Т.Г. МОРОЗОВА¹, к.м.н., А.В. БОРСУКОВ¹, д.м.н., профессор, А.О. БУЕВЕРОВ², д.м.н., профессор¹ Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России² Институт профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России

МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ ЭЛАСТОГРАФИЯ

ПРИНЦИПЫ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПОДБОРА ПРИ ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Цель исследования. Оценка возможностей мультипараметрической эластографии (МПЭ) в индивидуальном подборе при диффузных заболеваниях печени (ДЗП). **Материал и методы.** Обследовано 235 пациентов с ДЗП, 128 (54,5%) мужчин и 107 (45,5%) женщин. Первая группа: 64 (27,2%) пациента со стеатогепатитом, вторая – 97 (41,3%) с гепатитом, третья – 74 (31,5%) с циррозом печени. **Выполнялось:** транзитная эластография, компрессионная эластография (КЭГ), КЭГ при эндосонаграфии, эластография сдвиговой волной. **Результаты.** При первичном осмотре пациентов диагностической точности, чувствительности и специфичности всех типов эластографии: AUROC от 0,461 до 0,987. При динамическом наблюдении за пациентами, соблюдавшими рекомендации врача: AUROC от 0,829 до 0,997, не соблюдавшими – AUROC 0,775 до 0,840. Это позволило ввести понятие мультипараметрической эластографии (МПЭ). **Выводы.** МПЭ может рассматриваться в качестве универсального инструмента скрининговой диагностики фиброза печени на начальном этапе и в процессе динамического наблюдения.

Ключевые слова: мультипараметрическая эластография, диффузные заболевания печени.

T.G. MOROZOVA¹, PhD in medicine, A.V. BORSUKOV¹, MD, Prof., A.O. BUEVEROV², MD, Prof.¹ Smolensk State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia² Institute of professional education in the «First Moscow State Medical University after I.M. Sechenov»

MULTIPARAMETRIC ELASTOGRAPHY – PRINCIPLES OF INDIVIDUAL SELECTION IN THE DIFFUSE LIVER DISEASES

Aim of the study. Assessment of the capacity of multiparametric elastography (MPE) in the individual selection in diffuse liver diseases. **Material and methods.** A survey of 235 patients with diffuse liver diseases: 128 (54,5%) men and 107 (45,5%) women. The first group included 64 (27,2%) the patient with steatogepatitis, second – 97 (41,3%) with hepatitis, third – 74 (31,5%) with cirrhosis of the liver. **Obligatory examination:** transient elastography, compression elastography, elastography with endosonography, shear way elastography. **Results.** The initial examination of patients the results of the diagnostic accuracy sensitivity and specificity of all types of elastography: AUROC 0,461 to 0,987. **Dynamic monitoring** of patients to comply with medical advice: AUROC from 0,829 to is 0,997, who did not follow recommendations – 0,775 to 0,840. It helped to introduce the concept of multiparametric elastography (MPE). **Conclusions.** MPE can be considered as a universal tool for screening liver fibrosis both at the initial stage and in the process of dynamic observation.

Keywords: multiparametric elastography, diffuse liver diseases.

Своевременный, правильно выбранный алгоритм обследования пациентов, страдающих диффузными заболеваниями печени (ДЗП), дает возможность прогнозировать развитие жизнеугрожающих осложнений [1–4]. Обзор диагностических алгоритмов при хронической патологии печени позволяет констатировать активное использование эластографических методов для диагностики фиброза печени [5–9]. Мультипараметрическая эластография (МПЭ) относится к числу современных методик, с каждым годом все шире применяющихся в гепатологии. Это обусловлено повсеместным распространением и существенной медико-социальной значимостью ДЗП, а также ограниченными возможностями выполнения и квалифицированной интерпретации пункционной биопсии печени [10–14]. Интерес к возможностям всех видов эластографии (транзитная, компрессионная, эластография сдвиговых волн) для диагностики фиброзного процесса печени нашел свое отраже-

ние во «Всемирных рекомендациях по клиническому применению ультразвуковой эластографии – 2017», в которых оценены возможности эластографии печени в зависимости от этиологии, подчеркнута ее роль в определении степени фиброза, которая играет важное значение для планирования терапии и оценки прогноза ДЗП [1–4, 9, 12]. Опубликовано много работ о значении сывороточных маркеров для оценки фибротических процессов в печени (тромбоциты, коллаген IV типа и др.), однако доказано, что на их уровень могут влиять внепеченочные факторы [15–18]. В Европейских рекомендациях по клиническому применению ультразвуковой эластографии (2017 г.) печени также указано на влияние жесткости, механических свойств ткани, геометрических факторов (площадь сечения образца ткани) на результат, то есть стадию фиброза [2]. В вышеуказанных основополагающих документах рассмотрена точность каждого вида эластографического исследования для каждой клиниче-

