позволило использование зонда Probe XL для больных с индексом массы тела (ИМТ) >30 кг/м² [20].

В табл. 2 [24–28] представлены данные исследований, в которых проведена сравнительная оценка возможностей измерения LSM и биопсии печени в идентификации различных стадий фиброза у пациентов с НАЖБП [20].

Согласно результатам работы E. Carey и др. [29], при транзиентной эластографии (ТЕ) средние показатели чувствительности составили 70%, специфичности — 84%. При этом ее чувствительность возрастает при измерении

Таблица 2. Диагностическая точность эластографии по сравнению с данными биопсии печени в диагностике фиброза при неалкогольной жировой болезни печени

Исследование	Зонд	Пороговое значение LSM, кПа	Чувствительность	Специфичность	Число пациентов с биопсией печени, n
Стадия фиброза ≥F2					
Imajo и др., 2016	М	11,0	61,7	100	142
Pathik и др., 2015	М	9,1	Не указано	Не указано	110
Cassinotto и др., 2015	М	6,2	≥90	Не указано	291
Wong и др., 2010	М	7,0	88	74	246
Kumar и др., 2013	М	7,0	78	79	205
Стадия фиброза ≥F3					
Imajo и др., 2016	М	11,4	85,7	83,8	142
Pathik и др., 2015	М	12,0	90	80	110
Cassinotto и др., 2015	М	8,2	≥90	Не указано	291
Wong и др., 2010	М	8,7	84	83	246
Kumar и др., 2013	М	9,0	85	88	205
Стадия фиброза F4					
Imajo и др., 2016	М	14,0	100	75,9	142
Pathik и др., 2015	М	20,0	90	80	110
Cassinotto и др., 2015	М	9,5	≥90	Не указано	291
Wong и др., 2010	М	10,3	92	97	246
Kumar и др., 2013	М	11,8	90	88	205

выраженного фиброза, а также цирроза печени (F4) до 90% и более.

По результатам исследования R. Myers и др. [30] также установлено, что у больных с НАЖБП ТЕ с большей точностью определяет цирроз, чем выраженный фиброз F3. Специфичность метода позволяет исключить тяжелый фиброз и цирроз с вероятностью более 90%.

Метаанализ R. Kwok и др. [31] показал, что у пациентов с НАЖБП ТЕ определяет выраженный фиброз F≥3 (чувствительность 85%, специфичность 82%) и F4 (чувствительность 92%, специфичность 92%) и имеет среднюю точность для F≥2. Ожирение было основной причиной неудачного измерения LSM.

Было проведено проспективное многоцентровое исследование, включившее 393 пациента с НАЖБП, которые прошли ТЕ-обследование в течение одного года после проведенной биопсии печени [32, 33]. Диагностическая точность ТЕ с использованием AUROC (площадь под кривой) для дифференциации стадии F0 фиброза от стадий F1–4 составляла 0,74 (95% ДИ 0,68–0,79), стадии

F0–2 от стадий F3–4 — 0,83 (95% ДИ 0,79–0,87) и стадии фиброза F0–3 от стадии F4 — 0,93 (95% ДИ 0,90–0,97). Подобное четырехлетнее исследование было проведено K. Suzuki и др. [34]. Авторы считают, что LSM может использоваться для мониторинга степени фиброза печени у пациентов с НАЖБП, однако оптимальные пороговые значения для информативного скрининга населения следует определить в более крупных многоцентровых исследованиях.

В табл. 3 [35–40] представлены данные по изучению эффективности измерения CAP в диагностике стеатоза печени при различных хронических заболеваниях печени (в сравнении с биопсией). Все описанные в табл. 3 исследования не изучали преимуществ использования зонда XL.

