



# Диагностическая значимость стеатометрии при хронических заболеваниях печени

В.А. Кейян, Ю.Г. Сандлер, к.м.н., Т.Ю. Хайменова, к.м.н.,  
С.Г. Хомерики, д.м.н., проф., А.В. Никаноров,  
К.Г. Салиев, Е.В. Винницкая, д.м.н.

Адрес для переписки: Виталия Александровна Кейян, v.keiian@mknc.ru

Для цитирования: Кейян В.А., Сандлер Ю.Г., Хайменова Т.Ю. и др. Диагностическая значимость стеатометрии при хронических заболеваниях печени // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 1. С. 40–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-1-40-44

**Цель** – оценить диагностическую значимость и точность 2D-сдвиговой эластографии (2D-SWE) с функцией определения контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ) – стеатометрии (СМ) при установлении степени стеатоза печени (СП) у пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП).

**Материал и методы.** Комплексно обследовано 450 пациентов (31,5% мужчин и 78,5% женщин, средний возраст –  $49,9 \pm 28,7$  года) с различными ХЗП. Из них 109 пациентам выполнена пункционная биопсия печени (ПБП) с оценкой индекса стеатоза, а также оценка степени стеатоза (S, дБ/см) методом 2D-SWE с определением КПЗУ (СМ) на аппарате Angiodin-Sono/PUltra C1-5/60.

**Результаты.** При сравнении метода СМ с ПБП в общей группе ( $n = 109$ ) чувствительность составила 93% при S1 и 100% при S0 и S2–3, специфичность – 64% при S1 и 100% при S0 и S2–3, ROC-AUC 0–8–1. При этом стадия фиброза печени (ФП) не оказывала влияния на точность диагностики, сила ассоциации, согласно тесту Крамера ( $V = 0,2754067$ ), малая. В группе пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени (АИЗП) ( $n = 50$ ) чувствительность метода СМ была ниже, чем в группе пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) ( $n = 36$ ), – 62,5 и 91% соответственно, показатель ROC-AUC выше – 0,96. Специфичность метода СМ при АИЗП – 100%. При НАЖБП ROC-AUC составил 0,88.

**Выводы.** Метод СМ характеризуется высокой достоверностью, точностью, чувствительностью и специфичностью в определении степени СП преимущественно первой и третьей степени. Чувствительность и специфичность метода СМ при НАЖБП высокие. Стадия фиброза печени и биохимическая активность не влияют на точность определения степени СП, корреляции со значениями показателей холестаза (щелочная фосфатаза) не установлено. СП при АИЗП, как правило, отсутствует.

**Ключевые слова:** эластография сдвиговой волны, стеатометрия, стеатоз печени, неалкогольная жировая болезнь печени, аутоиммунные заболевания печени



### Актуальность

«Стеатоз печени (СП): новая эпидемия третьего тысячелетия» [1] – это лишь один из опубликованных вариантов, безусловно акцентирующих внимание на проблеме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Объективно масштабность проблемы, медико-социальную и экономическую значимость НАЖБП наглядно демонстрируют результаты анализа PubMed/MedLine с 1989 по 2015 г., полученные на основании 86 исследований с объемом выборки 8 515 431 из 22 стран. Согласно этим результатам, глобальная распространенность НАЖБП в указанный период достигала 25,24%, причем средние показатели закрепились за европейскими странами. Доля прогрессирования фиброза и среднегодовая скорость прогрессирования из стадии стеатоза в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) составили 40,76% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 34,69–47,13) и 0,09 (95% ДИ 0,06–0,12) [2].

Критерии оценки фиброза печени (ФП) при НАЖБП разработаны и внедряются в практику [3]. Не менее важной проблемой является стратифицированный подход к оценке СП, поскольку ряд клинических ситуаций требует определения степени СП. В соответствии с общепринятой классификацией, морфологически полуколичественным методом выделяют три степени тяжести СП по процентному содержанию жировых включений в цитоплазме гепатоцитов с определением индекса стеатоза: S0 (< 5%), S1 (5–33%), S2 (33–66%), S3 (> 66%). Стеатоз S2 и S3 принято расценивать как выраженный, S3 – как тяжелый [4].

