

Оценка риска развития осложнений цирроза печени различной этиологии при использовании ультразвуковой эластографии печени

Н.Ю. СТУКОВА¹, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ^{1,2}, Е.А. МАЕВСКАЯ², И.В. МАЕВ²

¹НУЗ «Центральная клиническая больница №2 им. Н.А. Семашко» ОАО РЖД, Москва, Россия; ²ТБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить результаты динамической ультразвуковой эластографии печени (УЗЭП) в оценке вероятности наличия у больных осложнений цирроза печени (ЦП) различной этиологии и разработать программу мониторинга для оценки прогностического значения УЗЭП у больных ЦП.

Материалы и методы. Обследовали 194 пациента с ЦП различной этиологии: 56 больных ЦП алкогольной этиологии, 48 больных ЦП в исходе неалкогольной жировой болезни печени, 53 больных ЦП в исходе хронического вирусного гепатита С, 23 больных ЦП в исходе хронического гепатита В и 14 в исходе хронического вирусного гепатита В+D. Проведен анализ между наличием ряда осложнений ЦП и результатами УЗЭП с построением характеристических (ROC) кривых для выбора пороговых значений УЗЭП, при которых высока вероятность наличия осложнений ЦП (варикозно-расширенные вены пищевода — ВРВП, кровотечение из ВРВП, печеночная энцефалопатия, асцит).

Результаты. В ходе работы получены пороговые значения УЗЭП, предполагаемые для использования в качестве прогностического признака наличия осложнения ЦП, проведена оценка пороговых значений УЗЭП для прогноза смертности от ЦП. Прогностическая ценность положительных результатов УЗЭП для определения вероятности наличия различных осложнений составила от 75,7 до 92,5%, прогностическая ценность отрицательных результатов — от 70 до 92,9%. Разработан алгоритм индивидуализированной диагностической и лечебной тактики в зависимости от получаемых в ходе первичного обследования пациента результатов УЗЭП.

Заключение. Полученные результаты динамической УЗЭП у больных ЦП различной этиологии свидетельствуют о работоспособности предложенных пороговых значений УЗЭП и свидетельствуют о возможности их использования в практическом здравоохранении, что позволит своевременно корректировать тактику ведения пациента и проводить мониторинг лечения.

Ключевые слова: цирроз печени, ультразвуковая эластография печени, пороговые значения.

Ultrasound elastography of the liver for assessing the risk of complications of its cirrhosis of different etiologies

N.Yu. STUKOVA¹, Yu.A. KUCHERYAVYI^{1,2}, E.A. MAYEVSKAYA², I.V. MAEV²

¹N.A. Semashko Central Clinical Hospital Two, ОАО «RZhD», Moscow, Russia; ²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To study the results of dynamic liver ultrasound elastography (LUE) in assessing the risk of complications of liver cirrhosis (LC) of different etiologies and to elaborate a monitoring program for estimation of the predictive value of elastography in patients with LC.

Subjects and methods. A total of 194 patients with LC of different etiologies, including 56 patients with alcoholic cirrhosis, 48 with LC and an outcome of nonalcoholic fatty liver disease, 53 with LC and an outcome of chronic hepatitis C, 23 with LC and an outcome of chronic hepatitis B, and 14 with an outcome of coinfection with hepatitis B and D viruses, were examined. An analysis was made between the presence of a number of LC complications and the results of LUE, by constructing the receiver operating characteristic (ROC) curves to select LUE threshold values, in which there was a high risk for LC complications (esophageal varices, bleeding esophageal varices, hepatic encephalopathy, and ascites).

Results. The investigation could obtain liver elastography threshold values expressed in kilopascals (kPa), which were proposed for use as a prognostic sign of the presence of complications caused by LC and assessed liver elastography threshold values for its mortality prediction. The predictive value of positive LUE results in determining the risk of different complications was 75.7 to 92.5%; that of negative results was 70 to 92.9%. An algorithm for individualized diagnostic and treatment policy was elaborated in relation to the liver elastography results obtained during the primary examination of a patient.

Conclusions. The dynamic LUE findings in patients with LC of different etiologies suggest that the proposed LUE threshold values are efficient and may be used in practical healthcare, which will be able to timely correct management tactics for a patient and to monitor his treatment.

Keywords: liver cirrhosis, liver ultrasound elastography, threshold values.

АБП — алкогольная болезнь печени
ВРВП — варикозно-расширенные вены пищевода
ИО — истинно отрицательные значения
ИП — истинно положительные значения
КТ — компьютерная томография
ЛО — ложноотрицательные значения
ЛП — ложноположительные значения
НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата

ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата
УЗИ — ультразвуковое исследование
УЗЭП — ультразвуковая эластография печени
ФП — фиброз печени
ХВГD — хронический вирусный гепатит D
ХВГВ — хронический вирусный гепатит В
ХВГВD — хронический вирусный гепатит В+D
ХВГС — хронический вирусный гепатит С
ЦП — цирроз печени

Фиброз сопровождает течение всех хронических диффузных заболеваний печени и служит достоверным признаком прогрессирования поражения этого органа с развитием цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), которые характеризуются высоким уровнем инвалидности и смертности [1–3]. При ЦП происходит необратимое замещение паренхиматозной ткани печени фиброзной соединительной тканью, что определяет нарушение архитектоники и гемодинамики с последующим нарушением функции органа и развитием осложнений: асцита, варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП), кровотечений из них, печеночной энцефалопатии [2–5]. Наличие любого из этих состояний характеризует фазу декомпенсации ЦП, при этом дальнейшее ее прогрессирование приводит к развитию других осложнений, включая гепаторенальный и печеночно-легочный синдромы, сепсис [6].

