

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

*Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису*

ЗЮЗЬ НАТАЛІЯ ЮРІЇВНА

УДК 614.253.1(049.5):616.073:53.082.4

**УДОСКОНАЛЕННЯ АЛГОРИТМІВ КОМПЛЕКСНОЇ
РАДІОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ГЕПАТОБІЛІАРНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ**

За спеціальністю І2 – Медицина
Галузь знань І Охорона здоров'я та соціальне забезпечення

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Зюзь Н.Ю. _____

Наукові керівники: доктор медичних наук, професор Натрус Л.В.,
кандидат медичних наук, доцент Богомаз В.М.

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Зюзь Н.Ю. **Удосконалення алгоритмів комплексної радіологічної діагностики гепатобіліарних захворювань.** – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю І2 – Медицина. Галузь знань І Охорона здоров'я та соціальне забезпечення. – Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, 2025.

Зміст анотації

Дисертація присвячена вирішенню актуального наукового-практичного завдання внутрішньої медицини, гастроентерології, радіології, щодо оптимізації ранньої діагностики та прогнозування перебігу метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП) на підставі оцінки показників ультразвукової діагностики (УЗД) органів черевної порожнини в режимі сірої шкали, стеатометрії та зсувнохвильової еластографії, комп'ютерної томографії (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) печінки з визначенням кореляційних зв'язків акустичних характеристик з біохімічними печінковими і метаболічними маркерами та впровадженням в практику оновленого алгоритму використання неінвазивних методик оцінки стану паренхіми печінки.

Поширеність захворювань гепатобіліарної системи (ГБС) та їх соціально-економічні наслідки щороку зростають у всьому світі. Виникнення патології ГБС пов'язане із порушенням ліпідного і вуглеводного обміну внаслідок запального процесу різної етіології [18,40,61]. Стеатотична хвороба печінки (СХП) по поширенню входить в п'ятірку «лідерів» хвороб у світі, яка вражає 17-46% дорослого населення і визначає високий ризик смертності. Поняття СХП включає різні ланки ушкодження печінки, тому традиційно використовувалося як визначення «неалкогольної хвороби печінки» та /або «жирового переродження

печінки». Наше дослідження спрямовано переважно на діагностику дисфункції печінки, яка виникає на тлі супутніх метаболічних захворювань, і це звужує наш науковий пошук до діагностичних підходів метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки - МАСХП. Проте, сьогодні дуже важко відокремити лише МАСХП серед кола гепатобіліарних захворювань, оскільки гістологічно спектр змін при СХП має стадійність та постійно прогресує: неускладнене жирове ураження печінки більше ніж у 30% випадків ускладнюються в стеатогепатит (метаболічно асоційований стеатогепатит - МАСГ), який потім переходить в різні стадії фіброзу, погіршує якість життя пацієнта та суттєво підвищує ризик смертності.

У діагностиці СХП, асоційованої з метаболічною дисфункцією, «золотим стандартом» визнана біопсія печінки. Але це інвазивна процедура, проведення якої суттєво підвищує ризики пошкодження тканин печінки. І головне, обмеження за кількістю ділянок, які підлягають біопсії, демонструє хибно-негативний результат у 25-30% випадків[68,81].

Отже, останнім часом при діагностиці СХП для визначення наявності та рівня фіброзу активно використовують дослідження ультразвукової стеатометрії та ультразвукової зсувнихвильової еластометрії. Також для неінвазивної оцінки фіброза печінки і визначення активності процесу використовують біохімічні маркери. Пошук комплексного підходу для визначення стану паренхіми печінки із пріоритетом неінвазивних методик є актуальним для диференційної діагностики захворювань ГБС.

Умови медичної практики в Україні істотно змінились впродовж останніх років. Тривалий час пацієнтів і медичну спільноту переважно турбувало питання доступності УЗД, особливо високоспеціалізованих. Наразі першочерговими стають питання надійності лікарських висновків і ефективності використання технологій на маршруті пацієнта. Міжнародно визнаними характеристиками

якісної медичної допомоги на початку третього тисячоліття є безпека для пацієнта, своєчасність, результативність, економічна ефективність, справедливість, орієнтація на потреби пацієнта. Якість у радіології визначають як ступінь, до якої адекватне дослідження виконується в правильний спосіб і в потрібний час, а вірна інтерпретація об'єктивних даних точно і швидко доводиться лікарю, який скеровував на дослідження [2,19].

Інтегральним показником виконання дослідження лікарем УЗД є якісний і точний результат дослідження. Професійну успішність медичної практики відображає спектр чинників, які включають досвід оператора (людський фактор), організацію дослідження, технічні виробничі аспекти та спрямованість на швидкий кінцевий результат. У роботі відділень радіології для досягнення якісних медичних результатів має значення не лише людський фактор, а й різні аспекти забезпечення технологій та якості ресурсів. Науковий аналіз лікарських оцінок чинників забезпечення якості роботи лікарів УЗД були вперше виконані і опубліковані нами понад 15 років тому[3,14]. За цей час істотно реформувалась система надання медичної допомоги, правила фінансування в галузі охорони здоров'я, широко впроваджена система електронного здоров'я, змінилися інструменти і вимоги до безперервного професійного розвитку лікарів. Окрім того, останніми роками нас спіткали критично великі соціально-економічні випробування, як під час пандемії COVID-19, так і впродовж триваючого спротиву зовнішній військовій агресії. Кількість ризиків зниження якості медичної допомоги істотно зросла [2]. На нашу думку, вивчення можливої ролі кадрового компоненту, зокрема, ставлення медичного персоналу до забезпечення високої якості його роботи, є одним з ключових та актуальних задач сьогодення.

Враховуючи поширеність СХП, підвищення вимог до точності та надійності радіологічної діагностики, невпинне осучаснення інструментів, критеріїв оцінки перебігу СХП, розширення послуг лікарів УЗД, у т.ч. їхню зростаючу кількість,

суттєве збільшення лікарів первинної та вторинної ланок надання медичної допомоги, які формують діагностичний алгоритм пацієнтів з гепатобіліарними захворюваннями ми вважаємо актуальним вивчити ключові аспекти названої проблеми. Отримані результати неодмінно вплинуть на ефективність та результативність медичної допомоги хворим, тривалість діагностичного періоду, вибір медичного втручання та оцінку його ефективності[18,36,40,61].

Мета - удосконалення алгоритмів діагностики гепатобіліарних захворювань шляхом науково-практичного обґрунтування комплексного використання радіологічних методів (УЗД, КТ, МРТ) та розроблення клінічного маршруту пацієнтів зі стеатотичною хворобою печінки.

Для досягнення мети, були визначені завдання:

1. Вивчити актуальну поширеність та частоту діагностування гепатобіліарної системи в Україні.
2. Співставити діагностичну інформативність біохімічних маркерів, даних ультразвукової стеатометрії та зсувнохвильової еластографії, як неінвазивних підходів для діагностики структурних змін печінки пацієнтів із МАСХП.
3. Проаналізувати варіабельність результатів ультразвукових досліджень в залежності від використання діагностичного устаткування різних класів та виконання досліджень лікарями різної кваліфікації.
4. Розробити удосконалений клінічний маршрут пацієнтів із стеатотичною хворобою печінки та запропонувати комплексний підхід до діагностики гепатобіліарних захворювань.

Дисертаційне дослідження було організоване як клінічне проспективне одноцентрове контрольоване та нерандомізоване, проводилося у період з 2021 по 2024 рр. У дослідження було включено 156 пацієнтів, які звертались по гастроентерологічну допомогу на стаціонарне та амбулаторне лікування, з них

118 пацієнтів із МАСХП, які були розподілені на групи: основна група – 92 пацієнта із стеатозом S1-S3 за даними УЗ стеатометрії, без підвищення рівня жорсткості печінки, група порівняння – 26 пацієнтів з стадіями стеатозу S1-S3 та жорсткість печінки в межах F1-F4 за даними УЗ еластометрії 2D-SWE. Групу контролю склали 38 практично здорових пацієнтів, без ознак СХП.

У пацієнтів були зібрані скарги, анамнез хвороби, анамнез життя пацієнтів, проведено анкетування для визначення якості життя «Medical Outcomes Study Short Form (SF-36)» та «Chronic liver disease questionnaire (CLDQ)», проведений тест на виявлення зловживання алкоголем AUDIT, виміряні антропометричні показники для визначення індексу маси тіла (ІМТ). Виконані лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, аспартатамінотрансфераза (АСТ) и аланінамінотрансфераза (АЛТ), ліпідограма (загальний холестерин, триглицериди), глюкоза крові, глікований гемоглобін, індекс НОМА.

В якості інструментальної діагностики СХП проводилась УЗД черевної порожнини у В-режимі, ультразвукова стеатометрія з визначенням коефіцієнта згасання ТАІ, коефіцієнта розсіювання TSI та фракції жиру, ультразвукова еластометрія з визначенням рівнів фіброзу за шкалою METAVIR.

У ході роботи вивчений взаємозв'язок антропометричних даних пацієнта, біохімічних маркерів та дифузних змін печінки, розширене розуміння впливу порушень ліпідного та вуглеводного метаболізму на розвиток жирових і фіброзних змін печінки у пацієнтів зі СХП, визначені критерії підвищення ризику прогресування дифузних змін печінки за даними ультразвукового дослідження, комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії, розроблений маршрут пацієнта на етапах ранньої діагностики захворювань гепатобіліарної системи. Доведена важливість комплексної оцінки біохімічних маркерів, даних ультразвукової стеатометрії та зсувнохвильової еластографії, як неінвазивних тестів діагностики структурних змін печінки у пацієнтів із МАСХП.

Виявлено, що частота підвищення лабораторних маркерів, які вивчалися, у пацієнтів з СХП та наявним фіброзом вища ніж у пацієнтів без фіброзу. Рівні АЛТ, АСТ та глюкози є незалежними предикторами ризику значного фіброзу ($\geq F2$) за результатами однофакторного аналізу логістичної регресії. Виявлений найбільш виражений зв'язок підвищення рівня АСТ з розвитком фіброзних змін у печінці. Підвищення рівня глюкози також є значущим фактором ризику, що може вказувати на взаємозв'язок між метаболічними порушеннями та прогресуванням фіброзу.

Показано, що чоловіки мають в 2,3 рази вище шанси розвитку дифузних змін печінки ніж жінки за даними моделі логістичної регресії однофакторного аналізу. При стандартизації за віком, чоловіки, у відмінності від жінок, також мають вищі шанси розвитку дифузних змін. Частота діагностування дифузних змін печінки за даними ультразвукового дослідження у В-режимі зростала з віком пацієнтів і сягала максимуму у віковому діапазоні 51-65 років, де кожен п'ятий обстежений пацієнт мав ознаки дифузних змін печінки.

Доведено, що вік, рівень непрямого білірубіну були значно пов'язані з клінічно значущим фіброзом печінки за даними моделі логістичної регресії однофакторного аналізу. Також, зв'язок між клінічно значущим фіброзом печінки та рівнем прямого білірубіну продемонстрований шляхом багатфакторної логістичної регресії. Гендерної відмінності не виявлено.

За нашими даними, використання нових технологій кількісної оцінки акустичних параметрів тканини печінки відкриває можливості більш точної стратифікації по стадіям дифузних змін печінки за результатами УЗД. Використання МРТ в діагностиці СХП та кількісної оцінки внутрішньоклітинного жиру в печінки, яке зростає останніми роками в популяції, ймовірно буде розглядатися у перспективі для більш широкого впровадження.

Виявлена значна варіабельність оцінки результатів при виконанні типових протоколів досліджень печінки різними дослідниками на устаткуванні різних класів. Це спонукає до пошуку більш чітких кількісних критеріїв оцінки змін печінки при хронічній патології гепатобіліарної системи. Тому, подальше удосконалення менеджменту пацієнтів із гепатобіліарною патологією передбачає не лише узгодження міждисциплінарного алгоритму етапної діагностики і лікування, а й безперервне підвищення кваліфікації лікарів на відповідних заходах.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше проведений комплексний аналіз діагностичних можливостей радіологічних методів: УЗД, КТ, МРТ для виявлення дифузних змін печінки пацієнтів з СХП. Уточнені та доповнені наукові дані й показання щодо застосування нових спеціалізованих технологій УЗД та МРТ для пріоритезації і стратифікації пацієнтів.

Уперше обґрунтовано застосування ультразвукового методу з стеатометрією із подальшим визначенням ступеню фіброзу, як критерія ушкодження печінки пацієнтів з МАСХП, ризику розвитку й прогресування стеатозу. Вперше проведений кореляційний аналіз показників ступеню фіброзу із біохімічними маркерами, даними ультразвукової стеатометрії та зсувнохвильової еластографії у пацієнтів з МАСХП та МАСГ.

Доповнене обґрунтування взаємозв'язку МАСХП та надлишкової маси тіла, розширене розуміння впливу порушень ліпідного та вуглеводного метаболізму на розвиток більш глибоких жирових і фіброзних змін печінки у пацієнтів із МАСХП на тлі коморбідності.

На тлі отриманих даних сформований комплексний підхід діагностики поширених гепатобіліарних захворювань, якій базується на актуальній організаційній багаторівневій моделі з включенням до оцінки стану печінки розрахункових індексів (FIB-4) та нових кількісних ультразвукових методик

дослідження печінки: ультразвукової стеатометрії та зсувнохвильової еластографії.

Вперше проаналізована варіабельність результатів ультразвукових досліджень в залежності від використання діагностичного устаткування різних класів та виконання досліджень лікарями різної кваліфікації, надано обґрунтування заходів для запобігання або зменшення розбіжності результатів дослідження.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблений та обґрунтований діагностичний етап клінічного маршрута пацієнтів із СХП. Удосконалення якого базується на стратифікації пацієнтів із урахуванням стану печінки за розрахунковими індексом (FIB-4) по даним ультразвукової стеатометрії та зсувнохвильової еластографії. Пацієнтам з високими рівнями фіброзу (F3-F4) рекомендовані обстеження у спеціалізованих центрах з повним спектром необхідних технологій діагностичної візуалізації. Пацієнтам з помірним фіброзом (F1-F2) та значним стеатозом печінки рекомендовано амбулаторне спостереження із доступними діагностичними можливостями моніторингу стану.

Для зменшення ризиків фіброзування печінкової паренхіми у хворих на МАСХП рекомендовано етапне використання неінвазивних діагностичних тестів із своєчасним скеруванням пацієнтів на більш дорогі методи ультразвукової оцінки (еластометрія, стеатометрія). Визначені чіткі показання для відбору та направлення пацієнтів до спеціалізованих закладів охорони здоров'я для виконання біопсії печінки.

При мінімальних і помірних дифузних змінах печінки рекомендовано використовувати ультразвукову стеатометрію у В-режимі для верифікації стеатозу та обґрунтування необхідності зміни способу життя та режиму харчування.

Лікарям-клініцистам при інтерпретації висновків конвенціонального УЗД про ураження печінки важливо враховувати вплив досвіду виконавця та технічних характеристик обладнання/апарату на діагностичну точність отриманого УЗД-заключення.

Враховуючи потреби тривалого менеджменту амбулаторних пацієнтів із МАСХП, рекомендовано передбачити можливість телеконсультування для повторних звернень, дистанційної інтерпретації результатів досліджень спеціалістами високого рівня для покращення якості надання медичної допомоги.

ВИСНОВКИ

1. За даними обліку обсягів медичної допомоги в Україні та навантаження системи охорони здоров'я 2019-2021 роках виявлена тенденція до зростання звернень з приводу захворювань гепатобіліарної системи. У 2019-2021 роках кількість госпіталізацій хворих на цироз печінки складала 7,4-10,32 випадків, хворих на хронічні гепатити - 3,2-7,84 випадки на 10 тис. дорослого населення на 10 тис. дорослого населення. У 2021 році лікарями первинної ланки надано 76 428 консультацій пацієнтам із захворюваннями печінки за кодами D97 та D98 у ІСРС-2. Поширеності хронічної патології гепатобіліарної системи в Україні за результатами УЗД в В-режимі складає 12,5% (на 65570 дорослих пацієнтів) (95% ВІ, 12,3-12,8%), що відповідає показникам східноєвропейських країн. За нашими даними, частота діагностування дифузних змін печінки зростає з віком пацієнтів ($p < 0,01$) і сягає максимуму у віковому діапазоні 51-65 років, де кожен п'ятий обстежений пацієнт мав ознаки дифузних змін печінки. Встановлено статистично значиме відхилення частоти діагностування дифузних змін печінки на приладах базового і експертного рівня ($p < 0.001$). При багатофакторному моделюванні встановлено, що лікарі групи з стажем 10-19 років з меншою вірогідністю на 55,7% зазначали дифузні зміни, ніж лікарі зі

стажем до 10 років $VШ = 0,443$ ($p < 0,0001$). Лікарі групи стажу більше 20 років на 53% рідше зазначають дифузні зміни, ніж лікарі до 10 років $VШ = 0,470$ ($p < 0,0001$). Використання в роботі апаратів експертного класу підвищувало ймовірність виявлення дифузних змін на 10% $VШ = 1,099$ ($p = 0,043$).

2. Встановлено, що чоловіки мають в 2,3 рази вищі шанси розвитку дифузних змін печінки ніж жінки, за даними однофакторної моделі логістичної регресії ($p < 0,01$), $AUC = 0,604$ (95% ВІ 0,598 – 0,61). При стандартизації за віком чоловіки також мають вищі шанси розвитку дифузних змін $VШ = 2,4$ (95% ВІ 2,3–2,5) ($p < 0,01$). Показники поширеності для кожної стадії фіброзу за даними еластометрії становили: F0 - 68,75% ($n = 99$, $PR = 0,6875$, 95% ДІ 0,5588–0,837), F1 - 2,08% ($n = 3$, $PR = 0,02083$ 95% ДІ 0,0043–0,06088), F2 - 14,58% ($n = 21$, $PR = 0,1458$ 95% ДІ 0,0903–0,2229), F3 - 0,69% ($n = 1$, $PR = 0,006944$ 95% ДІ 0,000176–0,038692), F4 - 13,89% ($n = 20$, $PR = 0,1389$ 95% ДІ 0,0848–0,2145).

3. Акустична щільність печінки (за середнім значенням у кПа) має позитивний кореляційний зв'язок із рівнем АЛТ ($r = 0,392$) та АСТ ($r = 0,455$). При аналізі показників стеатометрії печінки виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем TSI та віком пацієнтів ($r = 0,254$), фракцією жиру та рівнем глюкози ($r = 0,229$), а також між фракцією жиру та активністю АСТ ($r = 0,234$). Крім того, позитивна кореляція встановлена між ТАІ та рівнем АСТ ($r = 0,253$). Позитивні кореляційні зв'язки встановлені між ТАІ та рівнем глюкози ($r = 0,324$), ТАІ та рівнем АЛТ ($r = 0,335$), фракцією жиру та рівнем АЛТ ($r = 0,375$), ТАІ та TSI ($r = 0,339$), TSI та фракцією жиру ($r = 0,496$). Найсильніші позитивні кореляційні зв'язки виявлено між ТАІ та фракцією жиру печінки ($r = 0,928$).

4. Удосконалений алгоритм діагностики поширених гепатобіліарних захворювань базується на актуальній організаційній багаторівневій моделі, яка може бути рекомендована на рівні національної системи охорони здоров'я. Згідно алгоритму діагностика має здійснюватися з включенням до оцінки стану

печінки розрахункових індексів (FIB-4) та нових кількісних ультразвукових методик дослідження печінки: ультразвукової стеатометрії та зсувнохвильової еластографії. Пацієнти з діагностованими високими рівнями фіброзу (F3-F4) рекомендовані до спостереження у спеціалізованих центрах з повним спектром необхідних технологій візуалізації. Пацієнти з помірним фіброзом (F1-F2) та значним стеатозом печінки потребують лікування і спостереження за участі мультидисциплінарної команди спеціалістів.

Ключові слова: радіологічна діагностика, хронічні захворювання печінки, стеатотична хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією, неалкогольний стеатогепатит, неалкогольна жирова хвороба печінки, гепатобіліарні захворювання, стеатоз, фіброз печінки, пухлини печінки, надлишкова маса тіла, ультразвукова стеатометрія, зсувнохвильова еластографія, ультразвукова діагностика, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна терапія, якість медичної допомоги, ожиріння.

ABSTRACT

Ziuz N.Y. Improvement of algorithms for complex radiological diagnosis of hepatobiliary diseases. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in Specialty I2 - Medicine.
Field of knowledge I Health care and social security. - O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, 2025.

Content of the abstract

The dissertation is dedicated to solving an urgent scientific and practical task in internal medicine, gastroenterology, radiology regarding the optimization of early diagnosis and prognosis of the course of metabolically associated steatotic liver disease (MASHD) based on the assessment of ultrasound diagnostics (US) indicators of abdominal organs in grayscale mode, steatometry and shear wave elastography, computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI) of the liver with determining the correlation links of acoustic characteristics with biochemical liver and metabolic markers and the introduction of an updated algorithm for using non-invasive methods of assessing the condition of the liver parenchyma.

The prevalence of hepatobiliary system (HBS) diseases and their socio-economic consequences are increasing annually worldwide. The occurrence of HBS pathology is associated with disturbances in lipid and carbohydrate metabolism due to an inflammatory process of various etiologies [18,40,61]. Steatotic liver disease (SLD) is among the top five diseases globally, affecting 17-46% of the adult population and determining a high risk of mortality. The concept of SLD traditionally used as a definition of "non-alcoholic liver disease" and/or "fatty degeneration of the liver." Our research is primarily aimed at diagnosing liver dysfunction that occurs against the background of concomitant metabolic diseases, narrowing our scientific search to diagnostic approaches of metabolically associated steatotic liver disease - MASHD. However, today it is very difficult to separate only MASHD among the range of

hepatobiliary diseases, as histologically the spectrum of changes in SLD has stages and constantly progresses: uncomplicated fatty liver damage in more than 30% of cases is complicated by steatohepatitis (metabolically associated steatohepatitis - MASH), which then progresses into various stages of fibrosis, deteriorates the patient's quality of life and significantly increases the risk of mortality.

In the diagnosis of SLD, associated with metabolic dysfunction, liver biopsy is recognized as the "gold standard." However, this invasive procedure significantly increases the risks of liver tissue damage. And importantly, the limitation in the number of areas subject to biopsy demonstrates a false-negative result in 25-30% of cases [68,81].

Therefore, recently in the diagnosis of SLD, the use of ultrasound steatometry and ultrasound shear wave elastography has been actively used to determine the presence and level of fibrosis. Non-invasive assessment of liver fibrosis and the activity of the process also use biochemical markers. The search for a comprehensive approach to determining the state of liver parenchyma with a priority for non-invasive techniques is relevant for the differential diagnosis of HBS diseases.

Medical practice conditions in Ukraine have significantly changed over the past years. For a long time, patients and the medical community were primarily concerned about the availability of US, especially specialized ones. Currently, the primary concerns are the reliability of medical conclusions and the effectiveness of technology use in the patient's route. Internationally recognized characteristics of quality medical care at the beginning of the third millennium are safety for the patient, timeliness, effectiveness, cost-effectiveness, equity, and orientation to the patient's needs. Quality in radiology is defined as the degree to which an adequate study is performed correctly and at the right time, and an accurate interpretation of objective data is promptly communicated to the referring physician [2,19].

The integral indicator of the performance of the study by the US doctor is the quality and accuracy of the research result. The professional success of medical practice reflects a range of factors that include the operator's experience (human factor), organization of the study, technical production aspects, and focus on a quick final result. In the work of radiology departments to achieve quality medical results, not only the human factor matters but also various aspects of technology and resource quality provision. The scientific analysis of medical assessments of quality assurance factors of US doctors' work was first conducted and published by us more than 15 years ago [3,14]. Since then, the system of providing medical care, the rules of healthcare funding have been significantly reformed, a system of electronic health has been widely introduced, tools, and requirements for continuous professional development of doctors have changed. In addition, in recent years we have faced critically large socio-economic challenges, both during the COVID-19 pandemic and during the ongoing resistance to external military aggression. The number of risks of reducing the quality of medical care has significantly increased [2]. In our opinion, studying the possible role of the personnel component, in particular, the medical staff's attitude to ensuring high quality of their work, is one of the key and relevant tasks of today.

Considering the prevalence of SLD, the increased requirements for the accuracy and reliability of radiological diagnostics, the continuous modernization of tools, criteria for assessing the course of SLD, expanding the services of US doctors, including their growing number, significant increase in primary and secondary care doctors who form the diagnostic algorithm of patients with hepatobiliary diseases we consider it relevant to study the key aspects of the named problem. The obtained results will undoubtedly affect the efficiency and effectiveness of medical care for patients, the duration of the diagnostic period, the choice of medical intervention, and the assessment of its effectiveness [18,36,40,61].

Objective - to improve the algorithms for diagnosing hepatobiliary diseases by scientifically-practical substantiation of the comprehensive use of radiological methods (US, CT, MRI) and the development of a clinical route for patients with steatotic liver disease.

To achieve the goal, the following tasks were defined:

1. Study the current prevalence and frequency of diagnosis of the hepatobiliary system in Ukraine.

2. Compare the diagnostic informativeness of biochemical markers, data of ultrasound steatometry, and shear wave elastography as non-invasive approaches for diagnosing structural changes in the liver of patients with MASHD.

3. Analyze the variability of ultrasound study results depending on the use of diagnostic equipment of different classes and the performance of studies by doctors of different qualifications.

4. Develop an improved clinical route for patients with steatotic liver disease and propose a comprehensive approach to diagnosing hepatobiliary diseases.

The dissertation study was organized as a clinical prospective single-center controlled and non-randomized, conducted during the period from 2021 to 2024. The study included 156 patients who sought gastroenterological care in both inpatient and outpatient settings. Among them, 118 patients were diagnosed with MASLD and were divided into groups: the main group consisted of 92 patients with steatosis stages S1–S3 according to ultrasound steatometry, without increased liver stiffness; the comparison group included 26 patients with steatosis stages S1–S3 and liver stiffness within F1–F4 stages based on 2D-SWE ultrasound elastography. The control group consisted of 38 practically healthy individuals without signs of CLD.

Patients were collected complaints, disease history, life history of patients, conducted a questionnaire to determine the quality of life "Medical Outcomes Study Short Form (SF-36)" and "Chronic liver disease questionnaire (CLDQ)", conducted an

alcohol abuse detection test AUDIT, anthropometric indicators were measured to determine the body mass index (BMI). Laboratory studies were performed: complete blood count, aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT), lipidogram (total cholesterol, triglycerides), blood glucose, glycated hemoglobin, HOMA index.

As an instrumental diagnosis of SLD, abdominal ultrasound in B-mode, ultrasound steatometry with determining the attenuation coefficient TAI, the scattering coefficient TSI, and the fat fraction, ultrasound elastometry with determining the levels of fibrosis according to the METAVIR scale were performed.

During the work, the relationship between the anthropometric data of the patient, biochemical markers, and diffuse changes in the liver was studied, understanding of the influence of lipid and carbohydrate metabolism disorders on the development of deeper fatty and fibrotic changes in the liver in patients with SLD against the background of comorbidity was expanded, criteria for increasing the risk of progression of diffuse changes in the liver according to ultrasound examination, computed tomography, magnetic resonance imaging were determined, the patient's route at the stages of early diagnosis of hepatobiliary system diseases was developed. The importance of a comprehensive assessment of biochemical markers, ultrasound steatometry data, and shear wave elastography as non-invasive tests for diagnosing structural changes in the liver in patients with MASHD has been proven.

It was found that the frequency of increased laboratory markers studied in patients with SLD and existing fibrosis is higher than in patients without fibrosis. Levels of ALT, AST, and glucose are independent predictors of the risk of significant fibrosis ($\geq F2$) according to the results of a one-factor logistic regression analysis. The most pronounced relationship of increased AST levels with the development of fibrotic changes in the liver was found. An increase in glucose level is also a significant risk

factor, which may indicate a relationship between metabolic disorders and the progression of fibrosis.

It has been shown that men have a 2.3 times higher chance of developing diffuse changes in the liver than women according to a one-factor logistic regression model. When standardized by age, men, unlike women, also have higher chances of developing diffuse changes. The frequency of diagnosing diffuse changes in the liver according to ultrasound examination in B-mode increased with the age of patients and reached a maximum in the age range of 51-65 years, where every fifth examined patient had signs of diffuse changes in the liver.

It has been proven that age, level of indirect bilirubin were significantly associated with clinically significant fibrosis of the liver according to the logistic regression model of one-factor analysis. Also, the relationship between clinically significant fibrosis of the liver and the level of direct bilirubin was demonstrated by a multifactorial logistic regression. No gender difference was found.

According to our data, the use of new technologies for quantitative assessment of acoustic parameters of liver tissue opens up opportunities for more accurate stratification by stages of diffuse changes in the liver according to ultrasound. The use of MRI in the diagnosis of SLD and quantitative assessment of intracellular fat in the liver, which has been increasing in the population in recent years, is likely to be considered in perspective for wider implementation.

A significant variability in the assessment of results was found when performing typical liver study protocols by different researchers on equipment of different classes. This prompts the search for more clear quantitative criteria for assessing changes in the liver in chronic pathology of the hepatobiliary system. Therefore, further improvement of patient management with hepatobiliary pathology involves not only the coordination of an interdisciplinary algorithm for step-by-step diagnosis and treatment, but also continuous improvement of doctors' qualifications at relevant events.

The scientific novelty of the obtained results. For the first time, a comprehensive analysis of the diagnostic capabilities of radiological methods: ultrasound, CT, MRI for detecting diffuse changes in the liver of patients with SLD was conducted. The scientific data and indications for the use of new specialized ultrasound and MRI technologies have been refined and supplemented to prioritize and stratify patients.

For the first time, the use of ultrasound method with steatometry with subsequent determination of the degree of fibrosis, as a criterion of liver damage in patients with MASHD, the risk of developing and progressing steatosis was substantiated. For the first time, a correlation analysis of the degree of fibrosis indicators with biochemical markers, ultrasound steatometry data, and shear wave elastography in patients with MASHD and MASH was conducted.

The justification of the relationship between MASHD and excessive body weight has been supplemented, understanding of the influence of lipid and carbohydrate metabolism disorders on the development of deeper fatty and fibrotic changes in the liver in patients with MASHD against the background of comorbidity has been expanded.

In the light of the obtained data, a comprehensive approach to diagnosing common hepatobiliary diseases was formed, which is based on the current organizational multi-level model with the inclusion of calculated indices (FIB-4) and new quantitative ultrasound research methods of the liver: ultrasound steatometry and shear wave elastography.

