

## УЛТРАЗВУКОВИ МЕТОДИ ЗА ОЦЕНКА НА ЧЕРНОДРОБНАТА ЕЛАСТИЧНОСТ

Л. Танкова и А. Александрова

Клиничен център по гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна“ – ИСУЛ – София

## ULTRASONIC METHODS FOR THE LIVER STIFFNESS ASSESSMENT

L. Tankova and A. Alexandrova

Clinical Center of Gastroenterology, University Hospital „Tzaritza Yoanna“ – Sofia

**Резюме.** Чернодробната фиброза се развива в резултат на хронично увреждане на черния дроб от различни етиологични агенти, включително вирусни инфекции, имунологични реакции, токсични и метаболитни фактори. Характеризира с натрупване на извънклетъчен матрикс, произведен от фибробласти, стелатни клетки и миофибробласти в чернодробния паренхим. Чернодробната фиброза може да прогресира към цироза, с риск за развитие на чернодробна недостатъчност, хепатоцелуларен карцином, смърт. Чернодробната биопсия е „златният стандарт“ за оценка на чернодробната фиброза, но има недостатъци, свързани с трудно приемане от пациентите, грешки на пробата и макар и редки животозастрашаващи усложнения. Ултразвуковата еластография е относително нов и перспективен метод, позволяващ безболезнена оценка на фиброзната и проследяване на терапевтичния ефект. В статията се дискутират предимствата и недостатъците на различните ултразвуково базирани еластографски методи.

**Ключови думи:** фиброза, еластография, хепатит, цироза, чернодробна биопсия

**Summary.** Liver fibrosis is developed as a result of chronic liver damage from various etiological agents, including viral infections, immunological reactions, toxic or metabolic factors. There is an accumulation of extracellular matrix produced by fibroblasts, myofibroblasts and stellate cells in the liver parenchyma. Hepatic fibrosis may progress to cirrhosis, with a risk to develop liver failure, hepatocellular carcinoma, death. Liver biopsy is the „gold standard“ for liver fibrosis assessment, but there are disadvantages associated with difficult acceptance of patients, sample errors, rare but life-threatening complications. Ultrasound elastography is a relatively new and promising method, allowing painless assessment of fibrosis and monitoring of therapeutic efficacy. The article discusses the advantages and disadvantages of different ultrasound-based elastographical methods.

**Key words:** fibrosis, elastography, hepatitis, cirrhosis, liver biopsy

## ВЪВЕДЕНИЕ

Определянето на стадия на чернодробната фиброза е ключов фактор при пациенти с хронично чернодробно заболяване с цел определяне на прогнозата, необходимостта от лечение, както и за мониториране прогреса на заболяването и отговора на терапията. Чернодробната биопсия е „златен стандарт“ за оценка на хроничните чернодробни заболявания (ХЧЗ). Недостатъците на

метода са: риск от усложнения, грешка, свързана с пробата, разлики в хистопатологичната интерпретация, нежелание на пациентите да се подлагат на многократни изследвания, неприложимост в педиатрията, наличие на контраиндикации за провеждане на биопсия като например тежка коагулопатия [7, 25, 31]. Средният размер на биопсичната проба е с дължина 15 mm, което представлява 1/50 000 от размера на черния дроб [3].

В клиничната практика има необходимост от безопасна и неинвазивна алтернатива на чернодробната биопсия за оценка на чернодробната фиброза [4].

### **ЕХОГРАФИЯ ЗА ОЦЕНКА НА ХРОНИЧНИ ЧЕРНОДРОБНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

Ехографският метод, поради лесното си приложение и широката достъпност, се прилага в продължение на много години при пациенти с ХЧЗ. Последните технологични постижения позволяват стадиране на чернодробната фиброза с помощта на различни ултразвуково базирани техники.

#### ***УЗ методи за оценка на морфологични промени в черния дроб и слезката***

Ултразвуковият метод не е точен при установяване на фиброза. При наличие на цироза с конвенционалната сива скала на В-mode се установяват доловими промени в черния дроб и слезката. Някои от тези промени са: неравни чернодробни контури, хетерогенна ехоструктура, неравномерно съотношение на чернодробните дялове с нарастване на ляв и каудатен лоб, увеличени размери на слезката. Комбинацията от тези признаци води до установяване на цироза с точност до над 80% от случаите [2].