Для S≥1 (≥10% гепатоцитов с жиром) пороговые значения CAP варьируют от 214 до 289 дБ/м с диапазоном чувствительности 64–91% и диапазоном специфичности 64–94%; для S≥2 (≥33% гепатоцитов с жиром) — от 255 до 311 дБ/м с диапазоном чувствительности 57–96% и диа-

Таблица 3. Показатели диагностической точности метода CAP по сравнению с данными биопсии печени

Исследование	Этиология стеатоза	Зонд	Пороговое значение CAP, дБ/м	AUC	Чувствительность, %	Специфичность, %	Число пациентов с биопсией печени, n
Степень стеатоза ≥1							
Sasso и др., 2010	ХБП, АБП, НАЖБП	М	238	0,91	91	81	115
de Lédinghen и др., 2012	НАЖБП, ВГС, АБП и др. ХБП	М	266	0,84	69	85	112
Shen и др., 2014	НАЖБП, ВГБ	М	253	0,92	88	83	189
Kumar и др., 2015	ВГБ, ВГС, НАЖБП	М	214	0,68	64	64	317
Myers и др., 2012	Гепатиты, НАЖБП и др. ХБП	М	289	0,79	68	88	153
Chan и др., 2014	НАЖБП, контроль	М	263	0,97	91	94	101
Imajo и др., 2016	НАЖБП, контроль	М	236	0,88	82,3	91	127
Lupşor-Platon и др., 2015	ВГС, ВГБ, НАЖБП, др. ХБП	М	260	0,81	64,8	82,3	201
Степень стеатоза ≥2							
Sasso и др., 2010	ХБП, АБП, НАЖБП	М	259	0,95	89	86	115
de Lédinghen и др., 2012	НАЖБП, ВГС, АБП и др. ХБП	М	311	0,86	57	94	112
Shen и др., 2014	НАЖБП, ВГБ	М	285	0,92	93	83	189
Kumar и др., 2015	ВГБ, ВГС, НАЖБП	М	255	0,79	77	80	317
Myers и др., 2012	Гепатиты, НАЖБП и др. ХБП	М	288	0,76	85	62	153
Chan и др., 2014	НАЖБП, контроль	М	263	0,86	96	67	101
Imajo и др., 2016	НАЖБП, контроль	М	270	0,73	64,3	73,6	127
Lupşor-Platon и др., 2015	ВГС, ВГБ, НАЖБП и др. ХБП	М	285	0,82	69,7	85,1	201
Степень стеатоза 3							
Sasso и др., 2010	ХБП, АБП, НАЖБП	М	292	0,89	100	78	115
de Lédinghen и др., 2012	НАЖБП, ВГС, АБП и др. ХБП	М	318	0,93	87	91	112
Shen и др., 2014	НАЖБП, ВГБ	М	310	0,88	92	79	189
Kumar и др., 2015	ВГБ, ВГС, НАЖБП	М	305	0,91	71	92	317
Myers и др., 2012	Гепатиты, НАЖБП и др. ХБП	М	283	0,70	94	47	153
Chan и др., 2014	НАЖБП, контроль	М	281	0,75	100	53	101
Imajo и др., 2016	НАЖБП, контроль	М	302	0,70	64,3	73,6	127
Lupşor-Platon и др., 2015	ВГС, ВГБ, НАЖБП и др. ХБП	М	294	0,83	83,3	82,5	201

Примечание. ВГС — вирус гепатита С, ВГБ — вирус гепатита В, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ХБП — хронические болезни печени, АБП — алкогольная болезнь печени.

пазоном специфичности 62–94%; наконец, для S3 ($\geq 66\%$ гепатоцитов с жиром) — от 281 до 310 дБ/м с диапазоном чувствительности 64–100% и диапазоном специфичности 53–92%. Согласно выводам данных исследователей, CAP полезен при обнаружении S ≥ 1 , S ≥ 2 и S3 стеатоза в результате его хорошей чувствительности и специфичности. Однако точные пороговые значения CAP еще не определены, что затрудняет поиск стандартизации в интерпретации результатов его измерения.

Таким образом, очевидно, что единого общепринятого порогового значения LSM и CAP для разных стадий НАЖБП на данном этапе их изучения не существует, а единая статистическая обработка полученных данных пока что не производилась. Разные авторы в своих специфических когортах пациентов пытаются найти наиболее подходящее пороговое значение с максимальной чувствительностью и специфичностью.

В настоящее время продолжается изучение возможностей нового XL-зонда. Так, в исследовании M. Friedrich-Rust и др. [41] было показано, что использование зонда XL у пациентов с ожирением имеет определенные преимущества и повышает точность результатов. А в исследовании V. Wong и др. [42] данные по выявлению фиброза с помощью зонда XL у 193 пациентов с НАЖБП и ИМТ ≥ 30 кг/м² сравнивали с данными биопсии печени: достоверные измерения были получены у 93% пациентов, при этом точнее всего распознавались выраженные стадии фиброза (F ≥ 3 и F4).

