

**ВЕНИДИКТОВА ДАРЬЯ ЮРЬЕВНА**

**КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ СТЕАТОМЕТРИИ  
В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ  
ПЕЧЕНИ**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Борсуков Алексей Васильевич**

**Официальные оппоненты:**

**Шишкин Александр Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, медицинский факультет, кафедра факультетской терапии, заведующий кафедрой.

**Селивёрстов Павел Васильевич** – кандидат медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, доцент кафедры.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого» Министерства обороны Российской Федерации (ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России).

Защита диссертации состоится 15 февраля 2022 г. в 10<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета 21.2.016.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский Государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20 стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 10а.) и на сайте <https://dissov.msmsu.ru>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ года.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.016.01

доктор медицинских наук, профессор

**Лобанова Елена Георгиевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

В настоящее время Российское общество по изучению печени под термином неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) понимает самостоятельную нозологическую единицу, в основе патогенеза которой лежат феномены инсулинорезистентности и гиперинсулинемии и которая включает в себя спектр клинико-морфологических изменений паренхимы печени: неалкогольный стеатоз (НАС), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) первичный и вторичный, цирроз и рак печени [РОПИП, Ивашкин В.Т. и соавт., 2015].

В различных странах частота встречаемости неалкогольной жировой болезни печени варьирует и в среднем составляет 20-33%. Так, в России частота неалкогольной жировой болезни печени составляет 27% [Ивашкин В.Т. и соавт., 2016], а в Западных странах она колеблется от 17 до 46% среди взрослого населения [Vernon, G., 2011; Mc Cullough, A.J., 2013; Younossi, Z.M., 2015]. В большинстве стран мира НАЖБП занимает первое место среди заболеваний печени [Zhou J., 2020]. Эти данные соответствуют распространенности МС и его компонентов [O'Neill S., O'Driscoll L., 2015; Шишкин А.Н. и соавт., 2019, Godoy-Matos A.F., Valerio C.M., 2020].

Прогноз заболевания и тактика ведения определяется в первую очередь выраженностью стеатоза печени [DamLarsen, S.L., 2004; EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines, 2015; McPherson S., 2015; Яковенко М.С., 2020], которая в дальнейшем влияет на сроки прогрессирования основного заболевания и определяет риск развития осложнений [Ивашкин В.Т. и соавт, 2016; Дедов И.И. и соавт., 2018, Ахмедов В.А. 2019, Шелиховская П.А. и соавт., 2020].

Проблема диагностики неалкогольной жировой болезни печени остается довольно актуальной на современном этапе медицины, а также дальнейшее лечение и мониторинг [Соколов Е.И., Сущик В.В., 2015; Евдокимова А.Г., Голикова А.А., Стрюк Р.И., Лобанова Е.Г., 2019; Самсонов А.А., 2019; Мкртумян А.М., 2021]. Следовательно, проблема является комплексной, а значит и требует содержательного алгоритма для ранней диагностики [Бова А.А., Криушев П.В., 2013; Борсуков А.В., Морозова Т.Г., 2015; Жирков И.И., Селиверстов П.В., 2019; Шишкин А.Н., 2021]. Важность адекватной и своевременной оценки выраженности патологического процесса в печени не вызывает сомнений: она необходима в клинической практике для определения стадии, прогноза заболевания и возможности своевременно скорректировать тактику лечения больных [Трофимчук Т.А., 2017; Звенигородская Л.А., Шинкин М.В., 2017; Куницына М.А. и соавт., 2018]. Применение современных инструментальных методов значительно расширило объем получаемой информации о выявляемости, периодах раннего развития заболеваний печени [Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т., 2008; Маев И.В. и соавт., 2015; Марунчин Н.А., Дынник О.Б., Ковалеренко Л.С., 2017, Тарасова О.И. и соавт, 2020].

Ультразвуковая стеатометрия занимает особую, пока малоизученную нишу в гастроэнтерологии и ультразвуковой диагностике, что подтверждает возрастающий интерес и участие специалистов в различных научных форумах, посвященных возможностям методов для выявления и оценки неалкогольной жировой болезни печени [Кейян В.А., 2020; Karlas T., 2014; Pu K., 2019]. Общий методологический взгляд на роль и место ультразвуковой стеатометрии в многопрофильном стационаре еще не выработано [Павлов Ч.С., 2008; Cosgrove D., Bamber J., Dietrich C.F., et al., 2013].

### **Степень разработанности темы диссертации**

По мере прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени процесс патологических изменений протекает последовательно через несколько стадий: от стеатоза, воспалительной реакции стромы, ступенчатого некроза к развитию фиброза и в терминальной стадии – цирроза печени с возможностью формирования неоплазии в виде гепатоцеллюлярной карциномы [Bedossa, P., 2013; Жирков И.И., 2019; Targher G., 2020; Мифтахова А.М., 2020]. Известно, что оценка выраженности стеатоза печени важна для определения стадии неалкогольной жировой болезни печени и дальнейшего прогноза [Varigou M. et al., 2020].

На сегодняшний день достоверным методом диагностики патологии печени является морфологическая верификация, т.е. проведение биопсии печени [Белобородова Е.В., 2014; Gerhardt F. et al., 2020]. Но данный метод сопряжен со многими осложнениями и техническими трудностями, поэтому постоянно проводится поиск высокоинформативных методов ранней, неинвазивной диагностики патологии печени [Falck-Ytter, Y., 2001, Павлов Ч.С., 2008]. Одним из таких методов, позволяющим оценить выраженность стеатоза печени, является ультразвуковая стеатометрия. Данный метод основан на количественной оценке коэффициента затухания ультразвуковой волны в тканях в дБ/см (или дБ/см/МГц) и обладает рядом преимуществ, таких как возможность информативной оценки диффузных и очаговых изменений в печени в режиме реального времени, хорошая переносимость пациентом, отсутствие осложнений, экономическая эффективность [Серкова М. Ю., Скворцова Т. Э., Бакулин И. Г., 2020; Тарасова О.И. и соавт., 2020]. В настоящий момент имеется ограниченное число работ по использованию ультразвуковой количественной стеатометрии при неалкогольной жировой болезни печени, несмотря на то, что данный метод диагностики является перспективным ввиду возможности неинвазивно, многократно и количественно оценивать стеатоз печени.

### **Цель исследования**

Совершенствование диагностики и немедикаментозного лечения неалкогольной жировой болезни печени с использованием количественной ультразвуковой стеатометрии.

### **Задачи исследования**

1. Провести комплексное клинико-лабораторно-инструментальное обследование у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.
2. Изучить достоверность показателей количественной ультразвуковой стеатометрии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.
3. Исследовать влияние уровня комплаентности пациентов на результативность немедикаментозного лечения неалкогольной жировой болезни печени.
4. Оценить возможность использования показателей ультразвуковой стеатометрии в прогнозировании течения неалкогольной жировой болезни печени.
5. Определить оптимальный вариант комплексной диагностики и мониторинга неалкогольной жировой болезни печени.