Таблица 1. Распределение больных основной группы по полу и возрасту в зависимости от клинических форм ДЗП

Клинические группы	Средний возраст, лет	Мужчины (n = 128)		Женщины (n = 107)		Всего (n = 235)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I – стеатогепатит (n = 64)	39,7 ± 9,24	29	22,7	35	32,7	64	27,2
II – гепатит (n = 97)	44,75 ± 3,54	57	44,5	40	37,4	97	41,3
III – цирроз (n = 74)	48,52 ± 9,47	42	32,8	32	29,9	74	31,5

ской формы ДЗП с обязательным обсуждением влияний этиологии и лабораторных изменений (например, холестерина) на результаты [1–3, 19–21].

Целью нашего исследования явилась оценка возможностей мультипараметрической эластографии (МПЭ) в индивидуальном подборе при диффузных заболеваниях печени (ДЗП).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе ОГБУЗ «Клиническая больница №1» обследовано 235 пациентов в возрасте от 21 до 62 лет, страдающих различными клиническими формами ДЗП; среди них 128 (54,5%) мужчин и 107 (45,5%) женщин. Пациенты были рандомизированы на 3 группы. Первая группа включала 64 (27,2%) человека со стеатогепатитом, вторая – 97 (41,3%) человек с гепатитом, третья – 74 (31,5%) с циррозом печени класса В по Чайлд – Пью (*табл. 1*). Стеатогепатит был обусловлен алкогольной болезнью печени (АБП), неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), хроническим гепатитом (ХГ) С; гепатит – АБП, ХГ В, ХГ С, лекарственным поражением печени (ЛПП) и патологией печени смешанного генеза; цирроз – АБП, ХГ В, ХГ С и патологией смешанного генеза (*табл. 2*).

Всем пациентам с ДЗП исследуемой группы предварительная диагностика осуществлялась ультразвуковым (УЗ) методом со стандартным описанием эхоструктуры, размеров, гемодинамики. В процессе углубленного обследования больных применялись следующие методики: транзитная эластография (ТЭГ; FibroScan (Echosens, Франция), компрессионная эластография (КЭГ; Hitachi Preirus (Hitachi, Япония), эластография сдвиговых волн (ЭСВ; Ангиодин-Соно/П-Ультра (НПФ «БИОСС», Россия), КЭГ при эндосонографии (PENTAX EG 387OUTK (Pentax, Япония) и Hitachi Preirus). Задачей этого комплекса исследований являлось осуществление мультипараметрической диагностики при исходно и в процессе динамического наблюдения. В качестве референтного метода в 199 (84,6%) случаях использовалась биопсия печени с морфологической верификацией диагноза и определением степени фиброза печени по METAVIR. В данную группу не вошли 17 больных с варикозно-расширенными венами пищевода и 19 – с признаками портальной гипертензии по данным ультразвуковой доплерографии вен портальной системы (размеры портальной и селезеночной вен, линейной и объемной скорости кровотока).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета программ Statistica-7, SPSS-10, вычислялась область ROC (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника) и определяемая AUC (Area Under Curve – площадь под кривой). Значения оценивались с помощью сравнительного теста ROC (MedCalc) с 95%-ным доверительным интервалом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ чувствительности и специфичности предложенных видов эластографии (ТЭГ, КЭГ, КЭ при эндосонографии, ЭСВ) для всех клинических форм ДЗП сравнивался с биопсией печени.

ТЭГ печени оказалась информативна при всех клинических формах ДЗП в 211 (89,7%) случаях (AUROC 0,809, ДИ 0,796–0,899). В 24 (10,2%) случаях результаты ТЭГ не были получены в связи с избыточной массой тела и узкими межреберными промежутками у пациентов (AUROC 0,603, ДИ 0,549–0,621), что требовало проведения другого вида эластографии данной группе пациентов. КЭ (n = 151) показала высокую информативность в группе пациентов с гепатитом (AUROC 0,906, ДИ 0,898–0,978), снижение чувствительности и специфичности на стадии стеатогепатита (AUROC 0,595, ДИ 0,506–0,648) и цирроза (AUROC 0,772, ДИ 0,448–0,794). Диагностическая точность КЭ для пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (n = 59) (неправильные передаточные движения сердечных

