

Использование компрессионной эластографии для неинвазивной оценки фиброза печени: результаты многоцентрового исследования

Н.А. Постнова^{1,2}, А.В. Борсуков³, Т.Г. Морозова³,
Б.Б. Ильясов⁴, Б.В. Андреев³

¹ Институт последипломного профессионального образования
ФГБУ “Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный
медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна” ФМБА России, г. Москва

² ФКУЗ “Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел
Российской Федерации”, г. Москва

³ ФГБОУ ВО “Смоленская государственная медицинская академия”
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск

⁴ ГАУ РО “Областной консультативно-диагностический центр”, г. Ростов-на-Дону

Цель исследования – определение возможности оценки степени фиброза по данным компрессионной эластографии в сравнении с гистологически определенной стадией фиброза печени. Компрессионная эластография выполнена 62 пациентам (19 женщин, 43 мужчины) в возрасте от 21 до 74 лет с различными диффузными заболеваниями печени (хронический гепа-

тит – 41, цирроз печени – 13, стеатогепатит – 7, первичный склерозирующий холангит – 1). Значения эластографического индекса фиброза печени значительно повышались с увеличением выраженности фиброзных изменений по METAVIR: F0–F1 (n = 20) – 2,3 (2,0–2,5) (медиана, 25–75-й процентиля); F2 (n = 14) – 2,7 (2,2–3,1); F3 (n = 12) – 3,2 (2,9–3,4); F4 (n = 16) –

Н.А. Постнова – к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики Института последипломного профессионального образования ФГБУ “Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна” ФМБА России; начальник отделения ультразвуковой диагностики ФКУЗ “Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации”, г. Москва. А.В. Борсуков – д.м.н., профессор, директор Проблемной научно-исследовательской лаборатории “Диагностические исследования и малоинвазивные технологии” ФГБОУ ВО “Смоленская государственная медицинская академия” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск. Т.Г. Морозова – к.м.н., старший научный сотрудник Проблемной научно-исследовательской лаборатории “Диагностические исследования и малоинвазивные технологии” ФГБОУ ВО “Смоленская государственная медицинская академия” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск. Б.Б. Ильясов – к.м.н., заведующий отделением ультразвуковой диагностики ГАУ РО “Областной консультативно-диагностический центр”, г. Ростов-на-Дону. Б.В. Андреев – к.б.н., специалист отдела по учебной работе ФГБОУ ВО “Смоленская государственная медицинская академия” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск.

Контактная информация: 123060 г. Москва, ул. Народного Ополчения, д. 35, ФКУЗ “ГКГ МВД России”, отделение ультразвуковой диагностики. Постнова Надежда Анатольевна. Тел.: +7 (499) 194-77-10. Факс: +7 (499) 943-04-60. E-mail: npostnova17@mail.ru

4,4 (3,7–5,0). Коэффициент корреляции между стадиями METAVIR и эластографическим индексом фиброза печени составил 0,778 ($P < 0,0001$). По результатам ROC-анализа для разграничения стадий F0–1 от F2–4 оптимальное пороговое значение эластографического индекса фиброза – 2,606 (площадь под кривой – 0,887). Чувствительность теста “эластографический индекс фиброза $>2,606$ – стадии фиброза по METAVIR F2–4” – 85,7%, специфичность – 90,0%. Для разграничения стадий F0–2 от F3–4 оптимальное пороговое значение эластографического индекса фиброза – 2,863 (площадь под кривой – 0,905). Чувствительность теста “эластографический индекс фиброза $>2,863$ – стадии фиброза по METAVIR F3–4” – 92,9%, специфичность – 79,4%. Для разграничения стадий F0–3 от F4 оптимальное пороговое значение эластографического индекса фиброза – 3,594 (площадь под кривой – 0,924). Чувствительность теста “эластографический индекс фиброза $>3,594$ – стадия фиброза по METAVIR F4” – 81,3%, специфичность – 91,3%. Использование компрессионной эластографии представляется элементом комплексного ультразвукового исследования печени одновременно с проведением стандартного ультразвукового исследования в В-режиме, позволяя достоверно дифференцировать начальные и выраженные стадии фиброза.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, ультразвуковая эластография, компрессионная эластография, диффузные заболевания печени, фиброз печени.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая распространенность диффузных заболеваний печени вследствие различных причин, увеличение заболеваемости и смертности определяют необходимость своевременной оценки состояния паренхимы печени для уточнения степени изменений ее структуры, прогнозирования течения заболевания и адекватной коррекции лечения [1–4].

Ведущим патофизиологическим процессом при различных диффузных заболева-

ниях является развитие фиброза печени [5]. “Золотым стандартом” для определения выраженности фиброза паренхимы считается биопсия ткани печени, однако инвазивность процедуры определяет целый ряд ограничений для ее применения [6–10].

Возможности ультразвукового исследования в В-режиме в оценке выраженности фиброза до настоящего времени крайне ограничены, оцениваются как наименее информативные из всех визуализирующих методов и с достоверностью позволяют определять лишь далеко зашедшие стадии заболевания [11]. Появившиеся в последние годы методики ультразвуковой эластографии предоставили новые пути для поиска подходов к оценке состояния паренхимы печени на этапе неинвазивного исследования, что необходимо в повседневной клинической практике для прогнозирования течения заболевания и адекватной коррекции лечения.

Для оценки жесткости паренхимы печени используются различные методики ультразвуковой эластографии, отличающиеся как по физическим принципам, так и по технике выполнения [12–14]. Два основных вида эластографии – компрессионная эластография и эластография на основе оценки скорости сдвиговых волн. Варианты последней различаются по способу генерации сдвиговых волн: механическому (транзиентная эластография) или с помощью сфокусированного ультразвука высокой мощности (эластография сдвиговой волной, точечная эластография сдвиговой волной).