### **Научная новизна исследования**

Впервые:

1. Установлена высокая корреляционная связь между показателями количественной ультразвуковой стеатометрии и уровнем гиперферментемии (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы) ( $r > 0,8$ ), триглицеридов ( $r > 0,7$ ), липопротеинов низкой плотности ( $r > 0,7$ ), гипергликемии натощак ( $r > 0,8$ ) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (патент RU2648183C1).
2. Определена высокая информативность количественной ультразвуковой стеатометрии в диагностике неалкогольной жировой болезни печени по сравнению с показателями неинвазивной биоимпедансометрии, двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело», данными гистологического исследования микропрепаратов печени по шкале SAF.
3. Выявлено снижение качества жизни у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, что подтверждается прямо пропорциональным соответствием результатов опросников SF-36 V. 2. (Healthy Status Survey) и CLDQ-NAFLD (Chronic Liver Disease Questionnaire – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) с данными ультразвуковой стеатометрии ( $r > 0,7$ ).
4. Определен порог уровня комплаентности, при котором лечение пациента с неалкогольной жировой болезнью печени имеет положительный результат.
5. Определены пороги показателя количественной ультразвуковой стеатометрии, при которых у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени формируется клинически незначимый и клинически значимый фиброз печени.

6. Разработан дифференцированный алгоритм мониторинга немедикаментозного лечения неалкогольной жировой болезни печени на основании данных количественной ультразвуковой стеатометрии и уровня комплаентности пациентов.
7. Разработан метод дифференциальной диагностики очагового жирового гепатоза с использованием методик мультипараметрического ультразвукового исследования (патент RU2715440C1).

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

В комплексном обследовании пациентов с различной стадией неалкогольной жировой болезни печени показана высокая информативность метода количественной ультразвуковой стеатометрии в определении степени выраженности стеатоза печени, оценке прогноза течения заболевания, результативности немедикаментозного лечения.

Полученные данные позволяют рекомендовать метод количественной ультразвуковой стеатометрии в дополнение к общеизвестным методам диагностики (клинические, лабораторные, инструментальные исследования) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

### **Методы и методология исследования**

Диссертационное исследование выполнено в несколько этапов. На первом этапе изучалась отечественная и зарубежная литература, посвященная данной проблематике. Всего проанализировано 296 источников, из них отечественных – 145, зарубежных – 151. На втором этапе научной работы обследованы 157 пациентов, с неалкогольной жировой болезнью печени, которым в период с 2018 по 2021 года к стандартному алгоритму обследования (физикальное, лабораторно-инструментальное обследование) дополнительно включена оценка ультразвуковой стеатометрии печени. Измерялся количественный параметр – коэффициент затухания ультразвуковой волны. На третьем этапе диссертационного исследования был проведен комплексный статистический анализ полученных данных общеклинического, лабораторного исследования пациентов, данных неинвазивной биоимпедансометрии, ультразвукового исследования печени (с учетом ультразвуковой стеатометрии), двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело» и биопсии печени.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Основные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки). Внутренние болезни – область медицинской науки, в рамках которой изучаются эпидемиология, этиология, патогенез, диагностика, клиника заболеваний внутренних органов, разрабатываются и совершенствуются профилактика, лекарственные, комбинированные и комплексные методы лечения и реабилитации этих заболеваний.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Метод ультразвуковой количественной стеатометрии – неинвазивный метод диагностики жировой болезни печени, позволяющий объективно оценить степень стеатоза печени путем оценки количественного параметра коэффициента затухания ультразвуковой волны в тканях в сочетании с основными методами диагностики неалкогольной жировой болезни печени.

2. Метод ультразвуковой стеатометрии способен достоверно выявлять признаки прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени, что в свою очередь позволяет своевременно проводить коррекцию немедикаментозного лечения.

## **Апробация работы**

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней, кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии факультета дополнительного профессионального образования, проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, состоявшемся 14.06.2021 года, протокол №15, диссертационная работа рекомендована к защите.

## **Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на следующих научных мероприятиях**

1. Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Печень, поджелудочная железа. Хирургические, трансплантационные и клеточные технологии лечения» (Нижний Новгород, 2017)
2. Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (Смоленск, 2017, 2018)
3. Всероссийская мультидисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики и лечения в гастроэнтерологии, поверхностно расположенных органов» (Казань, 2018)
4. III научно-образовательная конференция «Медицинская визуализация в многопрофильном стационаре. Акцент на неинвазивные методы диагностики» (Москва, 2018)
5. Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2019)
6. Научно-практическая конференция с международным участием «Современные диагностические технологии в клинической практике-2020» (Санкт-Петербург, 2020)
7. Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и лучевой терапии» (Гродно, 2020)

8. Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Лучевая диагностика: конкурс молодых ученых» (Смоленск, 2020)
9. Научно-практическая конференция «Современная инструментальная диагностика в многопрофильном стационаре» (Смоленск, 2020)
10. Европейский конгресс радиологов (Вена, Австрия 2014, 2016-2021).
11. Объединенная российская гастроэнтерологическая неделя (Москва, 2018-2021)

#### **Внедрение результатов исследования**

Результаты работы апробированы и внедрены в клиническую практику отделения функциональной диагностики и общетерапевтического отделения корпуса №5 областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница №1», г. Смоленска, внедрены в педагогическую практику, образовательный процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России.

#### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 17 научных работ (статей – 10, тезисов – 5), из них 6 статей в журналах, включенных в число изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертации, 2 патента на изобретение RU 2648183C1 – способ диагностики стеатоза печени; RU 2715440C1 – способ дифференциальной диагностики очагового жирового гепатоза и кист печени. Утверждено учебное пособие на тему: «Возможности ультразвукового исследования в диагностике и мониторинге немедикаментозного лечения неалкогольной жировой болезни печени» (учебное пособие одобрено и рекомендовано центральным методическим советом ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России № 1 от 28.02.2021 г.)

#### **Личный вклад автора**

Диссертантом проведен детальный анализ отечественных и зарубежных литературных источников по изучаемой теме, выполнено структурное планирование диссертационной работы. Самостоятельно проведены клиническое (в том числе физикальное) обследование пациентов, неинвазивная биоимпедансометрия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости с дополнительным проведением оценки показателей цветового доплеровского картирования сосудов печени, полуколичественной оценкой гепаторенального индекса, проведением эластография печени (сдвиговых волн), ультразвуковой стеатометрии, двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело», чрескожной биопсии печени. Автором лично выполнены анализ, интерпретация, статистическая обработка, и последующее изложение результатов исследования, формулировка выводов и практических рекомендаций, подготовка материалов к публикации.

## Структура и объем диссертационной работы

Диссертация изложена на 222 стандартных страницах компьютерного набора; состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, обсуждения собственных результатов исследования, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы, приложений. Работа проиллюстрирована 91 рисунком и документирована 24 таблицами. В список литературы, используемого для написания диссертационного исследования, включено 296 источников, из которых 145 отечественных и 151 иностранных авторов.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

В диссертации представлены материалы исследования 157 пациентов. Научное исследование выполнено на базе ОГБУЗ «Клинической больницы №1» г. Смоленска (главный врач – С.Б. Крюковский) и проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (ректор – Р.С. Козлов). Основную группу составили 47 пациентов с НАС печени; 45 пациентов с НАСГ и клинически незначимым ФП (F0-F1); 32 пациента с НАСГ и клинически значимым ФП (F2-F3); 33 пациента с очаговым стеатозом печени (ОСП). Данные о распределении пациентов по полу и возрасту представлены в таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту и полу.