Акустическое радиационное давление и эластография сдвиговой волны

ARFI-эластография основана на принципе компрессии исследуемой ткани, которая приводит к ее деформации. Ультразвуковой датчик производит акустический усиленный импульс, который создает сдвиговые волны, распространяющиеся перпендикулярно импульсной оси в ткани. Скорость этих волн измеряется в метрах в секунду. В то же время на дисплее отображается самая высокая теоретически достижимая скорость (до 6 м/сек). Скорость распространения волн тем выше, чем выше жесткость ткани, что соответствует тяжести фиброза. Скорость сдвиговой волны можно измерить в определенной анатомической области установленного размера, указанного системой. Результаты анализа эластичности выражаются в м/сек, значения скорости и глубины также фиксируются.

Глубина поиска области интереса при этом достигает 8 см с конвексным датчиком. Как при ARFI, так и при SWE оператор должен выбрать свободную от крупных сосудов зону в В-режиме изображения и, используя зонд во время того, как пациент задерживает дыхание, выполнить серию измерений (обычно 7–11), а затем выбрать медиану этих значений. При исследовании печени перефокусируемым радиационным импульсом, в сравнении с ТЕ, наблюдается меньше проблем, связанных с ожирением, асцит не влияет на диагностическую точность. При помощи сверхбыстрого сканирования возможно построение не только двумерных, но и трехмерных эластограмм (3D SWE).

По данным M. Palmeri и др. [43], обследовавших 172 пациента с НАЖБП, диагностическая точность ARFI в определении выраженного фиброза составляет 0,90.

Метаанализ H. Liu и др. [44] показал, что метод ARFI умеренно точен (чувствительность и специфичность, со-

ответственно, 80,2 и 85,2%) в определении выраженного фиброза.

Сравнение транзientной эластографии и акустического радиационного давления

Ряд исследований [32, 45–47] посвящен сравнительной оценке вышеперечисленных методик и определению предпочтительной тактики ведения пациентов. В одном из них оценивалось применение SWE/ARFI при НАЖБП [45]. Было выявлено, что SWE/ARFI так же, как и ТЕ, лучше выявляет выраженный F ≥ 3 и F4, чем F ≥ 2 . Как оказалось, 80% больных с ИМТ 30–40 кг/м² и 58% пациентов с ИМТ >40 кг/м² могут успешно обследоваться методом SWE/ARFI. M. Friedrich-Rust и др. [48] показали, что в исследовании 312 пациентов с различными заболеваниями печени оба метода имели значения AUROC, превышающие 85%, но точность ARFI была на 4–5% меньше. Было отмечено, что измерение эластичности печеночной ткани оказалось технически более успешным при использовании ARFI-технологии. Как российские ученые, так и их зарубежные коллеги получили сходные результаты при сопоставлении показаний SWE и ТЕ [46, 47]. К тому же, по их результатам, SWE является более точным, чем ТЕ, методом в диагностике уровня фиброза $\geq F2$. Также SWE имеет еще одно преимущество — представление ультразвуковых изображений печени в момент исследования в В-режиме: именно поэтому в области измерения можно определить как анатомию, так и эластичность ткани.

Cassinotto и др. проводили исследование с участием 291 пациента. В своей работе они показали, что в распознавании выраженного фиброза все 3 метода (ТЕ, ARFI и SWE) имеют сходную точность (AUROC для ТЕ составила 0,86, для ARFI — 0,84, для SWE — 0,89). Но в группе пациентов с ИМТ <30 кг/м² ARFI предоставляла более надежные результаты [26].

Следует отметить, что все используемые в настоящее время эластографические техники имеют высокое отрицательное прогностическое значение для исключения выраженного фиброза. Поэтому мы считаем, что в практике клинициста следует использовать следующую тактику ведения пациентов с НАЖБП: вначале использовать правило клинического прогноза, например клинический калькулятор FIB-4 (включает такие параметры, как возраст пациента, содержание тромбоцитов, активность аспартат- и аланинаминотрансфераз) для исключения выраженного фиброза, а затем выполнить эластографическое обследование для дальнейшей оценки фиброза у тех, кто находится в зоне неопределенных значений или имеет высокую вероятность выраженного фиброза. Лица с ИМТ <35 кг/м² могут проходить любой эластографический тест, лицам с большим ИМТ следует отдавать предпочтение ARFI (или ТЕ при наличии XL-зонда) [32].

