

ЭЛАСТОГРАФИЯ КАК НЕОБХОДИМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ

Мирончев А.О.¹, Суменко В.В.¹

¹ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, Оренбург, e-mail: antomirr@mail.ru

С развитием инструментальных методов исследования неинвазивная диагностика плотности печеночной паренхимы выходит на первый план, являясь доступной и относительно легко выполнимой методикой. Среди ультразвуковых методов востребована эластография, которая сохраняет все возможности стандартного ультразвукового исследования печени, но при этом позволяет достоверно измерить плотность печеночной паренхимы. Если ранее фибросканирование выполнялось на аппарате, предназначенном только для этого исследования, то в настоящее время протоколом выполнения эластографии производители активно снабжают многие ультразвуковые аппараты экспертного класса. Это, в свою очередь, позволяет проводить исследование практически повсеместно, расширить область применения, не ограничиваясь лишь гастроэнтерологией. С учетом имеющегося вариативного ряда типов эластографии остро встает вопрос особенностей каждого типа, области применения и имеющихся ограничений самой методики. Практический опыт самого врача играет не менее важную роль, а иногда не только сопоставимую с классом самого ультразвукового аппарата, но даже превышающую его значимость. В связи с этим важен обмен опытом между клиницистами по применению эластографии печени и других органов при различной патологии данных органов, сопровождающейся изменением плотности их паренхимы.

Ключевые слова: эластография, печень, фибросканирование, ультразвуковая диагностика, фиброз печени, цирроз печени.

ELASTOGRAPHY AS A NECESSARY EXAMINATION IN PATIENTS WITH LIVER PATHOLOGY

Mironchev A.O.¹, Sumenko V.V.¹

¹FSBEI HE OrSMU Ministry of Health of Russian Federation, department of clinical medicine, Orenburg, e-mail: antomirr@mail.ru

With the development of instrumental research methods, noninvasive diagnostics of hepatic parenchyma density comes to the fore, being an accessible and relatively easy-to-perform technique. Among ultrasound methods, elastography is in demand, which retains all the possibilities of a standard ultrasound examination of the liver, but also allows you to reliably measure the density of the hepatic parenchyma. If earlier fibroscanning was performed on a device designed only for this study, at present manufacturers actively supply many expert-class ultrasound devices with an elastography protocol. This, in turn, increases the availability of this research methodology almost everywhere, allowing this study to be performed in all countries, expanding its scope beyond a single gastroenterology. Taking into account the existing variable number of types of elastography, the question of the characteristics of each type, the scope of application and the limitations of the technique itself is acute. The practical experience of the doctor himself plays an equally important role, and sometimes not only comparable to the class of the ultrasound device itself, but even exceeding its significance. In this regard, it is important to exchange experience between clinicians on the use of elastography of the liver and other organs in various pathologies of these organs, accompanied by a change in the density of their parenchyma.

Keywords: elastography, liver, fibroscanning, ultrasound diagnostics, liver fibrosis, liver cirrhosis.

Ежегодно в мире выполняются более 8000 трансплантаций печени. Лекарственно индуцированное поражение печени заняло лидирующее место среди всех интоксикационных причин поражения печени [1, 2]. По данным ВОЗ, примерно одна треть всех жителей Земли заражена тем или иным вирусом гепатита, что ежегодно приводит к смерти около 1 млн человек. В последние годы в большинстве регионов России среди больных острым гепатитом

С преобладают лица в возрасте от 15 до 29 лет (70–80%), в то время как дети составляют 3,3–3,6%. Повсеместно распространяется метаболический синдром, при этом неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) как один из его компонентов может стать одной из основных причин цирроза и развития рака печени [3]. Если посмотреть на общую распространенность НАЖБП, то она составляет 20–40%. В это же время в группе лиц, страдающих ожирением или сахарным диабетом 2-го типа, распространенность НАЖБП резко увеличивается – до 70–90% [4,5]. Таким образом, метаболический синдром, сами по себе ожирение и сахарный диабет 2-го типа могут рассматриваться как факторы риска НАЖБП [6].

Цель литературного обзора: определить значимость ультразвуковой эластографии сдвиговой волной для диагностики диффузных заболеваний печени.

В настоящее время биопсия печени остается золотым стандартом диагностики паренхиматозных изменений печени [7], потому что она наиболее точно позволяет оценить степень фиброза [8, 9]. Но необходимо помнить, что это инвазивная процедура, которая может привести к ряду осложнений. К основным осложнениям, развивающимся после биопсии печени, следует отнести кровотечение в брюшную полость, декомпенсацию основного заболевания, подкапсульную гематому, болевой синдром после биопсии, вторичную инфекцию после манипуляции, повреждение рядом расположенных органов [10].

Биопсия печени и эластография. Эластография печени по сравнению с биопсией является неинвазивным методом диагностики, обеспечивает высокую комплаентность пациентов, хорошую воспроизводимость [11, 12, 13]. При биопсии печени возможны ошибки при отборе проб, возникновение осложнений при проведении, а гистологический анализ имеет высокую вариабельность при изучении [14].