Группы	Всего		Мужчины		Женщины		Средний возраст, лет
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1 группа Пациенты с НАС (n=47)	47	29,9	24	15,3	23	14,6	34,69±1,97
2 группа Пациенты с НАСГ с клинически незначимым ФП (F0-F1) (n=45)	45	28,7	24	15,3	21	13,4	51,42±1,42
3 группа Пациенты с НАСГ с клинически значимым ФП (F2-F3) (n=32)	32	20,4	18	11,5	14	8,9	49,34±1,91
4 группа Пациенты с ОСП (n=33)	33	21,0	17	10,8	16	10,2	43±2,64
Всего (n=157)	157	100	83	52,9	74	47,1	44,62±1,07

Контрольная группа 1 (n=102) – пациенты, имеющие нормальный уровень жировой ткани в организме по данным неинвазивной биоимпедансометрии, и не страдающие поражением

печеночной ткани по данным клинико-лабораторно-инструментальных методов исследования. Контрольная группа 2 (n=44) – пациенты с НАЖБП, которым проводился весь комплекс клинико-лабораторно-инструментальных процедур, используемый в данном исследовании, без включения ультразвуковой количественной стеатометрии.

Исследование пациентов основной группы (n=157) включало в себя:

**1 этап** - выявление жалоб, которые свидетельствуют о наличии заболевания печени.

**2 этап** - сбор анамнеза жизни и заболевания пациента.

**3 этап** - опросники (SF-36 V. 2. (Healthy Status Survey), CAGE (Cut-annoyed-Guilty-Eye), AUDIT (The Alcohol Use Disorders Identification Test), DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire), CLDQ-NAFLD (Chronic Liver Disease Questionnaire – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease), WPAI-NASH (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Nonalcoholic Steatohepatitis or Fatty Liver), IPAQ (International Questionnaire on Physical Activity), опросник двигательной активности ОДА23+, «Уровень комплаентности»). Распределение пациентов основной группы (n=157) по результатам опросника «Уровень комплаентности» представлены в таблице 2.

Таблица 2

Распределение пациентов основных исследуемых групп (n=157) по результатам опросника «Уровень комплаентности».

Уровень комплаентности	Группа 1 НАС (n=47)		Группа 2 НАСГ (ФП F0-F1) (n=45)		Группа 3 НАСГ (ФП F2-F4) (n=32)		Группа 4 ОСП (n=33)		Итого (n=157)	
	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %
Низкий	10	21,28	5	11,11	3	9,38	9	27,27	27	17,2
Средний	20	42,55	18	40	20	62,5	21	63,64	79	50,32
Высокий	17	36,17	22	48,89	9	28,12	3	9,09	51	32,48

**4 этап** - физикальный осмотр пациента.

**5 этап** - клинический и биохимический анализы крови (с включением коагулограммы и липидограммы), общий анализ мочи.

**6 этап** - инструментальное обследование (оценка DICOM файлов, протоколов, заключений исследований мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)/магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием; неинвазивная биоимпедансометрия с определением индекса массы жира (ИМЖ); двух-энергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) в режиме «Все тело» (табл. 3).

Таблица 3

Распределение пациентов основных исследуемых групп (n=157) на основании индекса массы жира по данным ДРА в режиме «Все тело».

Индекс массы жира по данным ДРА в режиме «Все тело»	Группа 1 (n=47)		Группа 2 (n=45)		Группа 3 (n=32)		Группа 4 (n=33)		Итого (n=157)	
	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %
Избыток	13	27,66	13	28,89	8	25	19	57,58	53	33,8
Ожирение 1 ст.	16	34,04	18	40	9	28,13	12	36,36	55	35
Ожирение 2 ст.	14	29,79	13	28,89	14	43,75	2	6,06	43	27,4
Ожирение 3 ст.	4	8,51	1	2,22	1	3,12	0	0	6	3,8

**7 этап** - ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, в том числе с количественной оценкой коэффициента затухания ультразвуковой волны (дБ/см), комбинированной эластографией печени с количественной оценкой стеатоза печени, активности воспалительного процесса, выраженности ФП. Для определения выраженности стеатоза использовалась шкала: S0 – нет стеатоза; <2,19 дБ/см; S1 – минимальный стеатоз, <5% гепатоцитов со стеатозом; 2,2-2,29 дБ/см; S2 – умеренный стеатоз, < 6-32% гепатоцитов со стеатозом; 2,3-2,9 дБ/см; S3 – выраженный стеатоз, < 33-100% гепатоцитов со стеатозом; >2,9 дБ/см. Распределение пациентов основных исследуемых групп согласно результатам количественной ультразвуковой стеатометрии представлено в таблице 4.

Таблица 4

Распределение пациентов основных исследуемых групп (n=157) согласно результатам количественной ультразвуковой стеатометрии.

Степень выраженности стеатоза печени	Группа 1 (n=47)		Группа 2 (n=45)		Группа 3 (n=32)		Группа 4* (n=33)		Итого (n=157)	
	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %
S1	27	57,45	18	40	13	40,62	19	57,58	77	49
S2	13	27,66	16	35,56	10	31,25	13	39,39	52	33,1
S3	7	14,89	11	24,44	9	28,13	1	3,03	28	17,8

\*У пациентов группы 4 количественная ультразвуковая стеатометрия выполнялась в предварительно выбранной зоне интереса (в очаге стеатоза печени).

**8 этап** - определение комплексных индексов: индекс ожирения печени (FLI), оценка состояния печени по шкале фиброза при НАЖБП (NFS), индекс фиброза-4 (FIB-4).

**9 этап** - трепан-биопсия печени под ультразвуковым контролем с использованием биопсийного пистолета с последующим исследованием микропрепаратов по шкале SAF. В виду отсутствия у большинства пациентов явных жалоб, даже после длительной беседы с врачом-исследователем на данную процедуру согласились 49 пациентов (32,7%).

Особенности диагностического алгоритма в разные временные промежутки: 1, 3 (частично), 4-8 этапы повторялись во время каждого визита пациента в 9 временных точках (с учетом визита скрининга): через 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36 месяцев (за исключением проведения комбинированной эластографии, которая была внедрена на этапе промежуточной и/или финальной оценки печени пациентов, в виду ограниченного времени наличия необходимого медицинского оборудования на клинической базе проведения исследования). 9 этап выполнялся на визите скрининга (n=49) и на этапе выбывания пациентов (n=17) из исследования.

У всех пациентов основной группы были проведены немедикаментозные мероприятия по общим принципам снижения веса с последующим его поддержанием: обучение больных правильному образу жизни с изменением пищевых привычек (с участием врача терапевта); гипокалорийная диета; ведение дневника питания; физические упражнения.

В настоящем исследовании целью длительного динамического мониторинга являлось достижение суточной калорийности, при котором пациент теряет вес и впоследствии его поддерживает на нормальном уровне, не чувствует голода, у него не снижается настроение и нет ухудшения общего самочувствия. Основные правила рационального питания, используемые в данном исследовании: соблюдение суточной калорийности рациона, рассчитанной индивидуально для каждого пациента; 6 приемов пищи: 3 основных, 3 дополнительных; на долю жиров должно приходиться не более 30% от общего числа калорий в суточном рационе, животных жиров — до 10% и растительных — до 20%; доля углеводов в суточном рационе должна составлять 50% (предпочтение отдается продуктам с низким гликемическим индексом); суточная норма потребления белка составляет 15-20% суточного рациона; отказ от употребления напитков и продуктов питания, содержащих фруктозу; исключение из рациона мучных продуктов, белого сахара, газированных напитков; рекомендовано включение в рацион питания продуктов, содержащих повышенное количество мононенасыщенных и  $\omega$ 3-полиненасыщенных жирных кислот, растительной клетчатки; рекомендовано включение в рацион питания продуктов, имеющих низкий гликемический индекс. Целевой показатель потери веса- 2-4 кг/мес, 7-10% от общей массы тела в 12-месячный период (как предиктор значительного уменьшения стеатоза печени).