Морфологическое исследование ткани печени до настоящего времени остается эталонным как в диагностике хронических заболеваний печени (ХЗП), так и в определении степени СП. Тем не менее клиницисты всего мира стремятся ограничить применение пункционной биопсии печени (ПБП) и проводить ее только

в тех случаях, когда потенциальный риск манипуляции не превышает предполагаемую пользу для пациента. В связи с этим изучается эффективность альтернативных методов диагностики СП. Европейские рекомендации по диагностике и лечению НАЖБП предусматривают использование ультразвукового исследования (УЗИ) в качестве метода первой диагностической линии у пациентов с риском развития СП [5]. УЗИ печени демонстрирует высокую чувствительность и специфичность в диагностике тяжелого СП [6] и используется в качестве скрининга. Однако для выявления стеатоза легкой степени диагностическая точность и чувствительность УЗИ невысоки [7].

Ограничения применения УЗИ в диагностике СП, а именно субъективизм оценки, низкая чувствительность метода в определении СП менее 33%, потребовали разработки и внедрения в практику метода определения степени СП с использованием количественной оценки ослабления распространения ультразвуковой волны (или ультразвукового затухания) в ткани печени [7].

Благодаря техническим достижениям появились многочисленные неинвазивные методы, включающие средства визуализации, с использованием эластографии в качестве инструментальной альтернативы ПБП.

Исследования на основе эластографии включают в себя транзитную эластографию, ультразвуковую эластографию сдвиговой волны (УЭСВ) и магнитно-резонансную эластографию [8]. УЭСВ основана на применении ультразвука для измерения сдвиговых деформаций (определения скорости сдвиговых волн (SWS – shear wave speed)) во внутренних тканях, возникающих в результате приложенной силы (либо точно, либо широко, через поверхность тела). Аппарат отечественного производства для комплексной экспертной неинвазивной диагностики диффузных заболеваний

Благодаря техническим достижениям появились многочисленные неинвазивные методы, включающие средства визуализации, с использованием эластографии в качестве инструментальной альтернативы пункционной биопсии печени

печени Angiodin-Sono/PUltra® C1-5/60 помимо традиционного ультразвукового сканирования (В-режим) обладает функцией сдвиговолновой эластографии для определения стадии фиброза по шкале METAVIR (кПа, м/с) и измерения коэффициента ультразвукового затухания (САР/КПЗУ, дБ/см), функцией стеатометрии (СМ).

Метод позволяет измерять степень ослабления ультразвука печеночным жиром в то же время, на том же объеме и на том же сигнале, что и эластичность печени [9, 10].

### Материал и методы

С 2016 по 2019 г. в условиях отделения заболеваний печени Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова комплексно обследовано 450 пациентов с различными ХЗП. Из них 109 пациентам (49 (45%) мужчин, 60 (55%) женщин, среднее значение возраста с учетом стандартного отклонения –  $49,9 \pm 19,9$  года) после получения информированного согласия выполнены ПБП с оценкой индекса стеатоза и стадии ФП, определение эластичности печени (F, кПа) и СМ для установления степени стеатоза (S, дБ/см) методом измерения контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ) на аппарате Angiodin-Sono/PUltra C1-5/60.

Стадию ФП оценивали в соответствии с рекомендациями производителя: при эластичности 6,6 кПа устанавливали первую

