

# Вимір коефіцієнта затухання — новий неінвазійний метод ультразвукової діагностики стеатогепатозу

Н.А. Марунчин<sup>1</sup>,  
О.Б. Динник<sup>2</sup>,  
Н.М. Кобиляк<sup>1</sup>,  
О.А. Федусенко<sup>3</sup>,  
Є.О. Баранник<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup> Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ

<sup>3</sup> Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>4</sup> Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків

**Резюме.** Дослідження проведено з метою розробки та впровадження в клінічну практику нового методу для діагностики та подальшого контролю ефективності лікування стеатогепатозу в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2). **Матеріали та методи.** Проведено ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) у 949 пацієнтів. Діагноз жирової хвороби печінки (ЖХП) встановлювали за критеріями Хамагочі. Вимір коефіцієнта затухання (ВКЗ) у правій і лівій частках печінки проводили на приладі Soneus P7 (Ultrasign, Україна) з конвексним датчиком 1-6 МГц. Для визначення діагностичної точності ВКЗ у 142 пацієнтів оцінено дані комп'ютерної томографії (КТ) ОСП у нативній фазі та параметра контрольованого затухання (CAP) на приладі Fibroscan (Echosens, Франція). **Результати.** У дослідженні обґрунтовано доцільність застосування ВКЗ у пацієнтів зі стеатогепатозом. **Висновки.** Доведено, що результати ВКЗ корелюють із показниками КТ і CAP. ВКЗ можна застосовувати як новий метод неінвазійної діагностики стеатогепатозу, він дозволяє кількісно оцінити ступінь прогресування стеатозу.

**Ключові слова:** жирова хвороба печінки, вимір коефіцієнта затухання, ультразвукова діагностика, комп'ютерна томографія.

**Вступ.** Жирова хвороба печінки має алко-гольний або неалкогольний генез [1]. Відомо, що золотим стандартом діагностики стеатогепатозу є пункційна біопсія, яка дозволяє диференціювати стеатоз і стеатогепатит [2]. Але недоліком пункційної біопсії печінки є залежність

від кваліфікації морфолога, обмеження поля зору 1/500 000 органа, відсутність динамічного спостереження, ризик ускладнень — болю (0,056-83%), кровотечі (0,03-0,05%), бактеріємії (0,08%), жовчного перитоніту (0,03-0,22%), пневмо- або гемотораксу (0,08-0,28%), підшкірної емфіземи (0,014%), запалення в місці пункції, а також летальність (0,01-0,1%) [3, 4]. КТ дозволяє визначити топіку та поширеність

\* Адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця НАН України, бул. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна.  
E-mail: zdovado@ukr.net

© Н.А. Марунчин, О.Б. Динник, Н.М. Кобиляк, О.А. Федусенко, Є.О. Баранник

## Оригінальні дослідження

патологічного процесу, візуалізувати структуру органа, провести точний аналіз щільності паренхіми. Причому для КТ-діагностики стеатогепатозу характерним є зниження затухання рентгенівського випромінювання, що вимірюється в одиницях Хаунсфілда та проявляється зниженням щільності паренхіми печінки. Чутливість і специфічність КТ для діагностики стеатозу печінки понад 30% становить 73-100% [3]. Для кількісної оцінки стеатозу печінки застосовується магнітно-резонансна томографія (МРТ), яка дозволяє визначити співвідношення вмісту жиру та води в тканині [7-9]. УЗД є методом першої лінії для діагностики жирового гепатозу. Вона широко застосовується в медичних закладах і є економічно доступною. Ехографія може діагностувати стеатоз помірного та важкого ступенів, проте визначити кількість жиру в гепатоцитах цим методом неможливо у зв'язку з вираженими відмінностями в ехогенності печінки в здорових людей. Проводять також оцінку критеріїв Hamaguchi M., до яких належать гепатомегалія, згасання УЗ по товщині печінки в передньо-задньому напрямку, збіднення судинного малюнку [10, 11]. В основі методу оцінки стеатозу на приладі Фіброскан (Echosens, Франція) — controlled attenuation parameter (CAP) [5, 6] є кореляція ступеня затухання УЗ тканини печінки в дБ/м зі ступенем стеатозу за морфологічною шкалою SAF/NAS [12, 13]. Але в рекомендаціях EASL 2016 зазначено, що необхідним є подальше накопичення даних для оцінки CAP у діагностиці НАЖХП [2]. Українські вчені 2014-2016 роками розробили технологію кількісного вимірювання жиру в гепатоцитах у режимі реального часу виміру коефіцієнта затухання (ВКЗ) у двовимірних зрізах (2D) паренхіми печінки в дБ/см (Patent UA № 2014 111234).