При физической активности полностью соблюдался принцип доза-эффект. В исследовании использовались понятия – базовая (аэробная, кардио-нагрузка) и дополнительная

(упражнения с собственным весом, упражнения для развития выносливости). После оценки врачом-исследователем соматического состояния пациента индивидуально решался вопрос о необходимости назначения дополнительной физической нагрузки в виде упражнений с собственным весом для повышения выносливости костно-мышечной системы и воздействия на метаболические факторы риска. Упражнения назначались по системе круговой тренировки. Эффективность кардио-нагрузки у пациентов с начальным уровнем физической нагрузки согласно опросников выше средней оценивалась с учетом показателя целевого пульса, равного 60-70% от максимальной частоты сердечных сокращений, которую рассчитывали по формуле «220-возраст» (данная схема применялась у пациентов основных исследуемых групп и контрольной группы 2 без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в случае если у пациента было ССЗ, данный показатель устанавливался коллегиально при консультации кардиолога).

### **Статистическая обработка результатов исследования**

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в базе данных Microsoft Excel 2017. Анализ данных проводился методами описательной статистики и сравнения выборок (с использованием параметрических и непараметрических критериев). Если данные имели нормальный тип распределения (характеристика распределения была определена с использованием критерия Колмогорова-Смирнова), значимость различий определяли посредством параметрического метода (t-критерий Стьюдента). Если изучаемый признак не соответствовал нормальному закону распределения признака в выборке, то результаты представляли в форме Me (интерквартильный размах). Исследования сходства и различия между изучаемыми группами осуществлялись с использованием критерия Краскела-Уоллиса. Измерение связи между переменными осуществлялось расчетом корреляции Спирмена и гамма-корреляции. Значения абсолютных и относительных частот использовали для описания качественных признаков. Анализ различий частот двух независимых групп проводили с помощью двустороннего критерия Фишера. Если степень вероятности безошибочного прогноза была равна 95% и более ( $p \leq 0,05$ ), то выборка считалась достоверной. С целью определения прогностических показателей данных количественной ультразвуковой стеатометрии проводилось сравнение данного метода с показателями референтных методов исследования путем расчета показателей прогностичности (прогностической ценности с помощью ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic). Корреляционный анализ с определением ранговой корреляции по Пирсену использовался для оценки взаимосвязи между двумя переменными. Коэффициент  $r$  больше 0 при  $p \leq 0,05$  принимался за достоверный. Определялись показатели прогностической ценности (чувствительности и специфичности).

## Результаты исследования

В ходе исследования у большинства пациентов увеличились показатели двигательной активности согласно опроснику ОДА23+ (рис. 1).

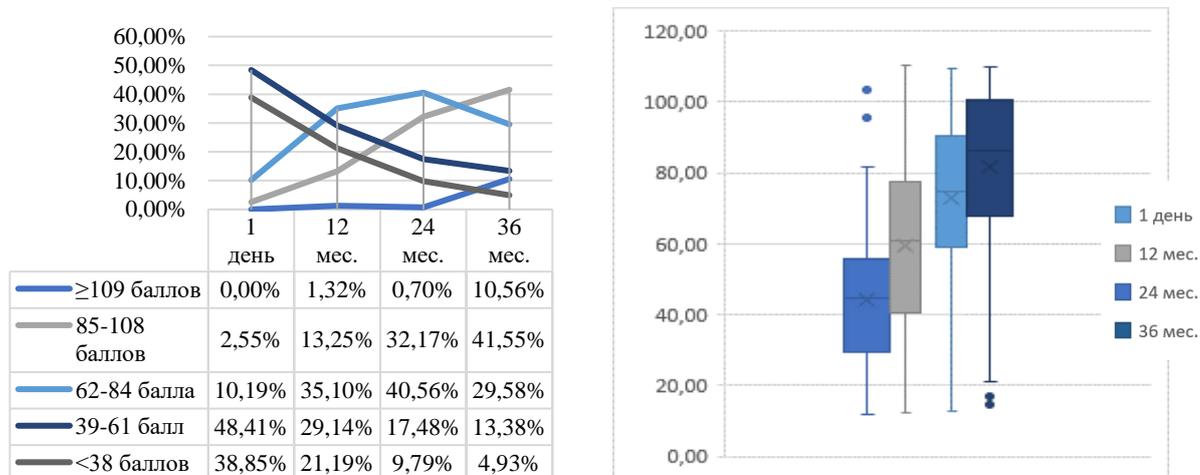


Рисунок 1. Распределение ответов пациентов основных исследуемых групп на опросник двигательной активности ОДА23+ в течение немедикаментозного лечения (1 день – 12 мес. – 24 мес. - 36 мес.).

Сравнительная характеристика основных исследуемых групп 1-4, контрольной группы 1 и контрольной группы 2 за весь период немедикаментозного лечения с учетом средних показателей ИМЖ представлена на рисунке 2.

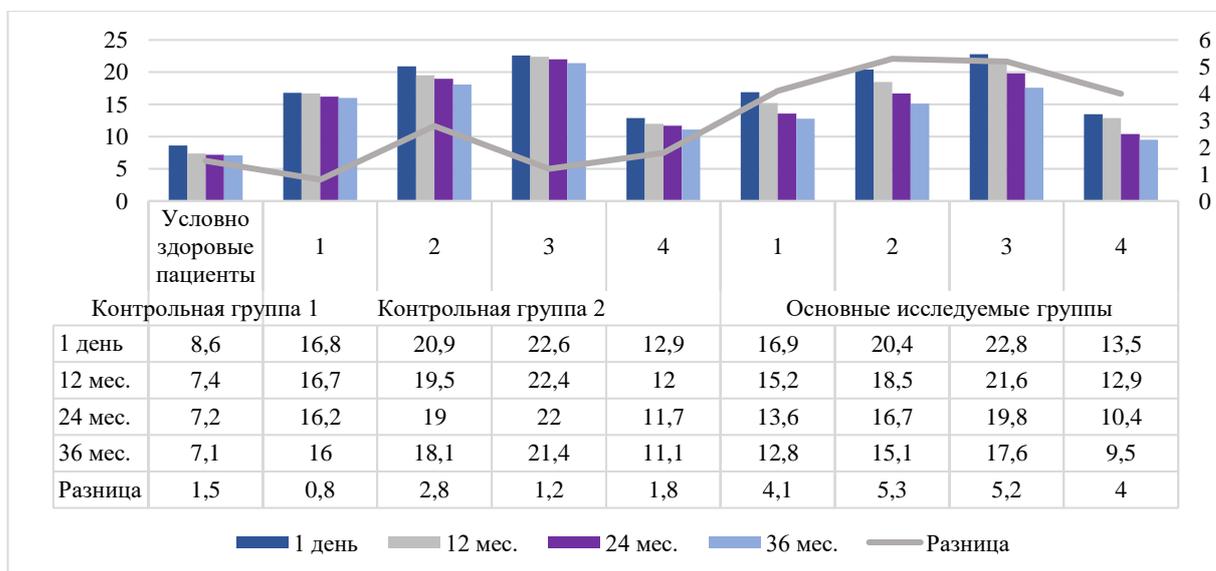


Рисунок 2. Сравнительная характеристика основных исследуемых групп 1-4, контрольной группы 1 и контрольной группы 2 за период 1 день – 36 мес. с учетом средних показателей параметра ИМЖ по данным ДРА в режиме «Все тело».