Таблица 2. Этиологические факторы клинических форм ДЗП

Этиологические факторы	Клинические формы		
	Стеатогепатит (n = 64)	Гепатит (n = 97)	Цирроз (n = 74)
Алкогольный генез	28 (43,8%)	32 (32,9%)	46 (62,2%)
Неалкогольный генез	19 (29,7%)	-	-
ХГ В	-	24 (24,7%)	11 (14,8%)
ХГ С	17 (26,5%)	15 (15,6%)	8 (10,8%)
ЛПП	-	7 (7,2%)	-
Смешанный генез	-	19 (19,6%)	9 (12,2%)
Всего	64 (27,2%)	97 (41,3%)	74 (31,5%)

Рисунок 1. Сравнительный анализ ROC-кривых всех видов эластографии, биопсии печени у пациентов со стеатогепатитом

Рисунок 2. Сравнительный анализ ROC-кривых всех видов эластографии, биопсии печени у пациентов с гепатитом

сокращений на поверхность эластографического датчика), асцитом ($n = 10$), избыточной массой тела ($n = 15$) невысокая (AUROC не превышает 0,613, ДИ 0,557–0,639). При проведении ЭСВ отмечается высокая информативность в диагностике стеатогепатита (AUROC 0,986, ДИ 0,801–0,998), гепатита (AUROC 0,917, ДИ 0,853–0,979) и цирроза (AUROC 0,987, ДИ 0,776–0,995). КЭ печени при эндосонографии целесообразно применять при наличии у пациента других показаний ($n = 87$): панкреатит, очаговые образования гепатопанкреатодуоденальной зоны, холедохолитиаз и т. д. (AUROC 0,884, ДИ 0,668–0,995). Прилежание крупных сосудистых структур к поверхности эндосонографического датчика и плохая переносимость процедуры больными являлись факторами, ограничивающими использование этого метода в качестве оценки фиброза печени при любой клинической форме ДЗП (AUROC 0,461, ДИ 0,231–0,651). Прогностическая ценность биопсии печени при поступлении для пациентов имела очень высокую информативность AUROC 0,998 (ДИ 0,981–1,000).

Оценка площади под кривой (AUROC) позволила сопоставить все виды эластографического исследования, результаты биопсии печени для каждой клинической формы ДЗП (рис. 1–3).

Применение всех видов эластографии указало на возможность использования любого типа эластографического исследования для оценки фиброзного процесса в печени при различных клинических формах ДЗП с учетом особенностей проведения эластометрии. Комбинация различных типов эластографии позволяет получать оптимальные результаты для оценки незначительного фибро-

Рисунок 3. Сравнительный анализ ROC-кривых всех видов эластографии, биопсии печени у пациентов с циррозом

за, выраженного фиброза и цирроза. Данное заключение подтверждается во «Всемирных рекомендациях по клиническому применению ультразвуковой эластографии – 2017» и в Европейских рекомендациях по клиническому применению ультразвуковой эластографии (2017 г.): получение эластографических результатов с выделением только одной стадии невозможно. Таким образом, возможность комбинаций различных типов эластографий, с учетом особенностей их проведения, возможности использования любого вида свидетельствует о необходимости введения понятия «мультипараметрическая эластография» («МПЭ»). ROC-анализ указывает на необходимость биопсии печени на первом этапе обследования пациентов, но в случае наличия противопоказаний к ее проведению МПЭ с высокой степенью достоверности позволит косвенно судить о возможных стадиях фибротического процесса в печени.

Оценка чувствительности и специфичности предложенных типов эластографии и биопсии печени проводи-

лась при динамическом наблюдении за пациентами. Таким образом, при динамическом наблюдении за пациентами, соблюдавшими предписанный врачом режим лечения ($n = 154$), диагностическая точность МПЭ, а именно ТЭ, КЭГ и ЭСВ и биопсии печени была значительна (AUROC превышает 0,8), чувствительность и специфичность КЭГ при эндосонографии имела обратную тенденцию (табл. 3).

У 97 пациентов отмечалась отрицательная клинико-лабораторная и инструментальная динамика (появление и/или прогрессирование анемического синдрома, синдрома портальной гипертензии, желтухи, дисциркуляторной энцефалопатии, печеночно-клеточной недостаточности) на фоне проводимого лечения ($n = 60$) и отказа от лечения ($n = 21$). Для данной когорты пациентов сохранялась высокая информативность референтного метода – биопсии печени (AUROC 1,000, ДИ 0,999–1,000) и снижались диагностические возможности МПЭ (AUROC менее 0,7–0,8) (табл. 4).