Средний возраст умерших от заболевания печени составляет около 59 лет, при этом качество жизни больных с декомпенсированным ЦП резко снижено [6], а затраты на лечение чрезвычайно высоки. Только в США прямые затраты здравоохранения на лечение больных ЦП составляют 1,4 млрд долларов в год [7]. Поэтому раннее определение стадии фиброза печени (ФП) является прогностически значимым в клинической практике, что позволяет своевременно назначить этиотропное лечение или терапию, направленную на уменьшение темпов прогрессирования ФП, с целью не допустить развитие ЦП, его декомпенсацию, а также предупредить развитие ГЦК [2, 8–11].

Диагностические трудности верификации ФП обусловлены преимущественно латентным течением патологии этого органа в первые 5–8 лет и более от начала болезни. «Золотым стандартом» в диагностике ФП остается биопсия печени, однако данный метод имеет серьезные ограничения, главным из которых является инвазивный характер процедуры, потенциальный риск развития осложнений, а также невозможность оценки результатов в динамике [1, 12, 13].

Все это сделало необходимым поиск надежных неинвазивных методов диагностики ФП как при первичном, скрининговом обследовании больных, так и при последующем мониторинге их состояния [11, 14–16].

Одним из направлений современной неинвазивной диагностики ФП являются методы визуализации, лидером среди которых признается ультразвуковая эластометрия печени (УЗЭП). Генерируемые датчиком колебания передаются на подлежащие исследуемые ткани печени и создают упругие волны, подвергающие модуляции отраженный ультразвук. Скорость распространения упругих волн определяется эластичностью печеночной ткани. Суммарный объем печеночной ткани, подвергающейся исследованию, составляет в среднем 6 см³, что многократ-

но превышает таковой при пункционной биопсии печени [17–19]. Существенным, но до сих пор недооцененным преимуществом современных методов неинвазивной диагностики является возможность проследить за динамикой развития ФП [20, 21].

Несмотря на наличие современных методов неинвазивной и инвазивной диагностики ФП, в гепатологии отсутствует четкий алгоритм мониторинга динамики ФП у больных с диффузными заболеваниями печени различной этиологии, что подчеркивает актуальность и обуславливает необходимость проведения данного исследования.

Цель исследования — разработать программу мониторинга фиброгенеза у пациентов с ЦП различной этиологии для оценки прогностического значения УЗЭП у больных с ЦП.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе НУЗ ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД Москвы. Обследовали 194 пациентов с ЦП различной этиологии в возрасте от 18 до 75 лет: 56 больных ЦП алкогольной этиологии, 48 пациентов в исходе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), 53 и 23 больных ЦП в исходе хронического вирусного гепатита С (ХВГС) и хронического вирусного гепатита В (ХВГВ) соответственно, и 14 в исходе сочетанных вирусных гепатитов В+D (ХВГВ+D). Всем пациентам проводили комплексное обследование в объеме клинико-биохимического скрининга крови (клиническое, биохимическое исследование показателей, коагулограмма), общий анализ мочи, эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости с доплерографией, УЗЭП приборами FibroScan 501 и 502 («Echosens», Франция). Для полуколичественной оценки индекса гистологической активности (ИГА) применяли шкалу METAVIR (1994). Референтным методом являлась пункционная биопсия ткани печени под контролем УЗИ и компьютерная томография (КТ) печени. Биопсия проведена у 96 пациентов, КТ органов брюшной полости у 143.

Для выявления прогностических значений УЗЭП в отношении вероятности выявления осложнений ЦП использовали метод построения характеристических кривых с последующим выявлением значений УЗЭП с оптимальным (близким к 1) соотношением чувствительности и специфичности. Рассчитывали прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов УЗЭП. За истинно положительные (ИП) значения принимали ситуацию, при которой значения УЗЭП, предполагаемые как пороговые или выше их, совпадали с наличием признака (например, наличие ВРВП и значения УЗЭП выше 24,5 кПа). За истинно отрицательный (ИО) результат принимали случаи, когда отсутствие признака совпадало со значениями УЗЭП ниже значения эластографии, предполагаемой как пороговое. Ложноотрицательными (ЛО) считали результаты в случае, если значения УЗЭП были ниже пороговых, а признак присутствовал. Ложноположительными (ЛП) считали в случае, если значения УЗЭП совпадали или были выше пороговых, а анализируемый признак отсутствовал. Прогностическую ценность положительного результата (ПЦПР) рассчитывали по формуле (ПЦПР): ИП/(ИП+ЛП). Прогностическую ценность отрицательного результата (ПЦОР) рассчитывали по формуле ИО/(ИО+ЛО). Результаты выражали в относительных величинах.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных прикладных программ: statistica 10 («StatSoft Inc.», США, 1984–2011), SPSS 13.0 for Windows («SPSS Inc.», 1989–2004), MS Excel 2007 («Microsoft Inc.», 2007).