Выявлено совпадение данных ультразвуковой количественной стеатометрии печени с данными комбинированной эластографии с определением стеатоза печени при степенях стеатоза печени S0, а также S3, в промежуточных интервалах S1-S2 наблюдалось расхождение данных на 1 пациента в каждой из групп. В данной группе пациентов наблюдалось полное соответствие данных, полученных с использованием ультразвуковой стеатометрии печени с данными, полученными при гистологическом исследовании биоптатов (рис. 3).

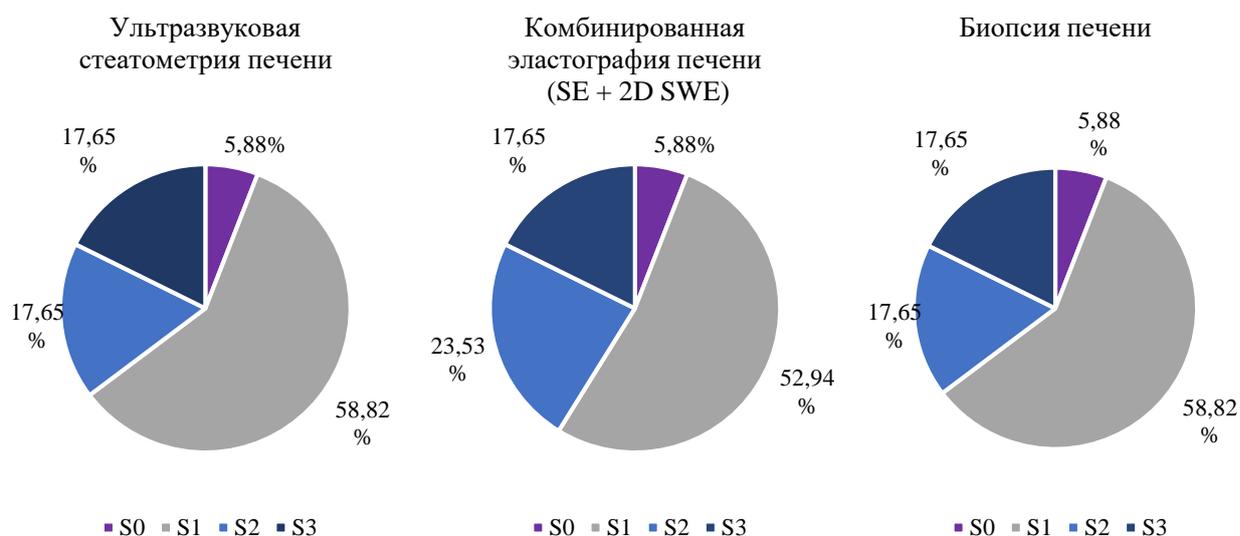


Рисунок 3. Соотношение показателей ультразвуковой стеатометрии печени с определением коэффициента затухания ультразвуковой волны (дБ/см), комбинированной эластографии с определением стеатоза печени (дБ/см/МГц) и гистологического исследования биоптатов печени по шкале SAF у пациентов (n=17), согласившихся на повторное проведение биопсии через 36 месяцев после начала исследования.

Также у большинства пациентов снизились показатели аланин-аминотрансфераза (АЛТ), аспартат-аминотрансфераза (АСТ) как признаки воспалительной активности. Динамика изменения выраженности ФП по данным гистологического исследования биоптатов печени по шкале SAF у пациентов основных исследуемых групп 2-3 представлена в таблице 5.

Динамика изменения выраженности фиброза печени по данным гистологического исследования биоптатов печени по шкале SAF у пациентов основных исследуемых групп 2-3.

Фиброз	Доля пациентов (%), согласившихся на проведение биопсии печени в начале исследования (n=49)	Доля пациентов (%), согласившихся на проведение биопсии печени в начале исследования (n=17)*	Доля пациентов (%), согласившихся на проведение биопсии печени в финале исследования (n=17)
F0	38,78	35,29	64,71
F1	20,41	23,53	5,88
F2	14,29	23,53	11,76
F3	14,29	11,76	11,76

\*Приведены данные выраженности стеатоза печени пациентов, которые также согласились на повторное проведение биопсии печени в финале исследования.

Оценка ROC – кривых при количественной ультразвуковой стеатометрии и комплекса клинично-лабораторно-инструментальных процедур у пациентов основных исследуемых групп 1-4 в период 1 день – 36 мес. приведены на рисунке 4.

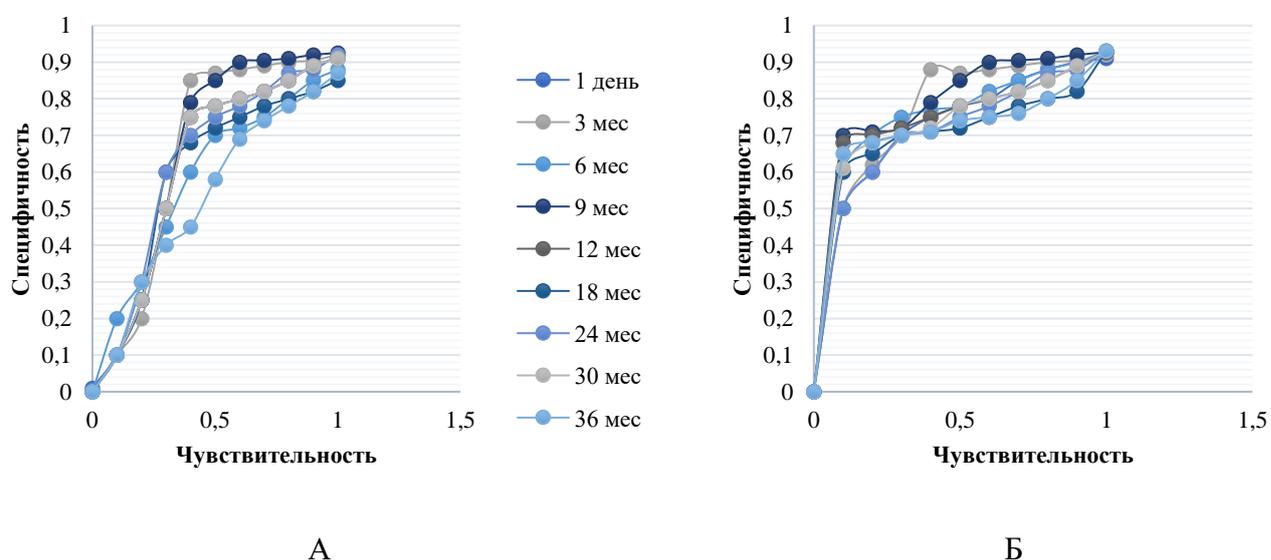


Рисунок 4. Сводный анализ ROC – кривых для А – ультразвуковой количественной стеатометрии в период 1 день – 36 мес., Б – комплекса клинично-лабораторно-инструментальных процедур в период 1 день – 36 мес.

Исходные схемы рационального питания и физической активности в ходе исследования (в течение первых 6 месяцев) были адаптированы в связи с высоким уровнем влияния комплаентности пациента на немедикаментозное лечение. Так, алгоритм персонализированного определения состава рационального питания в рамках немедикаментозной терапии среди пациентов основных исследуемых групп без сопутствующих заболеваний с учетом уровня их комплаентности представлен на рисунке 5.