Сама «эластография», как и «фибросканирование», разрабатывалась на основе получаемых ультразвуковых данных от тех же пациентов, которым для верификации степени фиброза выполнялась пункционная биопсия [15, 16]. Сопоставление эластографических показателей с классификацией фиброза по морфологической шкале METAVIR представлено в таблице 1.

Таблица 1

Сопоставление эластографических показателей с классификацией фиброза по морфологической шкале METAVIR

Классификация METAVIR		Среднее значение плотности печени, кРа	Интервал средних значений, кРа
F0	Фиброз отсутствует	< 5,2	<3,9
F1	Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ	5,2	3,9–6,5

F2	Расширение порталных трактов с единичными порто-портальными септами (>1 септы)	6,4	4,8–8,0
F3	Многочисленные порто-центральные септы	8,5	6,3–10,7
F4	Цирроз	10,8	8,1–13,5

Эластографию можно разделить на несколько видов в зависимости от особенностей аппарата и способа определения жесткости органа: компрессионная эластография; транзистентная эластография (Fibroscan); эластография сдвиговых волн (точечная – ElastPQ); эластография сдвиговых волн (двумерная – ElastQ); магнитно-резонансная эластография.

Рекомендации по эластографии печени доступны в Европейской федерации общества ультразвука в медицине и биологии (EFSUMB) [17], Всемирной федерации ультразвука в медицине и биологии (WFUMB) [18, 19] и Консенсусе Общества радиологов по ультразвуку [20].

При эластографии сдвиговой волной акустический импульс генерируется датчиком и передается от датчика в область интереса, где измеряется скорость распространения результирующей поперечной волны. Модуль упругости ткани рассчитывается с помощью уравнения: $E = 3\rho c^2$, где E – эластичность ткани, C – скорость сдвиговой волны, а ρ – плотность ткани в кг/м^3 . Таким образом, скорость сдвиговой волны является количественным методом определения абсолютной эластичности ткани. Эластография сдвиговой волной включает в себя несколько различных методов измерения скоростей сдвиговой волны: транзистентную эластографию (TE) (Fibroscan), точечную эластографию сдвиговой волной (ElastPQ) и двумерную эластографию сдвиговой волной (ElastQ) [21]. Среди них эластография сдвиговой волной является относительно новым методом визуализации, который позволяет количественно оценить жесткость тканей. Для получения достоверных результатов, чтобы избежать ложно повышенных показателей жесткости печени, пациентам необходимо голодать минимум 2 часа и отдыхать 10 минут перед обследованием [22]. Исследования проводятся в положении пациентов лежа на спине, с вытянутой правой рукой над головой, чтобы увеличить межреберье. Измерения жесткости правой доли печени проводятся из межреберного доступа. При использовании метода транзистентной эластографии не выделяется область, представляющая интерес, поскольку отсутствует визуализация печени, а показания получаются из воспринимаемой правильной области печени. При ультразвуковых методах, при которых визуализируется печень, операторы должны поместить область интереса в правую долю печени, избегая любых теней ребер, крупных кровеносных сосудов и желчных протоков [23]. Кроме того, как для ElastPQ, так и для ElastQ датчик должен быть перпендикулярен капсуле печени. Использование медианы из 10 измерений в качестве

значения жесткости было рекомендовано в качестве стандартной практики при использовании метода транзисентной эластографии и впоследствии было принято в качестве требуемого количества измерений в клинической практике большинством исследований точечной эластографии сдвиговой волной и стало принятым необходимым количеством измерений, подтвержденным в указанных ранее рекомендациях EFSUMB и WFUMB [19, 24]. В то же время есть данные, свидетельствующие о том, что меньшее количество измерений может быть приемлемым при использовании ElastPQ [25]. Литература по измерению жесткости печени у здоровых добровольцев обобщена Dong et al. [26]. Среди более крупных исследований среднее/медианное значение жесткости печени с использованием метода транзисентной эластографии колеблется от 4,1 до 5,5 кПа с рассчитанным максимальным верхним 95%-ным центилем 8,7 кПа [27, 28]. Также обществом радиологов в ультразвуке в консенсусе, утвержденном на итоговой конференции в 2016 году, предложены точные значения показателей жесткости в кПа, соответствующие стадиям классификации фиброза по Metavir для каждого типа эластографии с учетом производителя аппарата, данные представлены в таблице 2 [29].

Таблица 2

Сопоставление эластографических показателей в зависимости от типа проводимой эластографии (Consensus Conference on Ultrasound Elastography for Liver Fibrosis)

Аппарат / Device	Без выраженного фиброза No significant fibrosis	Выраженный фиброз/цирроз Advanced fibrosis/cirrhosis
	Metavir \leq 1 Чаще без необходимости дальнейшего наблюдения	Metavir 4 и ряд случаев 3 Клинически выраженный фиброз
TE (Fibroscan)	<1,5 m/s (7 kPa)	>2,2 m/s (15 kPa)
ElastPQ (Siemens)	1,2 m/s (Siemens suggests <1,34 m/s, <5,6 kPa)	>2,2 m/s (15 kPa)
ElastPQ (Philips)	< 1,37 m/s (5,7 kPa)	>2,2 m/s (15 kPa)
2D-SWE (SuperSonic Imagine)	<1,5 m/s (7 kPa)	>2,2 m/s (15 kPa)
Magnetic Resonance Elastography (GE, Siemens, Philips)	<3,0 kPa	>5,0 kPa