В рекомендациях последних лет, посвященных возможностям неинвазивной оценки фиброза печени, приводятся данные о преимуществах и недостатках всех типов эластографии [14, 15].

Ультразвуковые приборы, оснащенные технологией эластографии сдвиговой волной, позволяют рассчитывать абсолютные значения жесткости ткани в зоне интереса на основании уравнения модуля Юнга E (Па, кПа):

$$E = 3\rho c^2,$$

где ρ – плотность ткани, c – скорость распространения сдвиговой волны [13].

В настоящее время для оценки жесткости паренхимы печени активно используется транзиентная эластография. Резуль-

таты многочисленных исследований доказывают, что показатели транзиентной эластографии коррелируют со стадией фиброза. Однако методика не лишена существенных недостатков, основным из которых является отсутствие визуализации исследуемой зоны, что может приводить к существенным погрешностям в измерении. Кроме того, она ограничена в применении у пациентов с выраженной подкожно-жировой клетчаткой или при наличии асцита [16–18].

Принцип компрессионной эластографии печени, реализованный на аппаратах только одного производителя, не предполагает получение абсолютных значений жесткости ее паренхимы, для оценки используется так называемый эластографический индекс фиброза печени (*liver fibrosis index (LFI)*). Он рассчитывается на основе формулы, учитывающей большое количество параметров, заложенных в программу измерений и определяемых автоматически при выделении области интереса [19].

Первые публикации об успешном применении компрессионной эластографии печени для оценки степени ее фиброза появились в Японии в 2008–2009 гг. [20, 21], на сегодняшний день возможности этого метода изучаются по всему миру [19, 22, 23].

Целью настоящего исследования являлась оценка степени фиброза по данным компрессионной эластографии в сравнении с гистологически определенной стадией фиброза у пациентов с различными диффузными заболеваниями печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование жесткости паренхимы печени при диффузных заболеваниях с использованием компрессионной эластографии было проведено с января 2014 г. по июнь 2015 г. на базе трех медицинских учреждений: ФКУЗ “Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации” (г. Москва), ФГБОУ ВО “Смоленская государственная медицинская академия” Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Смоленск), ГАУ РО “Областной консультативно-диагностический центр” (г. Ростов-на-Дону). В исследование были включены 62 пациента в возрасте старше 21 года.

Основаниями для исключения являлись тяжелые сопутствующие заболевания и декомпенсированные состояния, неконтролируемые нарушения свертывающей системы, злокачественные образования печени, психические заболевания, беременность, а также отсутствие информированного согласия на проведение исследования.

Протокол обследования включал стандартный набор лабораторных исследований для каждого пациента; проведение ультразвукового исследования в В-режиме по стандартной методике с одновременным выполнением компрессионной эластографии и архивацию полученных данных (для компрессионной эластографии с записью блоков по 3 цикла стабильной контрольной кривой: цикл измерения и циклы до и после него); проведение биопсии печени под ультразвуковым контролем.

Исследование выполнено 62 пациентам (мужчин – 43 (69,4%), женщин – 19 (30,6%)) в возрасте от 21 до 74 (45 ± 11) лет. Индекс массы тела пациентов колебался от 15,7 до 36,0 ($24,7 \pm 4,9$) кг/м².

Структура клинических форм диффузных заболеваний печени: хронический гепатит – 41 случай (хронический вирусный гепатит – 21 (хронический вирусный гепатит С – 16, хронический вирусный гепатит В – 2, хронический вирусный гепатит смешанного генеза – 3), хронический гепатит алкогольного генеза – 9, хронический гепатит неуточненного генеза – 11); цирроз печени – 13 случаев (цирроз печени алкогольного генеза – 4, цирроз печени вирусного генеза – 1, цирроз печени смешанного генеза – 1, цирроз печени аутоиммунного генеза – 2, криптогенный цирроз – 3, цирроз неуточненного генеза – 2); стеатогепатит – 7 случаев (алкогольный стеатогепатит – 3, неалкогольный стеатогепатит – 4); первичный склерозирующий холангит – 1. По Чайлдс–Пью циррозы распределялись следующим образом: класс А – 3 пациента, класс В – 6, класс С – 4.

Всем пациентам ультразвуковое исследование печени было выполнено на аппарате HI VISION Preirus (Hitachi, Япония). Исследование проводилось в утренние часы, строго натощак (период от последнего приема пищи не менее 6 ч). В В-режиме с использованием конвексного датчика C715

с частотой 1–5 МГц выполняли стандартное исследование.

Компрессионную эластографию печени выполняли с использованием линейного датчика EUP-L52 с частотой 3–7 МГц. Положение пациента – лежа на спине с отведением правой руки за голову для максимального расширения межреберных промежутков. Датчик устанавливали по межреберьям (при нормальных размерах печени чаще в VII–VIII межреберье) между передней и средней подмышечными линиями (локация паренхимы при этом возможна на уровне V–VIII сегментов) с ориентацией оси датчика по направлению к сердцу (визуально – на область левого соска). Окно эластографического опроса (*region of interest (ROI)*) размерами $2,5 \times 2,5$ см устанавливали на глубине не менее 1 см от капсулы печени, избегая области расположения крупных сосудов или тени от ребер. Компрессия осуществлялась за счет сердечных сокращений при поверхностном дыхании или при короткой задержке дыхания в момент измерения (без глубокого вдоха или выдоха).