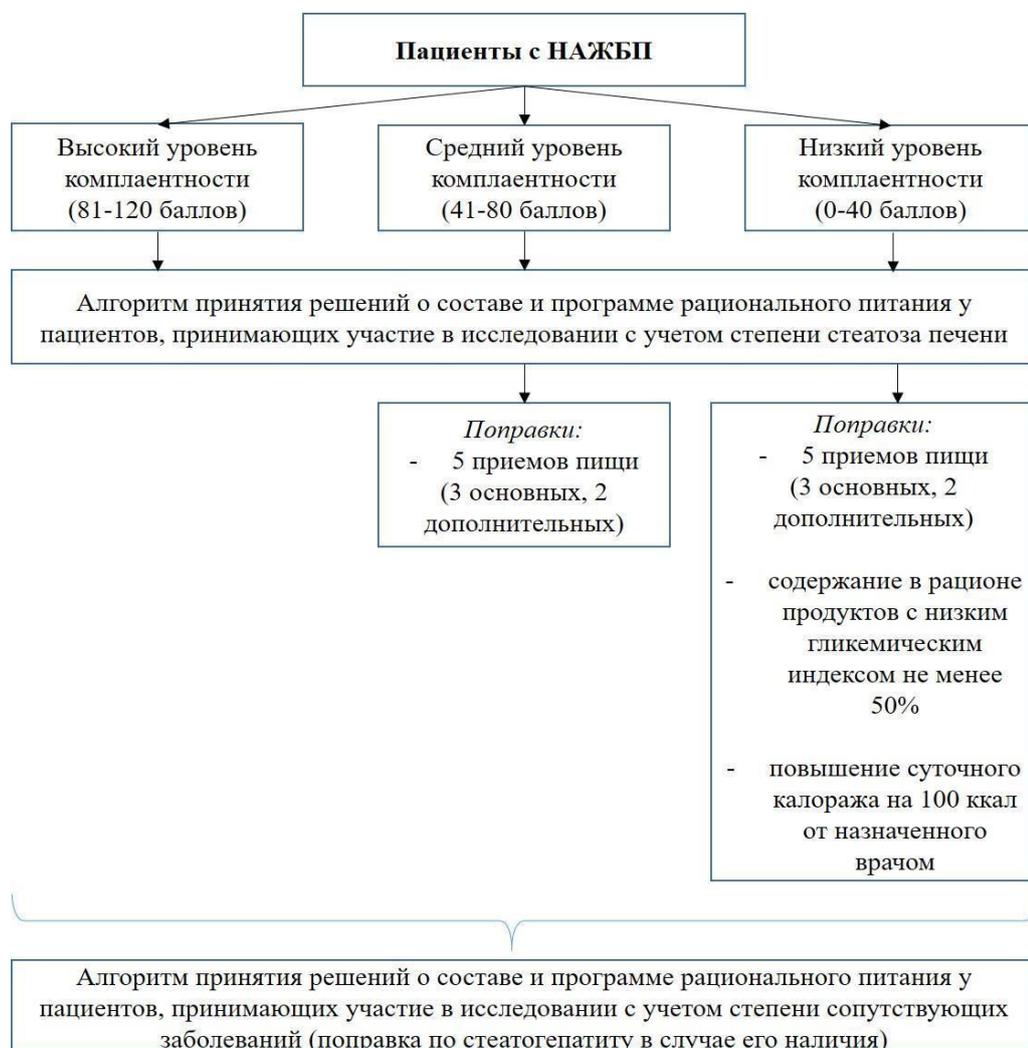


Рисунок 5. Алгоритм персонализированного определения состава рационального питания у пациентов, принимающих участие в исследовании без сопутствующих заболеваний с учетом уровня их комплаентности.

Созданы отдельные алгоритмы персонализированного определения рационального питания у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Был усовершенствован алгоритм персонализированного определения состава базовой физической нагрузки в рамках немедикаментозной терапии среди пациентов основных исследуемых групп (рис. 6), а также

алгоритм персонализированного определения состава дополнительной физической нагрузки в рамках немедикаментозной терапии среди пациентов основных исследуемых групп.

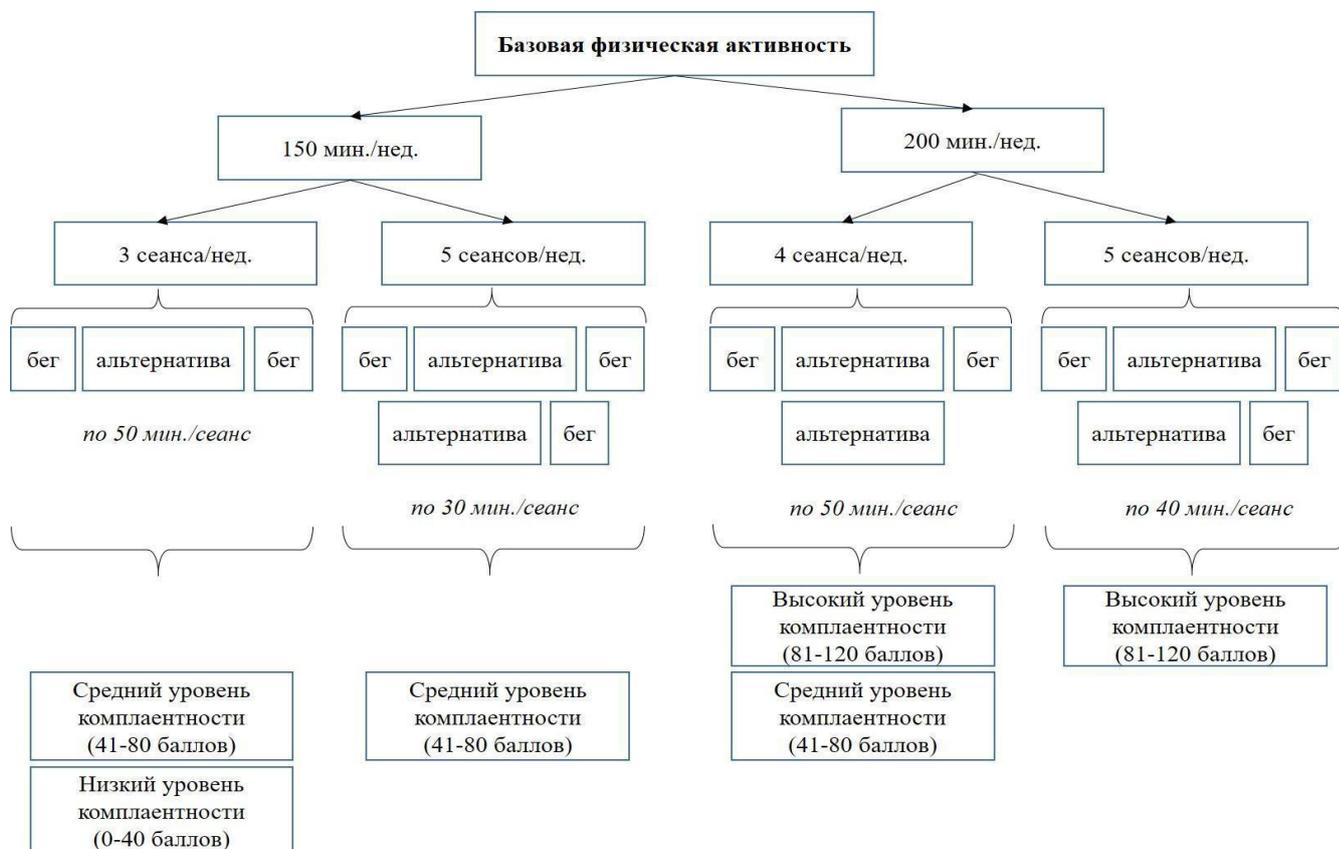


Рисунок 6. Алгоритм персонализированного определения состава базовой физической нагрузки в рамках немедикаментозной терапии среди пациентов основных исследуемых групп.