Контактная информация:

Стукова Наталья Юрьевна — врач диетолог-гастроэнтеролог, заочный аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; тел.: +7(916)394-0402; e-mail: natastu@mai.ru

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович — д.м.н., акад. РАН, засл. деят. науки РФ, засл. врач РФ, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Кучерявый Юрий Александрович — к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, врач-гастроэнтеролог НУЗ «Центральная клиническая больница №2 им. Н.А. Семашко»

Маевская Евгения Андреевна — аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Результаты

Распределение включенных в исследование пациентов с ЦП по полу и возрасту, а также в зависимости от этиологии ЦП представлено в табл. 1. Давность заболевания колебалась от 0,5 года до 10 лет, составив в среднем $3,2 \pm 2,1$ года. Существенных различий по давности заболевания печени в подгруппах пациентов с различной этиологией не выявлено (рис. 1, табл. 2). У обследованных пациентов значения УЗЭП от 12,5 до 75 кПа, в среднем составив $27,4 \pm 13,1$ кПа. Сравнение результатов УЗЭП в подгруппах пациентов в зависимости от этиологии заболевания не выявил достоверных различий: результаты анализа ANOVA по Крускалу–Уоллису: $H=4,914581$; $p=0,2962$ (рис. 2).

Таблица 1. Распределение включенных в исследование пациентов по полу в подгруппах в зависимости от этиологии ЦП

Подгруппа наблюдения	Число больных	Мужчины	Женщины	Средний возраст, годы ($M \pm m$)
АБП	56	35*	21	$47,6 \pm 7,5$
НАЖБП	48	14***	34	$42,8 \pm 12,8$
ХВГС	53	26**	27	$50,9 \pm 11,01$
ХВГВ	23	11	12	$45,0 \pm 9,3$
ХВГD	14	9***	5	$38,8 \pm 7,6$

Примечание. * — $p=0,007$; ** — $p=0,042$; *** — $p=0,0177$. АБП — алкогольная болезнь печени; ХВГС — хронический вирусный гепатит С; ХВГВ — хронический вирусный гепатит В; ХВГD — хронический вирусный гепатит D.

Полученные в ходе анализа пороговые значения УЗЭП, предполагаемые для использования в качестве прогностического признака осложнения ЦП, в дальнейшем проанализированы для определения характеристик диагностического теста с расчетом ПЦОР и ПЦОР (табл. 3), демонстрируя высокие диагностические характеристики пороговых значений УЗЭП. У больных с ЦП с высокой долей вероятности можно предполагать наличие тех или иных признаков декомпенсации функции печени при превышении пороговых значений и их отсутствие в случае, если результаты УЗЭП меньше.

В ходе работы проведен анализ данных УЗЭП в ходе проспективного периода наблюдения. Согласие на наблюдение и обезличенный анализ медицинских данных получено у 160 больных из числа включенных в первичный анализ. Однако доступными оказались данные лишь 103 человек через 3 года после включения в исследование. Основными причинами отсутствия данных у оставшихся 57 пациентов оказалась невозможность получения информации по телефону или вызова в клинику с целью обследования в 48 случаях. В 9 случаях последовал отказ от динамического обследования, рассматривавшийся как эквивалент отзыва информированного согласия на динамическое наблюдение.

С учетом обновленных к контрольному сроку данных о возникновении тех или иных неблагоприятных исходов и изменившихся результатах УЭП проведена повторная оценка работоспособности пороговых значений с оценкой диагностических характеристик метода. Результаты данного анализа приведены в табл. 4.

При анализе данных эластографии печени отмечалось увеличение значений УЗЭП: исходные данные в группе больных, пришедших на контрольное обследо-