Для оценки использовали кадры с равномерным окрашиванием окна эластографического опроса, полученные при стабильной контрольной кривой (от 3 до 5 стабильных циклов). Из анализа исключали изображения с наличием артефактов переотражения при расположении окна близко к капсуле; артефактов трехслойного окрашивания, характерного для жидкостных структур (в частности, крупных сосудов); артефактов бокового смещения (“передавливания”) в правую или левую сторону при неравномерном усилении давления на датчик с соответствующим “перекрашиванием” одной из сторон; а также кадры с “перекрашиванием” в области наложения тени от ребра или при затухании сигнала в глубоких отделах.

Для количественной оценки жесткости паренхимы печени проводили вычисление эластографического индекса фиброза по данным не менее 3 измерений (3–7 измерений, у большинства пациентов – 5 измерений): на стабильном графике между приблизительно одинаковыми циклами выбирали лучший кадр в момент декомпрессии (отрицательная фаза); при устойчивой “двойной” контрольной кривой сердечных сокращений выбирали кадр на втором пике.

В дальнейший анализ были включены как средние значения эластографического индекса фиброза у каждого пациента, так и все полученные значения.

Эластографический индекс фиброза печени рассчитывали по представленной в программе эластографии печени формуле:

$$\begin{aligned} \text{LFI} = & -0,00897\text{MEAN} - 0,00502\text{SD} + \\ & + 0,0232\% \text{ AREA} + 0,0253\text{COMP} + \\ & + 0,775\text{SKEW} - 0,281\text{KURT} + \\ & + 2,08\text{ENT} + 3,04\text{IDM} + \\ & + 40,0\text{ASM} - 5,54, \end{aligned}$$

где MEAN – среднее значение относительной деформации в пределах окна эластографического опроса; SD (standard deviation) – стандартное отклонение относительной деформации в пределах окна эластографического опроса; % AREA (% of blue color area) – % области низкой деформации (синий цвет) в пределах окна эластографического опроса (отношение количества голубых пикселей (сжимаемость ткани в зоне этих пикселей ниже порогового значения) к общему количеству пикселей в окне эластографического опроса); COMP (complexity of blue color area) – периметр окна (квадрата) эластографического опроса; SKEW (skewness) – асимметрия гистограммы; KURT (kurtosis) – эксцесс, острота пика кривой распределения частоты, островершинность гистограммы (чем выше данный показатель, тем больше значений отличаются от среднего); ENT (entropy) – энтропия, равномерность (чем больше данный показатель, тем равномернее распределены значения); IDM (inverse difference moment) – определение противоположных значений (определяет сложность текстуры, локальную неоднородность); ASM (angular second moment) – второй угловой момент, показатель однородности текстуры (увеличивается, если существует большое количество специфических пар пикселей).

Показатели MEAN, SD, % AREA и COMP непосредственно связаны со стадированием изменений; показатели SKEW и KURT позволяют оценить форму графика гистограммы, показатели ENT, IDM и ASM используются для анализа текстуры. Необходимо отметить, что данная терминология используется только одним производителем ультразвукового оборудования.

Биопсия печени была выполнена всем пациентам в день или на следующий день после проведения ультразвукового исследования. Применялись иглы типа *tru-cat* диаметром G18, G16 с помощью биопсийного пистолета. Пункция под ультразвуковым контролем проводилась в VIII межреберье по передней подмышечной линии. Пункция считалась оптимальной при заборе материала размером не менее $10,0 \times 1,2$ мм. При световой микроскопии с увеличением от 120 до 400 и окраской гематоксилин-эозином информативно было наличие в биоптате не менее 3 порталных трактов.

Для статистического анализа исходных данных в исследовании использовались статистические пакеты SPSS (версия 20.0) и Statistica (версия 6.0). Проверка распределения данных на нормальность проводилась с помощью тестов Шапиро–Уилка и Лиллиефорса. Количественные данные, не подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде медианы, 25–75-го перцентилей и минимального–максимального значений. Количественные данные, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде $M \pm \sigma$ и минимального–максимального значений. В работе был использован корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена, а также ROC-анализ

с представлением площади под кривой (*area under curve (AUC)*). “Золотой стандарт” – данные гистологического исследования. Чем выше показатель *AUC*, тем качественнее классификатор. При этом значение 0,5 демонстрирует непригодность выбранного метода классификации (соответствует случайному гаданию). Результаты считались статистически значимыми при $P \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе нашей работы были определены критерии включения и исключения пациентов; выработан протокол исследования; проведена отработка методики с определением тактических ошибок и артефактов, требующих исключения дефектных эластограмм; опубликованы рекомендации по применению компрессионной эластографии печени [24].

Данные лабораторного анализа представлены в табл. 1 и 2. Распределение пациентов по результатам гистологического анализа представлено в табл. 3. По результатам сопоставления гистологических и эластографических данных отмечено повышение величины эластографического индекса фиброза печени при прогрессировании стадии заболевания (рис. 1, табл. 4, 5). Из-за неболь-

Таблица 1. Данные лабораторного исследования крови пациентов ($n = 62$)

Параметры	Количественные значения
АСТ (норма: мужчины – 30–40 ед/л, женщины – 20–40 ед/л)	$60,3 \pm 48,4$ 15,0–290,0
АЛТ (норма: мужчины – до 40 ед/л, женщины – до 32 ед/л)	$77,2 \pm 81,1$ 17,0–514,0
Щелочная фосфатаза (норма: мужчины – 115 ед/л, женщины – до 105 ед/л)	$98,5 \pm 74,3$ 17,0–319,0
Билирубин общий (норма: до 18,8 мкмоль/л)	$24,7 \pm 22,5$ 7,4–136,0
Билирубин прямой (норма: до 4,7 мкмоль/л)	$8,2 \pm 8,6$ 1,9–46,6
Альбумин (норма: 35–54 г/л)	$47,5 \pm 11,2$ 23,3–67,7
Холестерин (норма: 5,6 ммоль/л)	$4,5 \pm 1,4$ 0,1–8,3
Глюкоза (норма: 3,9–6,1 ммоль/л)	$5,2 \pm 1,3$ 3,1–8,6