**Мета дослідження** — обґрунтування застосування ВКЗ у пацієнтів із жировою хворобою печінки (ЖХП).

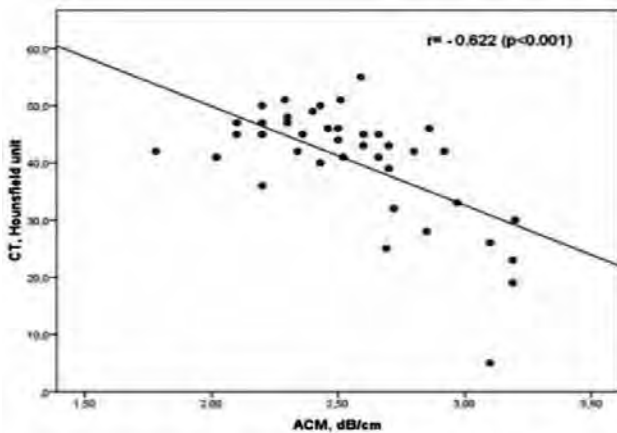
### Матеріали та методи

Впродовж останніх двох років проведено УЗД органів черевної порожнини 949 пацієнтам із ЖХП, діагноз якої встановлено за критеріями Хамагочі у В-режимі, згідно з якими визначали звукопровідність паренхіми печінки або згасання УЗ по товщині печінки в пере-

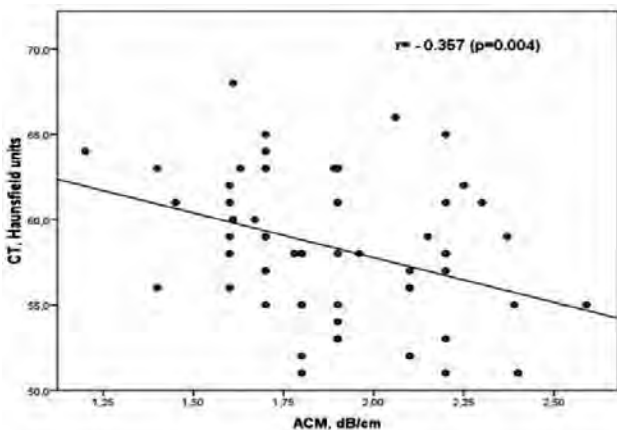
дньо-задньому напрямку. Пацієнтів за етіологією ЖХП розподілили на такі групи: пацієнти з вірусними гепатитами (550), з АЖХП (210), з автоімунним гепатитом (5), а також пацієнти з (НАЖХП) і цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) із виключенням вірусної етіології (187). Групу контролю склали 51 особа без ознак ЖХП. Крім цього, оцінювали положення печінки, її часток, проводили біометрію їх передньо-заднього розміру на тлі спокійного дихання пацієнта. Визначали стан контуру печінки, передньо-нижній кут і ехоструктуру. Після цього робили ВКЗ на апараті Soneus P7 (Ultrasign, Україна) з конвексним датчиком 1-6 МГц. Використовували покроковий алгоритм стеатографії/стеатометрії (СМ) в реальному часі [1]. Для цього необхідно обрати вікно акустичного доступу у В-режимі, визначити глибину ділянки інтересу картування (ОІК), яка не має бути ближчою до капсули печінки більше ніж на 1,5-2 см. Для ВКЗ УЗ хвиля має бути глибиною до 4 см. Ширина ОІК складала від 2 см до 3 см без включення капсул і воріт печінки, діафрагми, жовчного міхура. Алгоритм виключає вимірювання портальних шляхів, печінкових вен і не впливає на результат. Необхідно зауважити, що на ВКЗ не впливає глибина дихання, стискання печінки датчиком. Причому рекомендують використовувати щонайменше три виміри ВКЗ для отримання середнього результату, перевага надається стеатометрії (СМ) правої частки печінки. Шкала одиниці УЗ затухання в дБ/см калібрується фантомом см. Як референтний метод діагностики проведено КТ у 142 хворих і дослідження на приладі Фіброскан (Франція). Показанням до проведення КТ ОЧП є наявність осередкових уражень печінки із ЖХП за даними УЗД. Під час КТ оцінювали ЖХП не-ушкодженої тканини за допомогою загальноприйнятих одиниць Хаунсфілда (пороговий рівень стеатозу складає 45 одиниць Хаунсфілда). Діагностичну групу склали 91 пацієнт зі стеатогепатозом, групу контролю — 51 особа без ЖХП. У 49 пацієнтів із ЖХП використано методику CAP на приладі Фіброскан (Echosens, Франція) з метою визначення наявності/відсутності кореляційного зв'язку між ВКЗ і CAP, оскільки CAP є валідизованою методикою оцінки стеатогепатозу, адже як референтний метод було використано «золотий стандарт» — пункційну біопсію печінки.