Заключение

Транзientная эластография (ТЕ) — хорошо изученная и многократно подтвержденная методика — имеет очевидные преимущества перед биопсией печени: неинвазивность; широкую область исследования; возможность проводить многократные, в том числе и мониторинговые обследования; прогностическую ценность при циррозе; малую операторозависимость; относительно невы-

сокую стоимость процедуры. Однако транзитная эластография имеет и определенные недостатки, а именно: потребность в специальной дорогостоящей аппаратуре; повышение количества ошибок при измерении у пациентов с ожирением (хотя недавно введенный в практику зонд XL существенно повышает точность исследования и позволяет на качественно новом уровне решать данную проблему при ИМТ 30–40 кг/м²) и асцитом; заданная глубина исследования и неспособность абсолютно точно разграничивать стадии фиброза вследствие наложения друг на друга их пороговых значений. Применение эластографии в диагностике неалкогольной жировой болезни печени наиболее информативно в случаях выраженного фиброза (F \geq 3) и цирроза (F4), а при умеренном фиброзе (F \geq 2) имеет меньшие чувствительность и специфичность. Согласно многочисленным исследованиям, измерение контролируемого параметра затухания (CAP) — достаточно хороший метод для обнаружения стеатоза при различных диффузных заболеваниях печени, в том числе и при неалкогольной жировой болезни печени. Однако существующая проблема отсутствия единых пороговых значений эластичности паренхимы печени (LSM) и контролируемого параметра затухания на разных стадиях заболевания затрудняет стандартизацию метода и требует проведения крупного метаанализа.

Методика акустического радиационного давления (ARFI) имеет некоторые преимущества перед ТЕ: она немного чувствительнее (при условии отсутствия зонда XL) при F \geq 2; схожа с ТЕ при F \geq 3 и F4; может проводиться на обычном ультразвуковом аппарате со специальной программой по обработке УЗИ-сигнала; врач может регулировать глубину исследования. ARFI позволяет получать анатомическое изображение органа в В-режиме и более точна в отношении больных с асцитом и ожирением. Эластография сдвиговых волн (SWE) схожа с ARFI по своим диагностическим характеристикам и результатам, но предоставляет уникальную возможность построения

3D-эластограмм. Однако она не так хорошо изучена в отношении влияния дополнительных факторов на диагностическую точность.

Таким образом, и ТЕ, и ARFI/SWE остаются неинформативными при ряде клинических состояний — правожелудочковой застойной сердечной недостаточности, остром воспалении и внепеченочном холестазах.

Мы считаем, что все вышеприведенные методики позволяют доступно и с хорошей диагностической точностью определять выраженный фиброз и цирроз печени. Но факторы, влияющие на диагностическую точность, в настоящее время не позволяют неинвазивной диагностике в полной мере заменить биопсию печени и морфологическое исследование.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи подготовлена в рамках реализации проекта повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов: Е.Н. Широкова — идея написания, дизайн, редактирование текста статьи; Ч.С. Павлов — идея написания, дизайн, редактирование текста статьи; А.Д. Карасёва — дизайн, сбор материала, написание текста, переписка с редакторами; А.М. Алиева — сбор материала; А.В. Седова — сбор материала; В.Т. Ивашкин — редактирование текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2016. — Т.26. — №2 — С. 24–42. [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2016;26(2):24–42. (In Russ).]
- Saucedo RS. *Harmful use of alcohol, alcohol use disorders and alcoholic liver diseases* [Internet]. Update on 2004 Background Paper, BP 6.14 Alcohol Use Disorders [cited 2019 Jan 9]. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_14Alcohol.pdf.
- 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;64(6):1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
- Byrne C, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1):S47–S64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациен-
- тов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2016. — Т.25. — №6 — С. 31–41. [Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayev IV, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2015;25(6):31–41. (In Russ).]
- Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547–1554. doi: 10.1002/hep.27368.
- Широкова Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени, гиперлипидемия и сердечно-сосудистые риски // *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. — 2017. — №2 — С. 74–76. [Shirokova EN. Non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidemia and cardiovascular risks. *Gastroenterologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*. 2017;(2):74–76. (In Russ).]
- Dulai P, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65(5):1557–1565. doi: 10.1002/hep.29085.
- Angulo P, Kleiner D, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but not other histologic features, is associated with long-term outcomes