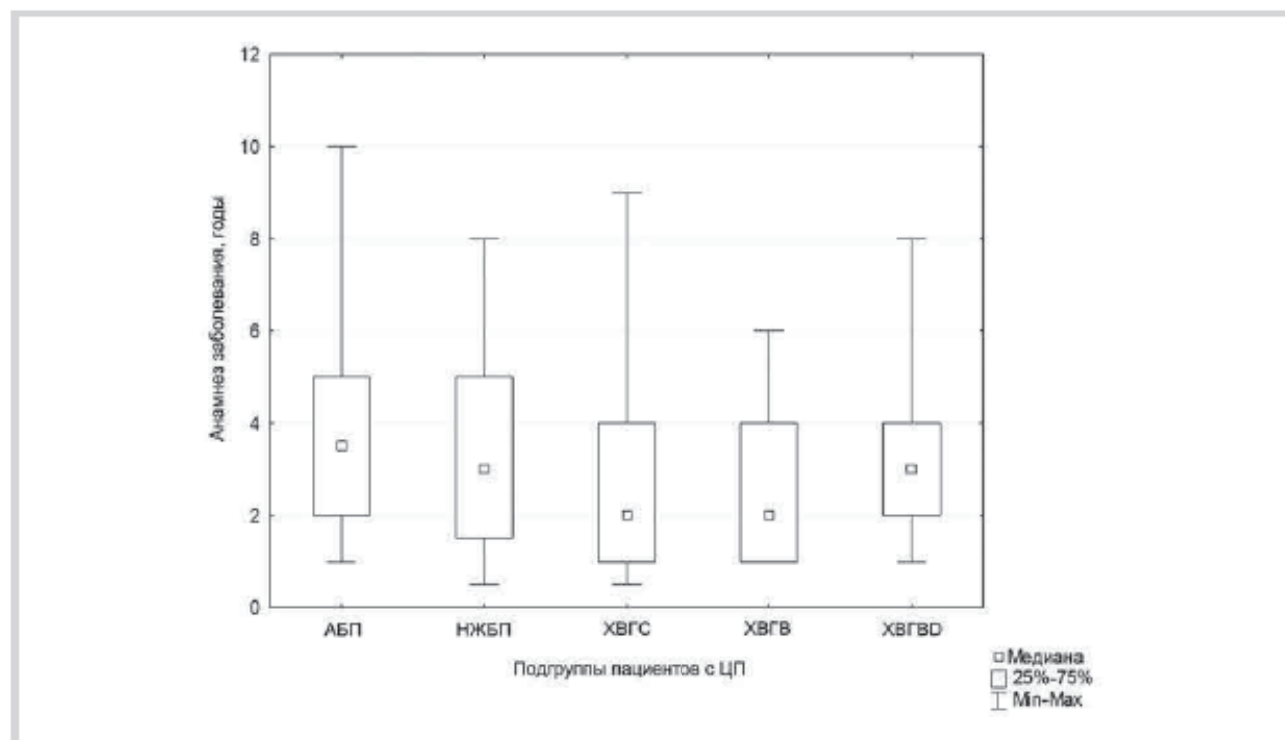


Рис. 1. Давность анамнеза заболевания у пациентов с различной этиологией ЦП.

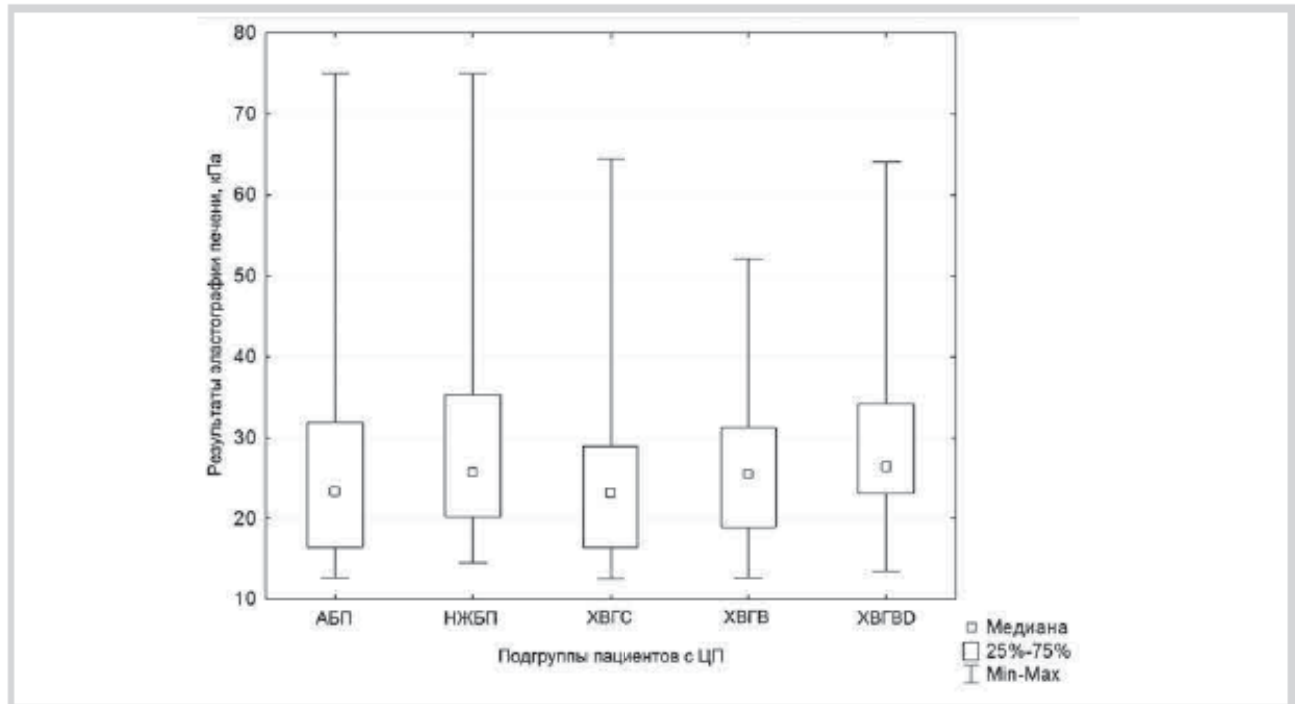


Рис. 2. Результаты УЗЭП в подгруппах пациентов в зависимости от этиологии заболевания печени.