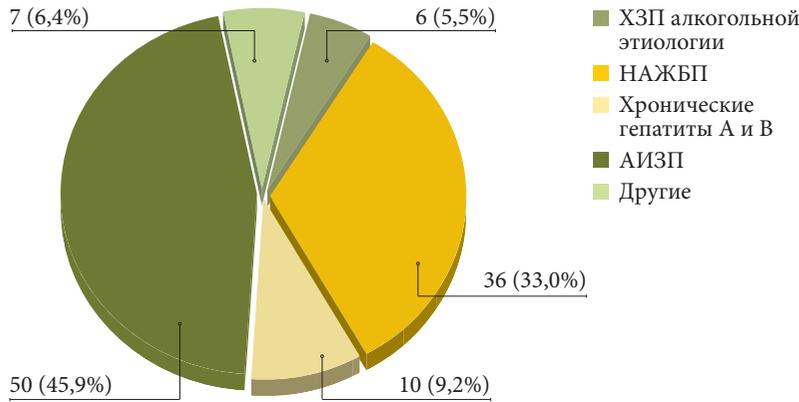


Рис. 1. Распределение пациентов с ХЗП (n = 109) по этиологическому фактору

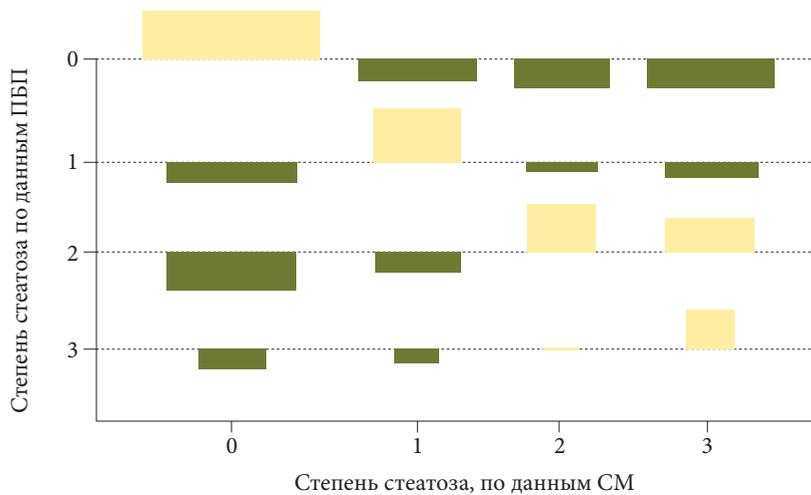


Рис. 2. График сопряженности по степени СП, определяемой с помощью СМ и ПБП

**Количественное распределение пациентов с АИЗП по нозологиям**

Диагноз	Количество пациентов, абс. (%)
Аутоиммунный гепатит	19 (38)
Первичный билиарный холангит	14 (28)
Синдром аутоиммунного перекреста	15 (30)
Первичный склерозирующий холангит	2 (4)
Всего	50 (100)

стадию фиброза (F1 METAVIR), при эластичности 7,5 кПа – вторую (F2 METAVIR), при 9,6 кПа – третью (F3 METAVIR), а при 12,5 кПа и выше – четвертую (F4 METAVIR) (цирроз печени). При проведении СМ степень стеатоза также оценивали исходя из рекомендаций производителя: значения менее 2,37 дб/см со-

ответствовали нулевой степени стеатоза (S0). При значении 2,37 дб/см и выше верифицировалась первая степень стеатоза (S1), при 2,58 дб/см и выше – вторая (S2), при показателе более 2,9 дб/см – третья (S3). Клинический диагноз устанавливали на основании общепринятых диагностических критериев

ХЗП и стандартных клиничко-лабораторных, морфологических и инструментальных данных. Проведена сравнительная оценка чувствительности, специфичности и эффективности СМ и ПБП у больных с разной стадией фиброза и различными нозологическими формами. Статистический анализ выполнен с помощью модулей для математических вычислений, языка программирования и компьютерной среды для статистических вычислений с использованием пакетов Stats, ROCR, MASS.

**Результаты исследования**

На рисунке 1 представлена характеристика пациентов – распределение по этиологическому фактору. Индекс массы тела пациентов не превышал 31 кг/м<sup>2</sup> и в среднем составил 26,91 ± 4,37 кг/м<sup>2</sup>. Показатели цитолиза не превышали четырех норм, уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) в среднем составил 94,15 ± 41,14 ЕД/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) – 85,14 ± 36,12 ЕД/л. Показатель щелочной фосфатазы (ЩФ) превышал норму (124 ЕД/л) менее чем в два раза – 169,3 ± 57,09 ЕД/л. Наибольшее количество обследованных составили больные НАЖБП и АИЗП. Это объясняется тем, что именно такие больные чаще всего вызывают диагностические трудности и требуют морфологической верификации. Всем 109 пациентам независимо от этиологического фактора проведен анализ ассоциаций степени стеатоза по результатам ПБП и СМ с помощью теста Фишера. Получено значение p-value < 0,01, на основании чего отвергнута нулевая гипотеза о независимости между значениями степени стеатоза, полученными при проведении СМ, и результатами ПБП. При анализе сопряженности исследуемых величин данные, полученные методом СМ, совпали по степени стеатоза с результатами морфологического исследования ткани печени. Высота прямоугольника на рис. 2 показывает



абсолютную величину этого отклонения, а положение – знак отклонения. Отчетливо видно, что при второй степени стеатоза, определенной гистологически, в значительном количестве случаев неинвазивный метод продемонстрировал завышенные результаты, соответствующие S3. Полученные данные позволяют сделать вывод о достаточной диагностической точности СМ в определении степени СП. Тест Крамера на определение силы ассоциаций показывает, что уровень ассоциации в данном случае равен 0,6092878, то есть связь между гистологической оценкой и СМ умеренная.