В результате исследования создан алгоритм мониторинга немедикаментозного лечения НАЖБП у пациентов с разным уровнем комплаентности на протяжении 1-36 месяца наблюдения и лечения (рис. 7). *Примечания: Оценка уровня комплаентности согласно опроснику “Уровень комплаентности” (УК); 2. Комплекс клиничко-лабораторно-инструментальных процедур (К - сбор жалоб, анамнез, физикальные методы исследования; Л - лабораторные методы исследования; УЗИ - комплекс ультразвуковой диагностики, включающий в себя серошкальный В-режим, определение гепаторенального индекса, цветовое доплеровское картирование, эластография сдвиговых волн; С - количественная ультразвуковая стеатометрия; И - инструментальные методы исследования (неинвазивная биоимпедансометрия, ретроспективный анализ исследований МСКТ/МРТ); Д - ДРА в режиме “Все тело”; Б - биопсия печени. 3. Немедикаментозное лечение: РП - рациональное питание; ФА - физическая активность, ИСП – индивидуальная суточная потребность.*

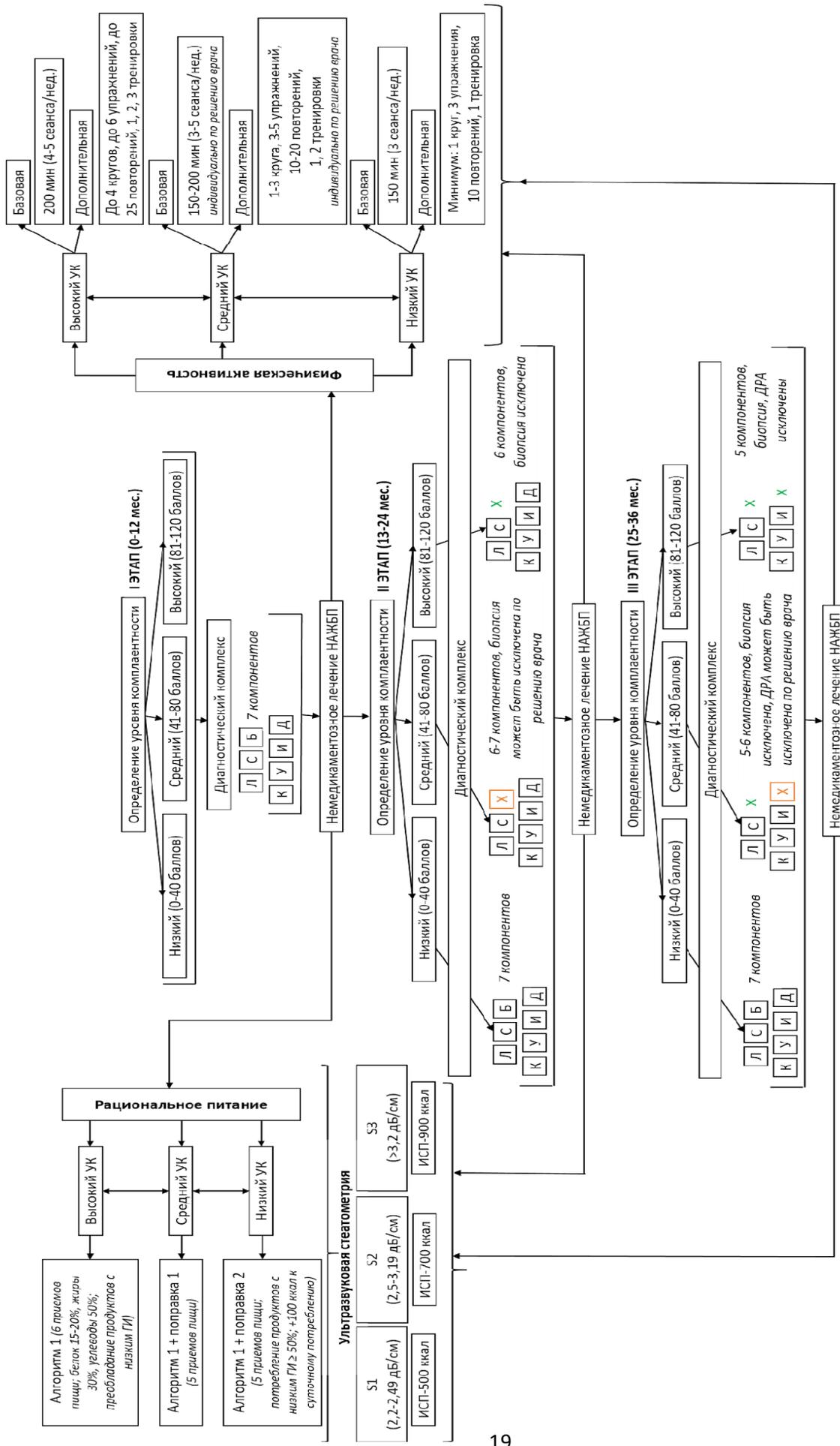


Рисунок 7. Алгоритм мониторинга немедикаментозного лечения неалкогольной жировой болезни печени

## Выводы

1. Для диагностики и мониторинга немедикаментозного лечения неалкогольной жировой болезни печени предложено применение усовершенствованного клинико-лабораторно-инструментального диагностического комплекса (чувствительность 93,1%, специфичность 89,7%, точность 91,4%, ДИ 0,901-0,926).
2. При неалкогольной жировой болезни печени возможно использование количественной ультразвуковой стеатометрии в качестве референтного метода как для первичного выявления заболевания, так и для мониторинга немедикаментозного лечения (чувствительность 90,7%, специфичность 92,4%, точность 91,6%, ДИ 0,909-0,928).
3. При немедикаментозном лечении неалкогольной жировой болезни печени необходима оценка уровня комплаентности в начале лечения – в случае его нахождения на уровне 61,7% (74 балла по опроснику «Уровень комплаентности») и выше лечение может быть признано результативным.
4. Оптимальный комплекс диагностики и мониторинга немедикаментозного лечения неалкогольной жировой болезни печени включает в себя оценку уровня комплаентности, использование количественной ультразвуковой стеатометрии и двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело» (чувствительность 92,8%, специфичность 92,3%, точность 92,5%, ДИ 0,918-0,936).
5. Порог показателя количественной ультразвуковой стеатометрии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатогепатита с высоким риском начала формирования фиброза печени  $>2,47$  Дб/см, на стадии стеатогепатита с переходом в клинически значимый фиброз печени F2-F3  $>2,73$  Дб/см.

## Практические рекомендации

1. В обследовании пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени целесообразно использование комплексной клинико-лабораторно-инструментальной диагностики с количественной ультразвуковой стеатометрией печени, с учетом высоких уровней чувствительности и специфичности метода (90,7% и 92,4%, соответственно). Данный неинвазивный подход позволяет оценить как степень выраженности стеатоза печени (S0-S3), так и стадию неалкогольной жировой болезни печени в разные периоды наблюдения пациентов (неалкогольный стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени).
2. При выборе персонализированной программы немедикаментозного лечения (сочетание физической активности и рационального питания) предварительно необходимо оценивать

уровень комплаентности пациентов и степень выраженности стеатоза печени по данным количественной ультразвуковой стеатометрии для повышения результативности лечения.