Эффективность диагностики фиброза. Ряд метаанализов показали хорошую или превосходную диагностическую точность с использованием ТЕ при определении значительного и тяжелого фиброза печени, когда результаты коррелировали с патологической классификацией фиброза печени с площадью под кривой рабочей характеристики приемника

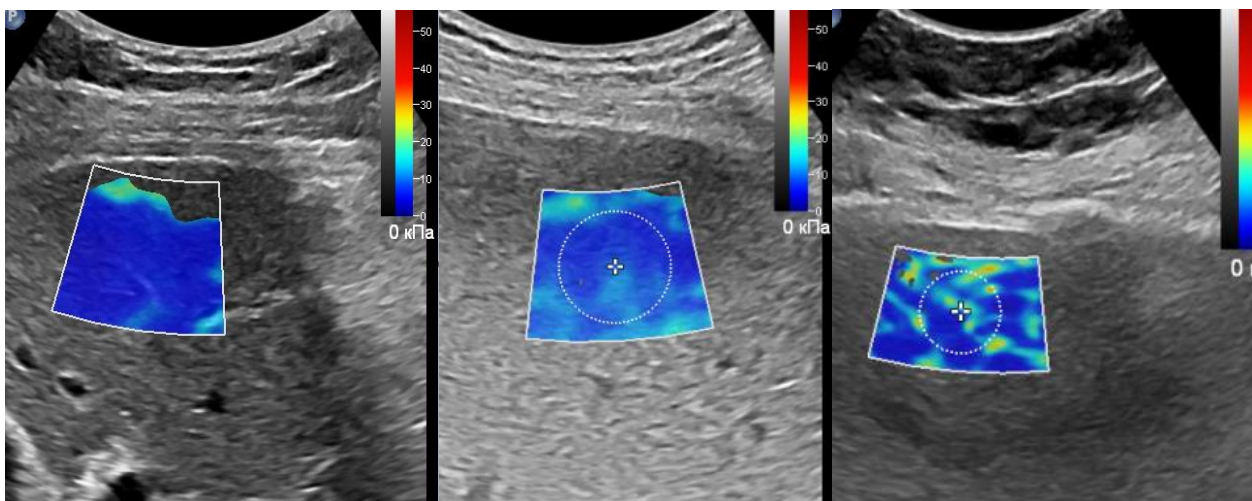
(AUROC) 0,82–0,88 для значительного фиброза и 0,91–0,93 для тяжелого фиброза [30, 31]. Аналогичные значения AUROC для значительного фиброза и тяжелого фиброза с использованием ElastPQ (0,88 – значительный фиброз; 0,91 – тяжелый фиброз) [32] и двумерной эластографии сдвиговой волной AUROC (0,91 – значительный фиброз; 0,95 – тяжелый фиброз) [33]. Как ElastPQ, так и ElastQ методы постоянно демонстрируют более высокий технический процент успеха по сравнению с ТЕ. Есть данные о более высокой точности диагностики при ElastQ по сравнению с ТЕ для всех этиологий заболеваний печени [34, 35].

Стадия фиброза. Более поздние стадии фиброза обуславливают более высокие скорости сдвиговой волны, и это было продемонстрировано в многочисленных исследованиях, но индивидуальные значения порога для разных стадий фиброза также могут варьироваться в зависимости от этиологии заболевания и в значительной степени – от производителя аппарата, поскольку измерения абсолютных скоростей сдвиговой волны не могут передаваться между различными аппаратами [12, 36, 37]. Эта проблема связана с техникой измерения и расчета, поскольку каждый производитель обрабатывает полученные данные по-разному. WFUMB рекомендовала применять «правило 5» при интерпретации значений жесткости печени и ведении пациентов; измерение <5 кПа является нормальным, значение от 5 до 10 кПа исключает компенсированное прогрессирующее хроническое заболевание печени при отсутствии известных клинических признаков, значения от 10 до 15 кПа исключают прогрессирующее компенсированное хроническое заболевание печени, значения от 15 до 20 кПа указывают на компенсированное прогрессирующее хроническое заболевание печени, а значение, превышающее 20 кПа, соответствует клинически значимой портальной гипертензии [19].

На примере двумерной эластографии сдвиговой волной в режиме реального времени (ElastQ) можно достоверно определить различные степени фиброза. Для визуальной демонстрации разницы в эластографической картине при циррозе печени разных степеней нами выполнялись исследования на аппарате Philips EPIQ7 датчиком 3–5 МГц, согласно рекомендациям по проведению эластографии сдвиговой волной для ультразвуковых аппаратов компании «Филипс». При проведении исследования у здорового пациента регистрируются нормальные значения эластичности печени, $EQI = 4–5$ кПа, что соответствует стадии фиброза F0.