Таблица 3. Прогностическая ценность мультипараметрической эластографии и биопсии печени для пациентов, соблюдавших рекомендации врача ($n = 154$)

Вид эластографического исследования	Тестовые переменные: предполагаемая вероятность				
	AUC	Стандартная ошибка ¹	Асимптотическая значимость ²	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
Транзиентная эластография	0,829	0,023	0,0001	0,747	0,901
Компрессионная эластография	0,986	0,029	0,0001	0,893	0,969
Компрессионная эластография при эндосонографии	0,502	0,020	0,0001	0,254	0,601
Эластография сдвиговых волн	0,997	0,023	0,0001	0,975	0,998
Биопсия печени	0,998	0,022	0,0001	0,920	1,000

Примечание: ¹ – в непараметрическом случае; ² – истинная площадь

Таблица 4. Прогностическая ценность мультипараметрической эластографии и биопсии печени для пациентов, не соблюдавших рекомендации врача ($n = 97$)

Вид эластографического исследования	Тестовые переменные: предполагаемая вероятность				
	AUC	Стандартная ошибка ¹	Асимптотическая значимость ²	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
Транзиентная эластография	0,801	0,022	0,0001	0,682	0,853
Компрессионная эластография	0,775	0,040	0,0001	0,627	0,811
Компрессионная эластография при эндосонографии	0,203	0,040	0,0001	0,119	0,284
Эластография сдвиговых волн	0,840	0,043	0,0001	0,701	0,872
Биопсия печени	0,999	0,015	0,0001	0,999	1,000

Примечание: ¹ – в непараметрическом случае; ² – истинная площадь

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Оценка клинического и прогностического значения сочетания всех типов эластографии печени и данных результатов ее биопсии позволила с высокой предсказательной способностью выделить те типы эластографий, которые наиболее информативны при первичном осмотре пациентов, что отражено также в публикациях Fraquelli et al. (2011) и Castera et al. (2011) [2, 3]. МПЭ в динамическом наблюдении за больными определяет тактику ведения больных – возможность воздержаться от биопсии, назначить динамическое наблюдения. При наличии у пациентов ограничивающих факторов (избыточная масса тела, заболевания сердечно-сосудистой системы, асцит), препятствующих получению результата, необходим индивидуальный подход к больным: в зависимости от клинической формы ДЗП подбор того типа эластографии, который по диагностическому значению ниже, но может ответить на вопрос о фиброзе печени [1–3]. Полученные нами результаты также встречаются в работах Arena et al. (2008), Chon et al. (2012), Zarski et al. (2012) [17, 18, 19]. Вышеуказанные особенности применения МПЭ доказывают ее диагностическое значение, но несомненный приоритет в диагностике фиброза на первом этапе наблюдения, в динамическом наблюдении за больными, особенно у которых имеется отрицательная клинико-лабораторная динамика, разнонаправленные резуль-

таты по данным МПЭ, остается за референтным методом – биопсией печени [2–21].

ВЫВОДЫ

1. МПЭ – это использование всех типов эластографии последовательно (ТЭГ, КЭГ, ЭСВ, по показаниям КЭГ при эндосонографии), с целью последующего индивидуального подбора того типа, который наиболее диагностически информативен для пациента в динамическом наблюдении за ним.
2. Результаты применения МПЭ демонстрируют ее приоритет перед проведением одного эластографического метода при оценке динамики жесткости печени.
3. МПЭ может рассматриваться в качестве универсальной скрининговой методики определения фиброза печени как при поступлении, так и в процессе динамического наблюдения за больными.
4. Биопсия печени остается приоритетным методом при первичной диагностике ДЗП, когда необходима не только оценка жесткости/эластичности печени, но и получение данных по индексу гистологической активности и показателей иммуногистохимического исследования. Таким образом, биопсия остается безальтернативным методом в случаях несоблюдений рекомендаций врача и отрицательной эластометрической динамики у пациентов с ДЗП.