- of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389–397. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043.
10. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. *Неалкогольная жировая болезнь печени: пособие для врачей*. — М.: Прима Принт; 2017. [Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT, Kuznetsova EI. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: posobie dlya vrachei*. Moscow: Prima Print; 2017. (In Russ).]
 11. Laurent A, Nicco C, Tran Van Nhieu J, et al. Pivotal role of superoxide anion and beneficial effect of antioxidant molecules in murine steatohepatitis. *Hepatology*. 2004;39(5):1277–1285. doi: 10.1002/hep.20177.
 12. Povero D, Feldstein A. Novel molecular mechanisms in the development of non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Metab J*. 2016;40(1):1–11. doi: 10.4093/dmj.2016.40.1.1.
 13. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. *Фиброз печени*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. [Ivashkin VT, Pavlov ChS. *Fibroz pecheni*. Moscow: GEHOTAR-Media; 2011. (In Russ).]
 14. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1994;20(1 Pt 1):15–20. doi: 10.1016/0270-9139(94)90128-7.
 15. Knodell R, Ishak K, Black W, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431–435. doi: 10.1002/hep.1840010511.
 16. Kleiner D, Brunt E, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313–1321. doi: 10.1002/hep.20701.
 17. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2008. — Т.18. — №4 — С. 43–52. [Pavlov ChS, Glushenkov DV, Ivashkin VT. Modern potentials of elastometry, fibro- and acti-test in diagnostics of liver fibrosis. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2008;18(4):43–52. (In Russ).]
 18. Морозова Т.Г., Борсуков А.В., Мамошин А.В. Комплексная эластография печени и поджелудочной железы // *Медицинская визуализация*. — 2015. — №3 — С. 75–83. [Morozova TG, Borsukov AV, Mamoshin AV. The complex elastography liver and pancreas. *Medical visualization*. 2015;(3):75–83. (In Russ).]
 19. Shiina T. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43 Suppl 1:S191–S192. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.08.1653.
 20. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, et al. Transient elastography (FibroScan) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease — where do we stand? *World J Gastroenterol*. 2016;22(32):7236–7251. doi: 10.3748/wjg.v22.i32.7236.
 21. Castera L, Fornis X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. 2008;48(5):835–847. doi: 10.1016/j.jhep.2008.02.008.
 22. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63(1):237–264. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006.
 23. Al-Shaalán R, Aljiffry M, Al-Busafi S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive methods of diagnosing hepatic steatosis. *Saudi J Gastroenterol*. 2015;21(2):64–70. doi: 10.4103/1319-3767.153812.
 24. Imajo K, Honda Y, Kessoku T, et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease than transient elastography. *J Hepatol*. 2016;64(2):S175–S176. doi: 10.1016/s0168-8278(16)01693-7.
 25. Pathik P, Ravindra S, Ajay C, et al. Fibroscan versus simple noninvasive screening tools in predicting fibrosis in high-risk nonalcoholic fatty liver disease patients from Western India. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(5):281–286. doi: 10.1016/j.cgh.2015.04.153.
 26. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: a comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology*. 2016;63(6):1817–1827. doi: 10.1002/hep.28394.
 27. Wong V, Vergniol J, Wong G, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;51(2):454–462. doi: 10.1002/hep.23312.
 28. Kumar R, Rastogi A, Sharma M, et al. Liver stiffness measurements in patients with different stages of nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic performance and clinicopathological correlation. *Dig Dis Sci*. 2012;58(1):265–274. doi: 10.1007/s10620-012-2306-1.
 29. Carey E, Carey WD. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: is liver biopsy obsolete? *Cleve Clin J Med*. 2010;77(8):519–527. doi: 10.3949/ccjm.77a.09138.
 30. Myers R, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology*. 2011;55(1):199–208. doi: 10.1002/hep.24624.
 31. Kwok R, Tse YK, Wong GL, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease — the role of transient elastography and plasma cyokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(3):254–269. doi: 10.1111/apt.12569.
 32. Loomba R. Role of imaging-based biomarkers in NAFLD: recent advances in clinical application and future research directions. *J Hepatol*. 2018;68(2):296–304. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.028.
 33. Vuppalanchi R, Siddiqui M, Van Natta M et al. Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2017;67(1):134–144. doi: 10.1002/hep.29489.
 34. Suzuki K, Yoneda M, Imajo K, et al. Transient elastography for monitoring the fibrosis of non-alcoholic fatty liver disease for 4 years. *Hepatol Res*. 2013;43(9):979–983. doi: 10.1111/hepr.12039.
 35. Sasso M, Beaugrand M, de Lédinghen V, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36(11):1825–1835. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005.
 36. de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, et al. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int*. 2012;32(6):911–918. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02820.x.
 37. Shen F. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis in Chinese patients. *World J Gastroenterol*. 2014;20(16):4702. doi: 10.3748/wjg.v20.i16.4702.
 38. Kumar M, Rastogi A, Singh T, et al. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis: does etiology affect performance? *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(7):1194–1201. doi: 10.1111/jgh.12134.
 39. Myers R, Pollett A, Kirsch R, et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int*. 2012;32(6):902–910. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02781.x.
 40. Lupşor-Platon M, Feier D, Stefănescu H, et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter measured by transient elastography for the non-invasive assessment of liver steatosis: a prospective study. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2015;24(1):35–42. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.mlp.
 41. Friedrich-Rust M, Hadji-Hosseini H, Kriener S, et al. Transient elastography with a new probe for obese patients for non-invasive staging of non-alcoholic steatohepatitis. *Eur Radiol*. 2010;20(10):2390–2396. doi: 10.1007/s00330-010-1820-9.