For the first time, the variability of ultrasound study results was analyzed depending on the use of diagnostic equipment of different classes and the performance of studies by doctors of different qualifications, the rationale for measures to prevent or reduce discrepancies in study results was provided.

The practical significance of the obtained results. A diagnostic stage of the clinical pathway for patients with steatotic liver disease (SLD) has been developed and substantiated. The refinement of this pathway is based on the stratification of patients considering the condition of the liver using calculated indices (FIB-4) from ultrasound steatometry and shear wave elastography data. Patients with high levels of fibrosis (F3-F4) are recommended to undergo examinations in specialized centers equipped with a full spectrum of necessary diagnostic imaging technologies. Patients with moderate fibrosis (F1-F2) and significant liver steatosis are recommended for outpatient monitoring with available diagnostic capabilities.

For reducing the risks of fibrosis of the liver parenchyma in patients with MASHD, it is recommended to use non-invasive diagnostic tests step by step with timely referral of patients for more expensive ultrasound assessment methods (elastometry, steatometry). Clear indications for the selection and referral of patients to specialized healthcare facilities for liver biopsy have been determined.

For minimal and moderate diffuse changes in the liver, it is recommended to use ultrasound steatometry in B-mode to verify steatosis and justify the need to change lifestyle and diet.

For clinicians interpreting the conclusions of conventional ultrasound about liver damage, it is important to consider the influence of the performer's experience and the technical characteristics of the equipment/device on the diagnostic accuracy of the obtained ultrasound conclusion.

Considering the needs for long-term management of outpatient patients with MASHD, it is recommended to provide the possibility of teleconsulting for repeat visits, remote interpretation of research results by high-level specialists to improve the quality of medical care provided.

CONCLUSIONS

1. According to the records of medical assistance volumes in Ukraine and the healthcare system's burden during 2019-2021, a trend of increasing cases related to hepatobiliary system diseases has been identified. From 2019 to 2021, the number of hospitalizations for liver cirrhosis was between 7.4 and 10.32 cases, and for chronic hepatitis, it was between 3.2 and 7.84 cases per 10,000 adults. In 2021, primary care doctors provided 76,428 consultations to patients with liver diseases under codes D97 and D98 in ICPC-2. The prevalence of chronic hepatobiliary system pathology in Ukraine, based on ultrasound in B-mode, is 12.5% (among 65,570 adult patients) (95% CI, 12.3-12.8%), which aligns with the rates in Eastern European countries. Our data indicate that the frequency of diagnosing diffuse changes in the liver increases with the age of the patients ($p < 0.01$) and peaks in the age range of 51-65 years, where every fifth examined patient showed signs of diffuse liver changes.

2. A statistically significant deviation in the frequency of diagnosing diffuse changes in the liver on basic and expert-level devices was established ($p < 0.001$). In multifactorial modeling, it was established that doctors with 10-19 years of experience were 55.7% less likely to indicate diffuse changes than doctors with up to 10 years of experience OR = 0.443 ($p < 0.0001$). Doctors with more than 20 years of experience are 53% less likely to indicate diffuse changes than doctors with up to 10 years OR = 0.470 ($p < 0.0001$). The use of expert-class equipment increased the likelihood of detecting diffuse changes by 10% OR = 1.099 ($p = 0.043$).

3. It was established that men have a 2.3 times higher chance of developing diffuse changes in the liver than women, according to a one-factor logistic regression model ($p < 0.01$), AUC = 0.604 (95% CI 0.598 – 0.61). When standardized by age, men also have higher chances of developing diffuse changes OR = 2.4 (95% CI 2.3-2.5) ($p < 0.01$). The prevalence rates for each stage of fibrosis according to elastometry were: F0 - 68.75% ($n = 99$, PR = 0.6875, 95% CI 0.5588-0.837), F1 - 2.08% ($n = 3$, PR = 0.02083

95% CI 0.0043-0.06088), F2 - 14.58% (n=21, PR= 0.1458 95% CI 0.0903-0.2229), F3 - 0.69% (n=1, PR= 0.006944 95%CI 0.000176-0.038692), F4 - 13.89% (n=20, PR=0.1389 95% CI 0.0848-0.2145).

4. The acoustic density of the liver (average value in kPa) has a positive correlation with the level of ALT ($r=0.392$) and AST ($r=0.455$). In the analysis of liver steatometry parameters, a positive correlation was found between the TSI level and the age of patients ($r=0.254$), the fat fraction and the level of glucose ($r=0.229$), as well as between the fat fraction and the activity of AST ($r=0.234$). In addition, a positive correlation was established between TAI and the level of AST ($r=0.253$). Positive correlation links were established between TAI and the level of glucose ($r=0.324$), TAI and the level of ALT ($r=0.335$), the fat fraction and the level of ALT ($r=0.375$), TAI and TSI ($r=0.339$), TSI and the fat fraction ($r=0.496$). The strongest positive correlation links were found between TAI and the fat fraction of the liver ($r=0.928$).

5. The improved algorithm for diagnosing common hepatobiliary diseases is based on the current organizational multi-level model, which can be recommended at the national health care system level. According to the algorithm, diagnostics should be carried out including the assessment of the liver condition based on calculated indices (FIB-4) and new quantitative ultrasound research methods of the liver: ultrasound steatometry and shear wave elastography. Patients diagnosed with high levels of fibrosis (F3-F4) are recommended for observation in specialized centers with a full range of necessary imaging technologies. Patients with moderate fibrosis (F1-F2) and significant liver steatosis require treatment and observation by a multidisciplinary team of specialists.

KEYWORDS: *radiological diagnostics, chronic liver diseases, steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction, non-alcoholic steatohepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, hepatobiliary diseases, steatosis, liver fibrosis, liver tumors, excessive body weight, ultrasound steatometry, shear wave elastography, ultrasound*

diagnostics, computed tomography, magnetic resonance therapy, quality of medical care, obesity.

ЗМІСТ

НАЗВА РОЗДІЛУ (підрозділу, пункту)	Стор
АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	26
ВСТУП	29
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ДІАГНОСТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ В УКРАЇНІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	40
1.1. Аналіз поширеності та структура хронічних дифузних захворювань печінки в Україні та світі	40
1.2. Сучасні радіологічні методи дослідження печінки: переваги та недоліки	46
1.2.1.В-режим УЗД печінки	50
1.2.2.Еластографія печінки	53
1.2.3.Стеатометрія печінки	57
1.2.4.Доплерографія судин печінки	57
1.2.5.Біопсія печінки	58
1.2.6.Комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія печінки	58
1.3 Комплексний підхід до використання радіологічних методів в діагностики гепатобіліарних захворювань	62
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	72
2.1. Загальний дизайн дослідження	72
2.2. Інструментальні методи	74
2.3. Анкетування	81
2.4. Клінічна характеристика груп обстежених	82
2.5. Лабораторні методи	83
2.6. Методи статистичної обробки результатів	84
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ	85

РОЗДІЛ 4. СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ ПРИ СТЕАТОТИЧНІЙ ХВОРОБІ	96
4.1. УЗД-маркери структурних змін печінки. Діагностичні можливості верифікації стеатозу та фіброзу у пацієнтів із СХП, асоційованої з метаболічною дисфункцією	96
4.2. КТ- та МРТ- маркери структурних змін печінки	109
4.3. Чинники забезпечення якості ультразвукової діагностики	112
РОЗДІЛ 5. ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ РЕЗУЛЬТАТІВ УЛЬТРАЗВУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ДІАГНОСТИЧНОГО УТАТКУВАННЯ РІЗНИХ КЛАСІВ ТА ВИКОНАННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ ЛІКАРЯМИ РІЗНОЇ КВАЛІФІКАЦІЇ	123
РОЗДІЛ 6. ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ПІДХОДУ ДО ВИКОРИСТАННЯ РАДІОЛОГІЧНИХ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ГЕПАТОБІЛІАРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	136
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	146
ВИСНОВКИ	153
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	157
ДОДАТКИ	185

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ І ПОЗНАЧЕНЬ

СКОРОЧЕННЯ РОЗШИФРОВКА СКОРОЧЕННЯ

АІГ	—	автоімунний гепатит
АЛТ	—	аланінамінотрансфераза
АСТ	—	аспартатамінотрансфераза
АФК	—	активні форми кисню
БТ	—	біліарний тракт
ВГС	—	вірусний гепатит С
ВЖК	—	вільні жовчні кислоти
ВООЗ	—	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПХ	—	внутрішньопечінковий холестази
ГБЗ	—	гепатобіліарні захворювання
ГБД	—	гепатобіліарна дисфункція
ГБС	—	гепатобіліарна система
ГГТП	—	гамма-глутамілтранспептидаза
ГЦК	—	гепатоцелюлярна карцинома
ЗХЕГ	—	зсувнохвильова еластографія
ІТЗ	—	співвідношення «талія-зріст»
ІТС	—	співвідношення «талія-стегно»
ЕЦМ	—	екстрацелюлярний матрикс
ЖК	—	жирні кислоти
КЗУ	-	коефіцієнт затухання ультразвуку
КЕГ	—	компресійна еластографія
КТ	—	комп'ютерна томографія
ЛПВЩ	—	ліпопротеїни високої щільності
ЛПДНЩ	—	ліпопротеїни дуже низької щільності

ЛПНЩ	–	ліпопротеїн низької щільності
МАСХП	–	метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки
МОЗ	–	Міністерство охорони здоров'я
МРЕГ	–	магнітно-резонансна еластографія
МРТ	–	магнітно-резонансна томографія
МС	–	метаболічний синдром
НАЖГ	–	неалкогольний жировий гепатоз
НАЖХП	–	неалкогольна жирова хвороба печінки
НАСГ	–	неалкогольний стеатогепатит
НАСП	–	неалкогольний стеатоз печінки
ОС	–	окружність стегон
ОТ	–	окружність талії
ПБЦ	–	первинний біліарний цироз
ПКМ	–	позаклітинний матрикс
ПОЛ	–	перекисне окислення ліпідів
ПСХ	–	первинний склерозуючий холангіт
СХП	–	стеатотична хвороба печінки
ТГ	–	тригліцериди
ТЕГ	–	транзієнтна еластографія
УЗД	–	ультразвукове дослідження
УЗЕГ	–	ультразвукова еластографія
ХБХ	–	хронічний безкам'яний холецистит
ХС	–	холестерин
ХС ЛПВЩ	–	холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПНЩ	–	холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ХДЗП	–	хронічні дифузні захворювання печінки

ЩЗ	–	щитоподібна залоза
ЦП	–	цироз печінки
AUC	–	площа під кривою
CAP	–	контрольований параметр ослаблення
HSC	–	печінкові зірчасті клітини
FV	–	вихідний об'єм жовчного міхура
MAFLD	–	метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки
MRE	–	магнітно-резонансна еластографія
NAS	–	морфологічна шкала жирової інфільтрації
NASH	–	неалкогольний стеатогепатит
PDFF	–	протонна щільність жиру
PNPLA3	–	фосфоліпазний домен
QUS	–	показники ураження печінки
ROC	–	робоча крива ресивера
RV	–	остаточний об'єм жовчного міхура
Strain ratio	–	стрейн-коефіцієнт
SW	–	дисперсія зсувної хвилі
SWE	–	еластографія зсувної хвилі
SWEI	–	зображення зсувно-хвильової еластографії
US FLI	–	ультразвуковий індикатор жирової печінки.

ВСТУП

Актуальність теми

Поширеність захворювань гепатобіліарної системи (ГБС) та їх соціально-економічні наслідки щороку зростають у всьому світі. Виникнення патології ГБС пов'язане із порушенням ліпідного і вуглеводного обміну внаслідок запального процесу різної етіології. Стеатотична хвороба печінки (СХП) по поширенню входить в п'ятірку «лідерів» хвороб у світі, яка вражає 17-46% дорослого населення і визначає високий ризик смертності. Поняття СХП включає різні ланки ушкодження печінки, тому традиційно використовувалося як визначення «неалкогольної хвороби печінки» та /або «жирового переродження печінки». Наше дослідження спрямовано переважно на діагностику дисфункції печінки, яка виникає на тлі супутніх метаболічних захворювань, і це звужує наш науковий пошук до діагностичних підходів метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки - МАСХП. Проте, сьогодні дуже важко відокремити лише МАСХП серед кола гепатобіліарних захворювань, оскільки гістологічно спектр змін при СХП має стадійність та постійно прогресує: неускладнене жирове ураження печінки більше ніж у 30% випадків ускладнюються в стеатогепатит (метаболічно асоційований стеатогепатит - МАСГ), який потім переходить в різні стадії фіброзу, погіршує якість життя пацієнта та суттєво підвищує ризик смертності. [17-20,84].

У розвинених країнах поширеність СХП складає від 20 до 40% на долю населення, та посідає провідне місце серед захворювань печінки, причому більш поширена серед пацієнтів з надлишковою масою тіла, ожирінням та/або цукровим діабетом. У близько 10-20% хворих на СХП виявляють ознаки МАСГ. Природний перебіг стеатотичної хвороби печінки передбачає розвиток стеатогепатита з подальшим прогресуванням стадій фіброза з переходом в цироз та появою гепатоцелюлярної карциноми [23,28,29,31].

За даними МОЗ України поширеність злоякісних утворень печінки, жовчного міхура та жовчних протоків у 2020 р., складала 5,3 на 100 тис населення. Серед пацієнтів, з виявленими злоякісними новоутвореннями гепатобіліарної системи немає істотних гендерних відмінностей.

При складанні клінічного маршруту пацієнта із захворюваннями ГБС необхідно враховувати усі характеристики доступних технологій: чутливість, доступність, вартість, безпека, інвазивність тощо, для вибору оптимального діагностичного шляху [35,92-94,95,97].

Трансабдомінальне УЗД є високоточним (чутливість > 95 %) для жовчокам'яної хвороби, але має обмеження при холедохолетіазі. Трансабдомінальна та ендоскопічна ультрасонографія також може ідентифікувати біліарний сладж. Дифузні зміни печінки можна виявити за допомогою УЗД з чутливістю близько 70%. Точність дослідження може бути обмеженою у пацієнтів з метеоризмом або надмірною масою тіла та, значною мірою, залежить від оператора. Варіабельність результатів отриманих від різних виконавців, заслуговує наукового аналізу, оскільки має прямий вплив на маршрут пацієнтів [37,38,44,46,79].

Для неінвазивної оцінки ступеня жирової інфільтрації в печінці використовують індекс CAP (Controlled Attenuation Parameter), який визначають тим самим пристроєм, який використовують для вимірювання ступеня фіброзу в печінці (FibroScan). Також для неінвазивної оцінки стеатозу запропоновано ультразвукову стеатометрію з застосуванням методик послаблення ультразвукової хвилі ТАІ та розсіювання ультразвукового сигналу TSI, та зсувно-хвильовою еластографією для визначення жорсткості печінки, для стадіювання фіброзу і цирозу печінки, якщо виключені інші фактори підвищення жорсткості печінки [9,10,30].

Комп'ютерна томографія (КТ) використовується як метод першого вибору для діагностики новоутворень печінки, особливо невеликих метастазів, із специфічністю понад 80%. КТ з внутрішньовенним контрастуванням є досить точним для діагностики кавернозних гемангіом печінки, а також для диференціації їх від інших новоутворень печінки. Ожиріння та кишкові газы не є перешкодами для якісного зображення КТ. Проте КТ не має переваг перед УЗД, при діагностиці обструкції жовчних шляхів [52].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) є більш чутливою за КТ та УЗД в діагностиці дифузних захворювань печінки, вогнищевих утворень, та дозволяє отримати зображення кровоносних судин (без використання контрасту) і жовчних шляхів [34,67,85].

Неінвазивним методом кількісної оцінки ступеня жирової інфільтрації в печінці є магнітно-резонансна томографія, яка запропонована як альтернатива біопсії печінки при МАСХП (наприклад стеатогепатиті або фіброзі), оскільки ця методика дозволяє визначати наявність стеатозу на рівні ураження 5,56% гепатоцитів.

Діагностична точність магнітно-резонансної холангіопанкреатографії (МРХПГ) в діагностиці доброякісних та злоякісних захворювань є відносно високою (98% та 98%) порівняно з КТ (82,86% та 91,43% при доброякісних та злоякісних захворюваннях відповідно) та УЗД (88% та 88%). У діагностиці доброякісних захворювань МРХПГ мала 100% чутливість, що значно вище порівняно з УЗД (80,77%), але яке було більш чутливим, ніж КТ (54,55%). Проте в діагностиці злоякісних захворювань МРХПГ була більш чутливою (95,83%) порівняно з КТ (91,67%), яка була більш чутливою, ніж УЗД (79,17%) [123,150,151].

Таким чином, в Україні сьогодні є доступними усі сучасні технології для інструментальної діагностики ГБЗ. Однак, вартість та ексклюзивність деяких

методик створює певні обмеження застосування досліджень для широкого контингенту пацієнтів. Також, варто враховувати променеве навантаження на організм людини при КТ і його доцільність за тих чи інших клінічних ситуацій. Зважаючи на поширеність захворювань гепатобіліарної системи та важливість їх своєчасної діагностики вважаємо актуальним науково-практичне обґрунтування організації комплексного підходу до діагностики гепатобіліарних захворювань методами УЗД, КТ, МРТ та оптимізація маршруту пацієнта з використанням радіологічної діагностики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри сучасних технологій медичної діагностики та лікування Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, в умовах спеціалізованого відділення променевої діагностики та променевої терапії Університетської клініки Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Універсальної клініки «Оберіг», Медичного центру Into-Sana та Медичного центру Святої Параскеви, а також у рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Патогенетичні механізми розвитку, особливості перебігу, діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів за умов мультиморбідності» (№ державної реєстрації: 0123U100952) кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету. Дисертант є виконавцем фрагменту роботи.

Мета - удосконалення алгоритмів діагностики гепатобіліарних захворювань шляхом науково-практичного обґрунтування комплексного використання радіологічних методів (УЗД, КТ, МРТ) та розроблення клінічного маршруту пацієнтів зі стеатотичною хворобою печінки.

Для досягнення мети були визначені завдання:

1. Вивчити актуальну поширеність та частоту діагностування гепатобіліарної системи в Україні
2. Співставити діагностичну інформативність біохімічних маркерів, даних ультразвукової стеатометрії та зсувнохвильової еластографії, як неінвазивних підходів для діагностики структурних змін печінки пацієнтів із МАСХП.
3. Проаналізувати варіабельність результатів ультразвукових досліджень в залежності від використання діагностичного устаткування різних класів та виконання досліджень лікарями різної кваліфікації.
4. Розробити удосконалений клінічний маршрут пацієнтів із стеатотичною хворобою печінки та запропонувати комплексний підхід до діагностики гепатобіліарних захворювань.

Об'єкт дослідження: стеатотична хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією.

Предмет дослідження: антропометричні дані пацієнтів із СХП, біохімічні лабораторні маркери порушення ліпідного та вуглеводного метаболізму, параметри оцінки стану печінки ультразвукової стеатометрії та зсувнохвильової еластографії.

Методи дослідження:

Клінічні: анамнестичні, соціологічні (анкетування), антропометричні;

Клініко-лабораторні методи: методи клінічної біохімії;

Інструментальні методи дослідження: УЗД, КТ, МРТ з використанням апаратів базового та експертного класу. Апарати УЗД різних виробників та років випуску: Siemens Acuson-150, Siemens Omnia 230, Aloka Hitachi arietta S60, Esaote MyLabGamma, Samsung SH 60, Samsung RS85, Samsung V8. Апарати КТ: Samsung Body Tom Elite 128. Апарати МРТ: МРТ Siemens Magnetom Vida 3 Тесла, МРТ

Siemens Magnetom Semptra (1,5 Тесла). Дослідження виконані операторами різної кваліфікаційної категорії.

Статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше проведений комплексний аналіз діагностичних можливостей радіологічних методів: УЗД, КТ, МРТ для виявлення дифузних змін печінки пацієнтів з СХП. Уточнені та доповнені наукові дані й показання щодо застосування нових спеціалізованих технологій УЗД та МРТ для пріоритезації і стратифікації пацієнтів.

Уперше обґрунтовано застосування ультразвукового методу з стеатометрією із подальшим визначенням ступеню фіброзу, як критерія ушкодження печінки пацієнтів з МАСХП, ризику розвитку й прогресування стеатозу. Вперше проведений кореляційний аналіз показників ступеню фіброзу із біохімічними маркерами, даними ультразвукової стеатометрії та зсувнохвильової еластографії у пацієнтів з МАСХП та МАСГ.

Доповнене обґрунтування взаємозв'язку МАСХП та надлишкової маси тіла, розширене розуміння впливу порушень ліпідного та вуглеводного метаболізму на розвиток більш глибоких жирових і фіброзних змін печінки у пацієнтів із МАСХП на тлі коморбідності.

На тлі отриманих даних сформований комплексний підхід діагностики поширених гепатобіліарних захворювань, якій базується на актуальній організаційній багаторівневій моделі з включенням до оцінки стану печінки розрахункових індексів (FIB-4) та нових кількісних ультразвукових методик дослідження печінки: ультразвукової стеатометрії та зсувнохвильової еластографії.

Вперше проаналізована варіабельність результатів ультразвукових досліджень в залежності від використання діагностичного устаткування різних класів та виконання досліджень лікарями різної кваліфікації, надано

обґрунтування заходів для запобігання або зменшення розбіжності результатів дослідження.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблений та обґрунтований діагностичний етап клінічного маршрута пацієнтів із СХП. Удосконалення якого базується на стратифікації пацієнтів із урахуванням стану печінки за розрахунковими індексом (FIB-4) по даним ультразвукової стеатометрії та зсувнохвильової еластографії. Пацієнтам з високими рівнями фіброзу (F3-F4) рекомендовані обстеження у спеціалізованих центрах з повним спектром необхідних технологій діагностичної візуалізації. Пацієнтам з помірним фіброзом (F1-F2) та значним стеатозом печінки рекомендовано амбулаторне спостереження із доступними діагностичними можливостями моніторингу стану.

Для зменшення ризиків фіброзування печінкової паренхіми у хворих на МАСХП рекомендовано етапне використання неінвазивних діагностичних тестів із своєчасним скеруванням пацієнтів на більш дорогі методи ультразвукової оцінки (еластометрія, стеатометрія). Визначені чіткі показання для відбору та направлення пацієнтів до спеціалізованих закладів охорони здоров'я для виконання біопсії печінки.

При мінімальних і помірних дифузних змінах печінки рекомендовано використовувати ультразвукову стеатометрію у В-режимі для верифікації стеатозу та обґрунтування необхідності зміни способу життя та режиму харчування.

Лікарям-клініцистам при інтерпретації висновків конвенціонального УЗД про ураження печінки важливо враховувати вплив досвіду виконавця та технічних характеристик обладнання/апарату на діагностичну точність отриманого УЗД-заключення.

Враховуючи потреби тривалого менеджменту амбулаторних пацієнтів із МАСХП, рекомендовано передбачити можливість телеконсультування для повторних звернень, дистанційної інтерпретації результатів досліджень спеціалістами високого рівня для покращення якості надання медичної допомоги.

Впровадження.

Результати дисертаційного дослідження успішно впроваджено в клінічну роботу наступних закладів охорони здоров'я: Університетська клініка Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та Медичний центр Святої Параскеви, що підтверджують акти впровадження. Результати дисертаційного дослідження включені до навчальних програм підготовки здобувачів освіти, лікарів-інтернів та аспірантів за спеціальністю «Внутрішні хвороби» на кафедрі внутрішніх хвороб стоматологічного факультету НМУ імені О.О. Богомольця та навчальних програм для слухачів на курсі «Спеціалізація з ультразвукової діагностики» на кафедрі сучасних технологій медичної діагностики та лікування ІПО НМУ імені О.О. Богомольця.

Особистий внесок здобувача.

Дисертація є особистою науковою роботою здобувача. Вибір теми дисертації, напрямок дослідження, формулювання завдань, методологія роботи, а також висновки сформульовані спільно з науковими керівниками: проф. Натрус Л.В. та доц. Богомазом В.М.

Дисертантом самостійно виконаний аналіз та узагальнення джерел літератури та проведено патентно-інформаційний пошук для дослідження актуального стану проблеми. Здобувачкою проведено відбір 156 учасників дослідження, проведено повне клінічне обстеження пацієнтів, сформовано групи спостереження, розроблено бази даних результатів дослідження. Здобувачка забезпечувала проведення лабораторних та інструментальних методів обстеження, самостійно проводила УЗД.

Дисертантка самостійно виконала статистичний аналіз даних, описала отримані результати, підготувала до друку манускрипти статей. У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації із співавторами, здобувачці належала провідна роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження та описі результатів. Дисертанткою підготовлені виступи на наукових форумах, опубліковані наукові роботи, повністю самостійно оформлена рукопис дисертаційної роботи.

Апробація результатів дослідження.

Результати, отримані в ході виконання дисертаційної роботи, було оприлюднено на наступних наукових заходах: Науково-практична конференція «Сучасний менеджмент терапевтичного пацієнта: підсумки 2022 року», Міжнародний конгрес: Треті наукові читання пам'яті професора А.С. Свінціцького «Внутрішня медицина: наука та практика»; Науково-практична конференція “Мультидисциплінарний підхід до ведення пацієнтів з метаболічними порушеннями” 2024. XIX Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ (15-16.12.2022 р., Харків), 2022., 35-й конгрес Європейської федерації ультразвукових товариств у медицині та біології Euroson-2024 Napoli., Науково-практична конференція з міжнародною участю до Всесвітнього Дня здоров'я-2023 «Здоров'я для всіх».

Публікації. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано **4 наукові статі**, з них 3 статті у журналах, які індексуються в базі Scopus; 1 – у наукових фахових виданнях України. Також опубліковано **3 тез доповідей**, 2 з яких – у міжнародних виданнях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 184 сторінках друкованого тексту та структуровані у такі розділи, як вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження,

4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Список літератури складається з 178 джерел (з яких 151 англомовних) та займає 27 сторінок. Робота проілюстрована 22 рисунками та вміщує 18 таблицю.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Bogomaz V., Natrus, L., Ziuz, N., Starodub, T. "Management of gallstone disease and chronic liver diseases during the COVID-19 outbreak in Ukraine: an ecological study"/ V. Bogomaz, L.Natrus , N. Ziuz, T. Starodub // International Journal of Health Governance, - 2024. - Vol. 29., No. 1. - P. 45-53.
<https://doi.org/10.1108/IJHG-09-2023-0087>
2. Зюзь Н.Ю., Богомаз В.М. Ультразвукові технології в алгоритмах менеджменту хронічних захворювань печінки / Н.Ю. Зюзь, В.М. Богомаз // Клінічна та профілактична медицина. - 2024. - № 4. – С. 94-102.
<https://doi.org/10.31612/2616-4868.4.2024.13>
3. Зюзь Н.Ю. , Богомаз В.М. Ретроспективне дослідження частоти діагностування дифузних змін паренхіми печінки за результатами радіологічних досліджень. Gastroenterologia. 2024;58(4):264-269. [doi:10.22141/2308-2097.58.4.2024.638](https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.4.2024.638)
4. Богомаз В.М., Динник О.Б., Зюзь Н.Ю. Чинники забезпечення якості ультразвукової діагностики / В.М. Богомаз, О.Б. Динник, Н.Ю. Зюзь // Україна. Здоров'я нації. Том 1 № 4 (2022): стор.100-106. <https://doi.org/10.24144/2077-6594.4.1.2022.277079>
5. Зюзь Н.Ю. Поширеність дифузних змін печінки у дорослого міського населення за результатами ультразвукових оглядів / Н.О. Зюзь // Тези за матеріалами: ХІХ Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених

та фахівців АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ (15-16.12.2022 р.,
Харьків), 2022.- С.323

6. Volodymyr M. Bogomaz, Nataliia Y. Ziuz, Olexandra S. Romaniuk, Tetiana Y. Starodub Estimation of the prevalence of chronic liver diseases among urban adults .
Wiadomości Lekarskie Medical Advances, VOLUME LXXVI, ISSUE 4, APRIL 2023
[http://ir.library.nmu.com/bitstream/123456789/7764/1/WL_2023_76%284%29_869.p
df](http://ir.library.nmu.com/bitstream/123456789/7764/1/WL_2023_76%284%29_869.pdf)

7. Sofiia Shatylo, Natalia Ziuz, Volodymyr Bogomaz, Dmytro Lufer. Clinically
significant liver fibrosis among adult patients: an observational study / S. Shatylo, N.
Ziuz, V. Bogomaz, D. Lufer // Euroson 2024. ABSTRACT-BOOK-euroson_ULTIMO

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ДІАГНОСТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ В УКРАЇНІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Аналіз поширеності та структура хронічних дифузних захворювань печінки в Україні та світі

Нині в Україні, як і в усьому світі, спостерігається тенденція до неухильного зростання уражень печінки [18-20,21,23,28-30,39,43,60,61,112,121]. Найчастіше причинами порушення роботи печінки є гепатити - запальні захворювання печінки, які призводять до пошкодження клітин печінки (гепатоцитів). Загалом у світі 325 мільйонів осіб живуть із гепатитом, із них - 80 % не мають доступу до вчасної діагностики та лікування.

Базуючись на наявності сильного зв'язку із метаболічним ризиком міжнародний консенсус запропонував новий термін — «стеатотична хвороба печінки, асоційована з метаболічними розладами», або «метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки» (МАСХП), стеатоз печінки у поєднанні з одним із таких станів: надмірна маса тіла/ожиріння, ЦД 2 типу або наявність двох ознак метаболічної дисфункції чи більше [22], що передбачає погіршення перебігу печінкової патології за наявності метаболічної дисфункції та інших етіологічних чинників ризику від звичайного стеатозу й до стеатотичної хвороби із запаленням (метаболічно асоційований неалкогольний стеатогепатит – МАСГ), з прогресуванням стадій фіброзу до цирозу [76,91,109]. Встановлено, що МАСХП наявний у 95% пацієнтів з ожирінням, а у 20% з них на тлі стеатозу розвивається МАСГ [72,77,109].

Дані щодо поширеності НАЖХП: у дослідженні [18,123] включено 5000 пацієнтів зі 100 різних дослідницьких центрів, залучено 2450 жінок (49,00%) і

2550 чоловіків (51,00%). Аналіз відповідності критеріям МАСХП і стадій СХП показав, що у 4698 (93,96%) пацієнтів з критеріями наявності СХП, МАСХП було діагностовано у 3153 (62,72%) пацієнтів, МАСГ — у 1517 (30,30%) пацієнтів, а різні стадії фіброзу — у 44 (0,88%) пацієнтів. Гендерний фактор не впливав на частоту підтвердження діагнозу, відповідно, МАСХП у чоловіків діагностована у 71,63 % відносно до жінок (71,22%).