При перипортальном фиброзе на эхограмме в В-режиме определяются умеренное повышение эхогенности и утолщение стенок ствола и ветвей воротной вены, в режиме эластографии сдвиговой волны регистрируется изменение цветовой гаммы в области стенок воротной вены и вокруг них, при количественном определении эластичности в наших

исследованиях чаще соответствует стадии F1-F2, но данное измерение не является достоверным, так как в окно интереса, кроме стенки сосуда, с одной стороны попадает просвет сосуда, с другой – паренхима печени в стадии F0 (рис. 1А). У пациентов с фиброзом печени в стадии F2 на рисунке 1Б показана эхограмма с эластичностью $EQI = 7,65 \text{ kPa}$, а на рисунке 1В представлена эхограмма пациента с фиброзом печени в стадии F3. Как можно видеть, с ростом степени фиброза изменяется и цветовое окрашивание окна поиска, с появлением включений более интенсивной плотности.



А

Б

В

Рис. 1. (собственные наблюдения). Эхограммы эластографии печени: А – у пациента с перипортальным фиброзом (стадия F1); Б – у пациента с фиброзом печени в стадии F2; В – у пациента с фиброзом печени в стадии F3

На рисунке 2 представлена эхограмма пациента с циррозом печени, который имел клиничко-лабораторное подтверждение данного диагноза.

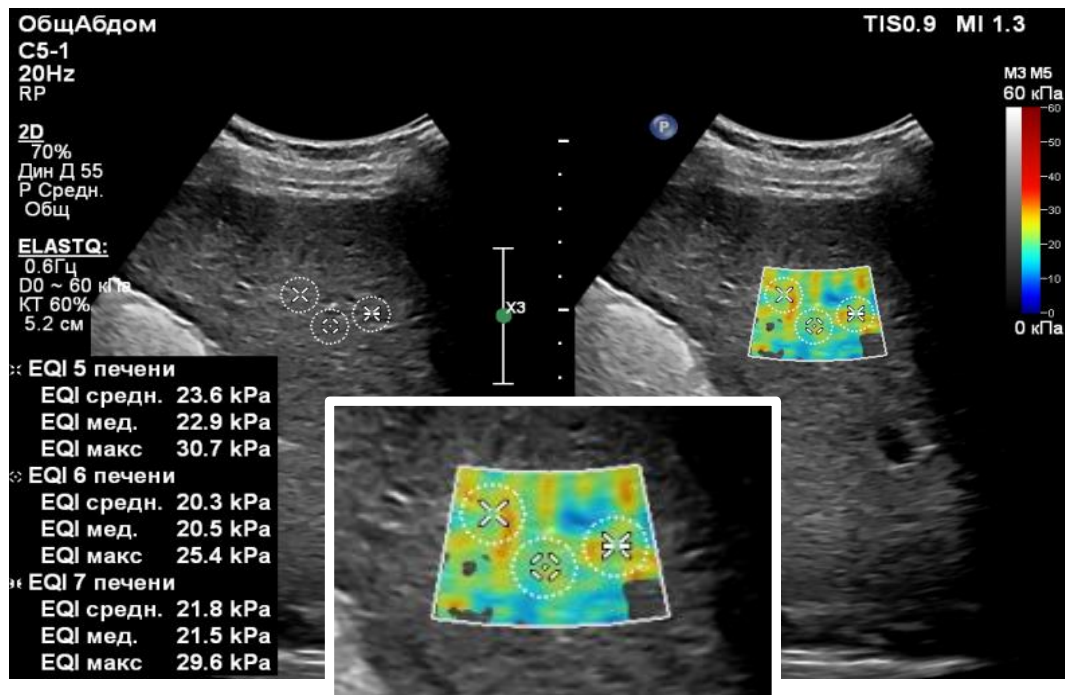


Рис. 2. (собственные наблюдения). Фиброз печени в стадии F4 (цирроз)

Как видно из представленных клинических случаев, в диагностическом плане (с точки зрения наличия фиброза и его степени) эластография абсолютно применима и очень удобна. Однако вызывает сомнения верность полученных данных, поскольку результат напрямую зависит от аппарата, на котором проводится исследование, и от грамотности специалиста, выполняющего данное исследование.

Оценка портальной гипертензии. Золотым стандартом оценки наличия и тяжести портальной гипертензии является инвазивный ангиографический метод; измерение градиента венозного давления (HVPG) с пороговым значением $HVPG \geq 10$ мм рт. ст. указывает на клинически значимую портальную гипертензию, а $HVPG \geq 12$ мм рт. ст. указывает на возможность кровотечения из варикозно-расширенных вен [38]. Метаанализ продемонстрировал убедительные доказательства, подтверждающие использование показателя жесткости печени в качестве биомаркера клинически значимой портальной гипертензии, хотя оптимальное пороговое значение, рассчитанное по результатам различных исследований, варьируется от 15 до 25 кПа [39]. Дальнейший метаанализ показал, что при значениях ElastQ 14 кПа или менее возможно исключить клинически значимую портальную гипертензию у пациентов с циррозом печени со значением AUROC 0,88 и значением чувствительности 91%. Однако это не предсказывает тяжелую портальную гипертензию с наличием варикозно-расширенных вен, требующих лечения [40]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что показатели жесткости печени демонстрируют хорошую корреляцию с HVPG до 12 мм рт. ст., но не могут заменить инвазивную оценку для определения тяжести и прогрессирования портальной гипертензии, в первую очередь потому,

что значения эластографии сдвиговой волной в меньшей степени зависят от внутрипеченочной резистентности при развитии фиброза [41].