Примечание: количественные параметры представлены в виде $M \pm \sigma$ (первая строка ячеек), минимального – максимального значений (вторая строка ячеек). АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Таблица 2. Отклонение данных лабораторных показателей от нормы (абсолютное и относительное (%)) значения) (n = 62)

Параметры	Значения	Мужчины (n = 43)	Женщины (n = 19)
АСТ	выше нормы	25 (58,1%)	19 (100,0%)
АЛТ	выше нормы	26 (60,5%)	1 (5,3%)
Щелочная фосфатаза	выше нормы	12 (27,9%)	5 (26,3%)
Билирубин общий	выше нормы	19 (44,2%)	7 (36,8%)
Билирубин прямой	выше нормы	28 (65,1%)	8 (42,1%)
Глюкоза	выше нормы	3 (7,0%)	2 (10,5%)
Холестерин	выше нормы	1 (2,3%)	1 (5,3%)
Альбумин	ниже нормы	8 (18,6%)	16 (84,2%)
Анемия	–	9 (20,9%)	4 (21,1%)

Обозначения как в табл. 1.

Таблица 3. Распределение пациентов по стадиям METAVIR по результатам гистологического анализа

Стадии	Все пациенты (n = 62)	Мужчины (n = 43)	Женщины (n = 19)
F0 (n = 6)	6 (9,7%)	2 (4,7%)	4 (21,1%)
F1 (n = 14)	14 (22,6%)	10 (23,3%)	4 (21,1%)
F2 (n = 14)	14 (22,6%)	10 (23,3%)	4 (21,1%)
F3 (n = 12)	12 (19,4%)	9 (29,9%)	3 (15,8%)
F4 (n = 16)	16 (25,8%)	12 (27,9%)	4 (21,1%)

Таблица 4. Эластографический индекс фиброза печени, рассчитанный по всем полученным у каждого пациента значениям (n = 62)

Стадии METAVIR	Эластографический индекс фиброза
F0–F1 (n = 20)	2,4 2,1–2,9 1,3–4,7
F2 (n = 14)	2,9 2,3–3,3 1,4–4,6
F3 (n = 12)	3,3 2,8–3,4 1,9–4,7
F4 (n = 16)	4,5 3,3–5,1 2,1–6,8

Примечание: количественные данные представлены в виде медианы (первая строка ячейки), 25–75-го перцентилей (вторая строка ячейки), минимального – максимального значений (третья строка ячейки).

Таблица 5. Эластографический индекс фиброза печени, рассчитанный по средним значениям, полученным у каждого пациента (n = 62)

Стадии METAVIR	Эластографический индекс фиброза
F0–F1 (n = 20)	2,3*^ 2,0–2,5 1,6–3,7
F2 (n = 14)	2,7*^ 2,2–3,1 1,4–3,8
F3 (n = 12)	3,2 2,9–3,4 2,3–3,7
F4 (n = 16)	4,4 3,7–5,0 2,7–5,7

Примечание: количественные данные представлены в виде медианы (первая строка ячейки), 25–75-го перцентилей (вторая строка ячейки), минимального – максимального значений (третья строка ячейки). * – достоверность различий при сравнении с F3 при $P < 0,05$, ^ – при сравнении с F4.

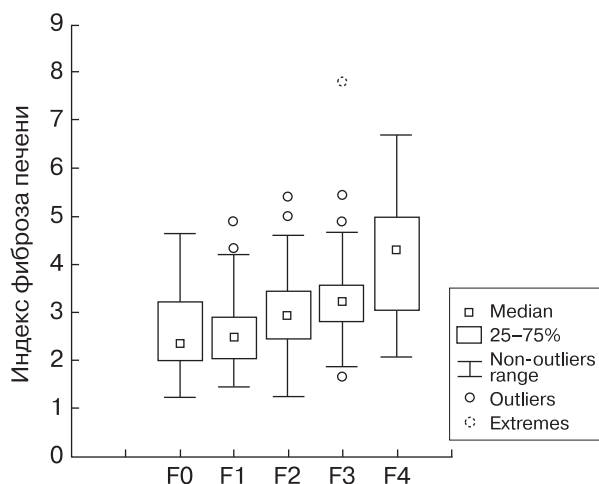


Рис. 1. Эластографический индекс фиброза печени в зависимости от стадии METAVIR.

шого количества пациентов в группе со стадией фиброза F0 по METAVIR ($n = 6$) был рассчитан общий показатель для стадий F0 и F1 (групп с отсутствием и с минимально выраженным фиброзом).