#### ***Ултразвукови техники за оценка на чернодробната васкулатура***

Чернодробната фиброза индуцира прогресивно деформиране на интрахепаталната васкуларизация и се придружава от ангиогенеза, успоредно с развитие на портална хипертония при цироза. Цветният и мощният доплер дават информация за чернодробната макроваскулатура и нейните промени при развитие на цироза. Спектралният анализ на кръвния ток в черния дроб, изследван с пулсов доплер, е използван през 90-те години и началото на 2000 г. като средство за определяне на чернодробната плътност. С прогресията на фиброзата и порталното налягане скоростта на порталната вена намалява, нарастват резистентният и пулсативният индекс на хепаталната и лиеналната артерия, загубва се фазовият характер на спектъра на хепаталните вени. Пулсативният индекс на лиеналната артерия е с добра точност при предикция за значима фиброза и цироза.

Контрастноусилената ехография позволява изследването на микроваскуларния компонент на чернодробната циркулация. Интервалът между появата на микромехурчетата в порталната вена (или хепаталната артерия) и хепаталните вени, известен като чернодробно транзитно време, се скъсява прогресивно с нарастване на

фиброзата, вследствие на интрахепаталното артериовенозно шънтиране и артериализацията на чернодробната съдова мрежа [32].

### **УЛТРАЗВУКОВА ЕЛАСТОГРАФИЯ**

Еластографията оценява тъканната еластичност, като се базира на тристъпкова методика: генериране на нискочестотна вибрация в тъканта; индуциране на напречно-вълнов стрес; анализ на вълновия стрес и извличане на параметър, свързан с плътността на тъканта.

Еластографията е сравнително нов метод на диагностика за България, но не и за света. Еластографските методи в началото са предложени за изследване на възлите в гърдата, щитовидната жлеза или простатата. По-късно са предложени за изследване на плътността на черния дроб при пациенти с хронични чернодробни заболявания.

Най-общо, има 2 основни категории еластографски ултразвукови методи. Едната категория включва динамичните еластографски техники, като например транзитната еластография, и другата категория включва статичните техники, като еластография в реално време (real time еластография).

Динамичните еластографски техники се разделят на две групи в зависимост метода на генериране на напречната вълна (shear wave): генериране от разстояние, използвайки излъчваща сила и механична вибрация.

Real time еластографията предизвиква тъканно изкривяване, използвайки сърдечния ритъм и пулсирането на аортата.

Транзитната еластография и ARFI (чрез излъчваща сила) еластографията са едноизмерни техники, докато ShearWave еластографията е двуизмерна техника в реално време с количествено представяне на тъканната еластичност в комбинация с конвенционалния ултразвуков образ.

Понастоящем съществуват следните еластографски методи:

1. *Транзитна еластография* (TE; Fibroscan®; Echosens, Paris, France). Това е най-старият еластографски метод, въведен преди около 10 години, първо във Франция [28]. TE измерва чернодробната еластичност в обем, приблизително равен на цилиндър с ширина 10 mm и дължина 40 mm, между 25 и 65 mm под повърхността на кожата. Този обем е най-малко 100 пъти по-голям от получения при чернодробна биопсия и следователно е много по-представителен за чернодробния паренхим. Реализира се чрез използване на ултразвуков трансдюсер, монтиран на оста на вибрационна пластина. Предаването на нискочестотните вибрации (честота 50 Hz) през дясното междуребрие създава вълна, която се раз-

пространява в черния дроб и чрез ултразвуковия датчик се измерва скоростта на разпространение на вълната. Тази скорост е пропорционална на тъканната еластичност, с по-бързо разпространение на вълната през тъкан с по-голяма плътност. Резултатите от измерената чернодробна еластичност се експресират в килопаскали (кПа) и варират от 2.5 до 75 кПа. Нормалната еластичност е в диапазона между 4 и 6 кПа, докато при цироза стойностите са обикновено над 12-14 кПа [9, 34]. Точните резултати изискват внимателна интерпретация, базирана на поне 10 измервания. Успеваемостта е над 60% (съотношение на валидни измервания към общия брой измервания).

ТЕ е понастоящем най-широко използваната и най-валидирана техника за неинвазивна оценка чернодробната фиброза при вирусни хепатити [4].