12

42. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(12):1862–1871. doi: 10.1038/ajg.2012.331.
43. Palmeri M, Wang M, Rouze N, et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2011;55(3):666–672. doi: 10.1016/j.jhep.2010.12.019.
44. Liu H, Fu J, Hong R, et al. Acoustic radiation force impulse elastography for the non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients: a systematic review & meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(7):e0127782. doi: 10.1371/journal.pone.0127782.
45. Fierbinteanu Braticoveci C, Sporea I, Panaitescu E, Tribus L. Value of acoustic radiation force impulse imaging elastography for non-invasive evaluation of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Ultrasound Med Biol.* 2013;39(11):1942–1950. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.04.019.
46. Ferraioli G, Tinelli C, Zicchetti M, et al. Reproducibility of real-time shear wave elastography in the evaluation of liver elasticity. *Eur J Radiol.* 2012;81(11):3102–3106. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.05.030.
47. Диомидова В.Н., Петрова О.В. Сравнительный анализ результатов эластографии сдвиговой волной и транзистентной эластографии в диагностике диффузных заболеваний печени // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* — 2013. — №5 — С. 17–23. [Diomidova VN, Petrova OV. Comparative analysis of shear wave elastography and transient elastography in diagnosis of diffuse liver disease. *Ultrasound & functional diagnostics.* 2013;(5):17–23. (In Russ.)]
48. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2011;19(2):e212–e219. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01537.x.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

***Карасёва Анна Дмитриевна [Anna D. Karaseva]**, студентка 5-го курса МШ «Медицина Будущего»,
Адрес: 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1 [address: 1 bld.1, Pogodinskaya street, 119435 Moscow, Russia];
e-mail: karas_any@list.ru, **SPIN-код:** 6745-7823, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9200-1590>

Широкова Елена Николаевна [Elena N. Shirokova, MD, PhD, Professor], д.м.н., профессор,
e-mail: elshirokova@yandex.ru, **SPIN-код:** 7340-4526, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6819-0889>

Павлов Чавдар Савов [Chavdar S. Pavlov, MD, PhD, Professor], д.м.н., профессор, **e-mail:** chpavlov@mail.ru,
SPIN-код: 5052-9020, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>

Алиева Алия Махмудовна [Aliya M. Alieva, MD], **e-mail:** aliya1993@mail.ru, **SPIN-код:** 2680-5872,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7606-2246>

Седова Алла Владимировна [Alla V. Sedova, MD, PhD], к.м.н., ассистент, **e-mail:** sedovaav@yandex.ru,
SPIN-код: 7863-2295, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1644-264X>

Ивашкин Владимир Трофимович [Vladimir T. Ivashkin, MD, PhD, Professor], д.м.н., профессор, академик РАН,
e-mail: 2135833@mail.ru, **SPIN-код:** 3551-0890, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>