При использовании биномиальной логистической регрессии ( $n = 109$ ), а именно идентификации диагностической значимости метода СМ с целью определения степени СП, получены следующие данные:

- 1) в отсутствие стеатоза (S0) ROC-AUC составил 1, точность метода – 0,99, чувствительность – 100%, специфичность – 100%;
- 2) при минимальной степени стеатоза (S1) ROC-AUC – 1, точность метода – 0,89, чувствительность – 93%, специфичность – 64%;
- 3) при выраженной степени (S2–3) ROC-AUC – 0,80, точность метода составила 0,98, чувствительность – 100%, специфичность – 100%.

При оценке влияния степени стеатоза на точность определения стадии фиброза с использованием сдвиговолновой эластографии при выполнении теста Крамера сила ассоциации была незначительной, малой ( $V = 0,2754067$ ). Это свидетельствует о минимальном, клинически незначимом влиянии степени СП на точность определения стадии фиброза.

При исследовании обратной зависимости влияния стадии фиброза на точность определения степени СП также выявлена малая сила ассоциации ( $V = 0,1956021$ ). Это означает, что стадия фиброза статистически незначимо влияет на точность метода СМ.

Метод стеатометрии (2D-сдвиговой эластографии со сфокусированным ультразвуковым импульсом КПЗУ) характеризуется высокой достоверностью, точностью, чувствительностью и специфичностью в определении степени стеатоза печени

Кроме того, в общей когорте пациентов ( $n = 109$ ) были выделены и прицельно обследованы 50 пациентов с АИЗП (таблица).

При идентификации диагностической значимости метода СМ с целью определения различной степени СП у пациентов с АИЗП установлено следующее:

- 1) по данным СМ, по сравнению с ПБП при S0–1/2–3 выявлен высокий коэффициент корреляции 0,805,  $p$ -value < 0,01;
- 2) чувствительность метода – 62,5%, специфичность – 100%, ROC-AUC – 0,96;
- 3) у большинства пациентов с АИЗП (за исключением одной пациентки с первичным билиарным холангитом, метаболическим синдромом и S2) не выявлено стеатоза печени, в том числе выраженной степени, S3.

В группе пациентов с АИЗП выполнен корреляционный анализ между степенью стеатоза, цитолитической активностью (данными АЛТ и АСТ) и значениями ЩФ. Достоверных взаимосвязей между данными параметрами и точностью определения СП не получено, причем коэффициент корреляции в случае анализа с показателями цитолиза был отрицательным (-0,22 и -0,16 для АЛТ и АСТ соответственно, для АЛТ  $p$ -value < 0,05).

Кроме того, в общей когорте пациентов ( $n = 109$ ) были выделены и прицельно обследованы 36 пациентов с НАЖБП.

При исследовании диагностической значимости метода СМ с целью определения степени СП у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени получены следующие данные:

- 1) по данным СМ, по сравнению с ПБП при S0–1/2–3 выявлен удовлетворительный коэффициент корреляции 0,60,  $p$ -value < 0,01;
- 2) установлена высокая прогностическая значимость истинно положительных и отрицательных результатов: чувствительность метода – 91%, специфичность – 95%, ROC-AUC – 0,88.

В группе пациентов с НАЖБП был также проведен корреляционный анализ между степенью стеатоза, цитолитической активностью (данными АЛТ и АСТ) и значениями ЩФ. Достоверных удовлетворительных взаимосвязей между указанными параметрами и степенью СП не получено. При анализе с показателями цитолиза коэффициент корреляции составил 0,32 и 0,19 для АЛТ и АСТ соответственно, для АЛТ  $p$ -value < 0,05. Для показателей ЩФ коэффициент корреляции Kendall составил 0,07.

### Выводы

На основании полученных данных были сделаны следующие выводы.

1. Метод стеатометрии (2D-сдвиговой эластографии со сфокусированным ультразвуковым импульсом КПЗУ) характеризуется высокой достоверностью, точностью, чувствительностью и специфичностью в определении степени стеатоза печени.
2. Наиболее высокая диагностическая значимость стеатометрии при определении стеатоза печени первой и третьей степени.
3. Чувствительность метода более высокая у пациентов с НАЖБП.