Противовирусная терапия. На сегодняшний день доказана гистологическая частичная регрессия фиброза. Роль и сроки проведения эластографии печени в оценке регрессии фиброза печени еще предстоит установить. Есть сообщения о резком снижении оцененных значений жесткости печени сразу после противовирусного лечения [42].

Например, терапевтический результат энтекавира при хроническом гепатите В может быть оценен с использованием ElastQ для определения изменения жесткости печени в течение длительного периода для улучшения ведения лечения и прогноза [43].

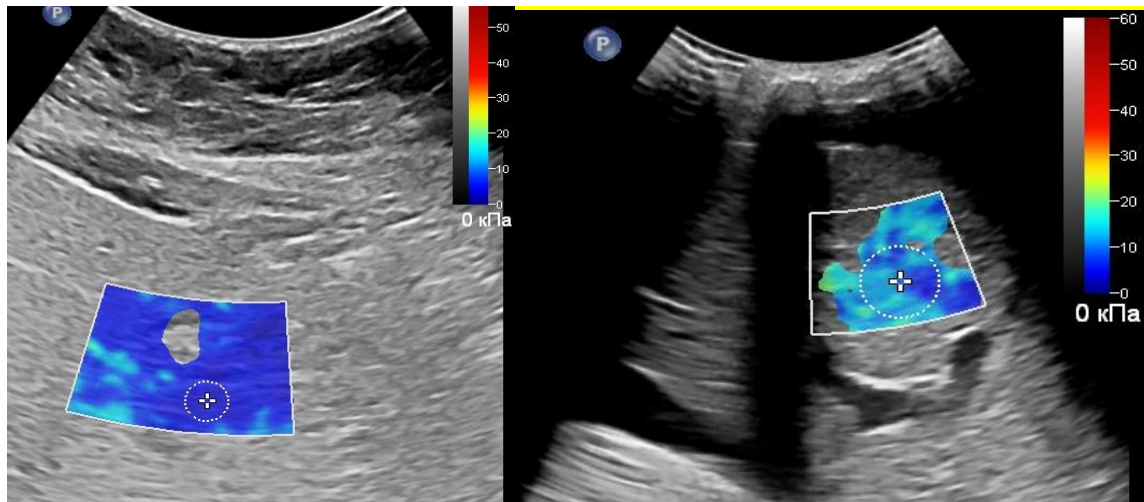
Ограничения для проведения эластографии. Существует ряд факторов, которые могут повлиять на эффективность оценки жесткости печени с помощью эластографии сдвиговой волной, таких как количество измерений, объем печени, состояние пациента (избыточный вес или ожирение либо другие осложнения), а также стадия фиброза и опыт врача, проводящего ультразвуковое исследование [44].

Ограничения для эластографии выявлены при работе со всеми методиками. Так, транзиентная эластография имеет следующий ряд недостатков:

- ограниченная глубина проникновения;
- отсутствие анатомической ориентации – неспособность выбрать область для региона интереса – при необходимости избегания таких структур, как сосуды печени и желчные протоки;
- невозможность прохождения сдвиговой волны через жидкие структуры, находящиеся в луче;
- трудность получения информации у пациентов с ожирением.

Эти ограничения могут привести к неудачной оценке плотности печени у пациентов с ожирением, с асцитом, а также с повышенным центральным венозным давлением [45]. Повышение трансаминаз, внепеченочный холестаза, застойная сердечная недостаточность и прием пищи также влияют на показатели транзиентной эластографии, представляя их как ложноположительные [46].

Проведению эластографии сдвиговой волной также могут препятствовать избыточная масса пациента, которая сопровождается жировой инфильтрацией печени (рис. 3А), и явления асцита (рис. 3Б), при этом отмечается неполное окрашивание цветового эластографического окна.



А Б

Рис. 3. (собственные наблюдения). Ситуации с ограничением в применении эластографии:

А – Эхограмма пациента с ожирением II степени; Б – Эхограмма пациента с асцитом

Двумерная эластография сдвиговой волной, в свою очередь, имеет неоспоримое преимущество перед транзистентной и точечной эластографией, так как демонстрирует в реальном времени количественную карту плотности паренхимы печени. Область интереса для измерения жесткости печени можно регулировать по размеру и располагать так, чтобы избежать артефактов, возникающих вблизи крупных пульсирующих сосудов. Отмечается хорошая воспроизводимость одним и разными специалистами [47]. В то же время неполное окрашивание цветового эластографического окна может отмечаться и у пациентов с нормальной массой тела при циррозе печени (рис. 4). Возможно, данное явление связано с большим количеством фиброзной, неоднородной ткани, утолщенной и усиленной эхогенностью капсулы, которые больше отражают и рассеивают ультразвуковые волны.