Рис. 2 демонстрирует аналогичные изменения отдельных количественных параметров эластограмм. Значения коэффициента корреляции между количественными параметрами эластограмм и стадией фиброза представлены в табл. 6. Высокая достоверная корреляция отмечена по четырем показателям (MEAN, SD, % AREA и COMP), что полностью совпадает с данными T. Wu et al. (2014) [25] и практически совпадает с данными K. Fujimoto et al. (2013) [19], по которым со стадиями по METAVIR кор-

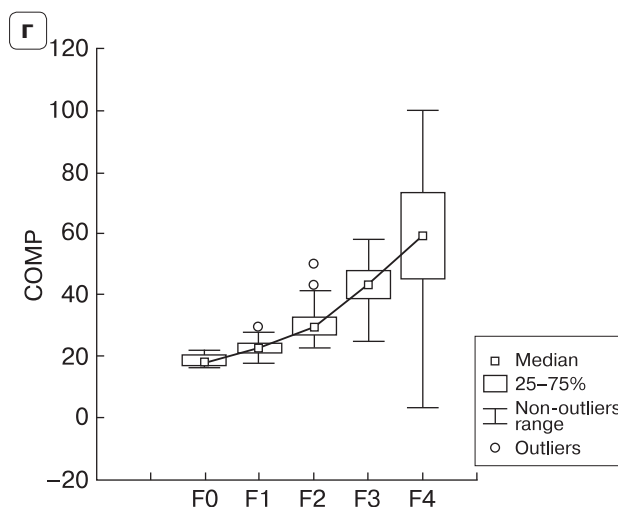
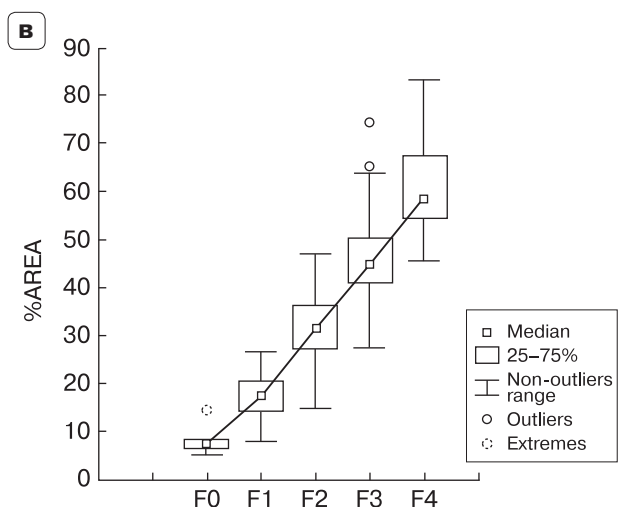
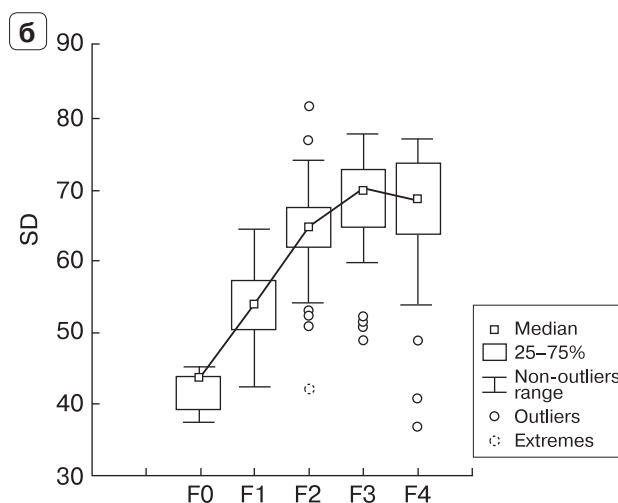
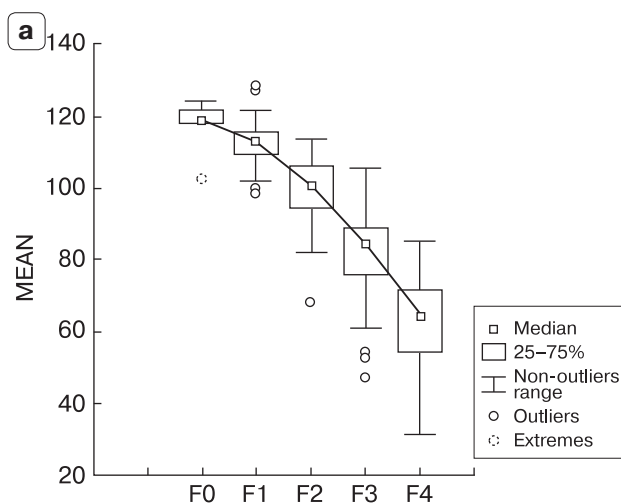


Рис. 2. Различные параметры эластографического изображения, используемые для вычисления эластографического индекса фиброза печени, в зависимости от стадии METAVIR.

Таблица 6. Результаты корреляционного анализа количественных эластографических параметров и стадии фиброза по METAVIR (n = 62)

Параметры	r_s	P
MEAN	0,991	<0,05
SD	0,783	<0,05
% AREA	0,926	<0,05
COMP	0,794	<0,05
SKEW	0,355	<0,05
KURT	0,013	>0,05
ENT	0,061	>0,05
IDM	0,213	<0,05
ASM	0,028	>0,05

релировали пять показателей (MEAN, SD, % AREA, COMP и SKEW).

Коэффициент корреляции между стадиями METAVIR и эластографическим индексом фиброза печени составил в нашем исследовании 0,778 ($P < 0,0001$). По данным К. Fujimoto et al. [19], коэффициент корреляции был 0,680 при $P < 0,001$, по данным Т. Wu et al. [25] – 0,711 при $P < 0,001$.

По результатам ROC-анализа для разграничения стадий F0–1 от F2–4 оптимальное пороговое значение эластографического индекса фиброза – 2,606 (площадь под кривой – 0,887). Чувствительность теста “эластографический индекс фиброза $>2,606$ – стадии фиброза по METAVIR F2–4” – 85,7%, специфичность – 90,0%.

Для разграничения стадий F0–2 от F3–4 оптимальное пороговое значение эластографического индекса фиброза – 2,863 (площадь под кривой – 0,905). Чувствительность теста “эластографический индекс фиброза $>2,863$ – стадии фиброза по METAVIR F3–4” – 92,9%, специфичность – 79,4%.