## Результати та їх обговорення

Для оцінки діагностичної точності ВКЗ у пацієнтів зі стеатогепатозом та в групі контролю проведено КТ ОЧП як референтний метод. У нативній фазі стеатоз печінки розраховували в одиницях Хаунсфілда. За наявності ЖХП щільність печінкової паренхіми за даними КТ знижується (пороговий рівень стеатозу складає 45 одиниць Хаунсфілда). У пацієнтів із ЖХП виявлено негативний кореляційний зв'язок середньої сили між ВКЗ і даними КТ ( $r = -0,622$ ,  $p < 0,001$ ; **рис. 1**). У групі контролю коефіцієнт кореляції складає  $r = -0,357$  ( $p = 0,004$ ; **рис. 2**) [14, 15]. Ці дані відображають статистично значущий зв'язок між ВКЗ та одиницями Хаунсфілда за даними КТ на тлі ЖХП та в групі контролю, оскільки за ЖХП низький рівень щільності паренхіми печінки за рахунок стеатозу має негативний зв'язок із ВКЗ.



**Рис. 1.** Кореляційний зв'язок між показниками ВКЗ і КТ у пацієнтів із жировим гепатозом



**Рис. 2.** Кореляція показників ВКЗ і КТ та в групі контролю

Для підтвердження діагностичної точності ВКЗ проведено ROC-аналіз. AUROC ВКЗ для оцінки стеатозу печінки склав 0,925 (95% ДІ 0,877-0,973). Порогове значення відповідало  $>2,27$  дБ/см із чутливістю 91,5%, специфічністю 77,3%, позитивним прогностичним значенням 84,6% і негативним прогностичним значенням 83,8% ( $p < 0,001$ ), що підтверджує діагностичну точність ВКЗ (**табл.; рис. 3**).

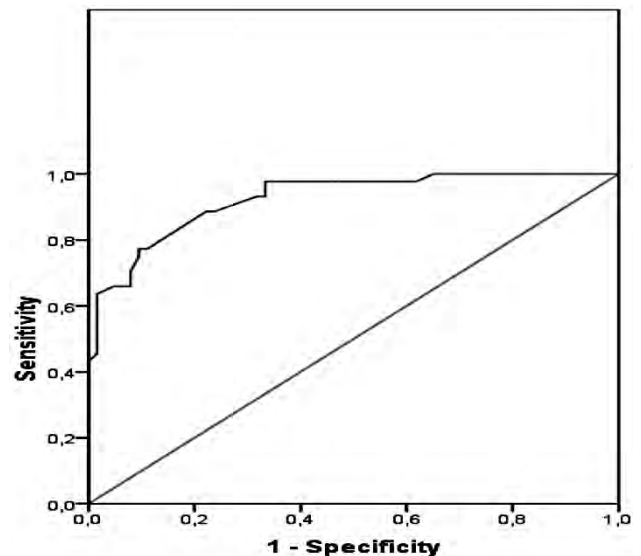
За результатами порівняння значень ВКЗ і САР на приладі Фіброскан (Echosens, Франція) у 49 пацієнтів із ЖХП встановлено позитивний середньої сили кореляційний зв'язок ( $r = 0,630$ ,  $p < 0,001$ ; **рис. 4**).