ЛИТЕРАТУРА

1. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: part 3: liver. *Ultrasound in Med & Biol*, 2015, 41(5): 1161–1179.
2. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, Update 2017 (Long Version) *Ultraschall in Med*. 2017, DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-1030952>.
3. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 1: Basic Principles and Technology. *Ultraschall in Med*, 2013, 34: 169–184.
4. Cosgrove D, Bamber J, Dietrich C.F., et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 2: Clinical Applications 2013. DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1335375> Published on-line: 2013.
5. Морозова Т.Г., Борсуков А.В. Эндосонографический мониторинг в комплексной диагностике заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны и желудка. *Клиническая практика*, 2014, 2(18): 35–41.
6. Эластография сдвиговой волны: анализ клинических примеров (под редакцией А.В. Борсукова). Смоленск, 2017. 376 с.
7. Морозова Т.Г., Борсуков А.В. Эластография при эндосонографии органов гепатопанкреатодуоденальной зоны: новое направление диагностики. *Ученые записки Орловского государственного университета*, 2014, 3 (59): 239–243.
8. Борсуков А.В., Амосов В.И., Бусько Е.А., Баранник Е.А., Васильева Ю.Н., Данзанова Т.Ю., Дынник О.Б., Иванов Ю.В., Ковалев А.В., Линская А.В., Мамошин А.В., Марусенко А.И., Морозова Т.Г., Рахимжанова Сафронова М.А., Синюкова Г.Т., Смысленкова М.В., Фазылова С.А. Рекомендации по стандартизированной методике компрессионной эластографии молочной железы, щитовидной железы, регионарных лимфатических узлов, внеорганных образований и при эндосонографии (учебное пособие). Смоленск: ПНИЛ СГМУ, 2015. 36 с.
9. Ferraioli G, Tinelli C, Zicchetti M, Abov E, Poma G, Di Gregorio M. Reproducibility of real-time shear wave elastography in the evaluation of liver elasticity. *European Journal Radiology*, 2012, 81: 3102–3106.
10. Friedrich-Rust M, Lupsor M de Kneeg. Point Shear Wave Elastography by Acoustic Radiation Force Impulse Quantification in Comparison to Transient Elastography for the Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C: A Prospective International Multicenter Study. *Ultraschall in Med*, 2015, 36: 239–247.
11. Huang Z, Zheng J, Zeng J, Wang X, Wu T, Zheng R. Normal liver stiffness in healthy adults assessed by real-time Shear wave elastography and factors that influence this method. *Ultrasound Med Biology*, 2014, 40: 2549–2555.
12. Liao LY, Kuo KL, Chiang HS, Lin CZ, Lin YP, Lin CL. Acoustic radiation force impulse elastography of the liver in healthy patients: test location, reference range and influence of gender and body mass index. *Ultrasound Med Biology*, 2015, 41: 698–704.
13. Llop E, Berzigotti A, Reig M, Erice E, Reverter E, Seijo S et al. Assessment of portal hypertension by transient elastography in patients with compensated cirrhosis and potentially resectable liver tumors. *Journal of Hepatology*, 2012, 56: 103–108.
14. Nierhoff J, Chavez Ortiz A., Herrmann E. The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *European Radiology*, 2013, 23: 3040–3053.
15. Poynard T, Munteanu M, Luckina E, et al. Liver fibrosis evaluation using real-time shear wave elastography: applicability and diagnostic performance using methods without a gold standard. *Journal of Hepatology*, 2013, 5(85): 928–935.
16. Arena U, Vizzutti F, Abalde JG et al. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut*, 2008, 57(9): 1288–1293. doi: 10.1136/gut.2008.149708. Epub 2008 Apr 30.
17. Zarski JP, Sturm N, Guechot J et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study. *J. Hepatol.*, 2012, 56(1): 55–62. doi: 10.1016/j.jhep.2011.05.024. Epub 2011 Jul 23.
18. Tang A, Cloutier G, Nikolaus M et al. Ultrasound Elastography and MR Elastography for Assessing Liver Fibrosis: Part 2, Diagnostic Performance, Confounders, and Future Directions. *AJR Am J Roentgenol*, 2015, 205(1): 33–40.
19. Kyu SJ, Seung UK. Clinical applications of transient elastography. *Clin. Mol. Hepatol.*, 2012, 18(2): 163–173. doi: 10.3350/cmh.2012.18.2.163.
20. Jung KS, Kim SU, Ahn SH, Park YN, Kim DY et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology (Baltimore, Md)*, 2011, 53: 885–894.
21. Павлов Ч.С. Резюме диссертаций: информация из ВАК России. Фиброз печени при хронических вирусных гепатитах В и С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2011, 21(6): 86–87.