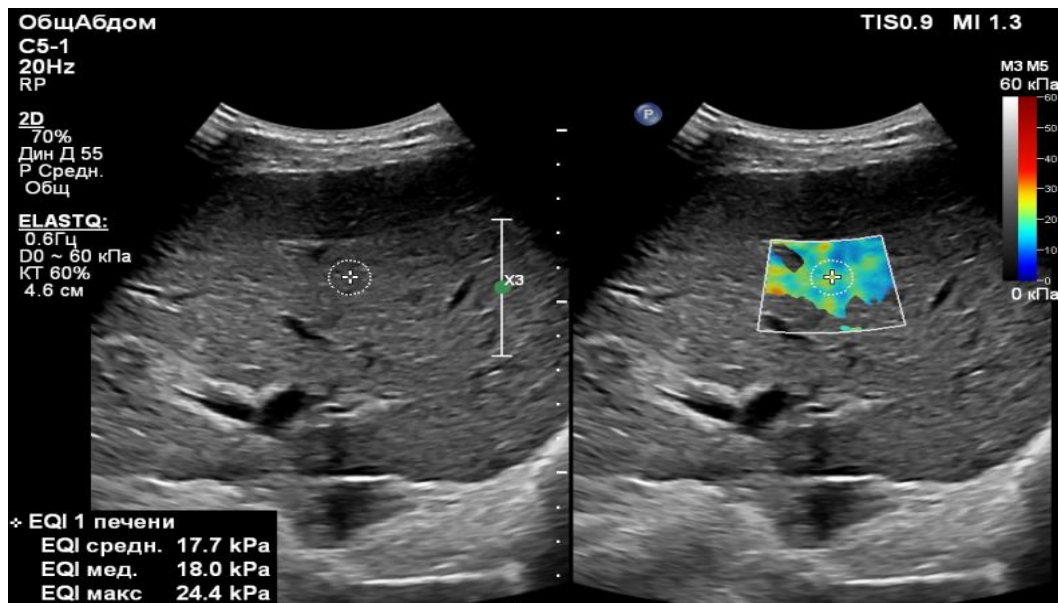


Рис. 4. (собственные наблюдения). Эхограмма пациента с циррозом печени при массе тела

72,0 кг

Заключение

Для выявления и постановки фиброза, а также для оценки ответа на лечение необходим надежный неинвазивный метод. На сегодняшний день этим методом является ультразвуковая эластография печени сдвиговой волной, позволяющая определить плотность печени, оценить ее структуру, проанализировать паренхиму на большем протяжении. Особенно важно использовать этот метод у пациентов с геморрагическим синдромом на фоне того же цирроза и гиперспленизма, чтобы избежать риска кровотечения при инвазивных методах диагностики.

Ультразвуковая эластография является неинвазивным и точным методом оценки тяжести диффузного заболевания печени. В настоящее время она дает превосходную точность диагностики как цирроза, так и незначительного фиброза печени. Высокая прогностическая ценность эластографии сдвиговой волны имеет большое значение в процессе принятия решений при ведении пациентов с хроническим заболеванием печени.

Врачам-клиницистам необходимо интерпретировать измерения жесткости печени в сочетании с другими клинико-лабораторными данными пациента.

Список литературы

1. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2013 году. VI сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014. Т. XVI. № 2. С. 5-23.
2. Новрузбеков М.С., Гуляев В.А., Луцык К.Н. Ахметшин Р.Б., Олисов О.Д., Магомедов К.М., Казымов Б.И., Яремин Б.И., Хубутия М.Ш. Программа трансплантации печени в НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского – этапы, достижения, перспективы // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. 2020. № 3. С. 162-173.
3. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К., Цуканов В.В., Ушакова Т.И. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2015. № 6. С. 31-41.
4. Макаров И.О., Боровкова Е.И., Казаков Р.Д. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у беременных с ожирением // Акушерство, гинекология и репродукция. 2012. Т. 6. № 4. С. 18-21.
5. Pacana T., Fuchs M. The cardiovascular link to nonalcoholic fatty liver disease // Clin Liver Dis. 2012. № 16. P. 599-613.