Таблица 2. Результаты УЗЭП у пациентов в зависимости от этиологии заболевания

Подгруппа наблюдения	Число больных	Значение УЗЭП, кПа				
		среднее	медиана	стандартное отклонение	min	max
ХВГС	53	25,95	23,2	12,18	12,5	64,5
ХВГВ	23	25,27	25,5	9,34	12,6	52,1
ХВГВД	14	29,85	26,4	12,8	13,5	64,1
АБП	56	26,81	23,35	14,43	12,6	75
НАЖБП	48	30,1	25,7	14,13	14,5	75

Примечание. min — минимальное значение, max — максимальное значение.

Таблица 3. Пороговые значения УЗЭП в качестве прогностического теста наличия осложнений ЦП

Осложнение ЦП*	УЗЭП, кПа	ИП	ИО	ЛП	ЛО	ПЦПР, %	ПЦОР, %
Кровотечение из ВРВП	34,1	19	149	22	4	46,34	97,39
Энцефалопатия	25,7	61	84	36	13	62,89	86,6
ВРВП	24,5	78	70	21	25	78,79	73,68
Асцит	28,9	42	127	17	8	71,19	94,07
Стадия В или С по Child—Pugh	32,6	37	143	11	3	77,08	97,95

Примечание. Здесь и в табл. 4 * — диагностическая характеристика выбранных пороговых значений УЗЭП в отношении наличия конкретного осложнения ЦП.

Таблица 4. Характеристики пороговых значений УЗЭП в качестве прогностического теста наличия осложнений ЦП при динамическом наблюдении через 3 года

Осложнение ЦП*	УЭП, кПа	ИП, n	ИО, n	ЛП n	ЛО n	ДЧ, %	ДС, %	ПЦПР %	ПЦОР, %
ВРВП	24,5	15	36	30	1	93,75	54,55	33,33	97,30
Асцит	28,9	29	45	6	2	93,55	88,24	82,86	95,74
Кровотечение из ВРВП	34,1	15	60	7	1	93,75	89,55	68,18	98,36
Энцефалопатия	25,7	32	31	9	10	76,19	77,5	78,05	75,61
Стадия В или С по Child—Pugh	32,6	17	59	5	1	94,44	92,19	77,27	98,33
Риск смерти в 3-летний период	34,4	18	70	12	3	85,71	85,36	60	95,89

Примечание. n — число пациентов.

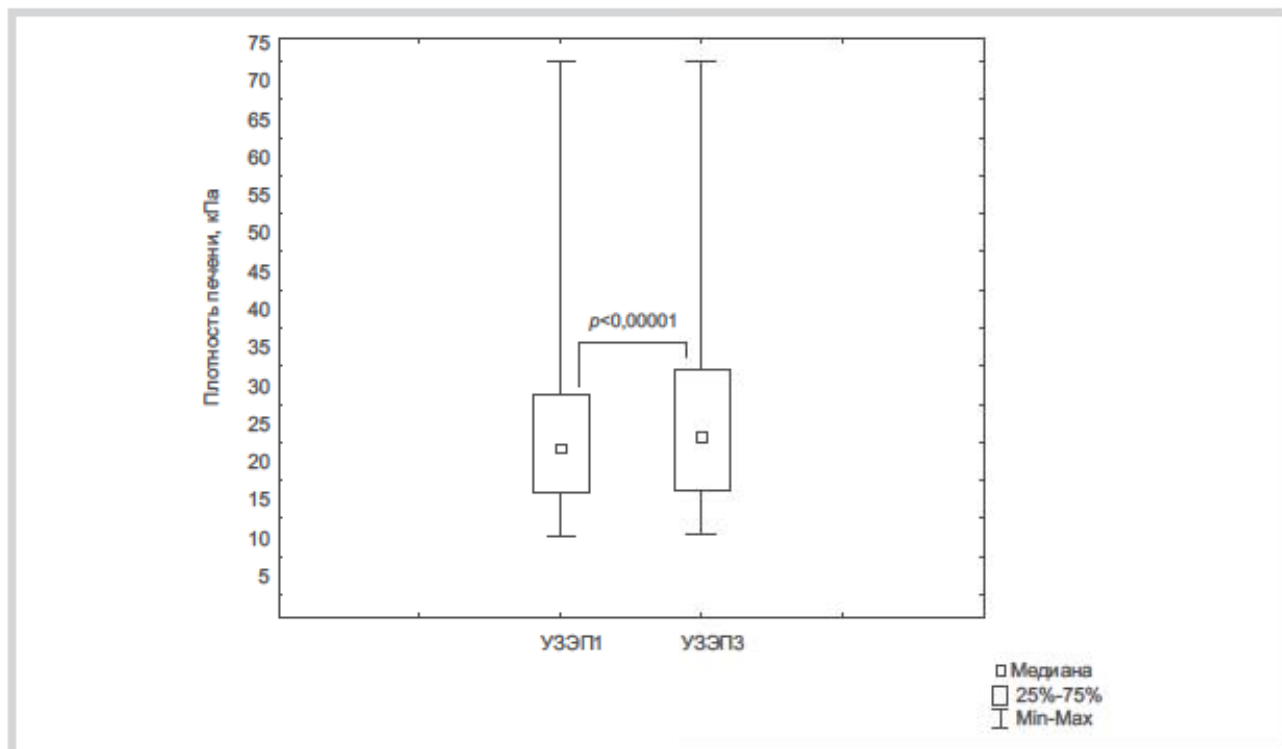


Рис. 3. Результаты УЗЭП в группе, прошедшей контрольное обследование: исходные данные (УЗЭП1) и данные контрольного обследования (УЗЭП3).