Це свідчить про діагностичну точність ВКЗ порівняно з САР у визначенні ЖХП, оскільки саме методика САР дозволяє стадіювати стеатоз за шкалою атенуації, запропонованою

**Таблиця.** Діагностична цінність ВКЗ для діагностики стеатозу печінки із використанням КТ як референтного методу

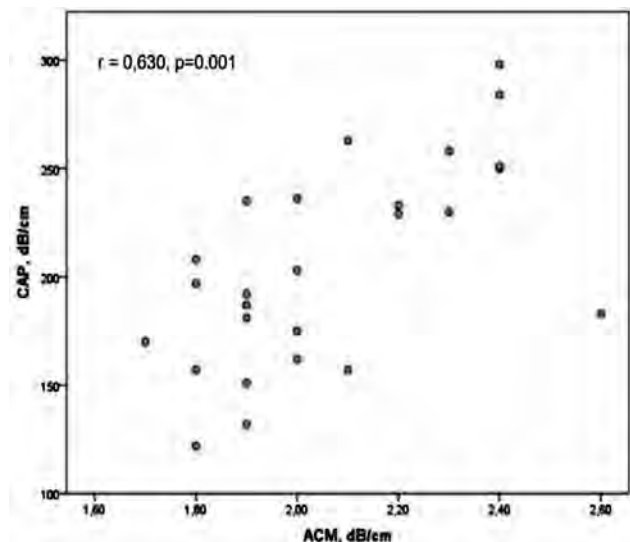
Показник	НАЖХП проти контролю
Порогове значення	$>2,27$
Чутливість, %	77,3
Специфічність, %	91,5
NPV, %	83,8
PPV, %	84,6
AUROC	0,925
95% ДІ	0,877-0,973
P (AUROC)	$<0,001$

Примітка: NPV — негативна прогностична цінність, PPV — позитивна прогностична цінність, AUROC — площа під ROC-кривою, 95% ДІ — 95% довірчий інтервал для AUROC.



**Рис. 3.** Графік чутливості та специфічності ВКЗ (77,3% і 91,5% відповідно) при КТ ОЧП

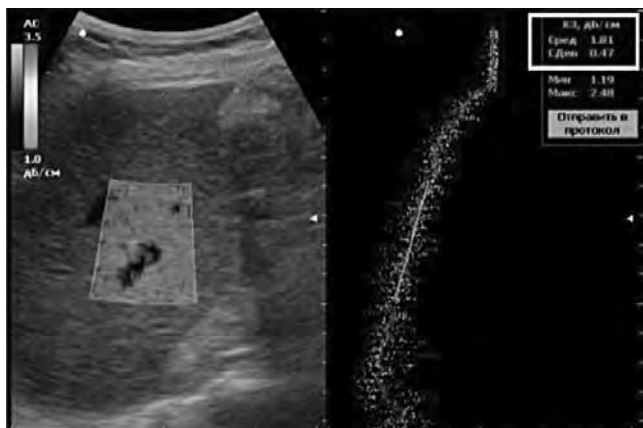
## Оригінальні дослідження



**Рис. 4.** Кореляція показників ВКЗ і CAP

Sasso M. et al., і є валідизованою за морфологічною шкалою жирової інфільтрації (шкала активності ЖХП) [16]:

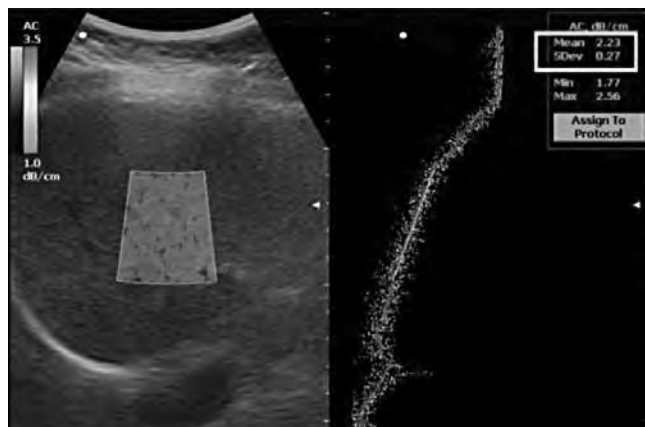
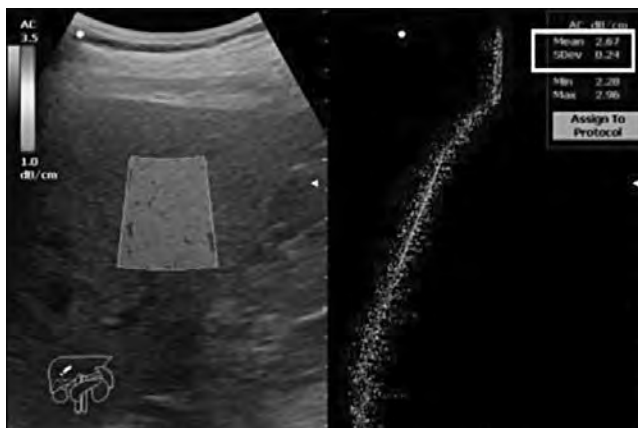
1. S0 відповідає ступеню норма (частка гепатоцитів із жиром складає від 0% до 5%): від 1,0 дБ/см до 2,19 дБ/см (рис. 5).



**Рис. 5.** Пацієнт А із ЖХП S0 (стеатоз відсутній)

2. S1 відповідає легкому ступеню стеатозу (частка гепатоцитів із жиром складає від 5,1% до 33%): від 2,20 дБ/см до 2,29 дБ/см (рис. 6).
3. S2 відповідає помірному ступеню стеатозу (частка гепатоцитів із жиром складає від 33,1% до 66%): від 2,30 дБ/см до 2,90 дБ/см (рис. 7).
4. S3 відповідає тяжкому ступеню стеатозу (частка гепатоцитів із жиром складає понад 66%): >2,90 дБ/см (рис. 8).

На рис. 5 зображено стеатограму пацієнта А із ЦД2 із рівнем ВКЗ 1,81 дБ/см (S0), що відповідає нормі, тобто стеатозу немає; на рис. 6 — пацієнта Б із ЦД2 із рівнем ВКЗ 2,23 дБ/см (S1), що є в межах легкого ступеня стеатозу; на рис. 7 — пацієнта В із ЦД2 із рівнем ВКЗ 2,67 дБ/см (S2), що є в межах помірного ступеня стеатозу; на рис. 8 — пацієнта Г із ЦД2 із рівнем ВКЗ 3,02 дБ/см (S3), що характеризує тяжкий стеатоз. За даними літератури, саме кількісне визначення ступеня НАЖХП є нагальною клінічною проблемою [2]. Тому



**Рис. 7.** Пацієнт В із ЖХП S2 (помірний стеатоз)



**Рис. 6.** Пацієнт Б із ЖХП S1 (легкий стеатоз)

**Рис. 8.** Пацієнт Г із ЖХП S3 (тяжкий стеатоз)

кількісна оцінка жиру в печінці в пацієнтів із ЦД2 за допомогою ВКЗ є необхідною для первинної діагностики, вибору подальшої тактики ведення пацієнта, контролю прогресування патології та ефективності лікування.

## Висновки

1. ВКЗ є новим ультразвуковим методом первинної неінвазивної кількісної діагностики жирової хвороби печінки в реальному часі. Це підтверджується наявністю статистично значущого кореляційного зв'язку ВКЗ і даних КТ як референтного методу діагностичної точності, а також результатами ROC-аналізу.
2. ВКЗ дозволяє кількісно визначити стадію жирового гепатозу в пацієнтів із вірусними, автоімунними гепатитами, алкогольним ураженням печінки та з НАЖХП на тлі ЦД2, а також охарактеризувати прогресування ЖХП.
3. ВКЗ є методом вибору діагностики стеатозу печінки порівняно із САР Фіброскану (Echosens, Франція), оскільки дані ВКЗ статистично значущо корелюють із показниками САР. ВКЗ інтегрований у звичайний УЗ прилад і є економічно доцільним.