При ультразвуковому дослідженні в В-режимі можна підозрювати наявність жирової інфільтрації печінки, проте не можливо диференціювати СХП та МАСГ(що вимагає біопсії для підтвердження діагнозу) [134,136].

TSI - це інструмент, який кількісно визначає розподіл розсіяного сигналу на основі сигналів зворотного розсіювання. Чисельність і поширення розсіювання частинок: на ділянку роздільної здатності впливає статистичний розподіл сигналу огинаючого ультразвукового радіочастотного сигналу, тому характеристики розподілу розсіювання частинок можна кількісно визначити за допомогою параметрів статистичної моделі розподілу. TSI вказує, чи велика кількість розсіяних частинок розподілена випадковим чином на основі моделі розподілу Накагамі. Розподіл Накагамі охоплює більшу частину розсіювання - від невеликої кількості випадково розподілених розсіювачів до більшої кількості і навіть додаткові періодичні розсіювачі. На основі цієї моделі TSI представляє розсіювання шляхом кількісного визначення кореляція між сигналами зворотного розсіювання та розподілом Накагамі [172,176].

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП, MAFLD) визначається як поява печінкового жиру, накопичення його у пацієнтів після виключення інших причин стеатозу печінки, таких як захворювання печінки та надмірне вживання алкоголю або із незначним споживанням алкоголю чи будь-якою іншою причиною стеатозу печінки [61,68].

Зростання захворюваності на НАЖХП пов'язано зі зростанням частоти ожиріння, ЦД 2 типу та дисліпідемії, що викликає занепокоєння, незалежно від рівня амінотрансфераз.

Глобальна поширеність НАЖХП така ж висока (у середньому 25,24%), а в деяких регіонах перевищує 50% [52,60,61,68,91]. У 2018 році поширеність у Китаї становила приблизно 29,2% [117], перевершуючи вірусний гепатит [58,63,82]. НАЖХП є захворюванням, що характеризується надмірним накопиченням тригліцеридів у печінці, що призводить до стеатозу печінки. Це динамічний процес, який прогресує від простого накопичення жиру до виникнення НАСГ і може зрештою призвести до серйозних наслідків, таких як цироз і рак печінки [31,114,134,138,147]. Крім того, НАЖХП тісно пов'язана з такими факторами, як ожиріння та діабет, є ризиком виникнення серцево-судинних захворювань, захворювань нирок та деяких видів раку [109,122].

За даними центру медичної статистики МОЗ України, поширеність захворювань гепатобіліарної системи, особливо жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) в Україні за 10 років зросла на 18%. В 2021 році серед дорослих: 63 358 хворих госпіталізовані з приводу жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ), холецистити, та холангіту. Проведено 16397 холецистектомії (що складає 3,96 на 10000 населення) із післяопераційною летальністю 0,28% (сайт_medstat). За результатами дослідження в 2019 році в Україні частка осіб старшого віку з конкрементами у жовчному міхурі становила 21,6%. Перенесли холецистектомію впродовж життя 23,3% пацієнтів. Частота холецистектомії серед жінок вдвічі переважала таку у чоловіків (відповідно 29,5 і 14,4%). Отже майже кожен другий пацієнт старшого віку потребує спостереження з приводу ЖКХ або прооперованого жовчного міхура та періодичної сонографічної оцінки стану жовчовивідної системи[38].

За даними досліджень [90,92,110], у різних країнах близько 10% дорослих старше 65 років, мають жовчні камені. У 2013 році у Німеччині [112] поширеність каменів у жовчному міхурі становила 15,1% (26/172) у жінок порівняно з 7,2% (15/208) у чоловіків. Річна захворюваність була вищою серед жінок (1,04%), ніж чоловіків (0,53%) Shabanzadeh,2016. За результатами мета-аналізу 2016 року рівень захворюваності на жовчнокам'яну хворобу (ЖКХ) в Данії складав 60,0%. Незалежними позитивними детермінантами виникнення каменів у жовчному міхурі визначені вік, жіноча стать, холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та поліпи жовчного міхура. Стандартизована за віком і статтю поширеність ЖКХ у Китаї у 2017 році становила 5,13%, із переважанням у жінок (5,41% проти 4,85%, $P<0,001$).

НАЖХП є одним із найпоширеніших захворювання печінки в усьому світі. НАСГ незабаром може стати найпоширенішим показанням для трансплантації печінки [156]. НАЖХП вражає приблизно від 80 до 100 мільйонів осіб у США, серед яких майже 25% прогресують до НАСГ [116,119,120]. Дослідження в Нігерії показало поширеність жирового переродження печінки у 8,7%. Ураження печінки можуть виникати при токсикозах вагітних, великих опіках, при захворюваннях, викликаних паразитами людини (опісторхів, гельмінтами, лямбліями і т.д.). Причинами захворювання можуть бути лікарські засоби, промислові отрути, гриби, зловживання алкоголю, підвищена вага, серцево-судинні захворювання, захворювання нирок, щитовидної залози та ін. Захворювання печінки часто супроводжуються ураженням жовчовивідних шляхів, жовчного міхура.

Гострі захворювання можуть мати безсимптомний перебіг, а можливі і невиразні клінічні прояви: астеновегетативний синдром, що проявляється вираженою загальною слабкістю, швидкою втомлюваністю, дратівливістю, апатією. Диспепсичний синдром проявляється нудотою, блюванням, діареєю,

болем в животі, підвищенням температури тіла, пожовтінням шкіри, слизових оболонок і склер, зміною кольору сечі і калу.

Тому точна діагностика і кількісний аналіз стеатозу печінки, диференціальній діагностиці його з функціональними розладами БТ є важливими, сприяють усуненню стеатозу печінки і фіброзу.

Обов'язковою умовою діагностики стеатозу печінки при НАЖХП є біопсія печінки, яка вважається «золотим стандартом», черезшкірну біопсію печінки проводили для гістологічного підтвердження НАСГ у всіх пацієнтів, незалежно від функції печінки згідно значення тесту (LFT) [24,57,166], за умови, відсутності протипоказань. Гістологію печінки оцінювали за допомогою показника активності дослідницької мережі MAFLD - NASH Clinical Research Network MAFLD Activity Score. Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) - це гістологічна категорія МАЖХП, що характеризується стеатозом печінки та запаленням з ушкодженням гепатоцитів з фіброзом або без нього [28,41,99,113]. НАСГ може прогресувати до цирозу, печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми і є третім за поширеністю фактором ризику гепатоцелюлярної карциноми після вірусного гепатиту і вживання алкоголю. Існує ризик помилок вибірки, якщо взято лише невелику частину печінки, що потенційно призводить до помилкового діагнозу. Більшість пацієнтів із MAFLD були жінки, із співвідношенням жінок і чоловіків 1,74:1. У той час, як у дослідженнях, включаючи постменопаузу жінки, статеві відмінності можуть бути однаковими або жінки з MAFLD можуть домінувати [60,123]. Крім того, істотної різниці не було між середнім віком учасників і нормою та підвищеним рівнем АЛТ. Це дослідження показало, що загальні фактори ризику для MAFLD були ЦД 2 типу, дисліпідемія, ожиріння та порушення рівня глюкози натще. Більш того, більше пацієнтів з НАСГ мали ці захворювання, ніж ті, які без НАСГ.

Найбільш широко використовуваний метод візуалізації стеатозу печінки є ультразвукове дослідження, оскільки він доступний, недорогий, і безпечний [15,19,33,37,45,47]. У більшості пацієнтів у цьому дослідженні на УЗД був стеатоз печінки 2 ступеня. Чим більший ступінь стеатозу на УЗД, тим вищий ризик встановлення НАСГ. Рентгенологічні методи можуть виявити важливі дані для діагностики НАСГ. Однак, не було статистично значущого зв'язку між USS для стеатозу печінки та частотою НАСГ.

Рівень АЛТ вимірювали з використанням порогового значення 40 МО/л, що є стандартним лабораторним контрольним значенням. Три чверті (75%) учасників мали нормальний рівень АЛТ (< 40 МО/л), тоді як одна чверть (25%) мала підвищений рівень АЛТ (> 40 МО/л). Лише 25% пацієнтів мали нормальний рівень АЛТ при систематичному огляді та мета-аналіз. Це дослідження показало, що рівень АЛТ не відображає те, що відбувається в печінці хворого MAFLD, що узгоджується з попередніми звітами [66,102,116,145], які показали, що підвищений рівень АЛТ тісно пов'язаний з діабетом, метаболічним синдромом, наявністю стеатозу 1 ступеня порівняно зі стеатозом 2 і 3 ступенів.

Це також було пов'язано зі статтю, а жінки – з НАЖХП зазвичай мали нормальний рівень АЛТ. Це дослідження також показало, що більше пацієнтів з нормальним рівнем АЛТ мали простий стеатоз, ніж ті, що мають елевацію або знижений рівень АЛТ. Автори [152,154,155] встановили, що рівень АЛТ не корелює з гістологічними параметрами у пацієнтів з MAFLD [155], повідомили, що можна виявити НАСГ і значний фіброз в учасників з нормальним рівнем АЛТ. Ще одне мультицентральне дослідження за участю 733 пацієнтів з MAFLD, які пройшли біопсію печінки, повідомили, що прогресуючий фіброз не корелює з рівнем аланінтрансамінази (АЛТ) [170]. Це дослідження виявило варіабельність рівнів АЛТ і захворюваності на НАСГ за шкалою NASH CRN. Поширеність НАСГ не відрізнялася між пацієнтами з нормальними рівнями АЛТ і тими, у кого

рівень АЛТ підвищений. Подібним чином інші автори повідомили про різні відсоткові кількості пацієнтів з НАСГ і нормальним рівнем АЛТ і MAFLD [215, 218]. Ці дослідження виявили значні відмінності в ІМТ, системі загального артеріального тиску і рівнями АСТ між пацієнтами з і без НАСГ і між пацієнтами з і без підвищеного рівня АЛТ. Ці знахідки наводили на думку, що пацієнти з MAFLD, які страждають ожирінням і гіпертензією, з підвищеним рівнем АЛТ і АСТ мають підвищений ризик прогресування до НАСГ [177]. Мета-аналізи [24,167, 170] повідомили про широкий діапазон (15,9–68,3%) пацієнтів з MAFLD, які пройшли біопсію печінки та були підтверджено НАСГ.

Враховуючи ці обмеження, поява неінвазивних тестів для діагностики, зокрема ультразвукової стеатометрії, ультразвукової зсувнохвильової еластометрії, магнітно-резонансної томографії — протонної денситометрії, заслуговує на особливу увагу.

1.2. Сучасні радіологічні методи дослідження печінки: переваги та недоліки

На сьогоднішній день є актуальним питання діагностики захворювань гепатобіліарної системи при виконанні ультразвукових обстежень з використанням сучасної апаратури. Низка клінічних настанов і протоколів регламентує діагностичні та лікувальні процедури захворювань печінки в Україні [2,4,26].

Алгоритми менеджменту захворювань печінки розглянуті у настановах Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки (EASL), Американської гастроентерологічної асоціації (AGA), Американської асоціації з вивчення хвороб печінки (AASLD), Європейської федерації товариств ультразвуку в медицині та біології (EFSUMB), Міжнародної федерації спеціалістів ультразвукової діагностики в медицині та біології (WFUMB), Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD), Європейської асоціації з

вивчення ожиріння (EASO). Міжнародним консенсусом затверджено нову номенклатуру хронічних захворювань печінки, яка наразі не знайшла відображення в медико-технологічних документах української національної системи охорони здоров'я [33,42,44,47,62-64].

Звичайне УЗД є найпоширенішим і одним із основних методів діагностики захворювань гепатобіліарної системи. Це метод візуалізації печінки, який використовується для визначення стеатозу печінки на основі численних факторів, таких як ехогенність печінки, ступінь ослаблення задніх ехосигналів, ехосигнали стінки ворітної вени та діафрагмального м'яза. Ультразвукове обстеження не дозволяє стовідсотково діагностувати не тільки гепатити, а й інші дифузні захворювання печінки, такі як стеатогепатоз, хронічний гепатит, цироз печінки. Звичайна ультразвукова діагностика є суб'єктивним методом і має обмежену чутливість для виявлення стеатозу легкого ступеню. Крім того, оцінка стеатозу печінки може бути змінена під впливом важкого фіброзу [67,73,116]. Тому дуже важливим є діагностування та виявлення захворювань гепатобіліарної системи при виконанні ультразвукових обстежень з використанням сучасної діагностичної апаратури різного класу.

На сьогодні все частіше використовуються кількісні показники ураження печінки QUS для оцінки стеатозу печінки при СХП. Характерні гістологічні особливості стеатозу печінки [83,91,94]. СХП може прогресувати до більш запущеної безалкогольного стеатогепатиту, який може сприяти розвитку фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [87,114,118,127,138]. Біопсія печінки є чинним референтним стандартом для діагностики СХП, але це інвазивна процедура, під час якої можуть виникати помилки забору матеріалу. [108,136].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) на основі протонної щільності жиру (PDFF) є точною та відтворюваною методикою кількісного визначення жиру в

печінці і використовувався як еталонний стандарт в декількох клінічних дослідженнях [149,153,175], але не має економічної ефективності. У цьому контексті ультразвук (УЗД) може бути перспективним, оскільки він є неінвазивним, широко доступним, і економічно вигідним [88,101]. Останнім часом в якості об'єктивних інструментів для виявлення та оцінювання були запропоновані кількісні методи стеатометрії (QUS) для виявлення стеатозу печінки [158]. Запропоновані техніки QUS, Tissue Attenuation (коефіцієнт поглинання) (TAI)TM та коефіцієнт розсіювання тканин (TSI)TM показали хороші діагностичні показники для виявлення стеатозу печінки у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки [71,72]. Існують оптимальні граничні значення параметрів QUS для постановки та оцінки стеатозу печінки у пацієнтів з НАЖХП з використанням МРТ-ПДМ як референтного стандарту. При підозрі на СХП у кожного учасника вивчали QUS (TAITM та TSI)TM з використанням системи RS85 Prestige US (Samsung Medison Co. Ltd.) з конвексним зондом (CA1-7S) та МРТ-томографією. Розраховані для TAITM та TSITM, чутливість, специфічність та граничні значення для різних стадій стеатозу печінки. Пороги МРТ-PDFF 6,4%, 17,4% та 22,1% були використані для визначення різних стадій стеатозу печінки (стеатоз 1 ступеня [S1], 2 [S2] і 3 [S3]).

У лікарні Сеульського національного університету як TAITM, так і TSITM продемонстрували хороші діагностичні показники для виявлення MRI-PDFF $\geq$ 6,4%, 17,4% та 22,1% (AUC: 0,921, 0,867 і 0,883 для TAITM та 0,911, 0,815 та 0,816 для TSITM відповідно). Для TAITM оптимальні граничні значення при порогах МРТ-ПДФ 6,4%, 17,4% і 22,1% становили 0,74, 0,83 і 0,86, забезпечення 82,1%, 81,3% та 88,9% чутливості та 91,8%, 84,4% та 82,6% специфічності відповідно. Для TSITM оптимальні граничні значення при порогах МРТ-ПДФ 6,4%, 17,4% і 22,1% становили 98,08, 98,36 і 101,43, забезпечення 79,5%, 90,6% та 83,3% чутливості та 90,2%, 57,5% та 71,6% специфічності відповідно. Граничні

значення TAI™ і TSI™ для перевищення 90% чутливості і 90% специфічності для різних стадій. На закінчення, QUS (TAI™ і TSI™) забезпечили хорошу продуктивність для виявлення та оцінки ступеня печінкового стеатозу, і таким чином він може бути використаний як цінний інструмент при оцінці стеатозу печінки у пацієнтів з СХП.

КТ також має обмежену чутливість для кількісної оцінки стеатозу печінки. Висока діагностична точність досягається тільки при жировій печінці, інфільтрація якої перевищує 30%, але це несе ризик радіаційного опромінення [56,86].

Хоча МРТ може точно відображати ступінь відкладення жиру в печінці, це відносно дорогавартісна методика, вимагає більш тривалого часу обстеження, і може бути недоцільною у пацієнтів з ожирінням [88,89]. В останні роки компанія FibroScan розробила контрольований параметр ослаблення (CAP) - технологію, засновану на характеристиці ультразвукових сигналів. CAP кількісно точно оцінює стеатоз печінки.

В національних та міжнародних настановах УЗД залишається базовим методом візуалізації органів гепатобіліарної системи в оцінці пацієнтів із підтвердженою раніше або підозрюваною патологією печінки [2]. За направленням сімейного лікаря чи гастроентеролога, УЗД органів черевної порожнини (ОЧП), що включає огляд гепатобіліарної системи, є наразі широкодоступним. Пацієнти можуть пройти це обстеження безоплатно у будь-якому закладі охорони здоров'я, законтрактованому Національною службою здоров'я України.

Протокол конвенціонального УЗД гепато-біліарної системи широко впроваджений в медичну практику і стандартизований. Водночас транз'єнтна еластографія (TE), точкова зсувнохвильова еластографія (pSWE), багатовимірна зсувнохвильова еластографія (2D-SWE, 3D-SWE), ультразвукова стеатометрія, -

перебувають на різних рівнях валідації і впровадження [7,8,15,18]. Враховуючи значну поширеність патології, важливість правильного вибору і своєчасне виконання пацієнтами адекватного дослідження для встановлення діагнозу або оцінки результатів медичного втручання використання коштів пацієнтами та системою охорони здоров'я впливає на ефективність діагностики уражень печінки. Актуалізується розробка клінічних маршрутів пацієнтів з урахуванням реальних діагностичних можливостей нових технологій і етапності їх застосування в медичній практиці [6].

1.2.1. В-режим УЗД печінки

В діагностиці захворювань використовуються ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ). За останні десятиріччя ультразвукові (УЗ) методи дослідження зайняли провідне місце серед інструментальних методів дослідження різних органів і систем. Це пов'язано з їх високою інформативністю, відсутністю протипоказань, відносною дешевизною, швидким розвитком апаратної бази. На думку Ю.М. Степанова та співавт., одним з найбільш доступних і безпечних методів візуалізації органів черевної порожнини, в даний час, є комплексне ультразвукове дослідження, яке відкрило нові можливості у візуалізації структурних змін гепатобіліарної системи, що суттєво підвищило ефективність діагностики (чутливість метода до 96,3%; точність до 94,0%). Не менш важливим є низька вартість ультразвукової діагностики і можливість динамічного спостереження за перебігом хвороби [18-20]. Основні ультразвукові ознаки патологічних змін органів, доступних сонографії, були описані ще в 70-80-ті рр. минулого сторіччя. На даний час ультразвукова діагностика продовжує свій розвиток: у міру вдосконалення комп'ютерних технологій поліпшується роздільна здатність сканерів, з'являються нові режими сканування та програми для обробки ехосигналу, що підвищують

діагностичні можливості. Дана обставина вимагає об'єктивної оцінки нових переваг та недоліків сонографічної діагностики тієї чи іншої патології. Хронічні дифузні захворювання печінки не є винятком [26,28,32,39,48].

УЗД при підозрі на хронічний гепатит проводять з метою визначення розмірів, оцінки стану паренхіми печінки і наявності ознак портальної гіпертензії, додатково рекомендується огляд селезінки, визначення калібру портальної вени і швидкості портального кровотоку [52,53,81,59].

При хронічному гепатиті на ехограмі можна візуалізувати як структурно однорідну печінку, так і з включеннями одиничних структур, частіше в проекції лівої частки печінки. При ультразвуковій діагностиці дифузних хронічних захворювань печінки в В-режимі можна візуалізувати неоднорідність структури, підвищення ехогенності, нерівномірність контурів печінки, збільшення печінки так і селезінки, можливе наявність дистального згасання ультразвуку, збільшення лімфатичних вузлів в воротах печінки, наявність ознак портальної гіпертензії. Автор також наголошує на ряд труднощів при УЗД печінки у пацієнтів з дифузними захворюваннями печінки: складнощах диференціальної діагностики гострого вірусного гепатиту і початкової стадії хронічного гепатиту, відсутності залежності між тяжкістю перебігу захворювання і ступенем зміни ехограм, наявності ультразвукових проявів клінічної ремісії гепатиту, неможливості виявлення білкової дистрофії печінки, відсутності кореляції між даними УЗД, включаючи доплерівські дослідження, і істинною активністю процесу, яка визначається гістологічно. Діагностична цінність УЗД при цирозі печінки обмежена – чутливість методу складає 58,4%, точність – 71,2%. Найбільш чутливою до наявності або відсутності хронічного гепатиту, а також до його ступеня та стадії є така ехоознака, як неоднорідність структури. [67,69,70,96].

У залежності від тяжкості та стадії захворювання при гострому гепатиті можуть відбуватися різні зміни ехографічної картини. Деяку роль у швидкості і виразності динаміки ехографічної картини печінки при гострому гепатиті можуть грати етіопатогенетичні фактори вірусних, токсичних і метаболічних уражень. Незважаючи на це, в переважній більшості випадків зробити однозначні висновки про етіологію і патогенез виявлених при ехографії змін на підставі динамічної ехографічної картини є неможливим [97,100].

Використовуючи CAP як еталон, ми спостерігали, що середнє значення USAT збільшувалося зі ступенем тяжкості стеатозу печінки, і відмінності в значеннях USAT серед різних груп стеатозу печінки були статистично значущими ($p < 0,05$). Була сильна позитивна кореляція між USAT та CAP ($r = 0,674$, $p < 0,0001$). При використанні CAP як референс, оптимальні порогові значення для діагностики та прогнозування різних рівнів стеатозу печінки за допомогою USAT були такими: порогове значення для виключення наявності стеатозу печінки становило 0,54 дБ/см/МГц (AUC 0,96); для легкого стеатозу печінки, він становив 0,59 дБ/см/МГц (AUC 0,86); для помірного стеатозу печінки він становив 0,73 дБ/см/МГц (AUC 0,81); а для тяжкого стеатозу печінки він становив 0,87 дБ/см/МГц (AUC 0,87). параметри жорсткості та ослаблення печінки [13]. Дослідження результатів показали, що CAP має відмінну діагностику - значення для пацієнтів з НАЖХП і може виявити печінковий жир, а саме інфільтрацію більше 5% [14]. Крім того, CAP має переваги неінвазивності, простоту виконання, забезпечує негайні результати та є економічно ефективним.

Нещодавно нова технологія під назвою Ultrasound Attenuation Imaging (USAT), який використовує коефіцієнт ослаблення для кількісного виявлення стеатозу печінки. USAT, заснований на «відновленні звукового поля в цілому домені». Технологія фіксації оригінальної ультразвукової радіочастоти сигналу, який відновлює справжню швидкість звуку та містить оригінальну інформацію

про ослаблення в різних місцях печінки, ефективне підвищення точності та повторюваності вимірювань. Таким чином, USAT можна використовувати для скринінгу, кількісної діагностики та подальшого спостереження за перебігом НАЖХП [104,107,125,132].

Хронічне захворювання печінки, зокрема цироз, є зростаючою глобальною епідемією, яка вже призвела до великого тягаря для систем охорони здоров'я з постійно зростаючими випадками виявлення первинних злоякісних пухлин печінки та печінкової декомпенсації [46,123,134,136,138].

1.2.2. Еластографія печінки

На даний час, доступними та легкими у використанні, інструментальними засобами діагностики змін структури печінки є ультразвукова стеатометрія (для оцінки стадії стеатозу) та ультразвукова зсувнохвильова еластометрія (для оцінки жорсткості печінки).

Еластографія — ультразвукова методика розрахунку жорсткості паренхіми органів. Для дослідження залучаються звичайні датчики для В-режиму, та програмне забезпечення, яке дає можливість використовувати еластографію. Додатково до сірошкального зображення створюються карти жорсткості тканин та індексу надійного виміру. [10,26,47,50].

Еластографія, часто називається "опором матеріалів" для живих тканин, використовує ультразвукову технологію для візуалізації розподілу механічних властивостей у поперечному зрізі тканини на екрані апарату. Ця методика візуально кодує жорсткість або еластичність тканин через кольорове кодування пікселів на зображенні, що допомагає діагностувати стадії фіброзу (F1-F3) та цирозу (F4) печінки. Застосовується для виявлення ушкоджень паренхіми печінки вірусами, таких як гепатити С і В, а також від негативного впливу токсинів, включаючи алкоголь та різноманітні хімічні речовини. Крім того, метод ефективний для визначення захворювань, спричинених ліками, автоімунними

розладами або порушеннями метаболізму, такими як стеатоз печінки і неалкогольний стеатогепатит, а також надмірне накопичення заліза або міді. Зміни механічних властивостей тканин, такі як жорсткість, м'якість та еластичність, є важливими індикаторами патологічних та фізіологічних змін у сполучній тканині органів. Ці властивості можуть відігравати ключову роль у діагностиці захворювань. Наприклад, пухлини можуть виявляти збільшення або зменшення жорсткості порівняно зі здоровими тканинами, тоді як у випадку набряків накопичення води збільшує жорсткість. З іншого боку, дистрофічні зміни, такі як утворення рубців або атрофія тканин, можуть зменшувати їх фізіологічний тургор, роблячи їх більш в'ялими та податливими. Ультразвукова еластографія дозволяє вимірювати ці механічні властивості за допомогою зовнішнього тиску, створюючи мікронні деформації в еластичному діапазоні, що забезпечує важливу діагностичну інформацію.

Існують два основних види ультразвукової еластографії, які відрізняються за методом прикладання сили для деформації тканин. Перший тип - компресійна еластографія (КЕГ), відома також як стрейн-еластографія. Вона базується на реєстрації відносних зміщень тканин, коли деформацію здійснює лікар за допомогою мікрокомпресій ультразвуковим датчиком (активний стрейн). Ці мікронні зміщення також можуть виявлятися природними рухами тіла, такими як биття серця, пульсація артерій, тремтіння м'язів, дихальні рухи та перистальтика (пасивний стрейн). КЕГ дозволяє оцінити відносні зміщення і розрахувати коефіцієнт деформації уражених тканин порівняно зі здоровими (Strain ratio – SR).

Другий тип - зображення поширення зсувних хвиль (2D SWE), який дозволяє вимірювати абсолютну жорсткість тканин та візуалізувати її на екрані ультразвукового апарату за допомогою кольорових карт (патернів). Жорсткість може бути представлена швидкістю поширення зсувних хвиль в метрах за

секунду або як розрахунок за швидкістю модуля поздовжньої пружності Юнга, вираженого в кілопаскалях (кПа). [98,100,103].

Під час магнітно-резонансної еластографії (МРЕГ, MR elastography), методики, яка надійно оцінює жорсткість тканин, визначається модуль об'ємної пружності, що в три рази менше за модуль Юнга. Важливо, що при порівнянні результатів МРЕГ та УЗ еластографії (УЗЕГ), цифри цих модулів необхідно коректно узгоджувати. МРТ-еластрографія виявилася точним методом для випадків, коли інші клінічні методики є ненадійними. Технологія еластографії вже більше десяти років застосовується для оцінки жорсткості печінки. Інновації у цій області, такі як 3D MRE, обіцяють надати додаткові діагностичні можливості, зокрема для диференціації фіброзу від застійних процесів у пацієнтів з васкулярними порушеннями, як-от застійна серцева недостатність.

При оцінюванні пацієнтів з цирозом печінки важливо дотримуватися методичного та послідовного підходу для виявлення злоякісних новоутворень, включно з гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК), на ранніх стадіях, що сприяє ефективному лікуванню. Через хронічне ушкодження, печінка стає жорсткішою через збільшення вироблення позаклітинного матриксу фібробластоподібними клітинами. Еластографія дозволяє неінвазивно вимірювати жорсткість печінки під час зовнішнього механічного впливу або внутрішньої сили, як-от акустичне випромінювання, і контролювати ці виміри за допомогою ультразвуку або МРТ. Скринінг на фіброз печінки надає можливість переосмислення підходів до діагностики і може допомогти запобігти прогресуванню захворювання ще до розвитку ускладнень від цирозу. [105,109].

Ультразвукова візуалізація у В-режимі дозволяє суб'єктивно оцінити жирову інфільтрацію в печінці; однак він має низьку ефективність для виявлення легкого стеатозу. Кількісне УЗД базується на аналізі радіочастотних відлунь, виявлених УЗ-системою, і дозволяє розрахувати коефіцієнт зворотного

розсіювання, коефіцієнт загасання або швидкість звуку. Оцінка коефіцієнта зворотного розсіювання досить громіздка і вимагає використання фантома для вирішення всіх джерел мінливості. Контрольований параметр ослаблення (CAP), доступний у системі FibroScan® (Echosens, Франція), вимірює ослаблення ультразвукового променя, яке безпосередньо залежить від вмісту жиру в печінці. CAP є точним у класифікації жирової інфільтрації, навіть якщо існує перекриття між послідовними ступенями стеатозу печінки, і на значення не впливає фіброз печінки. Конкретні критерії якості для вимірювань CAP ще чітко не визначені, і в літературі існують суперечливі результати. CAP використовувався як інструмент для неінвазивної оцінки поширеності СХП у групах ризику або в загальній популяції; однак слід підкреслити, що в різних дослідженнях використовувалися різні граничні значення CAP для виявлення стеатозу ($S > 0$), і це обмежує надійність результатів. CAP окремо або в поєднанні з іншими неінвазивними показниками чи біомаркерами запропоновано як інструмент для оцінки неалкогольного стеатогепатиту або як неінвазивний предиктор прогнозу у пацієнтів із хронічним захворюванням печінки. Методика CAP проста у виконанні, і вона стала технікою надання медичної допомоги. Рекомендації для Азіатсько-Тихоокеанського регіону рекомендують CAP як екран-інструмент для виявлення НАЖХП [116,117].

Проте різні дослідження повідомили про варіації діагностичного порогу та ефективність CAP для оцінки ступеня стеатозу. Крім того, CAP не має вказівок ультразвукового зображення, що робить його нездатним динамічно спостерігати за печінковою паренхімою в області обстеження, і вимірювання можуть бути змінені під впливом жовчовивідної системи, великих кровоносних судин або ураження печінки [119,123]. Тому є нагальна потреба в клінічній апробації структур з двовимірним акустичним загасанням для кількісного обстеження, яке є точним, ефективним та об'єднує візуальні ефекти печінки. Однак існує велике

перекриття значень між послідовними ступенями стеатозу печінки, і до сьогодні межі чітко не визначені [3,124,128].

Тому раннє виявлення осіб із групи ризику за допомогою методів кількісної візуалізації, зокрема еластографії, оцінки жирової фракції та кількісного визначення заліза є важливим для зменшення їх негативного впливу на печінку.