ние, составили $25,75 \pm 11,01$ кПа, тогда как в ходе повторного измерения — $28,96 \pm 13,89$ кПа ($n=82$; $T=613,0$; $Z=4,93$; $p=0,00001$) (рис. 3).

Нами также проведена оценка пороговых значений УЗЭП для прогноза смертности. Анализ в контрольной точке были доступны данные 103 пациентов, прошедших первичное обследование, из них данные о смерти 21 больного. Результаты анализа с построением ROC-кривых, представлены на рис. 4 и в табл. 5. Они свидетельствуют об удовлетворительных характеристиках диагностического теста с использованием выбранных пороговых значений и возможности их использования в практическом здравоохранении.

Обсуждение

Благодаря современным методикам диагностика ФП шагнула на принципиально новый и более совершенный уровень. Так, непрямая УЗЭП прекрасно зарекомендовала себя при первичном и последующих исследованиях изменения структуры паренхимы печени [2, 8—10, 12, 22]

УЗЭП, являясь инструментальным, но неинвазивным методом исследования, позволяет за короткий промежуток времени (10—15 мин) определить степень ФП у пациентов с хроническими заболеваниями печени любой этиологии. При этом у данной методики нет противопоказаний, она лишена риска развития осложнений у пациента [22—24].

В ходе настоящей работы проведен анализ значений УЗЭП у больных с различными стадиями и этиологией ЦП с использованием данных большого количества наблюдений. По нашим данным, по числу включенных пациентов это исследование является наиболее крупным среди опубликованных по данному вопросу. Более того, в

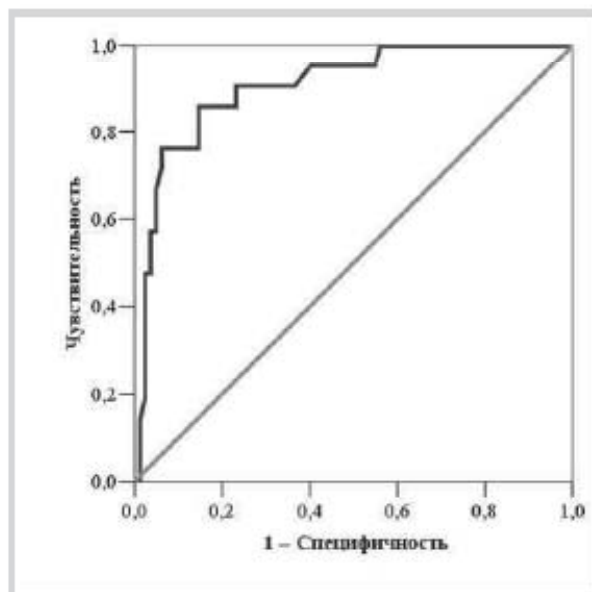


Рис. 4. Характеристическая кривая, отражающая зависимость исходных данных УЗЭП и вероятности наступления смерти в 3-летний период.

отечественной литературе аналогичные исследования отсутствуют.

При разработке пороговых значений диагностического теста в соответствии со статическими требованиями использовался метод построения характеристических кривых (ROC) [25], являющийся стандартом. Полученные пороговые значения совпадают с опубликованными за рубежом аналогичными данными пороговых значений