Редица проучвания и няколко метаанализа намират, че ТЕ има добра чувствителност и специфичност (от 90 до 95%) за диагноза на чернодробната цироза [14, 33], както и доста добра точност за предсказване на фиброза  $F \geq 2$  според системата Metavir [5]. ТЕ е полезна за начална оценка, но и за проследяване на лекувани или нелекувани пациенти [24]. Систематичен преглед установява много добра точност на транзитната еластография за диагностика на най-ранните стадии на фиброза [27].

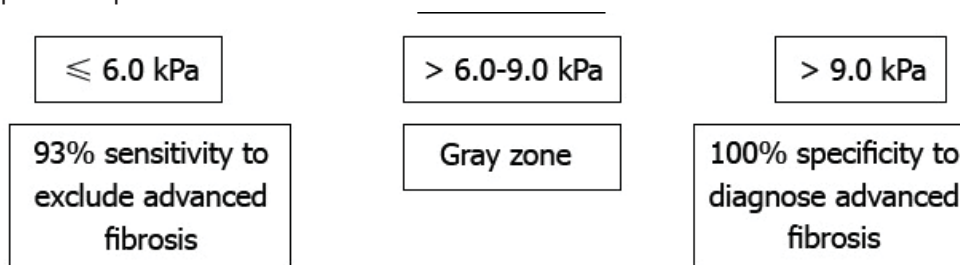
ТЕ е от полза за идентифициране на циротични пациенти с по-висок риск от портална

хипертония. Cut-off от 17.6 кПа и 21.0 кПа има чувствителност  $\geq 90\%$  за откриване на пациенти с чернодробен венозен градиент (HVPG) над 10-12 mm Hg. Наличието на варици може да бъде изключено при еластичност на черния дроб под 12.5-19.8 кПа [18]. ТЕ също е от полза за предикция на риск от други, свързани с черния дроб усложнения, като развитие на НСС при пациенти с хронични вирусни хепатити, както и с прогностично значение в тези случаи. Проучване при 133 пациенти с НСС установява, че пациентите с плътност  $\geq 13.4$  кПа имат почти 2 пъти по-висок риск за рецидив на ХСС в сравнение с тези с плътност  $< 13.4$  кПа [17].

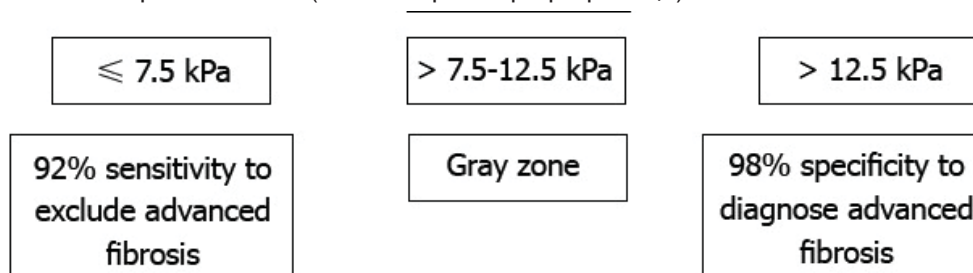
Няколко публикации внушават използване на различни cut-off стойности при нормални и повишени нива на трансаминазите, с цел да се коригира индуцираното от възпалението надценяване на степента на фиброза. Пациентите с по-високи нива на ALT имат по-висока плътност от тези с по-ниски нива при еднаква степен на фиброза. Оптималните cut-off стойности на еластичността са по-ниски за пациентите с нормални трансаминази [19].

Стойности на чернодробната еластичност под 5 кПа посочват F0 стадий на фиброза независимо от нивата на трансаминазите. За пациентите с нормални трансаминази еластичност 5-6 кПа предполага F0-2, стойности 6-9 кПа са в сивата зона: препоръчва се чернодробна биопсия, еластичност повече от 9 кПа предполага F3-4 и

#### А. При нормални трансаминази



#### Б. При повишени трансаминази (> 1-5 x горните реф. граници)



Фиг. 1. Cut-off стойности за различни стадии на фиброза в зависимост от трансаминазите (нормални стойности А; повишени стойности Б). Адаптирано по [6, 22]

еластичност 12 kPa с голяма вероятност отговаря на F4 (фиг. 1).

За пациентите с повишени трансминази (ALT > 1-5 пъти над горната референтна граница), еластичност 5-7.5 kPa може да съответства на F0-2; 7.5-12 kPa (сива зона) F0-4, стойности над 12 kPa предполагат F3-4 и над 13.4 kPa – F4 (фиг. 1).