Для разграничения стадий F0–3 от F4 оптимальное пороговое значение эластографического индекса фиброза – 3,594 (площадь под кривой – 0,924). Чувствительность теста “эластографический индекс фиброза $>3,594$ – стадия фиброза по METAVIR F4” – 81,3%, специфичность – 91,3%.

По данным Т. Wu et al. [25], для разграничения стадий S0–S1 и S2–S4 (шкала Scheuer) площадь под кривой была 0,858 при оптимальном пороговом значении эластографического индекса фиброза печени 1,603. Для разграничения стадий S0–S3 и S4 – 0,868 (площадь под кривой) и 2,062 (пороговое значение).

По данным К. Fujimoto et al. [19], для разграничения стадий F0–1 и F2–4 оптимальное пороговое значение эластографического индекса фиброза печени соответствовало 1,92 при площади под кривой, равной 0,82. Для разграничения стадий F0–3 и F4 пороговое значение было 2,56 при площади под кривой, равной 0,87.

Полученные результаты совпадают с данными зарубежных исследователей в том, что информативность теста по разграничению стадии F4 выше по сравнению со всеми остальными. Однако пороговые значения у наших японских [19] и китайских [25] коллег выше (для диагностики стадии F4 – 2,062 [25], 2,56 [19] и 3,594 (наши данные)).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о возможности использования методики компрессионной эластографии для неинвазивной предварительной оценки стадии фиброза паренхимы печени.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерес в проводимых исследованиях представляет определение количественных показателей индекса фиброза для установления стадии фиброза печени. По результатам различных исследовательских групп [26–28], отмечена значительная разница получаемых для каждой стадии цифровых значений индекса фиброза печени (табл. 7). Разница численных значений может быть связана с влиянием различных факторов. Эти факторы можно разделить на объективные (такие как изменение выраженности некровоспалительной активности в течение заболевания и неравномерность развития фиброзного процесса в различных участках печени) и субъективные, зависящие от технологии выполнения исследования и выбора кадров для измерения индекса фиброза.

Несмотря на то что гистологическая оценка степени фиброза общепринята во всем мире как “золотой стандарт”, тем не менее однозначность ее подвергается определенным сомнениям – прежде всего за счет неравномерной выраженности фиброзных изменений в различных отделах печени и особенностей забора ткани при получении биопсийного материала [29, 30]. В частности, в том случае, когда в заключении морфолога было указано колебание между

Таблица 7. Эластографический индекс фиброза печени по данным различных исследовательских групп

Авторы	Год	F0-F1	F2	F3	F4	Референсный метод	Примечания
F. Rarago et al. [26]	2013	1,9 ± 0,4 (M ± σ)	2,2 ± 0,4	2,9 ± 0,5	3,2 ± 0,4	Транзиентная эластография	60 пациентов с повышением уровня железа
N. Yada et al. [27]	2013	1,58 (медиана)	2,03	2,40	2,86	Морфология	245 пациентов с хроническим вирусным гепатитом В
Y.W. Kim et al. [28]	2014	(F0) 3,14 ± 0,62 (F1) 3,28 ± 0,42 (M ± σ)	–	3,43 ± 0,53	4,09 ± 1,03	Морфология (Knodel)	51 пациент с хроническим вирусным гепатитом В, 32 – с хроническим вирусным гепатитом С
Собственные результаты		2,3 2,0–2,5 (медиана, 25–75-й процентиля)	2,7 2,2–3,1	3,2 2,9–3,4	4,4 3,7–5,0	Морфология (METAVIR)	62 пациента с диффузными заболеваниями печени

двумя стадиями, стадия выставлялась по наибольшему значению METAVIR с отнесением пациента к соответствующей группе, что, без сомнения, может влиять на отклонение минимальных и максимальных значений в группе.

Достаточно значительные отличия минимальных и максимальных значений эластографического индекса фиброза в каждой группе могут свидетельствовать также и о необходимости учета факторов, провоцирующих усиление сердцебиения у пациента (волнение, стресс). Однако стоит учитывать, что приведенные в табл. 4 количественные значения были рассчитаны на основании всех значений эластографического индекса фиброза, полученных у каждого пациента. Для клинического использования нам представляется более удобным использовать расчет по значению индекса фиброза, получаемому как среднее нескольких измерений (см. табл. 5). При проведенном анализе полученные значения индекса фиброза по средним результатам для каждой группы отличались от рассчитанных по всем данным в основном на 3–6%, однако разброс минимальных и максимальных значений по каждой стадии существенно уменьшился.

Обращает внимание и тот факт, что значения эластографического индекса фиброза в абсолютных значениях у российских пациентов несколько выше, чем по данным японских исследований [19, 27]. В своей работе мы проводили морфологическое исследование паренхимы печени в группе пациентов, страдающих гепатитом и циррозом, однако, вероятно, следует учитывать значение фоновой патологии у пациентов из России – стеатоза печени разной этиологии и степени выраженности. Следует отметить, что речь идет о стеатозе, а не о стеатогепатите, так как стеатогепатит выделяется в отдельную нозологическую форму и крайне вариабелен по степени морфологических изменений в печени в зависимости от этиологических причин. Наша гипотеза подтверждается утверждением В.Т. Ивашкина [31] о маскированных доклинических стеатозах печени у более половины населения Российской Федерации. Эта гипотеза может быть подтверждена и данными Ю.Р. Шиффа и соавт. [32], где при рассмотрении данных транзистентной эластометрии жителей Фран-

ции и США несовпадение количественных показателей фиброза в кПа объясняется наличием фоновой патологии, обоснованной национальными особенностями жизни, питания, спектра бытовых привычек [32].