6. Блинов Д.В., Зимовина У.В., Ушакова Т.И. Фармакоэпидемиологическая оценка гепатотропной терапии в условиях реальной клинической практики // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2015. № 1. С. 31-38.
7. Ovchinsky N., Moreira R.K., Lefkowitch J.H., Lavine J.E. Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view // *Adv Anat Pathol*. 2012. Vol. 19 (4). P. 250-262.
8. Takyar V., Etzion O., Heller T., Kleiner D.E., Rotman Y., Ghany M.G., Fryzek N., Williams V.H., Rivera E., Auh S., Liang T.J., Hoofnagle J.H., Koh C. Complications of percutaneous liver biopsy with Klatskin needles: a 36-year single-Centre experience // *Aliment Pharmacol Ther*. 2017. Vol. 45 (5). P. 744-753.
9. Towbin A.J., Serai S.D., Podberesky D.J. Magnetic resonance imaging of the pediatric liver: imaging of steatosis, iron deposition and fibrosis // *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2013. Vol. 21 (4). P. 669-680.
10. Заривчацкий М.Ф., Каменских Е.Д., Мугатаров И.Н. Опыт применения пункционной биопсии при очаговых заболеваниях печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018. Вып. 156. № 8. С. 55-58.
11. Kim D.W., Suh C.H., Kim K.W., Pyo J., Park C., Jung S.C. Technical Performance of Two-Dimensional Shear Wave Elastography for Measuring Liver Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Korean J. Radiol*. 2019. Vol. 20 (6). P. 880-893.
12. Fang C., Konstantatou E., Romanos O., Yusuf G., Quinlan D., Sidhu P. Reproducibility of 2-Dimensional Shear Wave Elastography Assessment of the Liver: A Direct Comparison With Point Shear Wave Elastography in Healthy Volunteers // *J. Ultrasound Med*. 2017. Vol. 36. P. 1563-1569.
13. Ferraioli G., Tinelli C., Lissandrin R., Zicchetti M., Bello B., Filice G., Filice C. Point shear wave elastography method for assessing liver stiffness // *World J. Gastroenterol*. 2014. Vol. 20. P. 4787-4796.
14. Bedossa P., Dargère D., Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C // *Hepatology*. 2003. Vol. 38. P. 1449-1457.
15. Elsayed E.Y., Mohamed I.E., Ezzat I.M. The sensitivity of different non-invasive methods in diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C virus patients // *New York Science Journal*. 2016. Vol. 9 (7). P. 68-75.
16. Dietrich C.F., Bamber J., Berzigotti A. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography // *Ultraschall Med*. 2017. Vol. 38 (4). P. e16-e47.
17. Cosgrove D., Piscaglia F., Bamber J., Bojunga J., Correas J.M., Gilja O.H., Klauser A.S., Sporea I., Calliada F., Cantisani V., D'Onofrio M., Drakonaki E.E., Fink M., Friedrich-Rust M., Fromageau J., Havre R.F., Jenssen C., Ohlinger R., Săftoiu A., Schaefer F., Dietrich C. EFSUMB

guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications // *Ultraschall Med.* 2013. Vol. 34 (3). P. 238-253.

18. Ferraioli G., Filice C., Castera L., Choi B.I., Sporea I., Wilson S.R., Cosgrove D., Dietrich C., Amy D., Bamber J., Barr R., Chou Y., Ding H., Farrokh A., Friedrich-Rust M., Hall T., Nakashima K., Nightingale K., Palmeri M., Schafer F., Shiina T., Suzuki S., Kudo M. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography // *Ultrasound Med Biol.* 2015. Vol. 41 (5). P. 1161-1179.

19. Ferraioli G., Wong V., Castera L., Berzigotti A., Sporea I., Dietrich C., Choi B., Wilson S., Kudo M., Barr R. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations // *Ultrasound in Medicine & Biology.* 2018. Vol. 44 (12). P. 2419-2440.

20. Barr R., Ferraioli G., Palmeri M., Goodman Z., Garcia-Tsao G., Rubin J., Garra B, Myers R., Wilson S., Rubens D., Levine D. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement // *Radiology.* 2015. Vol. 276 (3). P. 845-861.

21. Sigrist R., Liao J., Kaffas A., Chammas M., Willmann J. Ultrasound Elastography: review of techniques and clinical applications // *Theranostics.* 2017. Vol. 7 (5). P.1303-1329.

22. Jeong J., Kim T., Sohn J., Kim Y., Jeong W., Oh Y., Yoo K. Real time shear wave elastography in chronic liver diseases: accuracy for predicting liver fibrosis, in comparison with serum markers // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20 (38). P. 13920-13929.

23. Gersak M., Sorantin E., Windhaber J., Ducea S., Riccabona M. The influence of acute physical effort on liver stiffness estimation using Virtual Touch Quantification (VTQ). Preliminary results // *Medical Ultrasonography.* 2016. Vol. 18 (2). P. 151-156.

24. Fang C., Lim A., Sidhu P. Ultrasound-based liver elastography in the assessment of fibrosis // *Clin Radiol.* 2020. Vol. 75 (11). P. 822-831.

25. Dietrich C.F., Bamber J., Berzigotti A., Bota S., Cantisani V., Castera L., Cosgrove D., Ferraioli G., Friedrich-Rust M., Gilja O.H., Goertz R.S., Karlas T., Knegt R., Ledinghen V., Piscaglia F., Procopet B., Saftoiu A., Sidhu P.S., Sporea I., Thiele M. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound Elastography // *European Journal of Ultrasound.* 2017. Vol. 38 (4). P. 16-48.

26. Dong Y., Sirli R., Ferraioli G., Sporea I., Chiorean L., Cui X., Fan M., Wang W., Gilja O., Sidhu P., Dietrich C. Shear wave elastography of the liver - review on normal values // *Z Gastroenterol.* 2017. Vol. 55. P. 153-166.