1.2.3. Стеатометрія печінки

Останнім часом в якості об'єктивних інструментів для виявлення та оцінювання були запропоновані кількісні методи КУС (QUS- кількісна ультразвукова стеатометрія) стеатозу печінки. Jeon et al. раніше продемонстрували, що дві техніки QUS, послаблення ультразвукової хвилі в тканинах (TAI)TM та візуалізація розподілу розсіювання в тканинах (TSI)TM показали хороші діагностичну цінність для виявлення стеатозу печінки у пацієнтів з СХП.

1.2.4. Доплерографія судин печінки

Одним з найбільш відомих напрямків, які стрімко розвиваються, є доплерографія. На даний час вона включає спектральну (імпульсно-хвильову та безперервно-хвильову) і колірну (кодування за кольором і за енергією) методики. Доплерографічне дослідження органного кровотоку може бути використане для діагностики різних захворювань, оцінки фармакологічної дії лікарських препаратів, патофізіологічних досліджень, для діагностики і оцінки ступеня тяжкості захворювань печінки [91,106,171].

Вказується, що доплерографічне дослідження при хронічному гепатиті виявляє різноспрямовані зміни печінкового кровотоку – можуть спостерігатися нормокінетичний, гіперкінетичний за рахунок збільшення лінійної швидкості кровотоку у воротній вені та гіпокінетичний типи кровотоку, причому останній, як правило, відповідає стадії трансформації хронічного гепатиту в цироз печінки [30,58].

Відомо про ряд труднощів при УЗД печінки у пацієнтів з дифузними захворюваннями печінки: складнощах диференціальної діагностики гострого вірусного гепатиту і початкової стадії хронічного гепатиту, відсутності залежності між тяжкістю перебігу захворювання і ступенем зміни ехограм, наявності ультразвукових проявів клінічної ремісії гепатиту, неможливості виявлення білкової дистрофії печінки, відсутності кореляції між даними УЗД, включаючи доплерівські дослідження, і істинною активністю процесу, яка визначається гістологічно [1,16,45,65].

1.2.5. Біопсія печінки

Біопсія печінки традиційно вважається основним методом діагностики патологій печінки, хоча ця процедура є інвазивною і може спричинити серйозні ускладнення у 1-3 випадках з 1000. Діагностика, оцінка активності і важкості хронічних захворювань печінки; моніторинг ефектів лікування деяких захворювань печінки (напр., аутоімунного гепатиту) або гепатотоксичності призначених ЛЗ (напр., метотрексату); діагностика біохімічних ознак пошкодження печінки, причини якого не вдалось встановити за допомогою серологічних досліджень (напр., медикаментозне пошкодження, у т. ч., з гострим перебігом); діагностика гепатомегалії невідомої етіології; діагностика гіпертермії невідомої етіології (гістологічне дослідження і посів біопсійного матеріалу); оцінка стану трансплантованої печінки або стану печінки донора перед планованою трансплантацією; діагностика зміненої ділянки при підозрі, що це — раковий метастаз, якщо первинна пухлина невідома або верифікація первинного вогнища є неможливою (рекомендованою є тонкоголкова біопсія).

1.2.6. Комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія печінки

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) є найпоширенішим первинним раком печінки та серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі [87,105,108,109,137]. Для багатьох пацієнтів операція неможлива через розмір

пухлини або тяжкість захворювання печінки. Гепатоканцерогенез — це складний багатоетапний процес на молекулярному, клітинному та гістологічному рівнях із ключовими змінами, які можна виявити за допомогою неінвазивних методів візуалізації. Таким чином, методи візуалізації відіграють ключову роль у виявленні, характеристиці, стадії, нагляді та оцінці прогнозу ГЦК. В даний час ультразвукове дослідження є методом першої лінії візуалізації для цілей скринінгу та спостереження. Хоча ґрунтується на переконливих моделях посилення, що включає артеріальну фазу гіперпосилення та портально-венозну та/або уповільнену фазу вимивання, контрастна динамічна комп'ютерна томографія та магнітно-резонансна томографія (МРТ) є діагностичними інструментами для виявлення ГЦК без вимог до гістопатологічного підтвердження. Функціональні методи МРТ, включаючи дифузно-зважену візуалізацію, МРТ з гепатобіліарними контрастними агентами, перфузійну візуалізацію та магнітно-резонансну еластографію, є перспективними для надання додаткової важливої інформації щодо біологічної поведінки пухлини. Крім того, оцінка характеристик візуалізації пухлини, включаючи розмір вузлика, край, кількість, судинну інвазію та характер росту, дозволяє передопераційно передбачити мікросудинну інвазію пухлини та прогноз для пацієнта [144,149,151,156,157].

Дифузні захворювання печінки, в тому числі жировий гепатоз, хронічні гепатити вірусної етіології, цирози печінки є серйозною світовою проблемою. Поширеність цієї патології зростає, особливо серед людей працездатного віку. Будь-яке захворювання, яке викликає запалення печінки, може призвести до фіброзу, який може прогресувати до цирозу. За допомогою поєднання звичайного ультразвукового дослідження черевної порожнини та еластографії можна оцінити відповідну стадію ураження печінки. Ця інформація дозволяє виявити фіброз, а також скласти прогноз, нагляд і визначити пріоритетність лікування. З

огляду на можливість оборотності при відповідному лікуванні, точна оцінка стадії хронічного захворювання печінки має вирішальне значення [165,167,168].

На думку Х.Д.Фадєєнко, К.Porper дифузне захворювання печінки є багатофакторним і може виникати внаслідок метаболічних, накопичувальних, судинних чи неопластичних захворювань або токсичності, пов'язаної з прийомом ліків. Метаболічні захворювання, зокрема НАЖХП та її наслідок -цироз, є зростаючою світовою епідемією з декомпенсацією та розвитком злоякісних новоутворень, що викликає серйозне занепокоєння. НАЖХП є основною причиною дифузного захворювання печінки. Точна оцінка жиру в печінці є важливою при діагностичному обстеженні пацієнтів з НАЖХП, оскільки ступінь стеатозу печінки пов'язаний з метаболічним синдромом і серцево-судинним ризиком [127].

Дифузні захворювання печінки включають різні патологічні стани, деякі з яких, такі як стеатоз печінки, фіброз і цироз, дуже поширені у всьому світі. Насправді стеатоз є характерною ознакою НАЖХП, яка має загальну глобальну поширеність 25%, тоді як фіброз і цироз є остаточним результатом кількох уражень печінки, включаючи хронічні вірусні інфекції, поширеність яких досягає майже 5%. Пацієнти з онкологічними захворюваннями мають принаймні таку саму ймовірність дифузного захворювання печінки, як і загальна популяція, хоча вона, ймовірно, вища, враховуючи відомий зв'язок між розвитком раку та метаболічним синдромом, який часто характеризується стеатозом печінки. Крім того, онкологічні хворі мають вищий ризик розвитку дифузних захворювань печінки внаслідок лікування [81].

Рівень жирової інфільтрації у печінці при неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП) класифікується за кількістю гепатоцитів з жировими включеннями: легкий ступінь виявляється, коли уражено менше 30% гепатоцитів, помірний — коли уражено до 60%, а важкий ступінь вказує на

ураження понад 60% гепатоцитів. При усуненні причини НАЖХП можливе зворотне зменшення ураження печінки. Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) часто асоціюється з інсуліновою резистентністю, підвищенням рівнів лептину, адипонектину, чинника некрозу пухлини та деяких інтерлейкінів. Від вісцерального жиру у печінці збільшується кількість вільних жирних кислот, що негативно впливає на внутрішньоклітинний метаболізм ліпідів. Інсулінова резистентність та надлишок вільних жирних кислот можуть спричинити мітохондріальне окислення жирних кислот, яке веде до утворення вільних радикалів у гепатоцитах. Отже, НАСГ розвивається через два механізми токсичного впливу: накопичення тригліцеридів внаслідок інсулінової резистентності та утворення вільних радикалів, що призводить до вивільнення медіаторів і цитокінів [18].

Зображення дисперсії зсувної хвилі (SW) — це нещодавно розроблена технологія візуалізації для оцінки нахилу дисперсії SW, яка пов'язана з в'язкістю тканини при дифузному захворюванні печінки. Наші доклінічні та попередні клінічні дослідження показали, що швидкість SW є більш корисною, ніж нахил дисперсії для прогнозування ступеня фіброзу, і що нахил дисперсії є більш корисним, ніж швидкість SW для прогнозування ступеня некрозапалення. Таким чином, нахил дисперсії, який відображає в'язкість, може забезпечити додаткове патофізіологічне розуміння дифузного захворювання печінки [47,52,55,73].

Патогенетичні механізми, які лежать в основі захворювань печінки, дуже складні та різноманітні, залежать від етіології захворювання (вірусна, автоімунна, токсична та ін.), проте всі вони супроводжуються запальною реакцією, цитолізом, розвитком та прогресуванням фіброзу. Основні типові синдроми захворювань печінки: синдром цитолізу, синдром холестазу, мезенхіально-запальний синдром. Неконтрольоване або постійне вживання лікарських засобів є однією з причин ураження печінки, оскільки вона бере

участь у метаболізмі майже всіх медикаментів. У пацієнтів з ураженням клітин печінки початкові симптоми часто включають підвищення рівнів амінотрансфераз або ознаки холестазу. Важливою частиною діагностики стану гепатобіліарної системи є виконання лабораторних тестів, таких як визначення рівня загального білірубіну, який є ключовим показником при жовтяниці, що виникає через порушення виведення або надмірне утворення білірубіну. Також досліджують активність аланінамінотрансферази, що значно підвищується при печінкових захворюваннях, активність лужної фосфатази, яка може свідчити про патології в гепатобіліарній системі або кістках, та загальний рівень білка, зниження якого може вказувати на порушення функції печінки. Також виконують тимолову пробу для оцінки синтезу білків печінкою, визначення рівня альфа-фетопротейну, що є маркером гепатокарциноми, хронічного гепатиту та цирозу, та перевірку наявності поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HBsAg) для виключення вірусних гепатитів.

Таким чином, дослідження виявляють, що реальна поширеність дифузних захворювань печінки у світі ще не повністю вивчена, що підкреслює необхідність проведення подальших глибоких досліджень у цій області [3,117,120,131].

1.3. Комплексний підхід до використання радіологічних методів в діагностики гепатобіліарних захворювань

Сучасна програма комплексної діагностики уражень печінки базується на недавній зміні парадигми в радіології зосередилася на глобалізації так званої Р4 радіології. Радіологія Р4 являє собою надання результатів візуалізації, які є прогнозованими, персоналізованими, попереджувальними та спільними. Поєднання підходу Р4 та біомаркерів особливо актуальне для МРТ, особливо з технологічними досягненнями, такими як дифузійно-зважене зображення. Розробка нових специфічних для печінки контрастних речовин для МРТ, зокрема

гадоксетою кислоти, демонструє специфічні фармакокінетичні властивості, які надають комбіновану морфологічну та функціональну інформацію в тих самих умовах. Оцінка гепатобіліарної патології за межами морфології дає можливість використовувати МРТ з гадоксетою кислотою як біомаркер візуалізації гепатобіліарних захворювань. Інтеграція функціональної візуалізації з розумінням складних механізмів захворювання формує основу радіології Р4, яка в кінцевому підсумку може призвести до індивідуальної, економічно ефективної, цільової терапії для пацієнтів. Це дозволить радіологам визначити прогноз захворювання та оцінити ранню реакцію на лікування за участю всіх необхідних медичних дисциплін [132,135,141].

Більшість джерел вказує, що фіброз печінки є потенційно оборотним. Діагностика необхідна для своєчасного лікування, щоб зупинити прогресування цирозу печінки та розвиток ускладнень, зокрема портальної гіпертензії та гепатоцелюлярної карциноми. Морфологічні ознаки цирозу при ультразвуковому дослідженні (УЗД), комп'ютерній томографії (КТ) і магнітно-резонансній томографії (МРТ) самі по собі є ненадійними і спостерігаються при більш пізній стадії захворювання [149-151,153]. Сучасні методи візуалізації для діагностики фіброзу печінки є надійними та точними. Вони включають магнітно-резонансну еластографію та ультразвукову еластографію (одновимірна транзиторна еластографія, точкова еластографія зсувної хвилі або акустична радіаційно-імпульсна візуалізація). Тривають дослідження з кількома іншими методами не інвазивної діагностики фіброзу печінки, включаючи МРТ з дифузійно-зваженим зображенням, гепатобіліарне контрастне посилення та перфузія; КТ з використанням перфузії, метод івфракційного позаклітинного простору та УЗД з подвійною енергією, контрастним посиленням, аналіз текстури в різних модальностях, кількісне картування та зонди прямого молекулярного зображення. Зусилля щодо вдосконалення неінвазивної

візуалізації фіброзу печінки полегшать ранню діагностику та покращать моніторинг пацієнтів з метою запобігання прогресуванню цирозу та його ускладнень [153,155,157].

Ультразвукова техніка є недорогою, повсюдною та широко застосовуваною для оцінки стеатозу печінки. Під час УЗД імпульси звукових хвиль передаються лінійно через тканини. За рахунок нелінійного УЗД пульсу тканини взаємодії, відбиті хвилі містять низку нових частот називаються гармонічними частотами; зазвичай використовуються відлуння другої гармоніки у клінічних системах УЗД для створення зображень із кращим співвідношенням сигнал/шум співвідношення, менше артефактів і кращі визначення меж. УЗД ехогенності збільшується з вмістом жиру в печінці, але оцінка не кількісна і має низьку чутливість до легкого стеатозу. Більш спеціалізована форма УЗ-еластографії передбачає застосування акустичного випромінювання [146,149] через ультразвуковий датчик у тканину печінки щоб виміряти його механічні властивості. Перетворювач одночасно вимірює швидкість зсувної хвилі, яка створюється та проходить через печінку як пульс, що дозволяє оцінити жорсткість (вимірюється в кілопаскалях). Останнє співвідноситься з вираженістю фіброзу печінки в озвученому обсязі. Цей принцип лежить в основі FibroScan. Вивчалися кількісні УЗД і еластографічні зображення 82 зразків печінки з використанням алгоритму випадкового кадру і завантаження на стадії стеатозу, фіброзу та ін. запалення [31]. Вони показали, що поєднання може бути використано для статистики стеатозу, фіброзу та запалення (90%, 77% і 75% відповідно), що перевищувало тільки еластографія.

Для оцінити та класифікування стеатозу печінки на УЗ-зображеннях 55 суб'єктів [73,74] використовували попередньо навчену модель Inception-ResNet, які проходили баріатричну хірургію. Функції, отримані за допомогою глибокого навчання (DL), алгоритми, які передавалися до SVM моделі перевершили

суміщення рівнів сірого вилучення функцій на основі матриці (GLCM), а також ручну класифікація на основі ехогенності з використанням гепаторенального індексу.

Клінічну інформацію, як-от демографічні дані пацієнта, медичні дані та/або біомаркери крові, можна об'єднувати та вводити в моделі ШІ. Діагностика НАЖХП проти відсутності НАЖХП, НАСГ проти відсутності НАСГ, НАЖХП проти НАСГ, стадія НАСГ, ступінь стеатозу, ступінь фіброзу високо корелюють із ризиком НАЖХП [80,102,111,145]. Існує алгоритм машинного навчання (ML), який використовує клінічні дані отримані приблизно від 2800 пацієнтів із 16 різних центрів. Алгоритм оцінив бал NAS шляхом оцінки рівнів стеатозу, оцінка активності та оцінка фіброзу [55]. Крім того, алгоритми логістичної регресії (LR), які використовували демографічні параметри для оцінки ступеня фіброзу печінки з прийнятною точністю (вік, стать, тілобудова) [12, 51,111].

Найвищу точність показала багатошарова мережа персептронів (математична або комп'ютерна модель сприйняття інформації) за наявними даними [142,143]. Оцінка ступеня фіброзу є важливою для визначення ступеня НАСГ. В іншому дослідженні, легкий НАСГ або фіброз, оцінений за допомогою біопсії, класифікували шляхом аналізу даних FibroScan у поєднанні з результатами таких параметрів крові, як аланін-трансамінази (ALT) і аспартат-трансамінази (AST) за допомогою моделі LR. Для класифікації пацієнтів з НАЖХП та НАСГ було використано 11 точок клінічних даних, включаючи стать, вагу, вік, зріст, окружність живота, АСТ, АЛТ, γ -глутамілтрансфераза, холестерин, тригліцеридів і тромбоцитів [59]. Виявлена жирова дегенерація печінки на основі клінічних даних з використанням нейронної мережі. Параметри алгоритму LR включали вік, стать, систолічний і діастолічний тиск, глюкоза, тригліцериди, ліпопротеїни високої щільності, АСТ, і АЛТ, використовували клінічні параметри та параметри крові, такі як АЛТ, АСТ, γ -глутамілтрансфераза,

ліпопротеїни високої щільності, низької щільності ліпопротеїнів, загального холестерину та тригліцеридів для діагностики НАЖХП [51,111]. Контрольоване навчання є методом вибору для класифікації завдання, коли доступні навчальні зразки з мітками. Маркування даних здійснюється людськими ресурсами. Під час навчання параметри моделі є оптимізовані, щоб вони могли імітувати рішення оракулів під час спостереження за новими небаченими раніше зразками. Можна розділити на підходи ML і DL. Хоча традиційний ML (такі методи, як RF і SVM, демонструють хорошу продуктивність, використовуючи обмежено ряд особливостей ручної роботи, які вони часто не втілюють (багатовимірні дані, такі як зображення). На відміну від них, моделі DL, такі як CNN можуть легко обробляти дані великої розмірності завдяки своїй автоматизації та мають можливість вилучення ознак. Навчання моделей DL з нуля зазвичай дорогий з точки зору необхідного розміру навчальної вибірки та має складність обчислень. У результаті розробники часто користуються перевагами інформації, отриманої з моделі, яка була навчена раніше та налаштована щоб відповідати їхнім конкретним наборам даних. Цей процес, відомий як перехідне навчання, це стало можливим завдяки моделям глибокого навчання, які вже пройшли попереднє навчання з великим набором даних, такі як ImageNet, які доступні для громадськості. Трансфер навчання підвищує продуктивність і швидкість конвергенції моделей DL.

У дослідженні за участю зображень (УЗ), отримані від 513 суб'єктів, RF, SVM, Байєса та KNN використовували для визначення стадії фіброзу [29] і досягли 88,0% точності, 65,33% чутливості та 96% специфічності). У дослідженнях, які досліджувалися, як алгоритми ML, так і DL досягла точності не менше 80%, і не було помітних варіацій їх продуктивності. Ми передбачаємо, що майбутні інтелектуальні моделі діагностики NAFLD включатимуть одне або декілька з наведених нижче вдосконалень. По-перше, легкий DL може зменшити

обчислювальні витрати шляхом включення нових концепцій стиснення— відрізання, квантування та дистиляції знань [142,143,145] – без втрати продуктивності для високопродуктивного скринінгу вхідних даних. По-друге, великі мовні моделі можуть потенційно інтегрувати результати мереж DL із дієвими рекомендаціями, що сприятиме полегшенню застосування та сприйняття користувачами. По-третє, питання невизначеності представляє цікаву проблему [93]. Здатність кількісно визначити невизначеність у моделі дає змогу користувачу вирішувати, довіряти чи ігнорувати вихідні дані. Різні техніки, наприклад пакетування, посилення та стекування, можна використовувати для створення різноманітних класифікаторів та агрегувати їхні прогнози. Активне навчання – це альтернатива, яка передбачає ітегративний вибір діагностики. По-четверте, непрозора природа DL моделей є однією з причин, що підриває застосовність розроблених моделей, особливо в охороні здоров'я. Штучний інтелект можна пояснити стає все більш популярним як спосіб прояснити методи, які використовуються для створення прогнозів і вирішення цієї проблеми і надати зрозумілі пояснення до рішень. У сфері охорони здоров'я це створює довіру до систем, керованих штучним інтелектом, і допомагає визначити потенційну систему упередженості та помилки. По-п'яте, усунення дисбалансу даних є важливим, особливо у рідкісних захворюваннях. За допомогою ШІ зацікавлені сторони можуть легко отримати доступ до існуючих даних та їх аналізу. Однак через ризики та вартість інвазивну біопсію для діагностики та класифікації НАЖХП і її ускладнень проводять лише за конкретними клінічними показаннями, незважаючи на те, що це еталонний стандарт. Моделі ШІ на основі УЗ зображення та клінічні дані можуть забезпечити надійний скринінг для зменшення діагностичних витрат та кількості направлень на інвазивне обстеження. Ці моделі мають ряд переваг: ефективність, точність, кращу

доступність, можливості перенавчання. ШІ, зокрема DL, отримав широке застосування для аналізу медичної візуалізації та клінічної інформації.

Ми провели комплексний пошук у Google Scholar, Scopus, і пошукові системи PubMed для статей, опублікованих між січнем 2005 р. і червнем 2023 р. пов'язані з моделями машинного навчання для NAFLD діагностика на основі УЗД та/або клінічних параметрів із застосуванням наступного пошукові терміни: «неалкогольна жирова хвороба печінки», «неалкогольний стеатогепатит», «глибоке навчання», «машинне навчання», «штучний інтелект», «УЗД», «сонографія», «клінічна інформація». Документи на «алкогольна жирова хвороба печінки», «хронічна хвороба печінки» та інші теми пов'язані із захворюваннями печінки були виключені. Спочатку було 390 видань знайдено, які було зменшено до 314 після фільтрації непов'язаних рефератів, згодом залишилося 64 роботи. Методи ШІ, які можна використовувати в поєднанні із статистичними методами, використовують різні алгоритми різної складності, точності, обчислювальних вимог і конкретних застосувань [4,7]. Алгоритми ШІ можуть подолати витрати часу та властиві упередження людське тлумачення та обіцяють перевершити традиційну ручну діагностику НАЖХП, особливо при застосуванні для клінічного скринінгу та неінвазивні методи візуалізації з відносно нижчою точністю через технічні обмеження, наприклад, УЗ. Раніше різні оцінки ШІ застосовували при жирових захворюваннях печінки були опубліковані [142,143], але кілька звітів зосереджуються на типах введення даних та їх порівняльній продуктивності. Усі попередні оглядові статті намагаються представити застосування ШІ у діагностиці захворювань печінки, але вони не передають усіх досліджень. Категорії NAFLD/NASH. Посилання [142,143,165,167,169] містить дослідження з різних методик застосування штучного інтелекту в наборах лабораторних і зображень жирової хвороби печінки, але він не повністю охоплює

всі звіти. На концепціях МІ та алгоритмах глибокого навчання обмежують свою увагу різні додатки, опубліковані для неалкогольної жирової хвороби печінки.

Діагностичні моделі НАЖХП базуються на основі клінічних (у тому числі серологічних) і УЗД (включаючи еластографію). Вони недорогі, доступні та піддається високопродуктивному сортуванню в когортах групи ризику. Для оцінки продуктивності моделей ШІ та оцінки його можливостей слід реалізувати інструменти медичного помічника. Ця робота дасть цінну інформацію про відбір вхідних даних та вибір інших методів для дослідників-розробників майбутніх автоматизованих діагностичних систем НАЖХП.

За актуальними даними, ефективність сонографії в В-режимі, який наразі є базовим для ультразвукової візуалізації печінки, при легкому стеатозі не перевищує 65% [7,107,115]. Поширеною є думка, що одним з чинників недостатньої діагностичної цінності конвенційного ультразвукового дослідження є залежність висновків від клінічного і радіологічного досвіду його виконавця. Лікарі ультразвукової діагностики і виробники ультразвукових сканерів традиційно поділяють апарати УЗД на базовий та експертний рівні, залежно від технічних характеристик устаткування. Є припущення, що при використанні техніки з кращими можливостями візуалізації якість діагностування патології внутрішніх органів може поліпшитись. Досліджень цих аспектів радіологічної діагностики стосовно сканування печінки бракує.

Формування компетентності лікаря і його професійний розвиток не є прямим наслідком власної медичної практики, потребує зворотного зв'язку стосовно можливих діагностичних помилок та хибних висновків. Збереження зображень для повторної оцінки і аналізу досі не є стандартною практикою для сонографії, хоча є традиційним для інших променевих досліджень. Друга думка в радіології стала типовим явищем для складних або сумнівних онкологічних випадків. В університетських лікарнях Німеччини УЗД черевної порожнини

проводиться у все більш міждисциплінарному контексті, а 29% університетських лікарень мають міждисциплінарні ультразвукові центри [2,7]. Відсутність наукових епідеміологічних даних та невпевненість у показниках звітної статистичної інформації з більшості патологічних станів обмежує можливість порівняння статистики лікаря або відділення з національними рівнями поширеності певних патологій. Аналіз наукових джерел за двадцять років вказав на необхідність збільшення досліджень проблематики сонографічної освіти. Численні приклади якісних ініціатив в інших суміжних напрямках охорони здоров'я були б корисними посібниками у цій сфері [2,8].

Спостереження за професійним розвитком та зростанням компетентності лікарів з метою забезпечення їх відповідності вимогам часу та наявним технічним можливостям є функцією завідувачів відділення у потужних лікарнях. У невеликих медичних установах, кількість яких наразі вимірюється тисячами і продовжує зростати, на нашу думку, панує автономія лікарів. Це може мати вплив на різні складові медичної якості.

Практика управління якістю медичної допомоги сповнена прикладами реагування лише на критичні помилки, що стали причиною звернень пацієнтів. Експерти можуть допомогти уникати майбутніх помилок. Наразі більшість лікарів змушені вчитись на власних помилках, оскільки помилки попередників ніде не архівуються і обговорюються вкрай мало.

З публікацій відомо про різноманітний світовий досвід управління якістю та можливе залучення до цього професійних організацій. Згідно з результатами міжнародного дослідження програм якості та безпеки в радіології, ініціативи з якості, про які найчастіше повідомлялося, стосувалися доцільності застосування візуалізації (порядок скерування) (91,7%) та реєстрів захворювань (91,7%), впровадження оцінки за ключовими показниками ефективності (83,3%) та аналіз захворюваності та смертності (83,3%). Рецензування висновків для запобігання

помилкам, акредитація обладнання, моніторинг дози опромінення та структуровану звітність використовували 75,0% респондентів. Лише 58,3% респондентів повідомили про аудити якості та звітування про критичні інциденти. Найрідше згадувались індустріальні моделі управління якістю і оцінка показників діяльності лікарів, що були реалізовані у 25,0% респондентів [2,9].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальний дизайн дослідження

Робота виконана в умовах спеціалізованого відділення променевої діагностики та променевої терапії Університетської клініки (УК) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, яке є клінічною базою кафедри сучасних технологій медичної діагностики та лікування, а також у відповідних відділеннях Універсальної клініки «Оберіг», Медичного центру «Into-Sana» та Медичного центру «Святої Параскеви», які надали дозвіл дисертанту на використання бази даних.

У роботі були використані дані, отримані під час ретроспективного аналізу 65570 унікальних протоколів ультразвукових досліджень та 1212 МРТ-досліджень гепатобіліарної системи пацієнтів віком 18 років і більше. На етапі проспективного дослідження було обстежено 156 пацієнтів, які звертались по гастроентерологічну допомогу на стаціонарне та амбулаторне лікування в Університетську клініку НМУ імені О.О. Богомольця та Універсальної клініки «Оберіг» з 01.09.2022р. по 31.11.2023р., з яких було виділено контрольну групу 38 дорослих пацієнтів, без анамнестичних, клінічних, та лабораторних змін типових для захворювань гепатобіліарної системи, обстежених амбулаторно.

Дослідження отримало схвалення від Комісії з етики та біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, засвідчене протоколами №162 від 31 жовтня 2022 року та №192 від 24 лютого 2025 року. В ході дослідження були суворо дотримані етичні стандарти, визначені «Правилами етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», що ґрунтуються на положеннях Гельсінкської декларації (1964-2013 рр.), принципах належної клінічної практики (ICH GCP, 1996р.), а також чинному національному законодавстві, включно з наказом МОЗ України №281

від 1 листопада 2008 року «Про затвердження інструкцій про проведення клінічних досліджень лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних досліджень і типового положення про Комісії з питань етики».

Пацієнти були проінформовані про цілі, методологію та потенційний дискомфорт, який може супроводжувати діагностичні процедури. Їм було наголошено, що їхнє рішення прийняти участь у дослідженні є добровільним і не вплине на якість медичних послуг, які вони отримують. Після повного роз'яснення усіх аспектів дослідження пацієнти підписали форму інформованої згоди.

Критерії *включення* пацієнтів до дослідження охоплювали: діагноз СХП, пов'язаної з метаболічними порушеннями, відповідно до критеріїв МАСХП до 2023 року, що включають стадії стеатозу та неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ).

Критерії *виключення* пацієнтів з дослідження включали наявність інших дифузних та вогнищевих захворювань печінки, таких як алкогольна жирова хвороба печінки, вірусні гепатити, токсичні та медикаментозно індуковані гепатити, генетично обумовлені гіпербілірубінемії, цироз печінки будь-якої етіології. Також були виключені пацієнти з онкологічними захворюваннями будь-якої локалізації, системними захворюваннями сполучної тканини, запальними захворюваннями внутрішніх органів у стадії загострення, а також ті, хто відмовився брати участь у дослідженні.

Діагноз МАСХП встановлювався на основі комплексу лабораторних і інструментальних даних, що відповідали рекомендаціям Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки (EASL) 2023 року, Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) 2016 року, а також практичному керівництву з діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки, опублікованому Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки (AASLD) у 2018

році. Для виключення алкогольного стеатогепатиту було використано збір анамнезу та результати тесту AUDIT, який допомагає оцінити рівень споживання алкоголю та його потенційний вплив на стан здоров'я печінки.

Для оцінки якості життя (ЯЖ) пацієнтів проводилось анкетування за допомогою україномовної версії адаптованої анкети опитувальника «Medical Outcomes Study Short Form (SF-36)» (John E.W. et al., 1993), розробленого у Центрі вивчення медичних результатів США та спеціалізованого опитувальника для пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки перекладена українською мовою та валідизована версія опитувальника «Chronic liver disease questionnaire (CLDQ)».

Антропометричне обстеження включало вимірювання зросту і маси тіла для розрахунку ІМТ. У всіх пацієнтів було оцінено результати загального клінічного аналізу крові, проведено сироваткові печінкові тести: активність аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), вміст білірубіну та його фракцій, рівень альбуміну. Для орієнтовної оцінки можливості виконання еластометрії враховували порівняння вмісту печінкових трансаміназ з верхньою межею норми. При перевищенні норми в 5 разів пацієнти не підлягали обстеженню до корекції стану.