Кроме того, стандартизация выполнения исследования также имеет принципиальное значение, позволяя исключить ряд влияющих на количественные показатели субъективных факторов и поднять воспроизводимость результатов. Это обстоятельство является важным при выборе методики неинвазивной оценки фиброза паренхимы печени и позволяет перевести дискуссию из плоскости выбора “какая методика лучше – транзистентная эластография, компрессионная эластография или эластография сдвиговой волной?” в плоскость оценки воспроизводимости результатов и возможности использования их как для получения первичной характеристики жесткости паренхимы, так и для динамического наблюдения в процессе лечения.

Компрессионная эластография, как и остальные виды эластографии, позволяет оценивать выраженность фиброзных изменений паренхимы печени на разных стадиях. С учетом статистически обоснованной корреляции эластографического индекса фиброза печени и гистологических данных по METAVIR компрессионная эластография может быть использована как неинвазивный метод оценки фиброза у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. По результатам ROC-анализа для разграничения стадий F0–1 от F2–4 оптимальное пороговое значение эластографического индекса фиброза – 2,606 (площадь под кривой – 0,887). Чувствительность теста “эластографический индекс фиброза >2,606 – стадии фиброза по METAVIR F2–4” – 85,7%, специфичность – 90,0%. Для разграничения стадий F0–2 от F3–4 оптимальное пороговое значение эластографического индекса фиброза – 2,863 (площадь под кривой – 0,905). Чувствительность теста “эластографический индекс фиброза >2,863 – стадии фиброза по METAVIR F3–4” – 92,9%, специфичность – 79,4%. Для разграничения стадий F0–3 от F4 оптимальное пороговое значение эластографического индекса фиброза – 3,594 (площадь под кривой – 0,924). Чувстви-

тельность теста “эластографический индекс фиброза $>3,594$ – стадия фиброза по METAVIR F4” – 81,3%, специфичность – 91,3%. В настоящее время использование компрессионной эластографии представляется элементом комплексного ультразвукового исследования печени одновременно с проведением стандартного ультразвукового исследования в В-режиме, позволяя достоверно дифференцировать начальные и выраженные стадии фиброза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M. et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data // *J. Hepatol.* 2013. V. 58. No. 3. P. 593–608.
2. Zatonski W.A., Sulkowska U., Manczuk M. et al. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe // *Eur. Addict. Res.* 2010. V. 16. No. 4. P. 193–201.
3. Bell B.P., Manos M.M., Zaman A. et al. The epidemiology of newly diagnosed chronic liver disease in gastroenterology practices in the United States: results from population-based surveillance // *Am. J. Gastroenterol.* 2008. V. 103. No. 11. P. 2727–2736.
4. Marcellin P. Hepatitis B and hepatitis C in 2009 // *Liver Int.* 2009. V. 29. Suppl. 1. P. 1–8.
5. Friedman S.L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis // *Gastroenterology.* 2008. V. 134. No. 6. P. 1655–1669.
6. Pinzani M., Rombouts K., Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management // *J. Hepatol.* 2005. V. 42. Suppl. 1. P. S22–S26.
7. Dienstag J.L. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C // *Hepatology.* 2002. V. 36. No. 5. Suppl. 1. P. S152–S160.
8. Cadranel J.F., Rufat P., Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF) // *Hepatology.* 2000. V. 32. No. 3. P. 477–481.
9. Bedossa P., Dargere D., Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C // *Hepatology.* 2003. V. 38. No. 6. P. 1449–1457.
10. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group // *Hepatology.* 1994. V. 20. No. 1. P. 15–20.
11. Pinzani M. Non-invasive evaluation of hepatic fibrosis: don't count your chickens before they're hatched // *Gut.* 2006. V. 55. No. 3. P. 310–312.
12. Colombo S., Buonocore M., Del Poggio A. et al. Head-to-head comparison of transient elastography (TE), real-time tissue elastography (RTE), and acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging in the diagnosis of liver fibrosis // *J. Gastroenterol.* 2012. V. 47. No. 4. P. 461–469.
13. Bamber J., Cosgrove D., Dietrich C.F. et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology // *Ultraschall Med.* 2013. V. 34. No. 2. P. 169–184.
14. Cosgrove D., Piscaglia F., Bamber J. et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications // *Ultraschall Med.* 2013. V. 34. No. 3. P. 238–253.
15. Kudo M., Shiina T., Moriyasu F. et al. JSUM ultrasound elastography practice guidelines: liver // *J. Med. Ultrason.* 2013. V. 40. No. 4. P. 325–357.
16. Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M. et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis // *Ultrasound Med. Biol.* 2003. V. 29. No. 12. P. 1705–1713.
17. Castera L., Forns X., Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography // *J. Hepatol.* 2008. V. 48. No. 5. P. 835–847.
18. Friedrich-Rust M., Ong M.F., Martens S. et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis // *Gastroenterology.* 2008. V. 134. No. 4. P. 960–974.
19. Fujimoto K., Kato M., Kudo M. et al. Novel image analysis method using ultrasound elastography for noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C // *Oncology.* 2013. V. 84. Suppl. 1. P. 3–12.
20. Tatsumi C., Kudo M., Ueshima K. et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using serum fibrotic markers, transient elastography (FibroScan) and real-time tissue elastography // *Intervirol.* 2008. V. 51. Suppl. 1. P. 27–33.
21. Fujimoto K., Tatsumi C., Ueshima K. et al. Evaluation of liver fibrosis in diffuse liver disease using real-time tissue elastography // *Hitachi Real-time Tissue Elastography: Publications and International Communications. Clinical Abstracts.* Режим доступа: // http://www.hitachi-medical-systems.eu/fileadmin/hitachi_en/downloads/hi-rte-publications-and-communications-clinical-abstracts-2013/HI-RTE%20publications%20and%20communications%20clinical%20abstracts%20-%20Applications%20in%20Liver%20Disease%2031-03-13.pdf, свободный. Загл. с экрана. 23.09.2016.
22. Gheonea D.I., Saftoiu A., Ciurea T. et al. Real-time sono-elastography in the diagnosis of diffuse liver diseases // *World J. Gastroenterol.* 2010. V. 16. No. 14. P. 1720–1726.
23. Schenk J.P., Alzen G., Klingmuller V. et al. Measurement of real-time tissue elastography in a phantom model and comparison with transient elastography in pediatric patients with liver diseases // *Diagn. Interv. Radiol.* 2014. V. 20. No. 1. P. 90–99.
24. Постнова Н.А., Борсуков А.В., Морозова Т.Г. и др. Компрессионная эластография печени: методика, особенности получения эластограмм, анализ ошибок и артефактов (лекция) // *Радиология-практика.* 2015. № 2. С. 45–54.