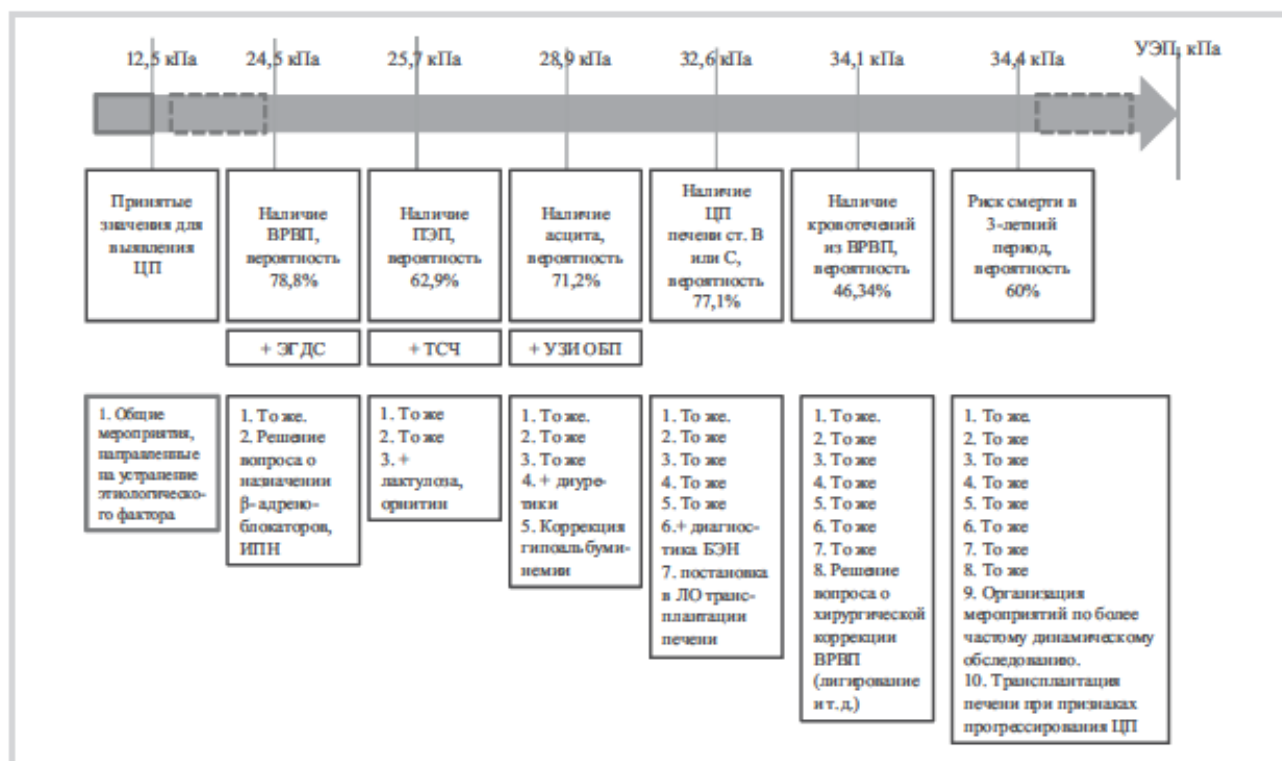


Рис. 5. Алгоритм индивидуализированной диагностической и лечебной тактики в зависимости от результатов УЗЭП. ПЭП — поддиафрагмальный эхинококкоз печени; ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия; ТСЧ — тест связывания чисел; ОБП — органы брюшной полости; ИПН — ингибиторы протонного насоса; БЭН — белково-энергетическая недостаточность; ЛО — лист ожидания.

Таблица 5. Данные анализа взаимосвязи значений УЗЭП и показателей диагностической чувствительности и специфичности в отношении наступления смерти в 3-летний период

УЗЭП, кПа	ДЧ	1-ДС	Ч/С
12,7	1	0,987805	82
...
32,4	0,857143	0,231707	1,115646
33,6	0,857143	0,195122	1,064935
34,05	0,857143	0,170732	1,033613
34,15	0,857143	0,158537	1,018634
34,35	0,857143	0,146341	1,004082
34,65	0,761905	0,146341	0,892517
35,45	0,761905	0,134146	0,879946
36,25	0,761905	0,121951	0,867725
36,95	0,761905	0,109756	0,855838
...
74,1	0	0,012195	0

Примечание. ДЧ — диагностическая чувствительность, ДС — диагностическая специфичность, Ч/С — соотношение ДЧ и ДС.

в отношении наличия ВРВП и декомпенсированного ЦП, однако при этом имеются некоторые отличия [26, 27]. В частности, пороговые значения УЗЭП, при которых с высокой вероятностью выявлялись асцит, кровотечение из ВРВП, были ниже, чем в исследовании J. Foucher и соавт. [28]. Объяснением является то, что основное внимание зарубежными авторами обращалось на отсутствие указан-

ных признаков у пациентов, в то время как в настоящей работе анализировалось их наличие.

Полученные нами результаты свидетельствуют, что у больных ЦП с высокой долей вероятности можно предполагать наличие тех или иных признаков декомпенсации функции печени при превышении пороговых значений и их отсутствие в случае, если результаты УЗЭП меньше. Соответственно это позволит более персонализированно строить алгоритм обследования пациентов (например, планировать проведение эндоскопического обследования), проводить лечебно-профилактические мероприятия для уменьшения вероятности развития осложнений основного заболевания.

Алгоритм индивидуализированной диагностической и лечебной тактики в зависимости от получаемых в ходе первичного обследования пациента результатов УЗЭП представлен на рис. 5.

Заключение

По данным УЗЭП прогрессирование ЦП и развитие осложнений обуславливают последовательное увеличение плотности ткани печени.

Результаты УЗЭП позволяют определять пороговые значения УЗЭП, при которых высока вероятность наличия осложнений ЦП: варикозно-расширенных вен пищевода является 24,5 кПа, асцита — 28,9 кПа, кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода — 34,2 кПа, энцефалопатии — 25,7 кПа, декомпенсированного ЦП стадии Child–Pugh В или С — 32,6 кПа.

Данные динамического обследования больных ЦП различной этиологии свидетельствуют о работоспособно-

сти предложенных пороговых значений УЗЭП для прогноза развития осложнений в течение ближайших трех лет и свидетельствуют о возможности их использования в практическом здравоохранении.

ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В.Т. Оценка функционального состояния печени. *Болезни печени и желчевыводящих путей*. Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд., испр. и доп. М.: Изд. дом «М-Вести». 2005:66-84.
- Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Ахтаева М.Л. Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома — звенья одной цепи. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012;5:3-11.
- Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. и соавт. Динамика показателей воспаления и фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГ-С) на фоне комбинированной терапии (интерфероном α + рибавирином). *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктал.* 2006;16(1):45.
- Глушников Д.В., Павлов Ч.С., Коновалова О.Н., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. Неинвазивная диагностика фиброза печени на ранних стадиях его развития. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктал.* 2008;5(18),прилож.№32:83.
- Harman DJ, Ryder SD, James MW et al. Direct targeting of risk factors significantly increases the direction of liver cirrhosis in primary care: a cross-sectional diagnostic study utilizing transient elastography. *BMJ Open*. 2015;5:e007516.
- Gross M. Liver cirrhosis and the most common complications: diagnosis and treatment. *MMW Fortschr Med*. 2015;157(1):75-79.
- Neff GW, Kemmer N, Duncan C, Alsina A. Update on the management of cirrhosis- focus on cost-effective preventative strategies. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013;12(5):143-152.
- Глушников Д.В., Павлов Ч.С., Коновалова О.Н., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. Неинвазивная диагностика фиброза печени на ранних стадиях его развития. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктал.* 2008;5(18),прилож.№32:83.
- Павлов Ч.С., Глушников Д.В., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. Оценка фиброза печени у больных НАСГ с использованием метода эластометрии. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктал.* 2008;18(1),прил.№31:65.
- Масв И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В., Стукова Н.Ю. Влияние препаратов урсодезоксихолевой кислоты на биохимические показатели крови и результаты эластографии печени у пациентов с алкогольным циррозом печени. *Клини. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* 2010;4:43-48.
- Павлов Ч.С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени. *Рос. мед. журн.* 2007;9(1):11-15.
- Морозов С.В., Труфанова Ю.М., Павлова Т.В., Исаков В.А., Каганов Б.С. Применение эластографии для определения выраженности фиброза печени: результаты регистрационного исследования в России. *Эксп. клин. гастроэнтерол.* 2008;2:40-49.
- Морозов С.В., Исаков В.А., Каганов Б.С. Современные методы неинвазивной оценки выраженности фиброза печени. *Инфекционные болезни*. 2009;4(7):44-49.
- Пирогова И.Ю., Пышкин С.А., Ефремова Е.В., Горфинкель А.Н. и др. Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза при диффузных заболеваниях печени. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктал.* 2009;4:48-53.
- Павлов Ч.С., Глушников Д.В., Ивашкин В.Т. Эластометрия (фиброскан), фибро- и актитесты при диагностике фиброза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008;XVIII(4):43-52.
- Barreiro P, Martín-Carbonero L, Nunez M, P Rivas, Morente A, Simarro N et al. Predictors of liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection: assessment using transient elastometry and the role of HCV genotype 3. *Clin. Infect. Dis*. 2006;42(7):1032-1039.
- Luo JW, Shao JH, Bai J, Cui LG, Wang JR. Using non-invasive transient elastography for the assessment of hepatic fibrosis. *Zhonghua Gan Bing Za Zhi*. 2006;14(5):395-397.
- Морозов С.В., Труфанова Ю.М., Павлова Т.В. и др. Применение эластографии для определения выраженности фиброза печени: результаты регистрационного исследования в России. *Клини. эксперимент. гастроэнтерол.* 2008;2:2-14.
- Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mai F, et al. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(12):1705-1713.
- Морозов С.В., Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Краснякова Е.А. Непрямая ультразвуковая эластография печени: от диагностики фиброза печени к контролю над лечением. *Доказат. Гастроэнтерол.* 2013;2:31-37.
- Павлов Ч.С., Глушников Д.В., Золотаревский В.Б., Масвская М.В., Ивашкин В.Т. Эластометрия у больных ХГС на ранних стадиях фиброза печени. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктал.* 2007;17(5),прилож.№31: 90.
- EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63:237-264.
- Madhok R, Tapasvi C, Prasad U, Gupta AK, Aggarwal A. Acoustic radiation force impulse imaging of the liver: measurement of the normal mean values of the shearing wave velocity in a healthy liver. *J Clin Diagn Res*. 2013;7:39-42.
- Popescu A, Sporea I, Sirii R, Bota S, Focşa M, Dănilă M et al. The mean values of liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse elastography in normal subjects. *Med Ultrason*. 2011;13:33-37.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. *МедиаСфера*. 2002:312.
- American Association for the Study of Liver Diseases; European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol*. 2014;61(3):642-659.
- Tapper EB, Afdhal NH. Vibration-controlled transient elastography: a practical approach to the noninvasive assessment of liver fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31:192-198. doi:10.1097/mog.000000000000169
- Foucher J, Chanteloup E, Vergniol L et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (Fibroscan(R)): a prospective study. *Gut*. 2006;1.55:403-408. doi:10.1136/gut.2005.069153

Поступила 30.06.2016