Ултразвуковата еластография е полезна при диагностика на чернодробна цироза и за изключване на фиброза. Методът не може да разграничи интермедиерните стадии на фиброзата [20, 30]. Ако стойностите за чернодробната еластичност са ниски под 6 kPa, може да не се изисква биопсия, като са оправдани последващи контролни измервания. При стойности < 5.1 kPa, 93% от пациентите са със стадий на фиброза F0 или F1. Ако резултатите предполагат цироза отново не е задължителна биопсия. Ако данните са в сивата зона между 6 и 9 kPa, трябва биопсия при необходимост от преценка за лечение.

Тъй като този метод не показва точното местоположение на специфични региони или структури в черния дроб, които са с фиброза, може да обърка съществуващите кръвоносни съдове или други здрави структури с действително фиброзната чернодробната тъкан. Диагностичните възможности са по-добри за цироза, отколкото за значима фиброза. Основният недостатък на ТЕ в клиничната практика е ограниченото приложение при obezitas, ascit или при малък опит на изследвания. За преодоляване на този недостатък се предлагат XL сонди, чието валидиране предстои. Също чернодробното възпаление, екстрахепаталната холестаза или конгестия може да доведат до надценяване на чернодробната еластичност независимо от степента на фиброзата [1, 4, 21].

По-новите ултразвукови еластографски методи включват модула на еластичност в стандартните ултразвукови апарати. Тук се отнасят: Real-Time еластография, ARFI –техника, Shear-wave технология.

2. *Real-Time еластографията*, развита в Япония от Hitachi (Hi RTE), използва разширен комбиниран автокорелационен метод, за да създаде в реално време образ на еластичността чрез прилагане на freehand подход, компресиращ тъканите с ултразвуковия трансдюсер. Изместването на тъканта се трансферира в цветно кодиран образ и дава едновременно изобразяване на тъканната еластичност и B-mode образа. В плътните тъкани степента на изместване на отразените еха е ниска, докато при меките по-лесно деформиращи се тъкани изместването е изразено. Измерването се определя в правоъгълник с дължина 30 mm и 20 mm ширина и се намира 5-10 mm под повърхността на черния дроб. Значим е коефициентът на корелация на Spearman между еластичния индекс и хистологичния стадий на фиброза – 0.81

( $p < 0.001$ ) [29]. Техниката е по-малко точна от ТЕ при стадирането на фиброзата [15].

3. *Acoustic Radiation Force Impulse – ARFI*. Техника, предложена наскоро от Siemens – Acuson 2000 Virtual Touch™ Tissue Quantification, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany.

Техниката ARFI използва фокусирани, нискочестотни вибрации (262 милисекунди) и фиксирана честота на предаване от 2.67 MHz, които генерират вълни на отместване (вторични вълни, които се простират в посока, перпендикулярна на посоката на натиск). След това тъканият отговор се проследява чрез ултразвукови корелационно-базирани методи. Скоростта на разпространение на вълната се измерва в m/s и зависи от еластичността на тъканите в зоната на интерес. Тя е пропорционална на корен квадратен от еластичността на тъканите. При ARFI технологията, измерванията на еластичността се извършват с интегриран софтуер в конвенционален ултразвуков апарат. Трябва да се избере зона на интерес (ROI) в реално време чрез ултразвук, като се избягват големи интрахепатални съдове или чернодробната капсула. Предимство на техниката е, че не изисква ръчно притискане на тъканта. Силата се упражнява автоматично, без влияние на външно приложено налягане, което прави измерването по-точно. Скоростта на еластичната вълна се измерва в регион на интерес 6 mm широк, 10 mm дълъг и обратно на ТЕ, резултатите не се изразяват в kPa и имат по-тесен обхват (обхват: 0.5-4.4 m/s), което затруднява определянето на клинично релевантни cut-offs. Приложимостта на метода е висока [23] и точността е подобна на ТЕ, но предстои валидирането на метода и дефиниране на мястото му в клиничната практика [13].

ARFI е надежден метод за измерване еластичността на черния дроб при деца и юноши, като стандартните стойности от 1.16 m/s ( $\pm 0.14$  m/s) дават възможност за разграничаване на здравата в сравнение с патологичата чернодробна тъкан. По-ниски стойности са измерени при юношите от женски пол. Налице е интралобарна разлика с по-ниски стойности в десен чернодробен дял [11]. Методът може да се използва при ascit и частта на случаите с валидни измервания е много висок. Проучванията върху големи кохорти пациенти, както и метаанализите показват сравними резултати на този метод с ТЕ [13].