Вуглеводний метаболізм у пацієнтів оцінювався за рівнем глюкози, глікованого гемоглобіну, інсуліну та розрахунку індексу НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Всім пацієнтам для виключення вірусних гепатитів, проводили визначення маркерів вірусних гепатитів В та С.

2.2. Інструментальні методи

Ультразвукова діагностика черевної порожнини проводилась в В-режимі.

Для повної оцінки змін гепатобіліарної системи в В-режимі проводилась оцінка розмірів печінки: товщина правої та лівої долі, ехогенність, ехоструктура,

наявні дифузні та вогнищеві зміни, зміни судин та потоків внутріпечінкових та позапечінкових, структура жовчного міхура, з оцінкою розмірів та вмісту, розміри селезінки та селезінкової вени.

Останнім часом в якості об'єктивних інструментів для виявлення та оцінювання були запропоновані кількісні методи KYC (QUS- кількісна ультразвукова стеатометрія) стеатозу печінки. Jeon et al. раніше продемонстрували, що дві техніки QUS, послаблення ультразвукової хвилі в тканинах (TAI)TM та візуалізація розподілу розсіювання в тканинах (TSI)TM показали хороші діагностичну цінність для виявлення стеатозу печінки у пацієнтів з СХП. Для кожного учасника дослідження було проведено ультразвукову стеатометрію QUS (TAITM та TSI)TM з використанням системи RS85 Prestige US (Samsung Medison Co. Ltd.) з конвексним зондом (CA1-7S).

Методика проводилась у пацієнтів натщесерце, лежачи на спині з закладеною правою рукою за голову в правом 6-8 міжребір'ї, с затримкою дихання. Вимірювання проводилось дотримуючись вимог WFUMB Guideline/Guidance on Liver Multiparametric Ultrasound: Part 2. Guidance on Liver Fat Quantification. Ultrasound Med Biol 2024, а саме на рисунку 2.1:

- Найкраща якість зображення В-режиму, але з перетворювачем, який стоїть перпендикулярно до капсули печінки.
- Правий міжреберний простір.
- Вимірювальне віконце розташовано перпендикулярно перетворювачу.
- Довжина вимірювального віконця 3 см.
- Верхній край вимірювального віконця на 2 см нижче печінкової капсули.
- $IQR/M \leq 15\%$.
- Медіана (або середнє) значення від трьох до п'яти вимірювань.
- Для надійного вимірювання дотримуйтесь критерію якості виробника, коли він доступний (порогові критерії рис.2.4.)

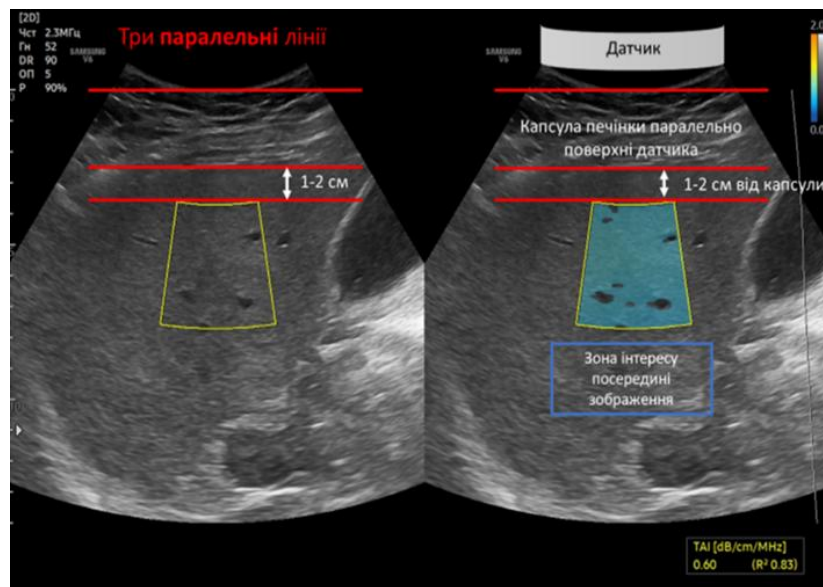


Рис. 2.1. Схема розташування основних орієнтирів при стеатометрії печінки, вимірювання ТАІ (коефіцієнт згасання). Вимірювальне віконце розташовано в В-режимі та в режимі стеатометрії (якісної та кількісної), вимірювальне віконце розташовано перпендикулярно перетворювачу, довжина вимірювального віконця 3 см, верхній край вимірювального віконця на 2 см нижче печінкової капсули, поверхня датчику розташована паралельно передній поверхні печінки.

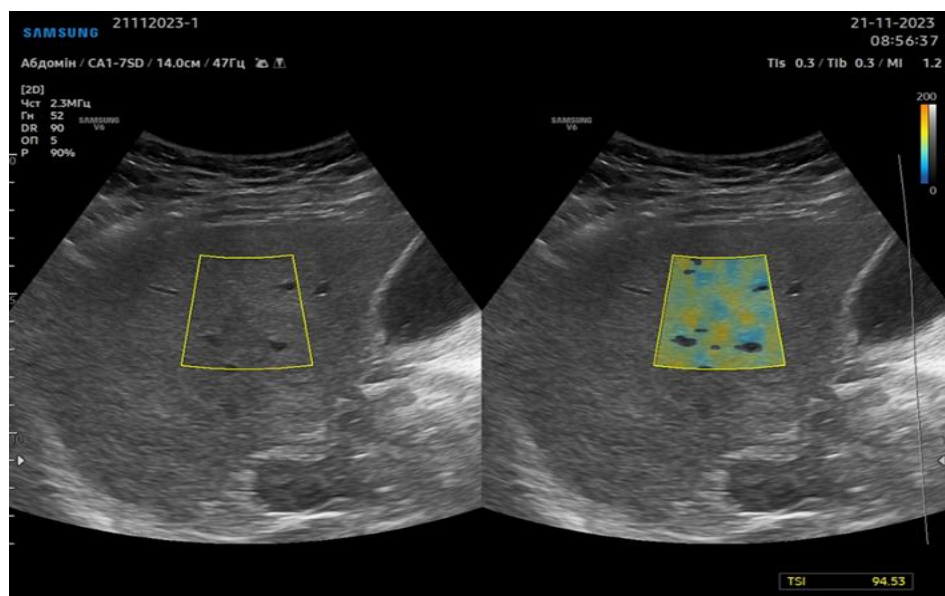


Рис. 2.2. Вимірювання TSI (коефіцієнт розсіювання). Вимірювальне віконце розташовано в В-режимі ліворуч та в режимі стеатометрії праворуч (якісної та кількісної).

Значні похибки при розрахунку параметрів, таких як судинні структури, були автоматично виключаються з розрахунку, і представляються як відсутнє забарвлення на картах TAI і TSI (рис. 2.1. та рис 2.2). Крім того, достовірність вимірювання була представлена як значенням R2, так і оператор намагався отримати значення зі значенням $R2 \geq 0,6$. Кожен учасник дослідження пройшов по два обстеження в один день з оцінки достовірності вимірювань параметрів QUS. Під час кожної сесії було виконано п'ять вимірювань та усереднено для отримання репрезентативне значення кожного параметра QUS (рис. 2.3.)

Ultrasound Report

Ім'я

ІД

Дата досл.

22-11-2024

[Живіт]

TAI TSI

Фракція жиру 10.94 %

TAI	Сер.	0.81	Серед.	0.81	TSI	Сер.	90.63	Серед.	89.13
ROI	Знач	(dB/cm/MHz)	R ²		ROI	Знач			
1	0.84		0.85		1	84.64			
2	0.80		0.87		2	93.01			
3	0.81		0.78		3	8795			
4	0.80		0.80		4	98.42			
5	0.82		0.83		5	8913			

S-Shearwave Imaging

Еласт-ть [Обл. А]

Сер.: 73kPa / 1.54m/s
IQR: 1.0kPa / 0.09m/s

Серед.: 75kPa / 1.56m/s
МКР/Сер.: 13.3 % (kPa) / 5.4 % (m/s)

ROI	Сер.	CB	Min-Max	Diameter	RMI			
	kPa	m/s	kPa	m/s	cm			
1	76	1.58	1.9	0.19	5.2 - 13.2	1.31 - 2.10	1.0	0.9
2	6.7	1.49	1.1	0.12	4.5 - 9.1	1.23 - 1.74	1.0	1.0
3	75	1.55	2.9	0.29	4.1 - 12.7	1.17 - 2.43	1.0	0.9
4	77	1.57	2.9	0.29	4.1 - 15.2	1.17 - 2.25	0.8	0.9
5	75	1.56	2.9	0.29	4.1 - 15.2	1.17 - 2.25	0.8	0.9
6	78	1.59	2.8	0.28	4.1 - 15.2	1.17 - 2.25	0.8	0.9
7	75	1.56	2.9	0.29	4.1 - 15.2	1.17 - 2.25	0.8	0.9
8	6.3	1.44	0.9	0.10	5.3 - 11.0	1.33 - 1.91	0.8	0.9
9	77	1.60	1.5	0.16	5.2 - 11.0	1.31 - 1.91	0.8	1.0
10	6.7	1.50	0.9	0.09	5.2 - 8.6	1.31 - 1.70	0.8	1.0

Рис. 2.3. Приклад звіту проведення стеатометрії та еластографія зсувної хвилі.

[Table 2] Diagnostic performance of TAI and TSI

	TAI				TSI			
	AUC (95% CI)	Cutoff	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC (95% CI)	Cutoff	Sensitivity (%)	Specificity (%)
MRI-PDFF $\geq 5\%$ ($\geq S1$)	0.917 (0.865-0.953)				0.905 (0.851-0.944)			
Optimal cutoff		>0.72	82.5	91.5		>95.6	83.3	80.9
90% Sensitivity		>0.69	90.5	68.1		>93.4	90.5	72.3
90% Specificity		>0.72	82.5	91.5		>98.1	71.4	91.5
MRI-PDFF $\geq 15\%$ ($\geq S2$)	0.914 (0.862-0.951)				0.843 (0.780-0.894)			
Optimal cutoff		>0.83	78.7	91.3		>98.4	93.6	64.3
90% Sensitivity		>0.77	93.6	71.4		>98.4	93.6	64.3
90% Specificity		>0.83	78.7	91.3		>103.8	42.6	91.3
MRI-PDFF $\geq 25\%$ ($\geq S3$)	0.898 (0.843-0.939)				0.813 (0.747-0.868)			
Optimal cutoff		>0.86	100	79.8		>98.9	100	54.0
90% Sensitivity		>0.88	90.0	81.6		>100.0	90.0	58.9
90% Specificity		>0.93	50.0	90.8		>105.5	50.0	92.6

Рис.2.4. Порогові критерії TAI та TSI (критерію якості виробника) для трьох стадій стеатозу, відносно МРТ – протонної денситометрії.

Для діагностики стадії фіброзу печінки в нашому дослідженні застосовувалась еластографія зсувної хвилі (SWE) - це неінвазивний та безпечний метод задовольняє потреби діагностуванні фіброза печінки.

Також кожному пацієнту проводилось звичайне ультразвукове дослідження в В-режимі печінки з двовимірною зсувнохвильовою еластографією (2D SWE) (рис.2.5.) за допомогою ультразвукової системи (V8 Samsung Medison Co., Ltd., Корея) з конвексним датчиком (CA1 7S, 1 7 МГц Samsung Medison Co., Ltd., Корея).

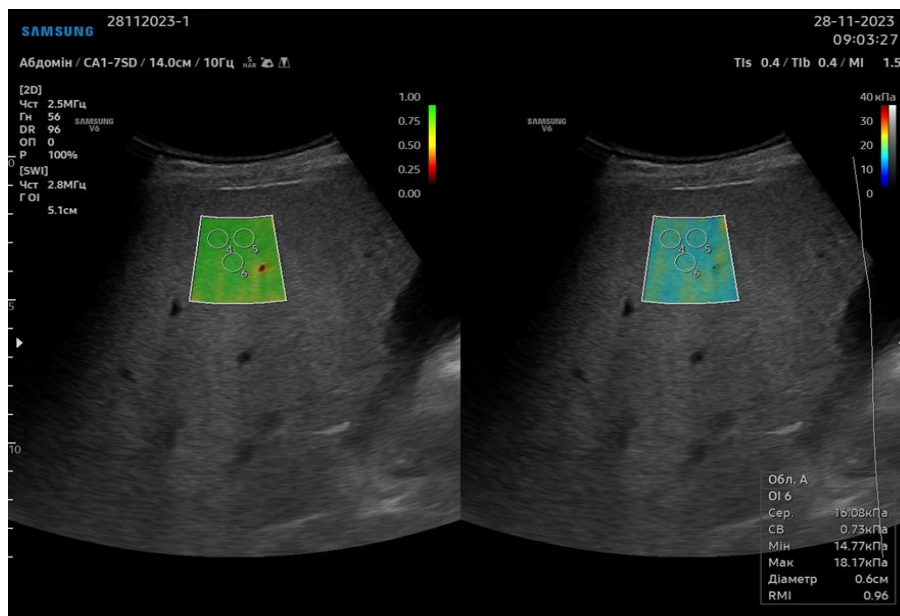


Рис.2.5. 2D-SWE двовимірна зсувнохвильова еластометрія. Два кольорових вікна оцінки зображення. Перше вікно: зображення індексу надійних вимірювань RMI. Друге вікно: з кількісною та якісною оцінкою жорсткості тканин печінки.

При обстеженні всіх пацієнтів дотримувались настанови LIVER ULTRASOUND ELASTOGRAPHY: An Update to the WFUMB Guidelines and Recommendations 2018; EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of LIVER ULTRASOUND ELASTOGRAPHY Update 2017.

- Пацієнти обстежуються в горизонтальному положенні, в В-режимі, при неглибокому вдиху
- В правому міжребірному просторі
- Налаштування оптимального В-режиму
- Вимірювання жорсткості має виконуватися щонайменше на 10 мм нижче капсули печінки, але не глибше 60 мм
- Обрана ділянка повинна бути не менше 6 см, без великих судинних структур (оптимально 5, 7, 8 сегменти)

- Обов'язково перед цим виключити обмеження (підвищення рівнів АСТ, АЛТ в 5 разів більше референтних значень, обструктивний холестаз, печінкову недостатність, гострий гепатит та інфільтративні запалення печінки)
- Має бути отримано приблизно 10 вимірювань, але не менше 3
- Виконання обстеження проводить спеціаліст з досвідом
- Для кожної діагностичної системи використовуються свої шкали оцінки жорсткості

Вимірювання 2D SWE було визнано достовірним, якщо ROI показував досить однорідні значення RMI вище 0,4. (рис.2.5.)

В режимі еластометрії виконували двовимірну еластографію зсувної хвилі (2D-SWE) – оцінювали якісні та кількісні виміри жорсткості печінкової паренхіми (кПа; м/с) для оцінки ступеня фіброзу печінки за METAVIR на рисунку 2.6.

Table 3. Diagnostic accuracy and optimal cutoff values of 2D-SWE for the diagnosis of liver fibrosis

Fibrosis Stage	≥F2	≥F3	F4
Cutoff, kPa	6.82	8.63	9.66
AUROC (95% CI)	0.978 (0.937 - 0.996)	0.982 (0.942 - 0.997)	0.974 (0.931 - 0.994)
<i>p</i> -value	<0.001	<0.001	<0.001
Sensitivity, %	93.2	93.1	100.0
Specificity, %	91.0	95.2	92.1

Abbreviation: AUROC= Area under ROC curve analysis, CI=Confidence Interval

Рис.2.6. Порогові критерії 2D SWE (критерію якості виробника), жорсткість печінки кПа, відносно ступеня фіброзу печінки за METAVIR.

Для вивчення варіабельності результатів ультразвукових досліджень в залежності використання діагностичного устаткування різних класів та виконання досліджень лікарями різної кваліфікації було проаналізовано висновки ультразвукових обстежень органів черевної порожнини в В-режимі за 2015-2023

роки в загальній кількості 65570 унікальних випадків, виконаних 47 лікарями. Запис пацієнтів на виконання досліджень був багатоканальним: скерування лікарів стаціонару і поліклініки, самозапис пацієнтами, направлення від страхових компаній.

Порівняння частоти діагностування дифузних змін печінки в залежності від класу використаного обладнання зроблено для наступних апаратів: прилади експертного рівня: Aplio XG, Toshiba Aplio 500, Toshiba Aplio X; прилади базового рівня - Samsung Medison HS50, Samsung Medison HS40, Toshiba Xario SSA-660A, Medison SonoAce R3, Toshiba Nemio XG, Siemens Acuson X300, GE LogicE).

2.3. Анкетування

Аналіз використання УЗД в закладах системи охорони здоров'я України виконано з використанням публічно доступних джерел МОЗ України та Національної служби здоров'я України (НСЗУ). Оцінку доступності радіологічних методик виконано методом анонімного електронного опитування лікарів УЗД різних регіонів України за спеціально розробленою анкетою. Анкета опробована та валідована у 2007 р, та погоджена у використання розробниками [3]. Анкета поширювалась через соціально-професійні групи в мережевих ресурсах та веб-сторінки Українського доплерівського клубу та Української асоціації фахівців УЗД. Отримано та проаналізовано результати 304 анкет. Оцінку доступності технологій УЗД печінки провели за напівкількісним підходом, запропонувавши респондентам варіанти рівня доступності: високодоступна (80-100% пацієнтів), задовільно доступна (50-79%), обмежено доступна (20-49%), малодоступна (менше 20%). Статистичний аналіз проводився з використанням програми MedStat [2].

2.4. Клінічна характеристика груп обстежених

У ході ретроспективного дослідження радіологічних змін печінки за спеціальним комп'ютерним алгоритмом було проаналізовано 65570 унікальних протоколів ультразвукових досліджень, 1212 МРТ досліджень та 1443 КТ досліджень гепатобіліарної системи пацієнтів віком 18 і більше років у двох багатопрофільних медичних центрах (Київ, Одеса, Львів 2021-2023 рік). За ключовими словами у двох різних вибірках хворих у тексті протоколу та висновків дослідження всі пацієнти (незалежно від причин скерування на дослідження) поділені на дві підгрупи: з наявною семіотикою дифузних змін печінки та пацієнти без радіологічних ознак дифузних змін паренхіми печінки. Критеріями включення були: підвищена (посилена) ехогенність печінки, стеатоз, жировий гепатоз. Критеріями виключення з дослідження були: знижена ехогенність та неоднорідна структура печінки [6].

Після ретельного обстеження у дослідження було включено 118 пацієнтів із МАСХП –38 жінок та 80 чоловіків, віком від 40 до 69 років (середній вік склав 47,8 років; 95% (ДІ 46,4; 48,4) та 38 пацієнтів без ознак захворювання на СХП, які склали контрольну групу.

Пацієнти були розподілені на групи: основна та група порівняння (рис 2.7.)

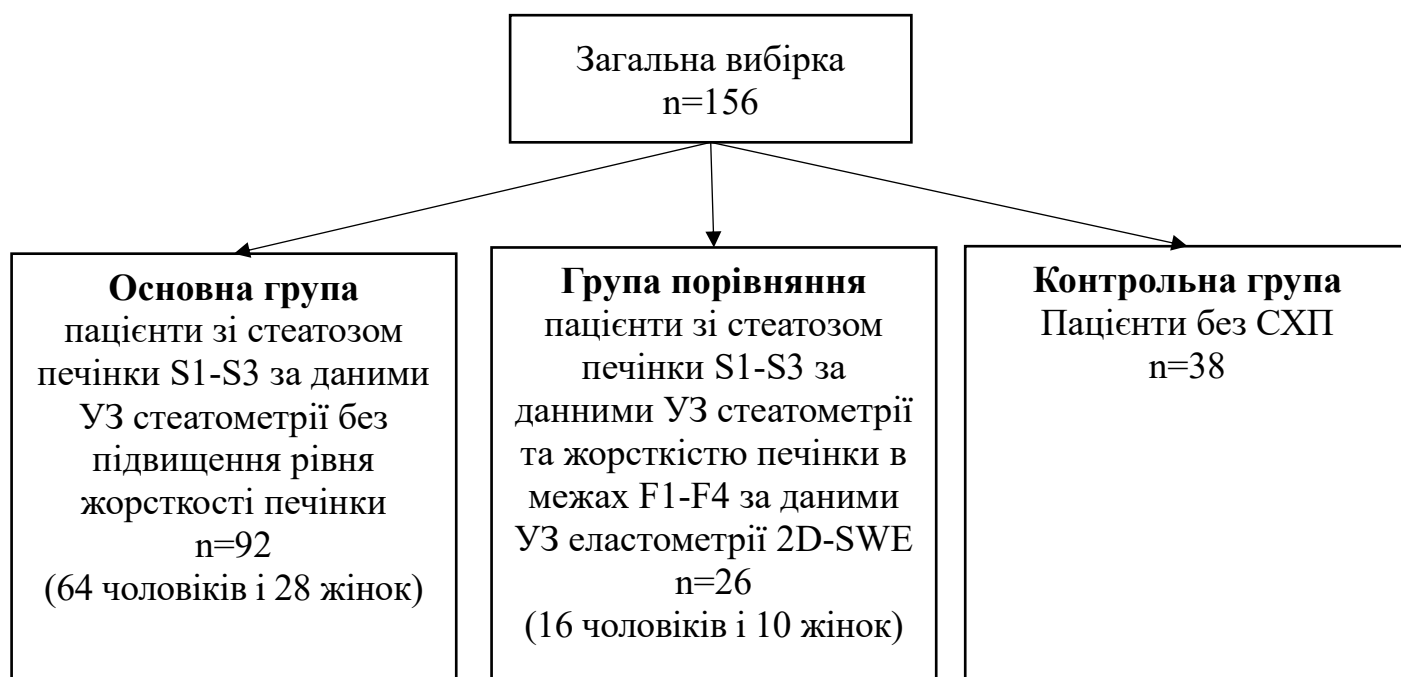


Рис 2.7. Розподіл пацієнтів на групи в залежності від наявних структурних змін паренхіми печінки (основна група - пацієнти зі стеатозом печінки S1-S3 за даними УЗ стеатометрії без підвищення рівня жорсткості печінки; група порівняння - пацієнти зі стеатозом печінки S1-S3 за даними УЗ стеатометрії та жорсткістю печінки в межах F1-F4 за даними УЗ еластометрії 2D-SWE; контрольна група - практично здорові особи)

2.5. Лабораторні методи

Був проведений тест AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) використовується з метою оцінки вираженості зловживання алкоголем і наявності залежності від нього.

Усі лабораторні дослідження були виконані в клініко-діагностичній лабораторії УК на сучасному обладнанні: повністю автоматичний аналізатор Cobas c 311 виробництва Roche (Швейцарія), та гематологічного аналізатору MicroCC (Китай). Проведені лабораторні дослідження загального аналізу крові, в т.ч. аналіз тромбоцитів, та біохімічні АСТ, АЛТ, ліпідограма (загальний

холестерин, триглицериди, глюкоза крові, глікований гемоглобін, індекс НОМА).

Індекс FIB-4 розраховувався за формулою:

$$\text{вік пацієнта [роки]} \times \text{рівень АсАТ [Од/л]} \text{ FIB-4} = \text{рівень тромбоцитів } [\times 109/\text{л}] \times \sqrt{\text{рівень АЛАТ [Од/л]}}$$

За результатами розрахунку, вважали ризик фіброзу печінки:

FIB-4 <1,30 балів - низький

1,30-3,25 балів – помірний,

>3,25 балів – високий [224].

2.6. Методи статистичної обробки результатів

Перевірка розподілу показників на нормальність проводилася за критерієм Шапіро - Уилка. У більшості даних розподіл відрізнявся від нормального, тому для їх представлення наводилася медіана та міжквартильний інтервал - Me (QI-QIII). Для представлення якісних ознак розраховувалася частота у % та 95% вірогідний інтервал (ВІ). Для проведення порівняння частот використаний критерій Хі-квадрат. Для з'ясування зв'язку ризику виникнення дифузних змін з факторними ознаками (стать та вік пацієнта) використано метод побудови моделей логістичної регресії. Для оцінки ступеня вираженості зв'язку факторних ознак з результуючою ознакою розраховано показник відношення шансів (ВШ) та його 95% ВІ. Для оцінки якості прогнозу моделі розраховано Area under the curve (AUC) та її 95% СІ. Рівень статистичної значущості вибраний на рівні 5% ($p = 0,05$), що є достатнім для подібних досліджень [5].

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного пакету SPSS (IBM SPSS Statistics версія 21; IBM Corp., Армонк, Нью-Йорк, США) і Пакет програм MedCalc (версія 18.2.1; програмне забезпечення MedCalc, Остенде,

Бельгія). Для порівняння результатів між різними групами використовували дисперсійний аналіз (ANOVA).

Для оцінки факторів, асоційованих із ризиком розвитку важкого стеатозу (3 стадія) було проведено аналіз методом логістичної регресії. Аналіз включав два етапи: побудову однофакторних та багатофакторних моделей за допомогою статистичного пакету EZR.

Аналіз результатів медико-соціологічного дослідження (анкетування) виконаний нами з використанням статистичного та абстрактно-логічного методів [2]. Проаналізовано результати анонімного електронного опитування 304 лікарів за спеціально розробленою анкетою та власний досвід впровадження кількісних ультразвукових методів оцінки печінки в УК. Відповідно до мети виконано аналіз актуальних міжнародних настанов профільних медичних асоціацій. Статистичний аналіз виконано за допомогою програми EZR.

Статистичний аналіз даш-бордів НСЗУ проводився з використанням програми MedStat. [6]

Для вимірювання ефекту у даному дослідженні використовували кількісні та якісні дискретні величини. Жорсткість печінки, виміряна за допомогою еластометрії (кПа) та наявність дифузних змін печінки з використанням програм MedStat та EZR.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ

Діагноз СХП ставили на підставі комплексного підходу, який включав аналіз анамнезу, оцінку скарг пацієнтів, дані фізикального обстеження, а також результати лабораторних та інструментальних досліджень. При анамнезі звертали увагу на можливі ризикові фактори, такі як ожиріння, діабет другого типу, високий рівень тригліцеридів у крові, а також спосіб життя, включно з харчовими звичками та фізичною активністю пацієнта.

Фізикальне обстеження могло включати оцінку жирових відкладень на тілі, ознаки інсулінової резистентності та інші візуальні ознаки, такі як жовтяниця або збільшення обсягу живота. Лабораторні дослідження зазвичай включали аналізи на печінкові ферменти, такі як АЛТ та АСТ, рівні білірубіну, а також показники ліпідного профілю. Інструментальні дослідження могли охоплювати ультразвукове дослідження печінки, що дозволяє визначити наявність жирових відкладень, а також більш специфічні методики, такі як еластографія для оцінки фіброзу печінки або МРІ для більш детальної візуалізації структури органу.

У нашому дослідженні було включено 118 пацієнтів з діагнозом МАСХП, серед яких 38 жінок та 80 чоловіків. Віковий діапазон учасників складав від 40 до 69 років, з середнім віком у 47,8 років. Довірчий інтервал (95%) для середнього віку учасників становив від 46,4 до 48,4 років. Усі обстежені були розподілені на наступні групи:

- основна група – 92 пацієнтів (64 чоловіків і 28 жінок) з стадіями стеатозу S1-S3 на УЗ стеатометрії, без підвищення рівня жорсткості печінки
- група порівняння складалась з 26 пацієнтів (16 чоловіків і 10 жінок), у яких на УЗ стеатометрії були виявлені стадії стеатозу S1-S3, а на

ультразвуковій еластометрії 2D-SWE було визначено жорсткість печінки в межах F1-F4. Це дозволяє детально аналізувати прогресування захворювання на основі ступеня жирової дегенерації та фіброзу печінки.

-група контролю, налічувала 38 пацієнтів без СХП, які були співставленні з учасниками групи порівняння за віком та статтю.

Такий підхід дозволяє забезпечити належну порівняльну базу для аналізу впливу стеатозу та фіброзу на структурні та функціональні зміни в печінці, а також забезпечує відсутність зовнішніх впливів, які могли б спотворити результати дослідження.

Аналіз вікових відмінностей у визначених групах показав статистично значущу різницю між віком чоловіків та жінок на рівні значущості $p < 0,001$, $W = 1447,0$. До першої (основної) групи увійшли 64 чоловіків та 28 жінок з стадіями стеатозу S1-S3 на УЗ стеатометрії, без підвищення рівня жорсткості печінки віком від 44 до 60 років (середній вік: 48,8 років; 95% ДІ 46,2; 48,9), а другу групу (порівняння) склали 16 чоловіків і 10 жінок з стадіями стеатозу S1-S3 на УЗ стеатометрії, та жорсткість печінки в межах F1-F4 на ультразвуковій еластометрії 2D-SWE віком від 44 до 60 років (середній вік: 48,8 років; 95% ДІ 47,6; 48,9). Група контролю складалась з пацієнтів без СХП 17 жінок та 21 чоловіків без ознак гострих та хронічних захворювань від 39 до 59 років (середній вік: 47,8; 95% ДІ 46,2; 49,1), рандомізованих за віком ($p = 0,387$; $p = 0,545$ для основної та групи порівняння відповідно) та статтю ($df = 1$, $\chi^2 = 0,390$, $p = 0,402$; $df = 1$, $\chi^2 = 0,706$, $p = 0,544$ для основної та групи порівняння відповідно). Найбільша кількість пацієнтів була в межах середнього віку (45-59 років), у віковому розподілі достовірної різниці не визначалось.

Таблиця 3.1.

Розподіл пацієнтів за статтю, віком та тривалістю захворювання

Показник	Параметри	Хворі на СХП (n= 118)		Пацієнти без СПХ, група контролю (n=38)	
		n	%	n	%
Стать	Жінки	38	32,2	17	47,7
	Чоловіки	80	67,8	21	52,3
Вік	До 45 років	28	23,7	10	26,3
	Після 45 років	90	76,3	17	73,7
Тривалість СХП	До 5 років	33	27,9	-	-
	5-10 років	56	47,5	-	-
	>10 років	29	24,6	-	-

За рекомендаціями Європейського регіонального бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я, учасники дослідження були розділені на дві вікові категорії: молодша вікова група (від 18 до 45 років) та середня вікова група (від 45 до 60 років). Серед пацієнтів зі стеатотичною хворобою печінки (СХП) більшість становили особи середнього віку, при цьому менша частина пацієнтів належала до молодшої вікової групи. Середній вік осіб із СХП був 46,82 роки зі стандартним відхиленням 8,8 років.

Статистично, чоловіки становили більшість серед хворих на СХП, що вказує на потенційну гендерну диспропорцію у поширенні цього захворювання. Тривалість захворювання на СХП серед учасників дослідження коливалася від 1 до 25 років, зі середньою тривалістю в 7,3 роки (стандартне відхилення 5,2 роки).