25. Wu T., Ren J., Cong S.Z. et al. Accuracy of real-time tissue elastography for the evaluation of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a prospective multicenter study // *Dig. Dis.* 2014. V. 32. No. 6. P. 791–799.
26. Paparo F., Cevasco L., Zefiro D. et al. Diagnostic value of real-time elastography in the assessment of hepatic fibrosis in patients with liver iron overload // *Eur. J. Radiol.* 2013. V. 82. No. 12. P. e755–e769.
27. Yada N., Kudo M., Morikawa H. et al. Assessment of liver fibrosis with real-time tissue elastography in chronic viral hepatitis // *Oncology.* 2013. V. 84. Suppl. 1. P. 13–20.
28. Kim Y.W., Kwon J.H., Jang J.W. et al. Diagnostic usefulness of real-time elastography for liver fibrosis in chronic viral hepatitis B and C // *Gastroenterol. Res. Pract.* 2014. P. 210407.
29. Regev A., Berho M., Jeffers L.J. et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection // *Am. J. Gastroenterol.* 2002. V. 97. No. 10. P. 2614–2618.
30. Rousselet M.C., Michalak S., Dupre F. et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis // *Hepatology.* 2005. V. 41. No. 2. P. 257–264.
31. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. Изд. 2-е. М.: Издательский дом “М-Вести”, 2005. С. 205–217.
32. Шифф Ю.П., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Введение в гепатологию. Болезни печени по Шиффу / Пер. с англ. под ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Бучверова, М.В. Маевской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 124–125.

Strain Elastography in Non-Invasive Assessment of Liver Fibrosis: Results of Multicenter Research

N.A. Postnova^{1,2}, A.V. Borsukov³, T.G. Morozova³,
B.B. Iliasov⁴, B.V. Andreev³

¹ Institute of Postgraduate Professional Education, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency, Moscow

² Central Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation, Moscow

³ Smolensk State Medical University, Smolensk

⁴ Regional Consultative Diagnostic Center, Rostov-on-Don

N.A. Postnova – M.D., Ph.D., Associate Professor, Division of Radiology, Institute of Postgraduate Professional Education, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency; Head of Ultrasound Diagnostics Department, Central Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation, Moscow. A.V. Borsukov – M.D., Ph.D., Professor, Director, Scientific Diagnostic Laboratory, Smolensk State Medical University, Smolensk. T.G. Morozova – M.D., Ph.D., Senior Researcher, Scientific Diagnostic Laboratory, Smolensk State Medical University, Smolensk. B.B. Iliasov – M.D., Ph.D., Head of Ultrasound Diagnostics Department, Regional Consultative Diagnostic Center, Rostov-on-Don. B.V. Andreev – Ph.D., Educational Department, Smolensk State Medical University, Smolensk.

Aim of the study was to assess the value of strain elastography in liver fibrosis staging. 62 patients (19 women and 43 men) aged from 21 up to 74 years old with different liver diseases (chronic hepatitis – 41, liver cirrhosis – 13, steatohepatitis – 7, and primary sclerosing cholangitis – 1) underwent strain elastography (HI VISION Preirus, Hitachi, Japan). Strain elastography data was compared with the liver morphology results. Liver fibrosis index increased significantly according to the METAVIR score: F0–1 (n = 20) – 2.3 (2.0–2.5) (median, 25–75th percentiles); F2 (n = 14) – 2.7 (2.2–3.1); F3 (n = 12) – 3.2 (2.9–3.4); F4 (n = 16) – 4.4 (3.7–5.0). Correlation coefficient between the METAVIR score and liver fibrosis index was 0.778 (P < 0.0001). According to the ROC-analysis cut-off value of liver fibrosis index for differentiation between the F0–1 and F2–4 was 2.606 (AUC – 0.887). Sensitivity of test «liver fibrosis index >2.606 – F2–4» – 85.7%, specificity – 90.0%. Cut-off value of liver fibrosis index 2.863 (AUC – 0.905) was the optimal for differentiation F0–2 from F3–4. Sensitivity of test “liver fibrosis index >2.863 – F3–4” – 92.9%, specificity – 79.4%. Cut-off value of liver fibrosis index 3.594 (AUC – 0.924) was optimal for differentiation F0–3 from F4. Sensitivity of test “liver fibrosis index >3.594 – F4” – 81.3%, specificity – 91.3%. Strain elastography is a part of ultrasound examination of the liver allowing to differentiate initial and advanced stages of fibrosis.

Key words: ultrasound diagnostics, ultrasound elastography, strain elastography, diffuse liver disease, liver fibrosis.