4. *Shear Wave (напречно-вълнова) еластография* – предложена наскоро от Aixplorer®, Supersonic Imagine, Aix en Provence, France. Този метод използва транзитни импулси, за да генерират напречни вълни в тялото. Shear-wave базираната еластография осигурява измерима локална еластична информация в реално време. Резултатите се изразяват като цветна информация и в същото време количествено в килопаскали. Пред-

**Таблица 1. Предимства и недостатъци на наличните ултразвукови техники за определяне на чернодробна еластичност**

	Транзитна еластография (ТЕ)	Акустично излъчване на силов импулс (ARFI)	Напречно-вълнова еластография (SWE)
Предимства	Референтен метод Широки референтни граници (2-75 kPa) Добре дефинирани качествени критерии Прогностично значение при цироза	Може да се прилага с конвенционален УЗ апарат По-малка зона на интерес от ТЕ, но избрана от оператора По-широко приложение от ТЕ (вкл. при асцит, обезитас)	Може да се прилага с конвенционален УЗ апарат Изборът на зона на интерес се коригира по размер и локализация от оператора Измерва в реално време еластичността Широки референтни граници (2-150 kPa) Добра приложимост
Недостатъци	Изисква специално устройство Не може да се избира зона на интерес Слаба приложимост 80% (при обезитас, асцит) Фалш. положителни данни при остър хепатит, екстрахепатална холестаза и конгестия	Текущо валидиране Различни единици за оценка (m/s) от ТЕ (kPa) Тесни референтни граници (0.5-4.4 m/s) Недобре дефинирани качествени критерии Влияние на възпаление?	Бъдещо валидиране Ограничени данни за възпроизводимост Качествени критерии? Влияние на възпаление?

варителните резултати внушават, че SWE може да има по-голямо приложение от ТЕ за диагностика на значима фиброза при пациенти с хепатит С, но предстои валидиране на метода [12].

Публикации показват, че точността на неинвазивните методи за изследване на чернодробната фиброза може да се подобри чрез комбиниране на един еластографски метод с един биологичен тест [26] или чрез комбиниране на 2 ултразвуково базирани еластографски метода (ТЕ и ARFI) [8].

На табл. 1 са представени основните характеристики, предимства и недостатъци на базовите ултразвукови еластографски методи.

Магнитнорезонансната еластография е друг нов метод, развит преди няколко години в Mayo Clinic (Rochester, MN) с обещаващи резултати [16].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тежестта на чернодробната фиброза е ключов фактор за времето и избора на терапията, което е особено релевантно за хроничните вирусни хепатити. Настоящите интернационални насоки препоръчват антивирусна терапия при пациенти с хепатит В със значима фиброза. Еластографията е инкорпорирана в последните интернационални препоръки [10]. Еластографията заедно с други неинвазивни параметри може да бъде използвана като скрининг за цироза при асимптомни пациенти. В бъдеще, комбинация от образни методи и серологичните показатели или съчетаването на различни образни еластографски методи ще подобри още повече точността при разграничаването на етапите на фиброза.

### Библиография

1. Arena, U. et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. – *Hepatology*, **47**, 2008, № 2, 380-384.
2. Arguedas, M. R. et al. Cost-effectiveness of screening, surveillance, and primary prophylaxis strategies for esophageal varices. – *Am. J. Gastroenterol.*, **97**, 2002, 2441-2452.
3. Bedossa, P. et F. Carrat. Liver biopsy: Usually not gold standard. – *J. Hepatol.*, **50**, 2009, 1-3.
4. Castera, L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* **142**, 2012, 1293-1302. G. L-H Wong. Transient elastography: Kill two birds with one stone? – *World J. Hepatol.*, **5**, 2013, № 5, 264-274.
5. Castera, L. et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-years prospective study of 13,369 examinations. – *Hepatology*, **51**, 2010, 828-835.
6. Castera, L. et G. Garcia-Tsao. When the spleen gets tough, the varices get going. – *Gastroenterology*, **144**, 2013, 19-22.
7. Castera, L. et al. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. – *Hepatology*, **30**, 1999, 1529-1530.
8. Castera, L. et al. Is it better to use two elastographic methods for liver fibrosis assessment? – *World J. Gastroenterol.*, **17**, 2011, 3824-3829.
9. Castera, L. et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. – *Gastroenterology*, **128**, 2005, 343-350.
10. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. – *J. Hepatol.*, **57**, 2012, № 1, 167-185.
11. Eiler, J. et al. Standart value of ultrasound elastography using ARFI in healthy liver tissue of children and adolescents. – *Ultraschall Med.*, **33**, 2012, № 5, 474-479.
12. Ferraioli, G. et al. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. – *Hepatology*, **56**, 2012, 2125-2133.
13. Friedrich-Rust, M. et al. Performance of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. – *J. Viral. Hepat.*, **19**, 2011, e212-e219.