27. Das K., Sarkar R., Ahmed S., Mridha A., Mukherjee P., Das K., Dhali G., Santra A., Chowdhury A. "Normal" liver stiffness measure (LSM) values are higher in both lean and obese

- individuals: a population-based study from a developing country // *Hepatology*. 2012. Vol. 55 (2). P. 584-593.
28. Fung J., Lee C., Chan M., Seto W., Wong D., Lai C., Yuen M. Defining normal liver stiffness range in a normal healthy Chinese population without liver disease // *PLoS One*. 2013. Vol. 8 (12). P. e85067.
29. Barr R., Ferraioli G., Palmeri M., Goodman Z., Garcia-Tsao G., Rubin J., Garra B., Myers R., Wilson S., Rubens D., Levine D. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement // *Radiology*. 2015. Vol. 276. no. 3. P. 845-861.
30. Xu X., Su Y., Song R., Sheng Y., Ai W., Wu X., Liu H. Performance of transient elastography assessing fibrosis of single hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis of a diagnostic test // *Hepatol Int*. 2015. Vol. 9 (4). P. 558-566.
31. Li Y., Huang, Y., Wang Z., Yang Z., Sun F., Zhan S., Liu X., Zhuang H. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B // *Aliment Pharmacol Ther*. 2016. Vol. 43. P. 458-469.
32. Xiangdong Hu, Lanyan Qiu, Dong Liu, Linxue Qian. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography for non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B and C patients: a systematic review and meta-analysis // *Med Ultrason*. 2017. Vol. 19 (1). P. 23-31.
33. Fu J., Wu B., Wu H., Lin F., Deng W. Accuracy of real-time shear wave elastography in staging hepatic fibrosis: a meta-analysis // *BMC Med Imaging*. 2020. Vol. 20 (1). P. 16.
34. Jiang W., Huang S., Teng H., Wang P., Wu M., Zhou ., Ran H. Diagnostic accuracy of point shear wave elastography and transient elastography for staging hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis // *BMJ Open*. 2018. Vol. 8 (8). P. e021787.
35. Herrmann E., de Lédinghen V., Cassinotto C., Chu W.C., Leung V.Y., Ferraioli G., Filice C., Castera L., Vilgrain V., Ronot M., Dumortier J., Guibal A., Pol S., Trebicka J., Jansen C., Strassburg C., Zheng R., Zheng J., Francque S., Vanwolleghem T., Vonghia L., Manesis E., Zoumpoulis P., Sporea I., Thiele M., Krag A., Cohen-Bacrie C., Criton A., Gay J., Deffieux T., Friedrich-Rust M. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis // *Hepatology*. 2018. Vol. 67 (1). P. 260-272.
36. Ferraioli G., De Silvestri A., Lissandrin R., Maiocchi L., Tinelli C., Filice C., Barr R. Evaluation of Inter-System Variability in Liver Stiffness Measurements // *Ultraschall Med*. 2019. Vol. 40. P. 64-75.
37. Shin H., Kim M., Kim H., Roh Y., Lee M. Comparison of shear wave velocities on ultrasound elastography between different machines, transducers, and acquisition depths: a phantom study // *Eur Radiol*. 2016. Vol. 26 (10). P. 3361-3367.

38. Snowdon V., Guha N., Fallowfield J. Noninvasive evaluation of portal hypertension: emerging tools and techniques // *Int. J. Hepatol.* 2012. DOI: 10.1155/2012/691089.
39. Shi K., Fan Y., Pan Z., Lin X., Liu W., Chen Y., Zheng M. Transient elastography: a meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease // *Liver Int.* 2013. Vol. 33 (1). P. 62-71.
40. Thiele M., Hugger M., Kim Y., Rautou P., Elkrief L., Jansen C., Verlinden W., Allegretti G., Israelsen M., Stefanescu H., Piscaglia F., García-Pagán J., Franque S., Berzigotti A., Castera L., Jeong W., Trebicka J., Krag A. 2D shear wave liver elastography by Aixplorer to detect portal hypertension in cirrhosis: An individual patient data meta-analysis // *Liver Int.* 2020. Vol. 40 (6). P. 1435-1446.
41. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // *J. Hepatol.* 2015. Vol. 63. P. 237-264.
42. Knop V., Hoppe D., Welzel T., Vermehren J., Herrmann E., Vermehren A., Friedrich-Rust M., Sarrazin C., Zeuzem S., Welker M. Regression of fibrosis and portal hypertension in HCV-associated cirrhosis and sustained virologic response after interferon-free antiviral therapy // *J. Viral Hepat.* 2016. Vol. 23 (12). P. 994-1002.
43. Ding Y., An Z., Wang S., Dou X. Efficacy evaluation of entecavir anti-fibrosis treatment in chronic hepatitis B with real-time shear wave elastography and ultrasound quantitative score // *J. Chin Clin Med Imaging.* 2016. Vol. 27 (6). P. 407-410.
44. Tada T., Kumada T., Toyoda H., Ito T., Sone Y., Okuda S., Tsuji N., Imayoshi Y., Yasuda E. Utility of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection without cirrhosis // *Hepatol Res.* 2015. Vol. 45 (10). P. 122-129.
45. Boursier J., Vergniol J., Guillet A., Hiriart J., Lannes A., Le Bail B., Michalak S., Chermak F., Bertrais S., Foucher J., Oberti F., Charbonnier M., Fouchard-Hubert I., Rousselet M.C., Cales P., Ledinghen V. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease // *Journal of Hepatology.* 2016. Vol. 65. P. 570-578.
46. Bonder A., Tapper E.B., Afdhal N.H. Contemporary assessment of hepatic fibrosis // *Clin Liver Dis.* 2015. № 19 (1). P. 123-134.
47. Ferraioli G., Tinelli C., Dal Bello B., Zicchetti M., Filice G., Filice C. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study // *Hepatology.* 2012. Vol. 56. no. 6. P. 2125-2133.