3. Для диагностики очагового стеатоза печени рекомендуется последовательное использование ультразвуковой эластографии сдвиговых волн и ультразвукового цветового доплеровского картирования. В случае отсутствия цветовых сигналов при проведении ультразвукового цветового доплеровского картирования в зоне исследования, очаговое образование определяется как очаговый стеатоз печени.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

С учетом распространенности и роста числа пациентов с ожирением, сахарным диабетом 2 типа, метаболическим синдромом, неалкогольной жировой болезнью печени, в сочетании с сопутствующей патологией (заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, опорно-двигательной систем и т.д.), необходимо проведение дальнейших проспективных исследований с включением большего количества пациентов с целью оценки изменений показателя количественной ультразвуковой стеатометрии на протяжении более длительного периода наблюдения (от 36 месяцев и более). Актуальным является изучение влияния немедикаментозной терапии в разных временных промежутках на стадию неалкогольной жировой болезни печени и степень выраженности стеатоза печени у пациентов с низким, средним и высоким уровнем комплаентности с дополнительной оценкой необходимости введения компонентов медикаментозного лечения.

Важным представляется исследование влияния длительной немедикаментозной терапии на риск возникновения кардиоваскулярных событий, новых случаев сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, острого нарушения мозгового кровообращения. Представляется целесообразным дальнейшее изучение таких факторов как гендерная принадлежность, вида питания (в том числе у пациентов вегетарианцев), уровень социального и финансового благосостояния на результативность немедикаментозного лечения неалкогольной жировой болезни печени под контролем количественной ультразвуковой стеатометрии. Дальнейшая разработка темы заключается в разработке новых алгоритмов диагностики и лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сопутствующей патологией, направленных на снижение риска возникновения осложнений.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Венидиктова, Д. Ю. Персональный компьютеризированный мониторинг мобильной системой JawboneUP, как объективная обратная связь в системе врач-пациент в диагностике метаболического синдрома / Д. Ю. Венидиктова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – Общество с ограниченной ответственностью «Наука и инновации», 2014. – Т. 4. – № 5. – С. 542
2. Борсуков, А. В. Ультразвуковая диагностика стеатоза печени: разработка новой методики количественной оценки патологического процесса / А. В. Борсуков, Д. Ю. Венидиктова // **Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 2. – № 19. – С. 47-51.**
3. Борсуков, А. В. Оценка сравнительной эффективности методов инструментальной диагностики стеатоза печени у пациентов с метаболическим синдромом / А. В. Борсуков, Д. Ю. Венидиктова // **Практическая медицина. – 2018. – Т. 16. – № 2. - С. 16-21.**
4. Савченко, О. А. Инструментальная диагностика неалкогольной жировой болезни печени в многопрофильном стационаре / О. А. Савченко, Д. Ю. Венидиктова // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – № 2. – С. 97-100.
5. Borsukov, A. V. Improvement of the Liver Steatosis Diagnostics Algorithm with Application of the Ultrasound Wave Attenuation Coefficient Estimation / D. Yu. Venidiktova // Current Research in Diabetes & Obesity Journal. – 2018. – Т. 7. – № 5. – p. 1-4.
6. Венидиктова, Д. Ю. Методика ультразвуковой стеатометрии при неалкогольной жировой болезни печени: пилотные результаты / Д. Ю. Венидиктова, А. В. Борсуков, А. В. Алипенкова [и др.] // **Клиническая практика. – 2019. – Т. 10. – № 1. – С. 23-29.**
7. Венидиктова, Д. Ю. Комплексный алгоритм лучевой диагностики неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с избыточной массой тела / Д. Ю. Венидиктова, А. В. Борсуков // Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов. – 2019. – С. 34-35.
8. Gorbatenko, O. A. Comparative analysis of efficiency of multiparametric ultrasound and multiple detected computed tomography in patients with non-alcoholic fatty liver disease / O. A. Gorbatenko, D. Yu. Venidiktova, A. V. Borsukov // International journal of advanced studies in medicine and biomedical science. - 2019. – № 2. – p. 4-10.
9. Венидиктова, Д. Ю. Ультразвуковая количественная стеатометрия печени у пациентов с избыточной массой жира: возможности усовершенствованной методики / Д. Ю. Венидиктова, А. В. Борсуков // **Лучевая диагностика и терапия. – 2020. – Т. 11. – № 1. – С. 64-69.**
10. Венидиктова, Д. Ю. Комплексная инструментальная диагностика метаболического синдрома у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / Д. Ю. Венидиктова, А. В.

Борсуков // Лучевая диагностика и терапия. Тезисы Невский радиологический форум. – 2020. – № 1S. – С. 63-64.

11. Венидиктова, Д. Ю. Лучевая диагностика метаболического синдрома у пациентов мужского пола с неалкогольной болезнью печени / Д. Ю. Венидиктова, О. А. Горбатенко, А. О. Тагиль, А. А. Ковалев // Смоленский медицинский альманах. – 2020. – № 1. – С. 63-66.

12. Венидиктова, Д. Ю. Немедикаментозное лечение неалкогольной жировой болезни печени: оценка эффективности ультразвуковой стеатометрией / Д. Ю. Венидиктова, А. В. Борсуков // **Медицинский алфавит. – 2020. – № 10. – С. 38-42.**

13. Борсуков, А. В., Венидиктова Д. Ю. Комплексная ультразвуковая стеатометрия неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с избыточной массой тела // Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и терапии: сборник материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием, 24-25 сентября 2020 года / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии ; редкол.: А. С. Александрович (отв. ред.), Т. И. Зиматкина. – Гродно, 2020. – С. 40-42.

14. Венидиктова, Д. Ю. Количественная ультразвуковая стеатометрия в оценке эффективности немедикаментозной терапии метаболического синдрома: пилотные результаты / Д. Ю. Венидиктова// Сборник материалов конференции студентов и молодых ученых, посвященный 80-летию со дня рождения профессора Болтрукевича Станислава Ивановича. – Гродно, 2020. – С. 103-104. URL: <http://elib.grsmu.by/handle/files/18483?show=full>

15. Венидиктова, Д. Ю. Уровень комплаентности пациентов как основа назначения персонализированного немедикаментозного лечения неалкогольной жировой болезни печени / Д. Ю. Венидиктова // **Практическая медицина. – 2021. – Т. 19. - № 1. – С. 96-105.**

#### **Патенты на изобретения**

16. Патент № 2648183 Российская Федерация, МПК А61В 5/00, А61В 8/00, G01N 33/48. Способ диагностики стеатоза печени: № 2017108293: заявл. 13.03.2017: опубл. 22.03.2018 / А. В. Борсуков, Т. Г. Морозова, Д. Ю. Венидиктова, Ю. В. Иванов. – 11 с.

17. Патент № 2715440 Российская Федерация, МПК А61В 8/08. Способ дифференциальной диагностики очагового жирового гепатоза и кист печени: № 2019120584: заявл. 28.06.2019: опубл. 28.02.2020 / А. В. Борсуков, Д. Ю. Венидиктова. – 9 с.

## Список сокращений

АЛТ – аланин-аминотрансфераза

АСТ – аспартат-аминотрансфераза

ДРА – двух-энергетическая рентгеновская абсорбциометрия

ИМЖ – индекс массы жира

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАС – неалкогольный стеатоз

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

ОСП – очаговый стеатоз печени

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФП – фиброз печени

Подписано в печать 07.12.2021 Заказ № 13008  
Тираж 100 экземпляров; объем п.л.: 1.0  
Отпечатано в типографии «Реглет»  
101000, г. Москва, Чистопрудный бульвар, д. 18  
(495) 971-22-77; [www.reglet.ru](http://www.reglet.ru)