Найбільш поширеною категорією щодо тривалості захворювання були пацієнти, чий анамнез складав від 5 до 10 років, які становили 47,5% (56 осіб) від загальної кількості хворих на СХП. Пацієнти з анамнезом до 5 років складали 27,9% (33 особи), тоді як ті, у кого тривалість захворювання перевищувала 10 років, становили 24,6% (29 осіб).

У групі контролю більшість учасників належали до середньої вікової категорії (від 45 до 59 років) і складали 55,55%, тоді як частка молодших учасників віком від 18 до 44 років становила 34,12%. Середній вік у цій групі був 42,6 роки зі стандартним відхиленням 8,6 років, при діапазоні віків від 27 до 56 років.

Таблиця 3.2.

Клінічна характеристика скарг пацієнтів на СХП

Скарги	Хворі на СХП (n=118)		Пацієнти без СПХ , група контролю(n=38)	
	n	%	n	%
Загальна слабкість	111	94,06*	13	34,2
Дискомфорт у правому підребер'ї	68	57,6*	3	7,9
Дискомфорт в епігастрії	12	10,2*	2	5,3
Зниження апетиту	47	39,8*	3	7,9
Нудота	36	30,5*	4	10,5
Відчуття гіркоти в роті	26	22*	5	13,2
Відчуття сухості в роті	13	11	1	2,6

**- статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи контролю, ($p < 0,05$)*

Клінічний аналіз групи пацієнтів зосереджувався на виявленні частоти та характеристик ураження гепатобіліарної системи (ГБС). Під час оцінки скарг та симптомів увагу зосереджували на таких проявах: загальна слабкість, втомлюваність, зниження апетиту, дискомфорт або біль у правому підребер'ї, болі в епігастрії, відчуття гіркоти або сухості в роті, наявність нудоти, блювання, метеоризм, нестабільність кишкових випорожнень. Також враховувались ознаки жовтяниці, такі як пожовтіння склери, шкіри, слизових оболонок, алергічні висипання та свербіж.

У переважної більшості хворих на СХП діагностована загальна слабкість – 111 (94,06%). Серед клінічних проявів знайдено елементи диспептичного синдрому: дискомфорт у правому підребер'ї - 68 (57,6%), зниження апетиту - 47 (39,8%), нудота - 36 (30,5%), відчуття гіркоти в роті - 26 (22%). У більшості пацієнтів з СХП спостерігалось поєднання декількох скарг. Скарги на блювання, нестійке випорожнення кишечника, свербіння шкіри в обох досліджуваних групах не було. У 41 (34,7%) виявлено абдомінальний больовий синдром різної інтенсивності у правому підребер'ї та епігастрії. У правому підребер'ї відмічались тупі болі - 44 (37,3%), періодичні болі – 29 (24,6%) та постійні болі в правому підребер'ї - 5 (4,2%). В групі контролю скарги на періодичні болі в правому підребер'ї відмічено у 1 (2,6%), болі тупого та постійного характеру не відмічались (рис.3.1.).

Виявлені скарги ми об'єднали у наступні синдроми: астеновегетативний (112 осіб – 94,9%, у пацієнтів без СХП – 12 осіб – 31,6%), диспепсичний (47 осіб -39,8%, у пацієнтів без СХП – 5 осіб – 13,2%) та абдомінальний больовий (57 осіб – 48,3%, у пацієнтів без СХП у 4 осіб-10,5%).

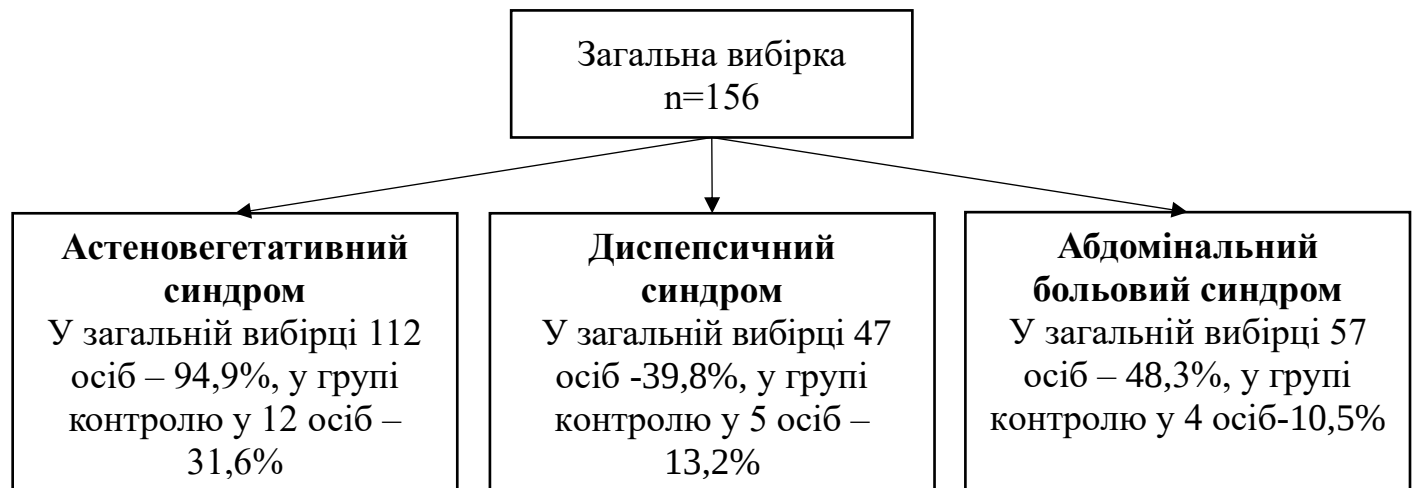


Рис. 3.1. Розподіл груп осіб що досліджувалися, відповідно до виявлених синдромів.

Ми проаналізували антропометричні характеристики пацієнтів основної групи та групи порівняння. Дані наведені у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3.

Антропометричні дані пацієнтів МАСХП (з надлишковою масою тіла)

Антропометричні показники	Група 2 n = 26	Група 1 n = 92
ІМТ, кг/м ²	25,2±0,8	27,4± 1,2
ОТ (ж), см	71,8±0,6	73,7± 0,6
ОТ (ч), см	87,1± 0,6	89,5±1,4
Вміст жиру, %	34,1±1,2	38,5±0,6
Вміст м'язів, %	28,9±0,8	27,8±1,2

Примітка : ІМТ – індекс маси тіла, ОТ – окружність талії (ж- жінки, ч- чоловіки)

При порівнянні антропометричних показників між першою та другою групами визначена статистично значуща різниця даних (для ІМТ $p<0,001$, для наступних даних: ОТ у жінок $p<0,001$, для об'єму талії у чоловіків $p=0,002$, для вмісту жиру $p<0,001$ і м'язів $p<0,001$).

Таким чином, аналіз отриманих даних показав значні відмінності у частоті виникнення клінічних симптомів та особливостей антропометричних даних у групах порівняння хворих на СХП та осіб контрольної групи.

Таблиця 3.4.

Результати лабораторних досліджень у хворих із СХП

Параметри	1 група з стеатозом, n=92		2 група з стеатозом та фіброзом, n=26		p
	n	% (95%ДІ:L%- U%)	n	% (95%ДІ:L%- U%)	
Тромбоцитопенія	3	3,3 (0,6-7,9)	7	26,9 (11,3- 46,2)	$p=0,004^*$
Тромбоцитоз	2	2,2 (0,2-6,2)	0	0 (0-7,1)	$p=0,921$
Підвищення загального холестерину	26	28,3 (19,5- 38,0)	8	30,8 (14,2- 50,5)	$p=1,0$
Підвищення тригліцеридів	22	23,9 (15,7- 33,2)	2	7,7 (0,6-21,6)	$p=0,092$
Підвищення ЛПНЩ	33	35,9 (26,3- 46,0)	10	38,5 (20,3- 58,5)	$p=0,99$

Підвищення глюкози крові	23	25 (16,6-34,4)	6	23,1 (8,7-41,8)	p=0,95
Підвищення глікованого гемоглобіну	8	8,7 (3,8-15,4)	2	7,7 (0,6-21,6)	p=0,81
Індекс НОМА	8	8,7 (3,8-15,4)	1	3,8 (0-15,1)	p=0,67
Підвищення АЛТ	27	29,3 (20,4- 39,2)	19	73,1 (53,8- 88,7)	p<0.001*
Підвищення АСТ	10	10,9 (5,3- 18,1)	17	65,4 (45,4 – 82,8)	p<0.001*

**- статистично достовірна різниця між групами, (p<0,05)*

ЛПНЦ- ліпопротеїди низької щільності; Індекс НОМА-IR - індекс інсулінорезистентності; АЛТ - аланінамінотрансфераза; АСТ - аспартатамінотрансфераза

У пацієнтів з СХП та наявним фіброзом частота відхилення від референтних значень лабораторних показників вища ніж у групі без фіброзу. Спостерігається статистично значуща відмінність у частоті виявлення підвищення рівня трансаміназ в 2-3 рази у першій та другій групі. Підвищення рівня АЛТ в першій групі – 29,3% (20,4-39,2%), в другій групі 73,1% (53,8-88,7%) (p<0,001) (рис.3.2.) Підвищення рівня АСТ в першій групі 10,9 % (5,3-18,1%), в другій групі 65,4% (45,4 – 82,8%) (p<0,001) (рис. 3.3.)

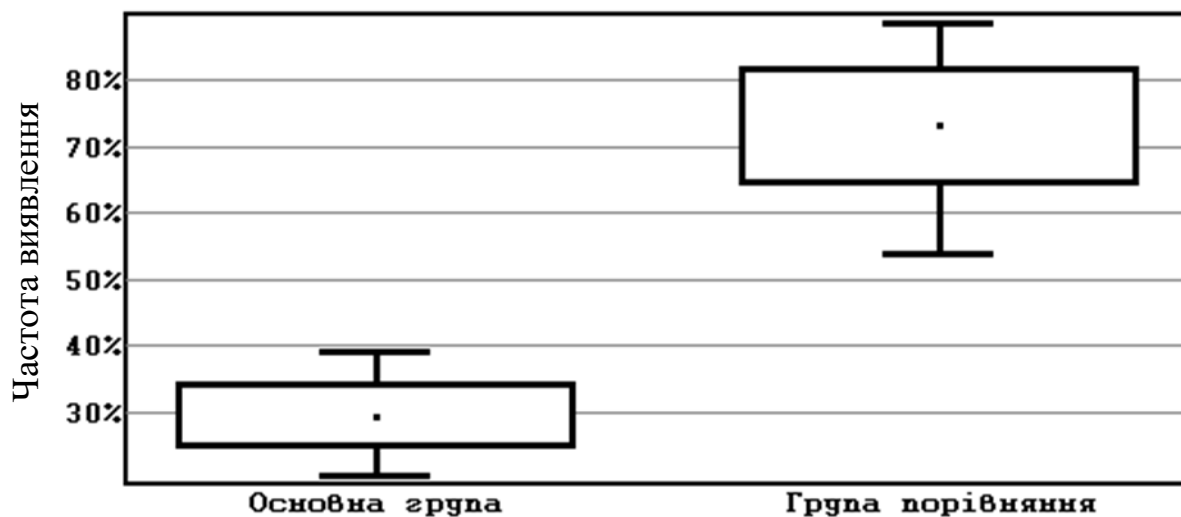


Рис.3.2. Порівняння частоти виявлення підвищення рівня АЛТ у першій та другій групі.

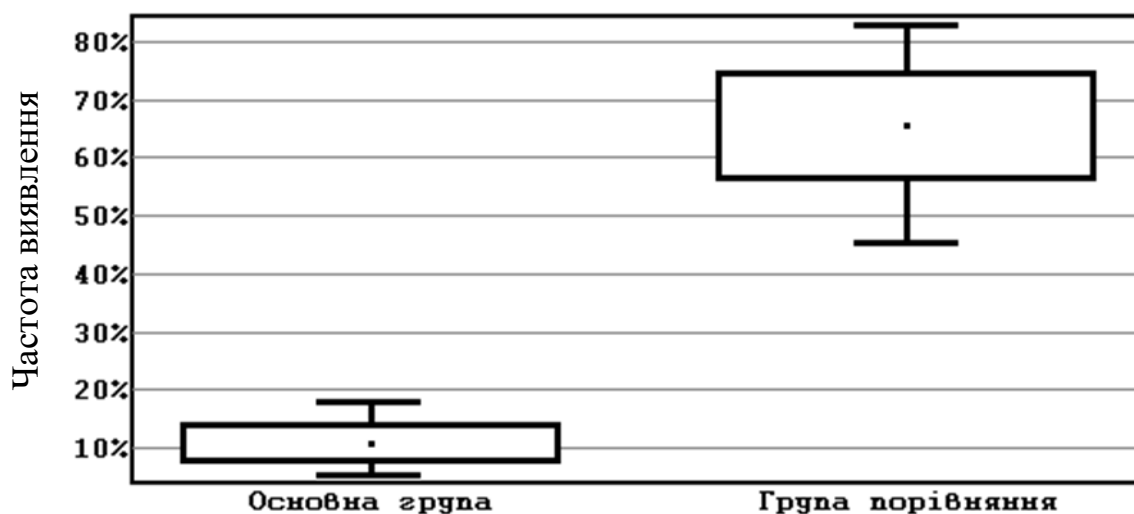


Рис. 3.3. Порівняння частоти виявлення підвищення рівня АСТ у першій та другій групі.

Тромбоцитопенія виявлена у пацієнтів другої групи 26,9% (11,3-46,2%), і лише 3,3% (0,6-7,9%) у пацієнтів першої групи, що є статистично значущою відмінністю ($p=0,004$) (рис.3.4.)

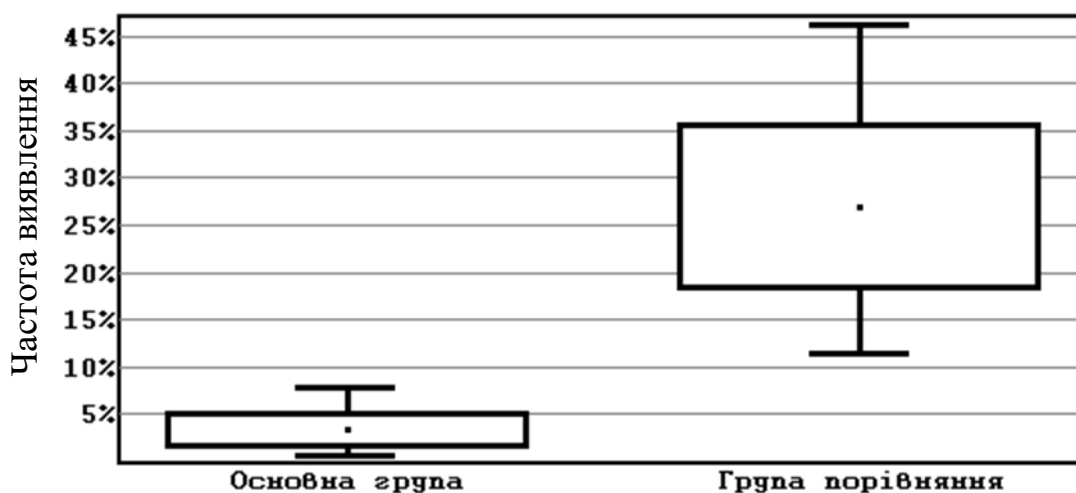


Рис.3.4. Порівняння частоти виявлення тромбоцитопенії у першій та другій групі.

Таким чином, нами виявлене статистично значуща відмінність у частоті виявлення підвищення рівня трансаміназ в 2-3 рази у першій та другій групі. Та статистично значуща відмінність у частоті виявлення тромбоцитопенія у пацієнтів другої групи.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Зюзь Н.Ю., Богомаз В.М. Ретроспективне дослідження частоти діагностування дифузних змін паренхіми печінки за результатами радіологічних досліджень. *Gastroenterologia*. 2024;58(4):264-269. doi:10.22141/2308–2097.58.4.2024.638
2. Sofiia Shatylo, Natalia Ziuz, Volodymyr Bogomaz, Dmytro Lufer. Clinically significant liver fibrosis among adult patients: an observational study / S. Shatylo, N. Ziuz, V. Bogomaz, D. Lufer // Euroson 2024. ABSTRACT-BOOK-euroson_ULTIMO

РОЗДІЛ 4. СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ ПРИ СТЕАТОТИЧНІЙ ХВОРОБІ

4.1. УЗД-маркери структурних змін печінки. Діагностичні можливості верифікації стеатозу та фіброзу у пацієнтів із СХП, асоційованої з метаболічною дисфункцією

Під час оцінки даних УЗД було виявлено, що у групі зі МАСХП достовірно частіше зустрічались ознаки гепатомегалії (91,30% проти 47,36%), дифузного підвищення ехогенності печінкової паренхіми (табл. 4.1).

За результатами УЗД-дослідження печінки обох груп, як групи МАСХП, так і контрольної групи, зниження ехогенності печінки не було виявлено в жодного з обстежуваних. Це вказує на відсутність патологічних змін, які б приводили до гіпоехогенності, таких як значна інфільтрація печінки рідинними елементами або дегенеративні зміни.

Таблиця 4.1.

Ультразвукові показники печінки в В-режимі у хворих із СХП

Параметри	1 група з стеатозом, n=92		2 група з стеатозом та фіброзом, n=26		p
	n	%	n	%	
Ехогенність нормальна	21	22,8	2	7,6*	p<0,001
Ехогенність знижена	0	0		0	

Ехогенність					
підвищена	46	50*	15	57,7	p<0,001
• помірно	25	27,2*	9	34,6	p<0,001
• значно					
Ехоструктура					
• однорідна	76	82,6*	6	23	p<0,001
• неоднорідна	16	17,4*	20	77	p<0,001
Контури та краї рівні	92	100	15	57,7	
Контури та краї нерівні	0	0	11	42,3	
Ознаки гепатомегалії	63	68,4*	13	50	p<0,001
Розміри правої долі					
• збільшені	42	45,6*	14	53,8	p<0,001
• не збільшені	50	54,4	12	46,2	
Розміри лівої долі					
• збільшені	67	72,8	18	69,2*	
• не збільшені	25	27,2*	8	30,7	p<0,001
Судинний малюнок					
• збережений	53	57,6	14	53,8	
• частково збережений	26	28,3*	10	38,5	p<0,001
• втрачений	13	14,1	2	7,7*	
v. portae					
• розширена	0	0	4	15,4	

• <i>не розширена</i>					
	92	100	22	84,6	
Ущільнення стінок жовчних протоків	23	25	16	61,5*	p<0,001

Згідно з даними радіологічних методів обстеження, таких як ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ), стеатоз печінки виявляється у 20–33% пацієнтів серед загальної популяції. Однак важливо відмітити, що ці методи не здатні надати інформації про наявність запалення або фіброзу в печінці, що є ключовими факторами для оцінки прогресування стеатогепатиту. МРТ з протонною денсітометриєю вимірює ступінь стеатозу найбільш достовірно, але використання її високою вартістю, обмеженою доступністю та проблемами стандартизації.

Таблиця 4.2.

Стан ГБС за даними УЗД у хворих на СХП та у пацієнтів без СХП

Показник	Хворі на СХП, n= 118		Пацієнти без СХП, група контролю n=38		P
	n	%	n	%	
Гепатомегалія	76	61,90	2	5,3	p<0,001
Жирова інфільтрація печінки I ст.	22	18,6	1	2,6	p<0,001
Жирова інфільтрація печінки II ст.	32	27,1	1	2,6	p<0,001
Жирова інфільтрація печінки III ст.	26	22	0	0	p<0,001

Холестероз жовчного міхура	5	4,2	1	2,6	p<0,001
ЖКХ	10	8,4	1	2,6	p<0,001
Ознаки ураження ГБС відсутні	10	8,4	28	86,66	p<0,001

Ми виявили, що незалежними предикторами стеатозу були: були старший вік (відношення шансів (ВШ) 1,42 (95%), довірчий інтервал (ДІ) 1,15-1,79; вищий ІМТ (ВШ 1,30, 95% ДІ 1,19 – 1,40) та вищий рівень тригліцеридів (ВШ 1,44, 95% ДІ 1,10–2,18). Пацієнти зі стадією стеатозу S2 – S3 були старшими за віком (p < 0,01) і частіше чоловіками (p < 0,01), у порівнянні з групою пацієнтів з стадією стеатозу S1. ІМТ був вищим в осіб зі стадією стеатозу S2, але ці зміни не були статистично значущими.

Ультразвукова стеатометрія проведена 118 пацієнтам з них 80 чоловіків та 38 жінок. Медіана віку пацієнтів загальної вибірки Me (QI-QIII) 51 (44-60) років. Медіана віку чоловіків Me (QI-QIII) 48 (43-52,5) років, медіана віку жінок Me (QI-QIII) 60 (53-63) років.

Для оцінки взаємозв'язку між досліджуваними показниками було проведено кореляційний аналіз. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок слабкої сили між кількістю тромбоцитів та віком пацієнтів (r=0,203), рівнем TSI та віком (r=0,254), фракцією жиру та рівнем глюкози (r=0,229), а також між фракцією жиру та активністю аспартатамінотрансферази (АСТ) (r=0,234). Крім того, слабка позитивна кореляція встановлена між ТАІ (Total Attenuation Imaging) та рівнем АСТ (r=0,253).

Позитивний кореляційний зв'язок середньої сили встановлено між антропометричними показниками: зріст та маса тіла (r=0,545). Також виявлено асоціацію між кількістю тромбоцитів та рівнем ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) (r=0,607), рівнем загального холестерину та тригліцеридів (r=0,647), а також загального холестерину та ЛПНЩ (r=0,636). Дослідження показало, що

щільність печінки (за середнім значенням у кПа) має середній позитивний кореляційний зв'язок із рівнем аланінамінотрансферази (АЛТ) ($r=0,392$) та АСТ ($r=0,455$).

Позитивні кореляційні зв'язки середнього рівня також встановлені між:

- ТАІ та рівнем глюкози ($r=0,324$),
- ТАІ та рівнем АЛТ ($r=0,335$),
- фракцією жиру та рівнем АЛТ ($r=0,375$),
- ТАІ та TSI ($r=0,339$),
- TSI та фракцією жиру ($r=0,496$).

Найсильніші позитивні кореляційні зв'язки виявлено між рівнем АСТ та АЛТ ($r=0,869$), а також між ТАІ та фракцією жиру печінки ($r=0,928$).

Аналіз показав негативний кореляційний зв'язок слабкої сили між масою тіла та віком ($r=-0,208$), рівнем тромбоцитів та зростом ($r=-0,236$), а також між рівнем АЛТ та групами різного віку пацієнтів ($r=-0,281$).

Середні негативні кореляційні зв'язки встановлено між зростом та віком ($r=-0,521$), кількістю тромбоцитів та рівнем АЛТ ($r=-0,404$), а також між тромбоцитами та рівнем АСТ ($r=-0,312$).

Таблиця 4.3.

Статистично значущі кореляційні зв'язки між досліджуваними факторними ознаками

Змінні	Стать	Кількість років	Зріст (м)	Маса (кг)	ІМТ (кг/м2)	Тромбоцити (10 ⁹ /л)	Заг. хол (ммоль/л)	Тригліцери ди	ЛПНЩ (ммоль/л)	Глюкоза	АЛТ (ОД/л)	АСТ (ОД/л)	Середнє кПа	TAI	TSI	Фракція жиру (%)
Стать	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Кількість років	-	-	-0,521	-0,208	-	0,203	-	-	-	-	-0,281	-	-	-	0,254	-
Зріст (м)	-	-0,521	-	0,545	-	-0,236	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Маса (кг)	-	-0,208	0,545	-	0,786	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ІМТ (кг/м2)	-	-	-	0,786	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Тромбоцити (10 ⁹ /л)	-	0,203	-0,236	-	-	-	-	-	0,607	-	-0,404	-0,312	-	-	-	-
Заг. хол (ммоль/л)	-	-	-	-	-	-	-	0,647	0,636	-	-	-	-	-	-	-
Тригліцери ди	-	-	-	-	-	-	0,647	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ЛПНЩ (ммоль/л)	-	-	-	-	-	0,607	0,636	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Глюкоза	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,324	-	0,229
АЛТ (ОД/л)	-	-0,281	-	-	-	-0,404	-	-	-	-	-	0,869	0,392	0,335	-	0,375
АСТ (ОД/л)	-	-	-	-	-	-0,312	-	-	-	-	0,869	-	0,455	0,253	-	0,234
Середнє кПа	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,392	0,455	-	-	-	-
TAI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,324	0,335	0,253	-	-	0,339	0,928
TSI	-	0,254	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,339	-	0,496
Фракція жиру (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,229	0,375	0,234	-	0,928	0,496	-

	Слабкий позитивний зв'язок		Слабкий негативний зв'язок
	Позитивний зв'язок середньої сили		Негативний зв'язок середньої сили
	Сильний позитивний зв'язок		Сильний негативний зв'язок

Для оцінки факторів, асоційованих із ризиком розвитку важкого стеатозу (3 стадія) було проведено аналіз методом логістичної регресії. Аналіз включав два етапи: побудову однофакторних та багатфакторних моделей.

На першому етапі дослідження здійснено побудову однофакторних моделей для кожної з факторних ознак з метою оцінки їхнього впливу на ризик розвитку важкого стеатозу (табл. 4.4).

Аналіз показав, що при зростанні індексу маси тіла (ІМТ) ризик розвитку важкого стеатозу значно підвищується ($p=0,01$), а відношення шансів (ВШ) склало 1,13 (1,03–1,25). Це означає, що збільшення ІМТ на одну одиницю підвищує ймовірність розвитку важкого стеатозу на 13%.

**Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії
прогнозування ризику розвитку важкого стеатозу (3 стадія)**

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ВІ)
АЛТ	-0,002 $\pm$ 0,005	0,657	-
АСТ	-0,012 $\pm$ 0,008	0,162	-
Глюкоза	0,14 $\pm$ 0,12	0,24	-
Загальний холестерин	0,11 $\pm$ 0,15	0,45	-
Зріст	-0,59 $\pm$ 2,17	0,78	-
ІМТ	0,12 $\pm$ 0,04	0,01*	1,13 (1,03 – 1,25)
Вік	0,01 $\pm$ 0,01	0,4	-
ЛПНЩ	0,3 $\pm$ 0,21	0,15	-
Маса тіла	0,02 $\pm$ 0,01	0,06	-
Стать (ч)	-0,54 $\pm$ 0,41	0,19	
ТАІ	18,7 $\pm$ 3,8	<0,01*	1,36e+08 (7,76e+04 - 2,38e+11)
Тригліцериди	0,35 $\pm$ 0,40	0,38	-
Тромбоцити	0,001 $\pm$ 0,003	0,66	-

*- статистично достовірний вплив, ($p < 0,05$)

На другому етапі дослідження проведено побудову багатофакторної моделі логістичної регресії з використанням критерію Акаїке (AIC) для відбору найбільш значущих ознак (табл 8.). У результаті було виділено два предиктори, які найбільш тісно пов'язані з ризиком розвитку важкого стеатозу:

- Глюкоза
- Індекс маси тіла (ІМТ)

Побудована на цих змінних двофакторна модель є статистично адекватною ($\chi^2=10,03$; $p=0,0066$).

Прогностична здатність моделі оцінювалася за площею під кривою (AUC = 0,658, 95% CI: 0,539–0,778). Значення AUC свідчить про середню дискримінативну здатність моделі, що вказує на потенційну можливість підвищення точності прогнозування шляхом включення додаткових предикторів.

Таблиця 4.5.

Коефіцієнти двофакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику розвитку важкого стеатозу (3 стадія)

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ВІ)
Глюкоза	0,31 $\pm$ 0,18	0,07	1,37 (0,96-1,95)
ІМТ	0,11 $\pm$ 0,05	0,02*	1,12 (1,01 – 1,23)

*- статистично достовірний вплив, ($p < 0,05$)

Для оцінки факторів, асоційованих із ризиком розвитку значного фіброзу ($\geq F2$), проведено однофакторний аналіз логістичної регресії. Було розраховано коефіцієнти моделей для окремих факторних змінних, що дозволило оцінити їхній внесок у прогнозування ризику розвитку фіброзу (табл. 4.6.).

Таблиця 4.6.

**Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії
прогнозування ризику розвитку значного фіброзу ($\geq F2$)**

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ВІ)
АЛТ	$0,02 \pm 0,008$	0,001*	1,03 (1,01-1,04)
АСТ	$0,06 \pm 0,01$	0,00006*	1,07 (1,03-1,1)
Глюкоза	$0,35 \pm 0,13$	0,008*	1,43 (1,1-1,8)
Заг. холестерин	$0,05 \pm 0,18$	0,7	-
Зріст	$-3,61 \pm 2,8$	0,2	-
ІМТ	$-0,002 \pm 0,05$	0,96	-
Вік	$0,04 \pm 0,02$	0,09	-
ЛПНЩ	$-0,43 \pm 0,28$	0,11	-
Маса тіла	$-0,01 \pm 0,01$	0,3	-
Стать (ч)	$0,05 \pm 0,53$	0,9	-
TAI	$0,6 \pm 1,9$	0,7	-
TSI	$0,01 \pm 0,02$	0,5	-
Тригліцериди	$0,15 \pm 0,44$	0,73	-
Тромбоцити	$-0,009 \pm 0,005$	0,07	-
Фракція жиру	$0,01 \pm 0,04$	0,8	-

*- статистично достовірний вплив, ($p < 0,05$)

Виявлено статистично значущі фактори, що асоційовані з підвищеним ризиком значного фіброзу. При зростанні АЛТ ризик значного фіброзу достовірно зростає ($p = 0,001$). Відношення шансів (ВШ) = 1,03 (1,01–1,04), що

свідчить про 3% збільшення ризику при підвищенні рівня АЛТ на одиницю. Виражений зв'язок виявлено між рівнем АСТ та ризиком фіброзу ($p < 0,001$). Відношення шансів (ВШ) = 1,07 (1,03–1,10), що вказує на 7% підвищення ризику значного фіброзу при збільшенні рівня АСТ на одиницю. При збільшенні рівня глюкози ризик розвитку фіброзу значно підвищується ($p = 0,008$). Відношення шансів (ВШ) = 1,43 (1,1–1,8), що вказує на 43% зростання ризику при підвищенні рівня глюкози на одиницю.