## Список використаної літератури

1. Дынник О.Б., Федусенко А.А., Кобыляк Н.Н., Линская А.В. 6 измерений ультразвуковой диагностики диффузных заболеваний печени // Променева диагностика, променева терапія. – 2016. – № 3-4. – С. 69-84. (Dylnnik O.B., Fedusenko A.A., Kobylak N.N., Linskaya A.V. 6 measurements of ultrasonic diagnosis of diffuse liver diseases // Promeneva diagnostika, promeneva terapiya. – 2016. – № 3-4. – С. 69-84).
2. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J. Hepatol. – 2016. – Vol. 64. – P. 1388-1402.
3. Кобыляк Н.М., Дынник О.Б., Кирієнко Д.В. Сучасні підходи до діагностики та скринінгу метаболічних порушень у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – № 5 (69). – С. 89-99. (Kobylak N.M., Dylnyk O.B., Kirienko D.V. Modern approach to diagnosis and screening of metabolic disorders in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Mizhnarodnyy endokrynologichnyy zhurnal. – 2015. – № 5 (69). – P. 89-99).
4. Боднар П.М., Дынник О.Б., Михальчишин Г.П., Берегова Т.В. Оцінка еластографії в діагностиці експериментальної неалкогольної жирової хвороби печінки // Журнал НАМН

- України. – 2011. – Т. 17, № 4. – С. 422-430. (Bodnar P.M., Dylnyk O.B., Mykhal'chysyn H.P., Bereгова T.V. Elastography estimation of shear wave in diagnosis of experimental nonalcoholic fatty liver disease // Zhurnal NAMN Ukrainy. – 2011. – Vol. 17, № 4. – С. 422-430).
5. Foucher J., Castéra L., Bernard P.H., Adhoute X., Laharie D., Bertet J., Couzigou P., de Lédinghen V. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 18, № 4. – P. 411-412.
  6. Iwasaki M., Takada Y., Hayashi M., Minamiguchi S., Haga H., Maetani Y., Fujii K., Kiuchi T., Tanaka K. Noninvasive evaluation of graft steatosis in living donor liver transplantation // Transplantation. – 2004. – Vol. 78, № 10. – P. 1501-1505.
  7. Mazhar S.M., Shieh-morteza M., Sirlin C.B. Noninvasive assessment of hepatic steatosis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 7, № 2. – P. 135-140.
  8. Longo R., Pollesello P., Ricci C., Masutti F., Kvam B.J., Bercich L., Crocè L.S., Grigolato P., Paoletti S., de Bernard B. Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis // J. Magn. Reson. Imaging. – 1995. – Vol. 5, № 3. – P. 281-285.
  9. Szczepaniak L.S., Nurenberg P., Leonard D., Browning J.D., Reingold J.S., Grundy S., Hobbs H.H., Dobbins R.L. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 288, № 2. – P. 462-468.
  10. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с. (Sherlock Sh., Dooley J. Diseases of the liver and biliary systems. – Moscow: Geotar Meditsina, 1999. – 864 p.).
  11. Hamaguchi M., Kojima T., Itoh Y., Harano Y., Fujii K., Nakajima T., Kato T., Takeda N., Okuda J., Ida K., Kawahito Y., Yoshikawa T., Okanoue T. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102, № 12. – P. 2708-2715.
  12. Myers R.P., Pollett A., Kirsch R., Pomier-Layrargues G., Beaton M., Levstik M., Duarte-Rojo A., Wong D., Crotty P., Elkashab M. A noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography // Disclosures Liver International. – 2012. – Vol. 32, № 6. – P. 902-910.
  13. Umchid S. Frequency dependent ultrasonic attenuation coefficient measurement. 3rd International Symposium on Biomedical Engineering (ISBME). – 2008.
  14. Dylnyk O., Fedusenko O., Kobylak N. Multi-parametric ultrasound (mp-US) paradigm in the chronic diffuse liver disease diagnosis. Abstract session. XXIV Annual Meeting of the Latin American Association for the Study of the Liver // Ann. Hepatol. – 2016. – Vol. 15, № 6. – P. 953-982.
  15. Dylnyk O., Kobylak N., Fedusenko O. Attenuation coefficient measurement (ACM) as novel real time ultrasound approach for hepatic steatosis: from accuracy to comparison with other technique. Abstract session. XXIV Annual Meeting of the Latin American Association for the Study of the Liver // Ann. Hepatol. – 2016. – Vol. 15, № 6. – P. 953-982.
  16. Sasso M., Tengher-Barna I., Ziol M., Miette V., Fournier C., Sandrin L., Poupon R., Cardoso A. – C., Marcellin P., Douvin C., de Lédinghen V., Trinchet J. – C., Beaugrand M. Novel controlled attenuation parameter (CAP™) for non-invasive assessment of steatosis using FibroScan®: validation in chronic hepatitis C // J. Viral Hepatitis. – 2011. – Vol. 19. – P. 224-253.