гастроэнтерология



4. Специфичность в группе пациентов с АИЗП равна 100%.
5. Отсутствие стеатоза печени у больных АИЗП может быть использовано в качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия при комплексном обследовании.
6. Изменения физических свойств ткани печени (биохимическая активность, холестаз, стадия фиброза) не влияют на диагностическую точность стеатометрии. © Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Puoti C., Elmo M.G., Ceccarelli D., Ditrinco M. Liver steatosis: the new epidemic of the Third Millennium. Benign liver state or silent killer? // Eur. J. Intern. Med. 2017. Vol. 46. P. 1–5.
2. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // Hepatology. 2016. Vol. 64. № 1. P. 73–84.
3. Eddowes P.J., Sasso M., Allison M. et al. Accuracy of FibroScan CAP and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Gastroenterology. 2019. Vol. 156. № 6. P. 1717–1730.
4. Nalbantoglu I.K., Brunt E.M. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 27. P. 9026–9037.
5. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J. Hepatol. 2016. Vol. 64. № 6. P. 1388–1402.
6. Пиманов С.И. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии. М.: Практическая медицина, 2016. С. 416.
7. Демин И.Ю., Андреев В.Г., Рыхтик П.И. и др. Ультразвуковая эластография: возможности и физические ограничения метода, основанного на измерении скорости сдвиговой волны мягких биологических тканей // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015. № 4. Спецвыпуск. С. 51а.
8. Wildman-Tobriner B., Middleton M.M., Moylan C.A. et al. Association between magnetic resonance imaging-proton density fat fraction and liver histology features in patients with nonalcoholic fatty liver disease or nonalcoholic steatohepatitis // Gastroenterology. 2018. Vol. 155. № 5. P. 1428–1435.e2.
9. Дынник О.Б., Линская А.В., Кобыляк Н.Н. Сдвиговолновая эластография и эластометрия паренхимы печени (методические аспекты) // Променавадіагностика, променеватерапія. 2014. № 1–2. С. 73–82.
10. Liu K., Wong V.W., Lau K. et al. Prognostic value of controlled attenuation parameter by transient elastography // Am. J. Gastroenterology. 2017. Vol. 112. № 12. P. 1812–1823.

### Diagnostic Significance of Steatometry in Chronic Liver Diseases

V.A. Keyyan, Yu.G. Sandler, PhD, T.Yu. Khaymenova, PhD, S.G. Khomeriki, MD, PhD, Prof., A.V. Nikanorov, K.G. Saliyev, Ye.V. Vinnitskaya, MD, PhD

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

Contact person: Vitaliya A. Keyyan, v.keiian@mknc.ru

**The Purpose** – to evaluate the diagnostic significance and accuracy of 2D-shift elastography (2D-SWE) with the function of determining the controlled parameter of ultrasound attenuation (CAP) – steatometry (SM) in verifying the degree of liver steatosis (LS) in patients with chronic liver disease (CLD).

**Material and methods.** 450 patients were comprehensively examined (31.5% men and 78.5% women, average age 49.9 ± 28.7 years) with various CLD. Of these, 109 patients underwent a liver biopsy (PLB) with an assessment of the steatosis index, as well as an assessment of the degree of steatosis (S, db/cm) by 2D-SWE in combination with the determination of CAP (SM) using the Angiodin-Sono/PUltra C1-5/60 apparatus.

**Results.** When comparing the SM-method with PLB in the general group (n = 109), the sensitivity was 93% at S1, and 100% at S0 and S2–3, specificity 64% at S1, and 100% at S0 and S2–3, ROC-AUC 0–8–1. Moreover, the stage of liver fibrosis (LF) did not affect the accuracy of diagnosis, the strength of association according to the Cramer test (V = 0.2754067) is small. In the group of patients with autoimmune liver diseases (AILD) (n = 50), the sensitivity of the SM-method is lower than in the group of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) (n = 36), 62.5% and 91%, respectively, and the ROC-AUC above – 0.96. The specificity of the SM-method with AILD 100%. With NAFLD, the ROC-AUC was 0.88.

**Conclusions.** SM-method has high reliability, accuracy, sensitivity and specificity in determining the degree of LS mainly of the first and third degrees. The sensitivity and specificity of the SM-method for NAFLD is defined as high. The stage of LF, biochemical activity do not affect the accuracy of determining the degree of LS, there is no correlation with the values of cholestasis (ALP) either. LS in AILD, as a rule, is absent.

**Key words:** shear wave elastography, steatometry, liver steatosis, non-alcoholic fatty liver disease, autoimmune liver diseases