Частота сонографічного діагностування дифузних змін паренхіми печінки в загальній вибірці за даними ретроспективного аналізу УЗД в В-режимі у 65570 пацієнтів склала 12,5% (95% ВІ, 12,3-12,8%). Вона виразно відрізнялась у різних вікових та статевих групах. Загалом серед 39205 жінок частота діагностування склала 8,7% (95% ВІ 8,4 - 9,0%). Серед 26365 чоловіків частота діагностування була вищою і склала 18,2 (95% ВІ 17,7 - 18,6%).

При проведенні однофакторного аналізу виявлено статистично значиме збільшення ($p < 0,01$) ризику розвитку дифузних змін печінки ВШ= 1,01 (95% ВІ 1,01-1,02) зі збільшенням віку на кожен одиницю, площа під кривою AUC = 0,6 (95% СІ 0,594 – 0,605) [5](табл.4.6).

Таблиця 4.7.

**Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії
прогнозування ризику розвитку дифузних змін печінки за даними
сонографії у В-режимі**

Факторна ознака		Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ВІ)
	18-30	Референтний		

Вікові групи	31-40	$1,09 \pm 0,05$	$< 0,01$	2,9 (2,7-3,3)
	41-50	$1,65 \pm 0,05$	$< 0,01$	5,2 (4,72-5,8)
	51-60	$1,88 \pm 0,05$	$< 0,01$	6,6 (5,9-7,3)
	61-70	$1,79 \pm 0,05$	$< 0,01$	6,0 (5,4-6,7)
	71-80	$1,02 \pm 0,06$	$< 0,01$	2,8 (2,4-3,1)
	81-90	$0,36 \pm 0,1$	$< 0,01$	1,4 (1,1-1,7)
	> 90	$-1,41 \pm 0,7$	0,04	0,24 (0,06-0,97)
Вік		$0,014 \pm 0,0006$	$< 0,01$	1,01 (1,01-1,02)
Стать	Жінки	Референтний		
	Чоловіки	$0,84 \pm 0,02$	$< 0,01$	2,33 (2,23-2,45)

В однофакторній моделі логістичної регресії чоловіки мають в 2,3 рази вищі шанси розвитку дифузних змін печінки ніж жінки ($p < 0,01$), AUC = 0,604 (95% ВІ 0,598 – 0,61). При стандартизації за віком чоловіки також мають вищі шанси розвитку дифузних змін ВШ= 2,4 (95% ВІ 2,3-2,5) ($p < 0,01$) [5]. Показники частоти діагностування сонографічних дифузних змін серед пацієнтів різних вікових і статевих підгруп подані на (рис. 4.1.)

Частота діагностування дифузних змін печінки за даними ультразвукового дослідження у В-режимі зростала з віком пацієнтів ($p < 0,01$) за критерієм Хі-квадрат) і сягала максимуму у віковому діапазоні 51-65 років, де кожен п'ятий обстежений пацієнт мав ознаки дифузних змін печінки. Зменшення частоти розпізнавання таких змін в підгрупах пацієнтів старших 65 років і вирівнювання статевої диспропорції частоти інцидентів може бути пояснено вибуттям хворих зі спостереження, зокрема через передчасну смертність, яка може бути обумовлена як наслідками прогресування і декомпенсації власне гепатобіліарної

патології, так і можливою реалізацією підвищеного ризику серцево-судинних катастроф та онкологічної патології, що властиво таким категоріям хворих [5].

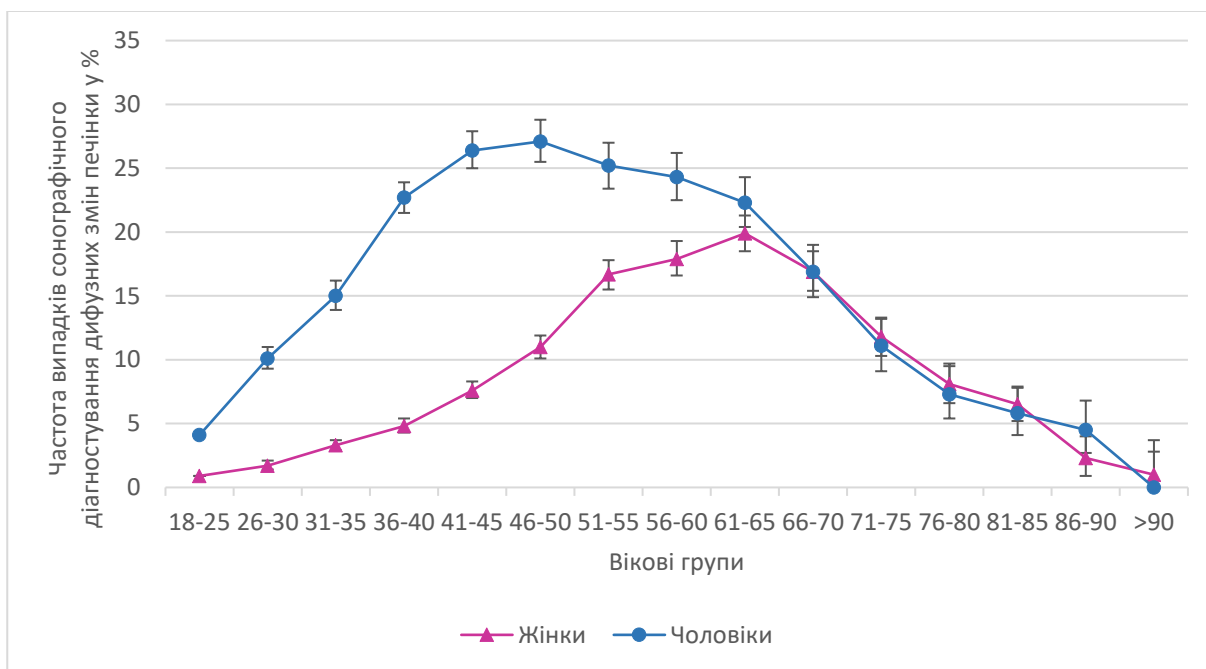


Рисунок 4.1. Частота випадків сонографічного діагностування дифузних змін печінки у статеві-вікових групах дорослих пацієнтів, указано частоту у % та 95% ВІ.

Визначено частоту інцидентів клінічно значущого фіброзу печінки ($F \geq 3$) серед дорослих пацієнтів та оцінено їхній зв'язок з віком, статтю та результатами функціональних проб печінки (ФПП). Проведена звичайна УЗД черевної порожнини та двовимірну еластографію зі зсувною хвилею в медичному центрі в період з 2019 року по березень 2024 року. Стадії фіброзу печінки були визначені відповідно до рекомендацій виробника, з граничними значеннями (кПа): $F1=6,1-6,8$; $F2=7,2-8,3$; $F3=9,3-10,1$; $F4 \geq 12,8$. Логістичний регресійний аналіз був використаний для оцінки зв'язку між віком, статтю, ФПП та клінічно значущим станом печінки. З 556 осіб, оцінених на відповідність вимогам, 412 були виключені через неповні ФПП ($n=403$), $ALT \geq 200$ Од/л ($n=6$), $AST \geq 200$ Од/л ($n=2$), вік < 18 років ($n=1$). У дослідженні взяли участь 144 учасники із середнім

віком $50,6 \pm 14,4$ років, причому 68% були чоловіками. Ми спостерігали значний фіброз ($F \geq 2$) у 29,17% пацієнтів ($n=42$, $PR=0,2917$ 95% ДІ 0,2102-0,3942). Показники поширеності для кожної стадії фіброзу становили: F0 - 68,75% ($n=99$, $PR=0,6875$, 95% ДІ 0,5588-0,837), F1 - 2,08% ($n=3$, $PR=0,02083$ 95% ДІ 0,0043-0,06088), F2 - 14,58% ($n=21$, $PR=0,1458$ 95% ДІ 0,0903-0,2229), F3 - 0,69% ($n=1$, $PR=0,006944$ 95% ДІ 0,000176-0,038692), F4 - 13,89% ($n=20$, $PR=0,1389$ 95% ДІ 0,0848-0,2145). Незважаючи на це, однозмінна логістична регресія показала, що вік (відношення шансів (OR) 1,0480, 95% ДІ 1,0196-1,0771), непрямий білірубін (BP 1,0777, 95% ДІ 1,0265-1,1314), прямий білірубін (BP 1,5038, 95% ДІ 1,2373-1,8277), ALT (OR 1,0104, 95% ДІ 1,0012-1,0197), AST (OR 1,0248, 95% ДІ 1,0123-1,0375), GGT (OR 1,0053, 95% ДІ 1,0020 -1,0086), ЛФ (OR 1,0324, 95% ДІ 1,0179-1,0472) були значно пов'язані з клінічно значущим фіброзом печінки, спостережуваний ефект був невеликим. Гендерної відмінності не виявлено. Багатофакторна логістична регресія продемонструвала зв'язок між клінічно значущим фіброзом печінки та прямим білірубіном (OR 2,1684, 95% ДІ 1,2586-3,7. Для збільшення прогностичної якості моделі щодо виявлення дифузних змін печінки необхідне проведення подальших досліджень зі збільшенням кількості факторних ознак.

Таким чином виявлено статистично значущі фактори, що асоційовані з підвищеним ризиком значного фіброзу. При зростанні ALT ризик значного фіброзу достовірно зростає. При збільшенні рівня глюкози ризик розвитку фіброзу значно підвищується. В однофакторній моделі логістичної регресії чоловіки мають в 2,3 рази вищі шанси розвитку дифузних змін печінки ніж жінки. Однозмінна логістична регресія показала, що вік, непрямий білірубін, прямий білірубін, ALT, АСТ, ГГТ, ЛФ були значно пов'язані з клінічно значущим фіброзом печінки, спостережуваний ефект був невеликим. Гендерної відмінності

не виявлено. Багатофакторна логістична регресія продемонструвала зв'язок між клінічно значущим фіброзом печінки та прямим білірубіном

4.2 КТ- та МРТ- маркери структурних змін печінки

Дослідження виконувалось протягом 2022-2023 рр. на базі діагностичного відділення Універсальної клініки «Оберіг». МРТ виконували на апараті Magnetom Vida 3T з програмним модулем Liverlab для кількісного неінвазивного дослідження частки жиру та заліза в паренхімі печінки. Використання модуля LiverLab у протоколі обстеження МРТ органів черевної порожнини збільшувало середній час виконання обстеження на 5-8 хвилин та час оцінки отриманих зображень лікарями-радіологами в середньому на 2-3 хвилини. Дослідження включало три послідовності протоколу abdomen dot engine: t1 vibe e-dixon, vibe q-dixon і HISTO (спектроскопія із затримкою дихання). Після отримання зображення система виконує вбудовану сегментацію печінки та пропонує розміщення регіону інтересу (ROI) для наступного протоколу оцінки з можливістю мануально корегувати зони інтересу. Звіт про оцінку vibe q-Dixon має дві позиції: верхня кольорова смуга для фракції жиру, а нижня для кількісної оцінки заліза.

Інтерпретація результатів виконувалась за 4 ступенями:

grade 0 – нормальна печінка (pdf 0-5%);

grade 1 – легкий (pdf 5-17%);

grade 2 – помірний (pdf 17-22%);

grade 3 - важкий (pdf 22% та більше).

У загальній вибірці 1212 дорослих пацієнтів, яким виконано МРТ гепатобіліарної системи, частота діагностування ознак жирової інфільтрації печінки склала 37% (95% ВІ 34,3- 39,8%)(рис. 4.2.). Зокрема, серед 700 жінок

частота інцидентів була 34,1% (95% ВІ 30,7 – 37,7%), серед 512 чоловіків – 41,0% (95% ВІ 36,8-45,3%). Розподіл пацієнтів за віком був нерівномірним, і медіана віку для хворих, обстежених МРТ, була вищою медіани віку хворих, яким було виконано сонографію. Медіана віку загальної вибірки пацієнтів, які досліджені МРТ Me (QI-QIII) – 55,94 р. (46 – 66), зокрема, медіана віку жінок - Me (QI-QIII) – 55,0 р. (45 – 66), медіана віку чоловіків - Me (QI-QIII) – 57,22 р. (45 – 67) [5].

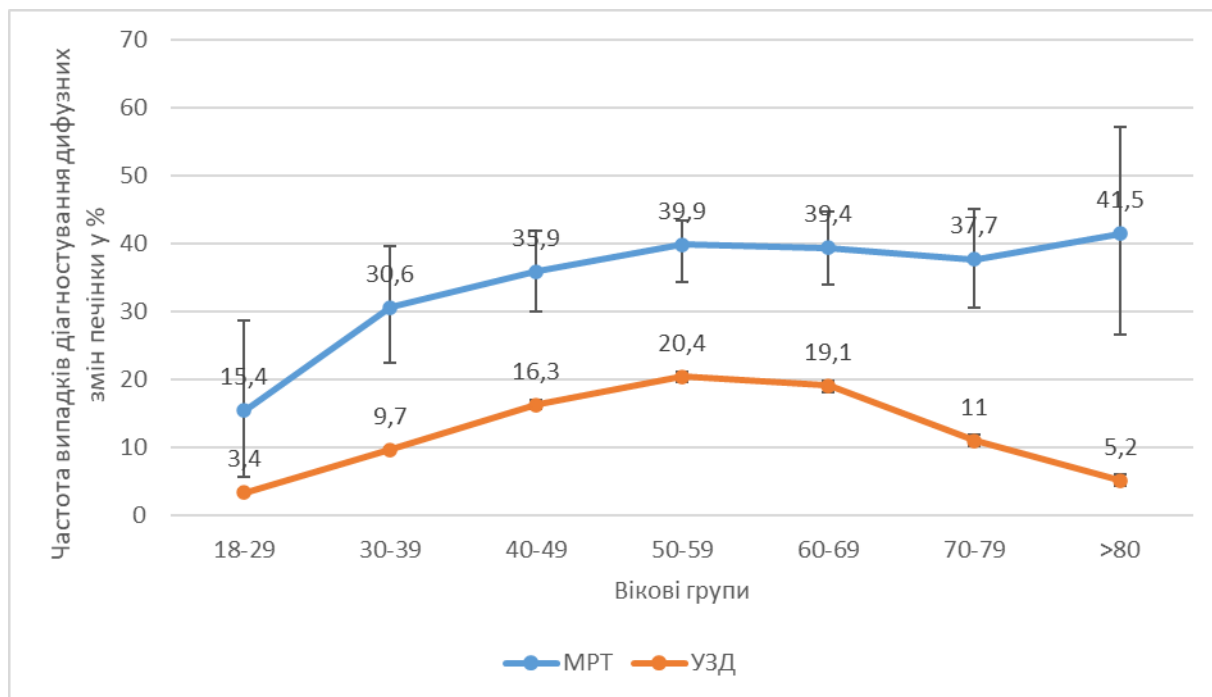


Рисунок 4.2. Частота випадків діагностування дифузних змін печінки в різних вікових групах дорослих пацієнтів за результатами сонографії та МРТ, указано частоту у % та 95% ВІ.

При проведенні однофакторного аналізу виявлено статистично значиме збільшення ($p = 0,011$) ризику розвитку стеатозу печінки ВШ= 1,01 (95% ВІ 1,0-1,02) зі збільшенням віку на кожну одиницю, AUC = 0,537 (95% ВІ 0,505 – 0,57). Для вікової підгрупи 30-39 статистично значуще збільшення ризику в порівнянні з референтною групою, не знайдено. В однофакторній моделі логістичної регресії за даними МРТ печінки чоловіки мають в 1,34 рази вищі шанси розвитку стеатозу

печінки, ніж жінки ($p=0,014$), ВШ=1,34 (95% ВІ 1,06-1,7) AUC = 0,536 (95% ВІ 0,507 – 0,565). При врахуванні вікових відмінностей чоловіки також мають гірший прогноз (вищий ризик розвитку стеатозу) ВШ = 1,3 (95% ВІ 1,04-1,6).(табл.4.8)

Таблиця. 4.8

Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику розвитку стеатозу печінки за даними МРТ печінки.

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ВІ)
Вікові групи	18-29	Референтний		
	30-39	$0,88 \pm 0,48$	0,069	2,4 (0,93-6,3)
	40-49	$1,12 \pm 0,46$	0,015	3,0 (1,24-7,6)
	50-59	$1,29 \pm 0,45$	< 0,01	3,65 (1,48-8,98)
	60-69	$1,27 \pm 0,45$	< 0,01	3,57 (1,45-8,77)
	70-79	$1,20 \pm 0,47$	0,01	3,33 (1,32-8,4)
	>80	$1,35 \pm 0,54$	0,012	3,9 (1,34-11,3)
Стать	Жінки	Референтний		
	Чоловіки	$0,29 \pm 0,12$	0,014	1,34 (1,06-1,7)

4.3 Чинники забезпечення якості ультразвукової діагностики

Якість у радіології визначають як «ступінь, до якої адекватне дослідження виконується в правильний спосіб і в потрібний час, а вірна інтерпретація точно і швидко повідомляється пацієнту та лікарю, який скеровував на дослідження» [2,3]. Якість роботи радіологічних підрозділів істотно впливає на ефективність та результативність медичної допомоги хворим, тривалість діагностичного періоду, вибір медичного втручання та оцінку його ефективності.

Респонденти нерівномірно розподілилися у віковому діапазоні 25-69 років. Середній вік респондентів склав 44 роки, що близько до показників минулого дослідження. Більшість респондентів (81,3%), - були жінками, що відображає відомий гендерний дисбаланс як у цій спеціальності, так і у сфері охорони здоров'я загалом. Переважна частка респондентів мали великий досвід роботи за фахом: стаж більше 10 років мали 50,0% опитаних, від 5 до 10 років - 17,8%, менше 5 років - 32,2% лікарів.

Якість медичної допомоги є результатом взаємодії всього персоналу лікарні, де УЗД є лише однією з ланок лікувально-діагностичного процесу. Одним з запитань анкети було – «Чи задоволені Ви якістю взаємодії з лікарями-клініцистами Вашої установи?» Згідно з відповідями, цілком задоволені цим 27,3% респондентів, «скоріше так» - 57,6%, «скоріше ні» - 15,3% респондентів.

Відповіді на запитання «На Вашу думку, лікарі якої з інших спеціальностей розуміються в ультразвуковій діагностиці найкраще та найгірше?» вже традиційно були дуже суперечливими, що віддзеркалює об'єктивні відмінності між лікарнями різних рівнів і регіонів.

Терміни «експертиза» та «експертна оцінка» в нашій галузі охорони здоров'я мають тривалу історію та суперечливу результативність. Систематичні експертні оцінки результатів УЗД впроваджені в поодиноких закладах охорони

здоров'я і вимог щодо їх проведення у регламентуючих документах немає. За результатами нашого анкетування в якості головного експерта якості роботи респонденти назвали, насамперед, колег за фахом та клініцистів, серед яких відносно виділялись лікарі хірургічного профілю. Структура відповідей на запитання «Хто для Вас є головним експертом якості Вашої роботи?» відображена (рис. 4.3.)

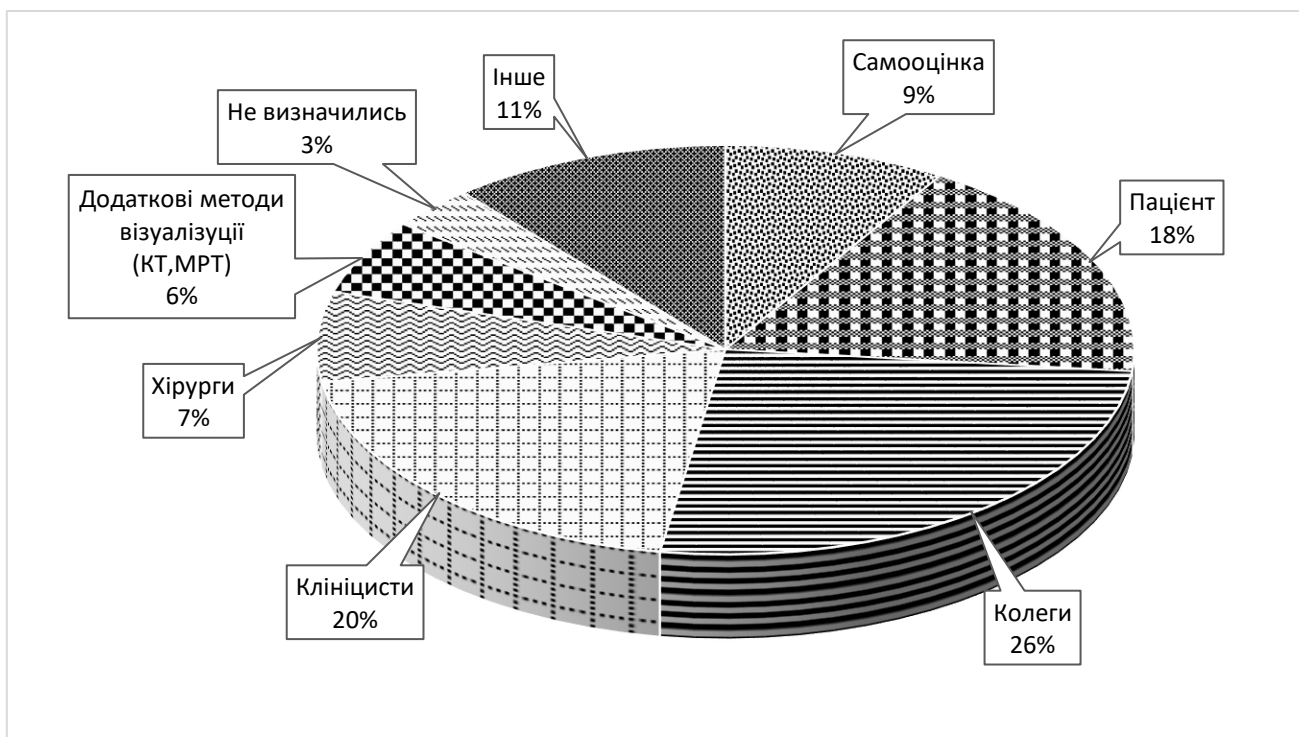


Рис. 4.3.Розподіл відповідей (у %) на запитання «Хто для Вас є основним експертом якості вашої роботи?»

Показники важливості запропонованих у анкеті потенційних чинників якості роботи лікаря за результатом середнього балу у відповідях лікарів подані на рисунку 4.4. Ми аналізували:

X1 - Сучасний апарат УЗД

X2 -Наявність інженерного забезпечення в установі

- X3 - Побутові зручності в кабінеті
- X4 - Стаж роботи лікаря за фахом
- X5 - Вік лікаря
- X6 - Стан особистого здоров'я
- X7 - Наявність досвіду роботи клініцистом
- X8 - Рівень офіційної заробітної плати
- X9 - Сумісне навчання з лікарями інших спеціальностей
- X10 - Доступ до Інтернету в кабінеті
- X11 - Якість викладання на базовій кафедрі
- X12 - Дотримання норм навантаження на лікаря
- X13 - Достатня увага з боку адміністрації закладу
- X14 - Зручність поїздки на місце роботи
- X15 - Можливість регулярно відвідувати освітні заходи
- X16 - Наявність медичної сестри УЗД-кабінету
- X17 - Настанова якості ISO 9001

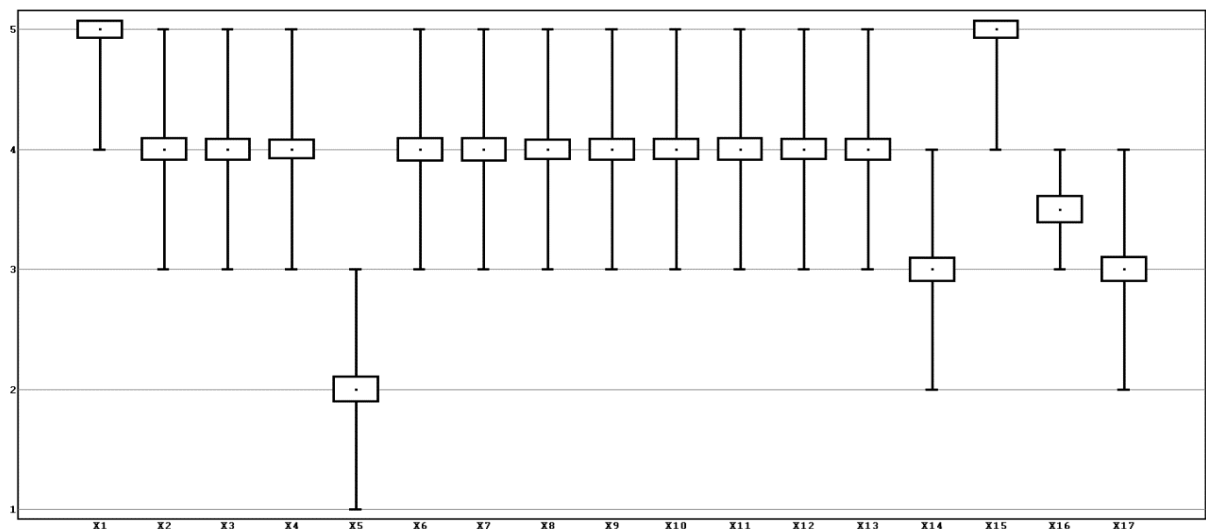


Рис.4.4 Розподіл важливості чинників забезпечення якості роботи лікаря УЗД

Чинник «Наявність сучасного ультразвукового устаткування кабінету» віднесено лікарями до дуже важливих і він, з середнім значенням 4,29, посів перше місце в рейтингу запропонованих факторів якості. В нашому анкетуванні на запитання „Скільки років Вашому основному УЗД-апарату?” діапазон відповідей склав від 1 до 30 років. Середній заявлений вік приладів 5,9 років. Розподіл відповідей подано на (рис.4.5.)

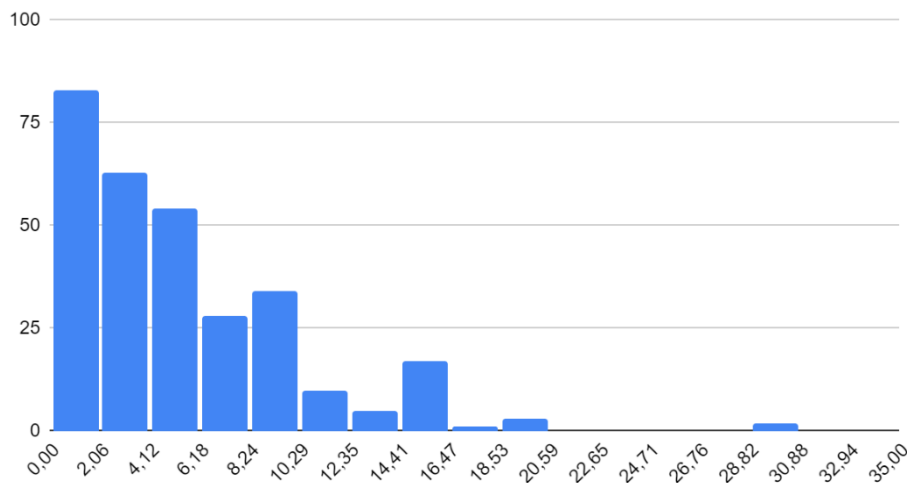


Рис 4.5 Розподіл відповідей респондентів на запитання « Скільки років вашому основному апарату УЗД?»

Не викликає сумнівів положення, що якість діагностики насамперед залежить від компетентності лікаря УЗД. Відлунням швидкого прогресу технологій, зростанням освітніх потреб, зокрема, стосовно мультимодального підходу до оцінки органів при радіологічному обстеженні є оцінка лікарями чинника «Можливість регулярно відвідувати освітні заходи». З середнім балом 4,22, його визнано дуже важливим з другим місцем у рейтингу впливовості. Хоча з часу минулого дослідження доступ до міжнародних та вітчизняних Інтернет-ресурсів значно покращився і потужно зросли можливості для інформальних форм навчання та дистанційної самоосвіти, рейтингова позиція цього чинника не

змінилась. Інший освітній чинник «Якість викладання на базовій кафедрі» також віднесено респондентами до важливих, з середньою оцінкою 3,88 та п'ятим рейтинговим місцем. Чинник «Сумісне навчання з лікарями інших спеціальностей» отримав середню оцінку 3,57. У коментарях до анкетування деякі лікарі вказали на обмежену кількість безкоштовних освітніх заходів безперервного професійного розвитку лікарів УЗД і зазначили, що у інших спеціальностей такі можливості вищі.

Чинник «Стаж роботи лікаря за фахом» перемістився з третьої позиції в попередньому дослідженні (4,25) на сьому у актуальному рейтингу, залишаючись в групі важливих чинників з середнім показником оцінки респондентами 3,79.

Чинник «Рівень офіційної заробітної плати» за рівнем середньої оцінки (3,99) відкриває список важливих і його позиція в рейтингу зросла у порівнянні з попереднім опитуванням. Ми вважаємо, що це є наслідком істотного зростання базової і середньої заробітної плати лікарів в країні.

Умови роботи медичній установі, ресурсне забезпечення та організація виробничих процесів визнані респондентами важливими чинниками якості. Зокрема, серед ресурсів медичного закладу, що визначені важливими для забезпечення якості роботи були: «Доступ до Інтернету в кабінеті» (3,92), «Достатня увага з боку адміністрації закладу» (3,57) «Наявність інженерного забезпечення в установі» (3,56), «Побутові зручності в кабінеті» (3,36). Перелік ресурсних складових якості значно ширший запропонованих анкетних варіантів і включає крім технологічного рівня УЗ-апарата, програмне забезпечення і оргтехніку в кабінеті, інтер'єр кабінету та зони очікування, достатню кількість та зовнішній вигляд персоналу, температурний режим приміщень тощо. Частина цих чинників істотно впливає на сприйняту пацієнтами якість медичних послуг. Фактор «Дотримання норм навантаження на лікаря» також віднесений респондентами до важливих чинників якості з середнім балом 3,86. Згідно

коментарів до анкетування, частина лікарів вважає застарілим чинний наказ МОЗ, що регулює норми навантаження лікаря на роботі: «коли буде новий наказ що до навантаження на лікаря УЗД? 1997 рік - то було дуже давно»; «потрібно розробити чи оновити норми навантаження лікарів УЗД»; «норми навантаження на роботі немає».

Процесна складова забезпечення якості була дещо обмежено відображена в анкеті з міркувань обмеження загального обсягу і часу заповнення опитувальника. Культура роботи діагностичних підрозділів є однією з визначальних складових корпоративної культури закладу охорони здоров'я. Власний досвід і загальні принципи управління якістю послугами переконують у важливості роботи кабінету за чітким графіком з дотриманням етики та запланованих норм тривалості досліджень, демонстрація турботи, чуйності і щирого бажання допомогти, впевненість та ввічливість при комунікації з пацієнтом і його представниками, тощо.

Персоніфіковані чинники хоча і зазначені важливими, отримали скромніші оцінки респондентів: «Зручність поїздки на місце роботи» (3,03), «Стан особистого здоров'я» (3,26).