14. Friedrich-Rust, M. et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. – *Gastroenterology*, **134**, 2008, 960-974.
15. Friedrich-Rust, M. et al. Real-time tissue elastography versus FibroScan for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic liver disease. – *Ultraschall Med.*, **30**, 2009, 478-484.
16. Huwart, L. et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. – *Gastroenterology*, **135**, 2008, 32-40.
17. Jung, K. S. et al. Prediction of recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma using liver stiffness measurement. – *Ann. Surg. Oncol.*, **19**, 2012, № 13, 4278-4286.
18. Kim, B. K. et al. Clinical application of liver stiffness measurement using transient elastography in chronic liver disease from longitudinal perspectives. – *World J. Gastroenterol.*, **19**, 2013, № 12, 1890-1900.
19. Kim, S. U. et al. How can we enhance the performance of liver stiffness measurement using FibroScan in diagnosing liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B? – *J. Clin. Gastroenterol.*, **44**, 2010, 66-71.
20. Malik, R. et N. Afdhal. Stiffness and impedance: the new liver biomarkers. – *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, **5**, 2007, 1144-1146.
21. Mueller, S. et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. – *W. J. Gastroenterol.*, **16**, 2010, № 8, 966-972.
22. Mueller, S. et L. Sandrin. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnostic of liver disease *Hepatic medicine: Evidence and research*, 2, 2010, 49-67. Update on ultrasound imaging of liver fibrosis. A. Berzigotti, L. Castera. – *J. Hepatology*, **58**, 2013, 180-182.
23. Nightingale, K. et al. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. – *Ultrasound Med. Biol.*, **28**, 2002, 227-235.
24. Ogawa, E. et al. De longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. – *Antiviral. Res.*, **83**, 2009, 127-134.
25. Ounali, S. J. et al. Is ultrasound elastography of the liver ready to replace biopsy? A critical review of the current techniques. – *Ultrasound*, **20**, 2012, 24-32.
26. Sebastiani, G. et al. Prospective comparison of two algorithms combining non invasive tests for staging of fibrosis in chronic hepatitis C. – *J. Hepatol.*, **52**, 2010, 191-198.
27. Shaheen, A. A., A. F. Wan et R. P. Myers. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. – *Am. J. Gastroenterol.*, **102**, 2007, 2589-2600.
28. Sporea, I. Is there a Real Future for Liver Elastography. – *J. Gastrointestin. Liver Dis.*, **21**, 2012, № 2, 129-131.
29. Shiina, T. et al. Real time imaging of tissue elasticity using the combined autocorrelation method. – *J. Med. Ultrason.*, **29**, 2002, 119-128.
30. Sporea, I. et al. Liver stiffness measurement by transient elastography in clinical practice. – *J. Gastrointestin. Liver Dis.*, **17**, 2008, 395-399.
31. Sporea, I., A. Popescu et R. Sirlu. Why, who and how perform liver biopsy in chronic liver diseases. – *World J. Gastroenterol.*, **14**, 2008, 3396-3402.
32. Staub, F. et al. Liver fibrosis staging with contrast-enhanced ultrasonography: prospective multicenter study compared with METAVIR scoring. – *Eur. Radiol.*, **19**, 2009, 1991-1997.
33. Talwalkar, J. A. et al. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. – *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, **5**, 2007, 1214-1220.
34. Ziol, M. et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. – *Hepatology*, **41**, 2005, 48-54.

✉ Адрес за кореспонденция

Проф. д-р Л. Танкова  
Клиничен център по гастроентерология  
Клиника по гастроентерология  
УМБАЛ „Царица Йоанна“ – ИСУЛ  
вл. „Бяло море“ № 8  
1000 София  
e-mail: drtankova@abv.bg