(Надійшла до редакції 06.04.2017 р.)

Оригінальні дослідження

## Измерение коэффициента затухания — новый неинвазивный метод ультразвуковой диагностики стеатогепатоза

Н.А. Марунчин<sup>1</sup>, О.Б. Дынник<sup>2</sup>, Н.М. Кобыляк<sup>1</sup>,  
А.А. Федусенко<sup>3</sup>, Е.О. Баранник<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

<sup>2</sup> Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, г. Киев

<sup>3</sup> Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

<sup>4</sup> Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, г. Харьков

**Резюме.** Исследование проведено с целью разработки и введения в клиническую практику нового метода для диагностики и контроля эффективности лечения стеатогепатоза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. **Материалы и методы.** Проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) 949 пациентам, у которых диагноз ЖБП был установлен согласно критериям Хамагочи. ИКУ проводили на аппарате Soneus P7 (Ultrasign, Украина) с конвексным датчиком 1-6 МГц правой и левой долей печени. Для определения диагностической точности ИКУ у 142 пациентов оценены данные компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости в нативной фазе и параметр контролируемого затухания (CAP) на аппарате Фиброскан (Echosens, Франция). **Результаты.** Обоснована целесообразность использования измерения коэффициента угасания (ИКЗ) у пациентов со стеатогепатозом. **Выводы.** Доказано, что ИКУ коррелирует с показателями КТ и CAP. ИКУ является новым ультразвуковым методом первичной неинвазивной диагностики жирового гепатоза и позволяет количественно оценить степень прогрессирования стеатоза.

**Ключевые слова:** жировая болезнь печени, измерение коэффициента затухания, ультразвуковая диагностика, компьютерная томография.

## Attenuation coefficient measurement as novel noninvasive ultrasound method for diagnosis of hepatic steatosis

N. Marunchyn<sup>1</sup>, B. Dynnyk<sup>2</sup>, N. Kobyliak<sup>1</sup>,  
A. Fedusenko<sup>3</sup>, E. Barannyk<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup> Bogomolets Institute of physiology of the Ukrainian National Academy of Sciences, Kyiv

<sup>3</sup> Shupyk National Medical Academy of Postgraduate, Kyiv

<sup>4</sup> V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv

**Summary. The aim** of this study was to develop and introduce a new diagnostic method diagnosing and controlling the effective treatment of hepatic steatosis in patients with type 2 diabetes into clinical practice. **Materials and Methods.** Ultrasound diagnostics (USD) of abdominal organs (AO) was performed in 949 patients with fatty liver disease according to Hamaguchi criteria. The attenuation coefficient measurement (ACM) was realized in right and left lobes of the liver by Soneus P7 device (Ultrasign, Ukraine) with a 1-6 MHz convex transducer. Computer tomography (CT) data of AO in native phase and controlled attenuation parameter (CAP) by Fibroskan (Echosens, France) were assessed in 142 patients for determining the diagnostic accuracy of ACM. **Results.** The study substantiates the expedience of ACM application in patients with hepatic steatosis. **Conclusions.** It is proved that ACM results are correlated with CT and CAP indices. ACM can be used as a new noninvasive method for diagnosing hepatic steatosis. This method allows to quantify the degree of steatosis progression.

**Keywords:** fatty liver disease, attenuation coefficient measurement, ultrasound diagnostics, computer tomography.