Збільшення тривалості професійної діяльності актуалізувало питання впливу віку лікаря на надійність його роботи. Практичні лікарі наразі не вважають подібні ризики актуальними. Як і минулому дослідженні, наразі лікарі поставили чинник «Вік лікаря» на останню позицію серед запропонованих і з середнім показником 2,07 його вплив на якість визнано незначним.

Коментуючи анкетування, частка респондентів опосередковано визнала проблеми управління якістю ультразвукової діагностики: «відсутність стандартизації проведення УЗ-обстежень та їх інтерпретації - хто як хоче, так і описує, "у кожного була своя школа"; «відсутні загальні стандартні протоколи по всій країні з вимогою їх дотримання»; «треба викорінити міфічні діагнози лікарів

узд». Вперше запропонований для оцінки чинник «наявність сертифікації установи за ISO» не потрапив до групи важливих, і, з середнім балом 3,18, визнаний помірно важливим.

Таким чином У порівнянні з минулим дослідженням можна зазначити тренд на збільшення частки «нових» лікарів. На нашу думку, це з одного боку відображає збільшення кількості закладів післядипломної освіти, які надають можливість спеціалізуватися з УЗД, а з іншого - свідчить про живий інтерес лікарів до нового і корисного їм фаху. Зокрема, це підтверджується фактом, що діючі сертифікати з інших медичних спеціальностей на момент анкетування мали 65,5% опитаних лікарів УЗД[2]. Також свідчить про позитивні тренди клініко-діагностичної співпраці в закладах охорони здоров'я. Наявність досвіду роботи клініцистом респонденти віднесли до важливих чинників забезпечення якості. Цей чинник посів десяте місце, серед всіх запропонованих для оцінки, з середнім значенням 3,47 бали. Як і в минулому опитуванні беззаперечним лідером оцінок були лише хірурги, які отримали схвальні оцінки 36,4 % опитаних лікарів УЗД. За нашою оцінкою УЗД є найдоступнішою опцією для вітчизняних пацієнтів серед можливих радіологічних методик. Кількість діагностичних приладів та загальний рівень відставання технічного оснащення українських медичних закладів від європейських аналогів скорочується. Власний досвід аналізу ринку медичних кадрів засвідчує, що швидке розширення радіологічних підрозділів і медичних центрів впродовж останнього десятиріччя викликало дефіцит висококваліфікованих кадрів. Професійне довголіття може полегшити цю ситуацію.

Оцінка фахівцями найважливіших чинників забезпечення якості роботи лікаря УЗД істотно не змінилась впродовж останніх десятиліть. Лікарі відносять наявність сучасного устаткування та можливість регулярно відвідувати освітні заходи до дуже важливих чинників якості їх роботи. Значення віку лікаря оцінено

незначним, а стаж роботи за фахом та наявність досвіду роботи клініцистом – важливими чинниками якості медичної допомоги. Назріла необхідність прискореного впровадження міжнародних рекомендацій по менеджменту якості та безперервному професійному розвитку медичного персоналу в радіології[2].

Однофакторний аналіз логістичної регресії показав, що рівні АЛТ, АСТ та глюкози є незалежними предикторами ризику значного фіброзу ($\geq F2$). Найбільш виражений вплив виявлено для АСТ, що може підтверджувати його зв'язок з розвитком фібротичних змін у печінці. Підвищення рівня глюкози також є значущим фактором ризику, що може вказувати на взаємозв'язок між метаболічними порушеннями та прогресуванням фіброзу.

Отримані результати можуть бути використані для формування багатфакторної прогностичної моделі, яка дозволить оцінювати ризик значного фіброзу з урахуванням комплексу біохімічних маркерів.

Знайдена нами при ультразвуковому обстеженні в В-режимі частота інцидентів дифузних змін печінки, які переважно відображають саме жирову трансформацію печінки, може бути менше реальної поширеності в популяції хронічних захворювань печінки, серед яких безумовними лідерами є метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки, хронічні вірусні гепатити, алкогольна хвороба печінки на різних стадіях. У цьому ж дослідженні було встановлено, що переважна більшість (94%) випадків стеатозу печінки визначені як метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки MAFLD .

Певним обмеженням нашого дослідження є відсутність даних про ступінь змін паренхіми печінки за даними УЗД в В-режимі. ми за даними метааналізу демонструвала такі ж результати, як КТ або МРТ.

Згідно з нашими даними використання нових технологій кількісної оцінки акустичних параметрів тканини печінки відкриває можливості більш точного стадіювання дифузних змін печінки при ультразвукових дослідженнях. Це

дозволить, з одного боку, бути більш аргументованими у визначенні потреб в тих чи інших технологіях лікування та водночас краще комунікувати з хворими на зворотних стадіях захворювань, коли потрібні зміни їх харчової поведінки чи збільшення фізичної активності [5]. Пацієнти з хронічною гепатобіліарною патологією в реальній клінічній роботі потребують мультидисциплінарного підходу, який може включати сімейних лікарів, гастроентерологів, гепатологів експертних центрів, радіологів, патоморфологів, хірургів-трансплантологів, хірургів-онкологів тощо.

Поліпшення якості діагностики дифузних захворювань печінки створить можливості для своєчасного розпізнавання зворотних порушень метаболізму й структури печінки та сприятиме дотриманню актуальних міжнародних терапевтичних рекомендацій.

В комплексі обстеження пацієнтів з патологією ГБС, за певними показами використовуються КТ та МРТ. Комп'ютерна томографія (КТ) загалом має аналогічну УЗД-точність, але є точнішою для виявлення вогнищового стеатозу, володіє 100% специфічністю, але низьким рівнем чутливості. Застосування КТ для діагностики СХП дискутується, оскільки КТ має кілька обмежень, що робить її клінічно неприйнятною для скринінгу стеатозу, зокрема піддає пацієнтів радіаційному опроміненню. За даними КТ, стеатоз можна оцінити як гіпоаттенуацію по відношенню до ослаблення селезінки як внутрішній еталон, який має чутливість від 88% до 95% і специфічність від 90% до 99% на без контрастній КТ [185, 192]. Показано абсолютне ослаблення печінки на 40 одиниць Хаунсфілда, що може бути найточнішим методом визначення помірного та важкого стеатозу. Радіаційний ризик КТ робить його менш привабливим як метод скринінгу порівняно з УЗД або МРТ.

Для виявлення стеатозу печінки, можуть бути використані МРТ методи: такого як синфазний/позафазний, за допомогою методу Діксона, МРТ

зображення з насиченням жиру та без нього, магнітно-резонансна спектроскопія та протонна щільність жирової фракції печінки [188,192,193,201]. Всі ці методи пропонують неінвазивні, чутливі та спеціальні інструменти для оцінки стеатозу печінки. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) перевершує ультразвукову діагностику у виявленні і кількісній ідентифікації навіть незначної жирової інфільтрації, у змозі виявити до 3% стеатозу з AUROC 0,95-0,97, чутливістю 92-100% і 92-97% специфічністю. Згідно з останніх настанов магнітно-резонансна спектроскопія (МРС) може бути новим золотим стандартом якісної та кількісної верифікації печінкового стеатозу без біопсії печінки, проте даний метод високовартісний та малодоступний. Точність МРТ знижується за наявності суттєвого фіброзу печінки.

Частота діагностування стеатотичної хвороби печінки серед пацієнтів багатопрофільного закладу охорони здоров'я є досить високою і склала 50%. Додавання модулю LiverLab до стандартного протоколу діагностики органів черевної порожнини суттєво не збільшило загальний час обстеження пацієнтів та не ускладнило процес виконання процедури МРТ [5].

Використання МРТ в діагностиці СХП та кількісної оцінки внутрішньоклітинного жиру в печінки зростає останніми роками і має подальші перспективи більш широкого впровадження. Наразі НСЗУ не фінансує виконання МРТ пацієнтам для скринінгу МАСХ 3 огляду на зростання епідемії захворювань печінки, особливо МАСХП на нашу думку МРТ устаткування повинно використовуватися в спеціалізованих закладах (відділах), де будуть сконцентровані хворі з патологією ГБС.

Радіологічні відділення та їх ресурси повинні відповідати вимогам найкращих європейських стандартів, щоб забезпечувати оптимальний рівень надання послуг пацієнтам і зменшувати навантаження на персонал, пом'якшуючи його виснаження, що переконливо підтримується міжнародними дослідженнями

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Зюзь Н.Ю. , Богомаз В.М. Ретроспективне дослідження частоти діагностування дифузних змін паренхіми печінки за результатами радіологічних досліджень. *Gastroenterologia*. 2024;58(4):264-269. doi:10.22141/2308–2097.58.4.2024.638
2. Sofiia Shatylo, Natalia Ziuz, Volodymyr Bogomaz, Dmytro Lufer. Clinically significant liver fibrosis among adult patients: an observational study / S. Shatylo, N. Ziuz, V. Bogomaz, D. Lufer // Euroson 2024. ABSTRACT-BOOK-euroson_ULTIMO
3. Богомаз В.М., Динник О.Б., Зюзь Н.Ю. Чинники забезпечення якості ультразвукової діагностики / В.М. Богомаз, О.Б. Динник, Н.Ю. Зюзь // Україна. Здоров'я нації. Том 1 № 4 (2022): стор.100-106
<https://doi.org/10.24144/2077-6594.4.1.2022.277079>

РОЗДІЛ 5

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ РЕЗУЛЬТАТІВ УЛЬТРАЗВУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ДІАГНОСТИЧНОГО УСТАТКУВАННЯ РІЗНИХ КЛАСІВ ТА ВИКОНАННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ ЛІКАРЯМИ РІЗНОЇ КВАЛІФІКАЦІЇ

При ретроспективній оцінці частота сонографічного діагностування дифузних змін паренхіми печінки в загальній вибірці 65570 пацієнтів склала 12,5% (95% ВІ, 12,3-12,8%). Вона виразно відрізнялась у різних вікових та статевих групах хворих (рис.1). Загалом серед 39205 жінок частота діагностування склала 8,7% (95% ВІ 8,4 - 9,0%). Серед 26365 чоловіків частота діагностування була вищою і склала 18,2 (95% ВІ 17,7 - 18,6%).

З метою усунення впливу випадкових відхилень з загальної вибірки були виключені результати досліджень дев'яти лікарів з мінімальною річною робочою активністю (менше 100 досліджень на рік) та дослідження при яких точний досвід роботи і стать лікарів не були підтверджені. Таким чином до обрахунків включено 65106 випадків досліджень, виконаних 38 лікарями. Серед них, лікарі-жінки виконали 43549 досліджень. На основі цієї вибірки було проаналізовано варіабельність результатів ультразвукових досліджень в залежності використання діагностичного устаткування різних класів та виконання досліджень лікарями з різним досвідом роботи.

Більша частка ультразвукових досліджень виконані лікарями-жінками (61.5%), що відображає типовий галузевий гендерний баланс у цій професійній групі. Розподіл лікарів виконавців за досвідом роботи був наступним: працювали за фахом менше 10 років 5 лікарів (13.1%), 10 і більше років - 17 (44.7%) лікарів, та 20 і більше років – 16 (42.1%) лікарів. Частота діагностування дифузних змін паренхіми печінки на приладах різного технічного рівня порівняльно

оцінювалась для 52446 протоколів, де була точно вказана модель приладу. В цій виборці на приладах експертного рівня зроблено 44022 (83.94%) досліджень, на апаратах базового рівня – 8424 (16.06)%. Переважання використання експертного устаткування пов'язано з специфікою клінічної бази дослідження. Частота діагностування дифузних змін паренхіми печінки різними лікарями-виконавцями подана в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1.

Частота діагностування дифузних змін паренхіми печінки різними лікарями-виконавцями (38 лікарів)

Лікар, стать , досвід роботи у роках	не диф абс (%)	диф абс (%)	Загальна кількість досліджень	Апарати В- базове оснащення Е- експертне оснащення
Лікар 1 Ж, 10	1351 (80,5)	328 (19,5)	1679	30% - В 70% - Е
Лікар 2 Ж,16	4380 (84,5)	804 (15,5)	5184	0% - В 100% - Е
Лікар 3 Ж. 13	3431 (99,4)	19 (0,6)	3450	0% - В 100% - Е
Лікар 4 Ж. 9	826 (71,2)	334 (28,8)	1160	100% - В 0% - Е
Лікар 5 Ж, 5	644 (78, 3)	179 (21,7)	823	23,5% - В 76,5% - Е
Лікар 6 Ч, 23	2341 (99)	23 (1)	2364	1,3% - В 98,7 % - Е
Лікар 7	2441 (85,2)	423 (14,8)	2864	0% - В

Ж, 36				100% - E
Лікар 8 Ж, 28	168 (88,4)	22 (11,6)	190	96,7% - B 3,3 % - E
Лікар 9 Ж, 25	1576 (82,6)	333 (17,4)	1909	0% - B 100% - E
Лікар 10 Ж, 30	358 (91,6)	33 (8,4)	391	0% - B 100% - E
Лікар 11 Ж, 38	10145 (89,4)	1204 (10,6)	11349	2,4 % - B 97,6 % - E
Лікар 12 Ч, 12	129 (84,9)	23 (15,1)	152	100% - B 0% - E
Лікар 13 Ч, 22	210 (99,5)	1(0,5)	211	82,5% - B 17,5 % - E
Лікар 14 Ч, 18	4765 (80,7)	1139 (19,3)	5904	16,9% - B 83,1% - E
Лікар 15 Ж. 16	2284 (99,7)	7 (0,3)	2291	0% - B 100% - E
Лікар 16 Ж, 9	122 (78,7)	33 (21,3)	155	74,8% - B 25,2 % - E
Лікар 17 Ж. 5	132 (95)	7 (5)	139	69,8% - B 30,2% - E
Лікар 18 Ж, 22	336 (85,5)	57 (14,5)	393	0% - B 100% - E
Лікар 19 Ж, 22	1119 (94,4)	67 (5,6)	1186	0% - B 100% - E
Лікар 20 Ж, 11	155 (76,4)	48 (23,6)	203	87,8% - B 12,2% - E

Лікар 21 Ж,24	1514 (79)	402 (21)	1916	0% - B 100% - E
Лікар 22 Ч, 5	132 (85,7)	22 (14,3)	154	0% - B 100% - E
Лікар 23 Ч, 15	149 (78,4)	41 (21,6)	190	87,4% - B 12,6% - E
Лікар 24 Ч,15	3590 (99,9)	3 (0,1)	3593	5,5% - B 94,5% - E
Лікар 25 Ж. 30	624 (49,1)	648 (50,9)	1272	0,1% - B 99,9% - E
Лікар 26 Ж, 30	448 (85,7)	75 (14,3)	523	100% - B 0% - E
Лікар 27 19, ж	132 (90,4)	14 (9,6)	146	0% - B 100% - E
Лікар 28 Ч, 15	163 (98,8)	2 (1,2)	165	16,7% - B 83,3% - E
Лікар 29 Ч, 22	91 (82)	20 (18)	111	18,9% - B 81,1% - E
Лікар 30 Ч, 30	454 (100)	0 (0)	454	0% - B 100% - E
Лікар 31 Ч,15	107 (86,3)	17 (13,7)	124	62,9% - B 37,9% - E
Лікар 32 Ч,43	6716 (85,9)	1099 (14,1)	7815	0,1% - B 99,9% - E
Лікар 33 Ж. 12	914 (94,1)	57 (5,9)	971	81,6% - B 18,4% - E
Лікар 34	1443 (77)	430 (23)	1873	99,9% - B

Ж, 15				0,1% - E
Лікар 35 Ч, 11	206 (64,4)	124 (35,6)	320	90,6% - B 9,4% - E
Лікар 36 Ж, 12	114 (82,7)	26 (17,3)	150	0% - B 100% - E
Лікар 37 Ж, 12	549 (88,5)	71 (11,5)	620	0% - B 100% - E
Лікар 38 Ж, 25	2684 (98,9)	29 (1,1)	2713	0,1% - B 99,9% - E

Оцінка сонографічних зображень без кількісних акустичних характеристик паренхіми дозволяє формувати висновок про відсутність або наявність дифузних змін паренхіми певного ступеня. Дифузні зміни паренхіми печінки за результатами УЗД, на нашу думку, можна розглядати у якості сурогатного маркера поширеності стеатотичної хвороби печінки, враховуючи раніше підтверджене домінування цієї патології у вітчизняній популяції.

Згідно з нашими розрахунками виявлено статистично значиме відхилення частоти діагностування дифузних змін печінки на приладах базового і експертного рівня $p < 0.001$ (Рис. 5.1.). Для оцінки якісних даних, порівняння часток двох груп використано критерій Фішера з використанням поправки Йейтса. Результати подані у таблиці 5.2. та на рисунку 5.1.

Таблиця 5.2.

**Частота діагностування дифузних змін паренхіми печінки на приладах
різного технічного рівня (n = 52446)**

Група апаратів Число випадків	Змін не знайдено (абс, %)	Знайдено зміни (абс, %, 95% ВІ)
Базові 8424	7166 (85,0)	1258

		(14,93%, 95% ВІ 14,19-15,71%)
Експертні 44022	38592 (87,6)	5430 (12,33%, 95% ВІ 12,03-12,65%)

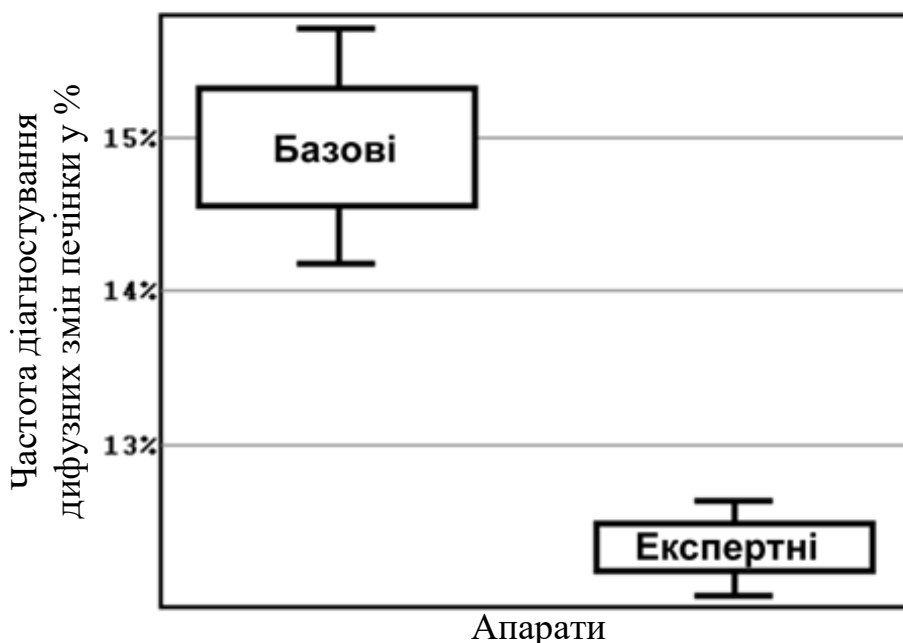


Рис.5.1. Порівняння частоти діагностування дифузних змін печінки на апаратах УЗД базового і експертного рівня.

Також вивчена варіабельність оцінки поширеності дифузних змін печінки при сонографії лікарями різної статі. Лікарі-жінки виконали 43 549 досліджень. Знайдено статистично значущу різницю у частоті діагностування дифузних змін між лікарями-жінками на експертних (Ехр) та базових (Base) апаратах ($p < 0,001$). Лікарями-чоловіками виконано 21 557. Знайдено статистично значущу різницю у частоті виявлення дифузних змін між лікарями-чоловіками на експертних (Ехр) та базових (Base) апаратах ($p < 0,001$) (табл.5.3.)

Таблиця 5.3

**Частота діагностування дифузних змін паренхіми печінки лікарями
різної статі на приладах різного технічного рівня**

Кількість досліджень	Дифузні зміни	На експертних апаратах всього (диф) % диф змін	На базовий всього (диф) %диф змін
Жінки 43 549	5 650 (12,97% BI 12.66% – 13,29%)	31 039 (3 889) (12,53%% BI 12,17% – 12,90%)	6 764 (975) (14,41% BI 13,60% – 15,27%)
Чоловіки 21 557	2 504 (11,62% BI 11,19% – 12,05%)	12 983 (1541) (11,87% BI 11,32% – 12,44%)	1 660 (283) (17,05% BI 15,32% – 18,93%

В об'єднаних гендерних підгрупах знайдена статистично значуща різниця у частоті діагностування дифузних змін між лікарями-чоловіками та лікарями-жінками, $p < 0,001$. Загалом жінки частіше робили висновки про наявність дифузних змін печінки, ніж чоловіки. Водночас, немає статистично значущої різниці у частоті виявлення дифузних змін між лікарями-чоловіками та лікарями-жінками при виконанні дослідження на експертних апаратах ($p = 0,055$). Встановлена статистично значуща різниця у частоті виявлення дифузних змін між лікарями-чоловіками та лікарями-жінками на приладах базового рівня, а саме - лікарі-чоловіки статистично частіше писали заключення "дифузні зміни печінки" на базових апаратах, у порівнянні з лікарями-жінками (p -значення = 0,007). Також є статистично значуща різниця у частоті висновків про наявність

дифузних змін між лікарями-чоловіками на експертних (Exp) та базових (Base) апаратах ($p < 0,001$).

Лікарі з різною тривалістю стажу роботи в ультразвуковій діагностиці демонстрували істотні розбіжності в частоті діагностування дифузних змін печінки (табл.5.4).

Таблиця 5.4

Частота діагностування дифузних змін паренхіми печінки лікарями з різним досвідом роботи

Групи лікарів за тривалістю стажу та кількість виконаних ними досліджень	Дифузні зміни	Число та частка хворих з дифузними змінами на експертних апаратах: всього (диф) % диф змін	Число та частка хворих з дифузними змінами на експертних апаратах: всього (диф) % диф змін
Лікарі з стажем до 10 років (n=5) 2431	575 (23,65% BI 22.01% – 25,38%)	780 (162) (20,8% BI 18,0- 23,7%)	1540 (400) (25,97% BI 23,85% – 28,22%)
Лікарі з стажем 10-19 років (n=17) 27014	3 143 (11,63% BI 11,26% – 12,02%)	16 450 (1 878) (11,42% BI 10,94% – 11,91%)	5 782 (745) (12,88% BI 12,05% – 13,77%)

Лікарі зі стажем 20 і більше років (n=16) 35 661	4 436 (12,44% ВІ 12,10% – 12,79%)	26 792 (3 390) (12,65% ВІ 12,26% – 13,06%)	1 102 (113) (10,25% ВІ 8,60% – 12,19%)
---	---	--	--

У підгрупі лікарів з досвідом роботи в узд до 10 років знайдено статистично значущу різницю між підгрупами, що працювали на апаратах різного рівня, $p\text{-value} < 0,01$. Є також статистично значуща різниця у частоті виявлення дифузних змін між лікарями зі стажем 10-19 років на експертних (Exp) та базових (Base) апаратах. $p\text{-value} < 0,01$. Є статистично значуща різниця у частоті виявлення дифузних змін між лікарями зі стажем більше 20 років на експертних (Exp) та базових (Base) апаратах ($p\text{-value} = 0,018$).

Виявлені статистично значущі відмінності у встановленні дифузних змін паренхіми між трьома групами стажу роботи з УЗД ($p < 0,005$). Оскільки запис пацієнтів на дослідження був рандомним, такі результати можуть свідчити про певні ризики гіпердіагностики дифузних змін печінки лікарями з меншим радіологічним досвідом.(рис.5.2.)

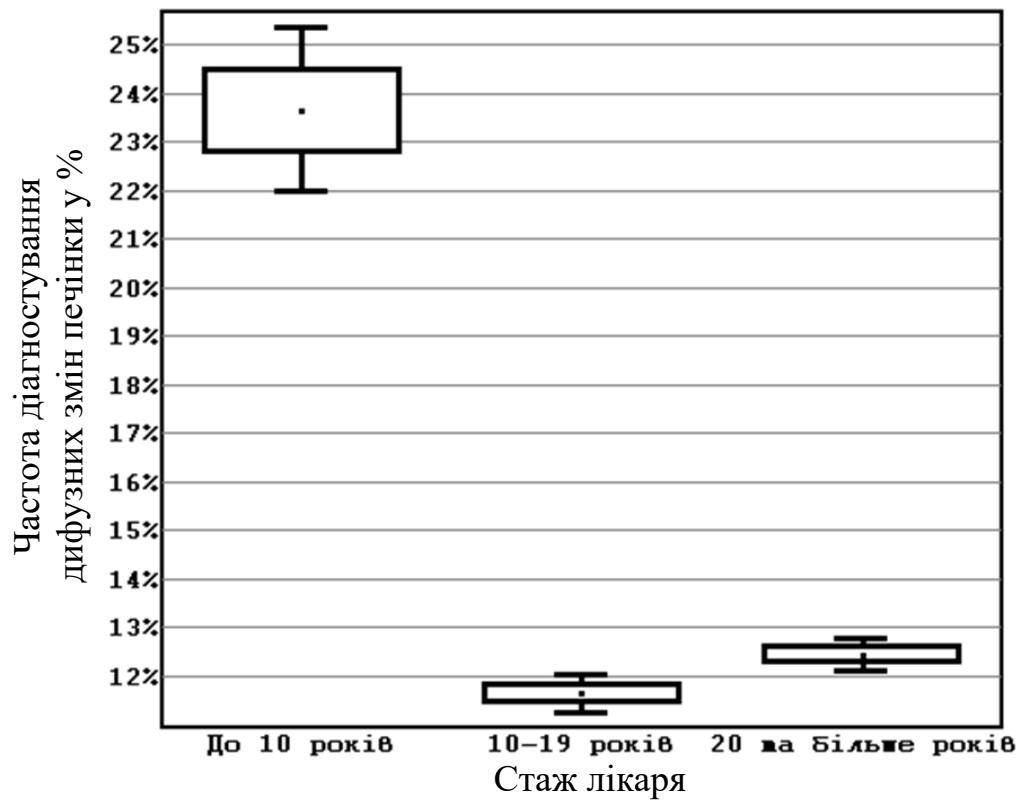


Рис. 5.2. Порівняння частоти діагностування дифузних змін печінки лікарями в залежності від стажу.

Результати побудови однофакторної моделі логістичної регресії чинників подано в таб 5.4.

Таблиця 5.4.

Показники однофакторної моделі логістичної регресії

Ознака	OR	95% CI Lower	95% CI Upper	p-value
Група зі стажем 10-19 років	0,869	-0,188	-0,092	p<0,0001*

Група зі стажем 20+ років	0,983	-0,064	0,029	p=0,468
Стать лікаря (ч)	0,882	-0,176	-0,076	p<0,0001*
Тип апарату (експертний)	0,948	-0,102	-0,004	p=0,034*
Виробник апарату Toshiba	0,905	-0,153	-0,047	p<0,001*

**-статистично значущий вплив*

При розгляді однофакторної моделі, встановлено, що лікарі зі стажем роботи у діапазоні 10-19 років на 13,1% рідше роблять позитивні висновки стосовно наявності дифузних змін паренхіми печінки, ніж лікарі зі стажем до 10 років (OR = 0,869, p<0,0001, коефіцієнт -0,1401). Стаж лікаря понад 20 років не мав статистично значущого впливу на частоту тверджень про наявність дифузних змін печінки у висновках (OR = 0,983, p=0,468, коефіцієнт -0,0172). Чоловіки-лікарі, порівняно з жінками на 11.8% рідше робили висновки про наявність дифузних змін (OR = 0,882, p<0,0001, коефіцієнт -0,1260). Лікарі, що працювали на експертних апаратах, на 5.2% рідше зазначали дифузні зміни в заключенні (OR = 0,948, p=0,034, коефіцієнт -0,0532). Лікарі, що працюють на апараті Toshiba, на 9,5% рідше зазначали дифузні зміни в заключенні (OR = 0,905, p<0,001, -0,0998).

При побудові багатофакторної моделі логістичної регресії підтверджено вплив певних чинників на вірогідність зазначення у висновку лікаря дифузних змін печінки (табл. 5.5).

Таблиця 5.5.

Показники багатфакторної моделі логістичної регресії

Ознака	OR	95% CI Lower	95% CI Upper	p-value
Група зі стажем 10-19 років	0,443	-0,918	-0,711	p<0,0001*
Група зі стажем 20+ років	0,47	-0,857	0,652	p<0,0001*
Стать лікаря (ч)	0,92	-0,135	-0,032	p=0,001*
Тип апарату (експертний)	1,099	-0,003	0,186	p=0,043*
Виробник апарату Toshiba	0,873	-0,234	-0,038	p=0,007*

*-статистично значущий вплив

Лікарі групи з стажем 10-19 років з меншою вірогідністю на 55,7% зазначали дифузні зміни, ніж лікарі зі стажем до 10 років. OR = 0,443 (p<0,0001). Лікарі групи стажу більше 20 років на 53,0% рідше зазначають дифузні зміни, ніж лікарі до 10 років OR = 0,470 (p<0,0001). Чоловіки на 8,0% рідше зазначають дифузні зміни ніж жінки OR = 0,920 (p=0,001). використання в роботі експертних апаратів підвищувало ймовірність наявності дифузних змін в заключенні (на 9,9%) OR = 1,099 (p=0,043). Лікарі на Toshiba на 12,7% рідше виставляють дифузні зміни. OR = 0,873 (p=0,007).

Раніше було продемонстровано, що загальна чутливість і специфічність УЗД у В-режимі при порівнянні з гістологічною оцінкою біоптата печінки як еталонним тестом становили відповідно 84,8% і 93,6%, з AUC = 0,93 (95% ВІ 0,91-0,95) (9).

Знайдена нами при сонографії частота інцидентів дифузних змін печінки, які переважно відображають саме жирову трансформацію печінки, може бути менше реальної поширеності в популяції широкого спектру хронічної гепатобіліарної патології. Чинниками дифузних змін печінки найчастіше у вітчизняних пацієнтів є метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки, хронічні вірусні гепатити, алкогольна хвороба печінки на різних стадіях. Можливими причинами підвищення ехогенності паренхіми печінки, з меншою вірогідністю, згідно літературних даних можуть бути: ушкодження печінки лікарськими засобами, терапія аміодароном, таласемії, хвороба Вільсона, гемохроматоз, трансфузійне перевантаження печінки залізом, вживання харчових домішок з високими дозами фосфату кальцію, карбонату, йодиду калію, сульфат міді.

Знайдена значна варіабельність оцінки результатів при виконанні типових протоколів досліджень печінки різними дослідниками на устаткуванні різних класів спонукає до пошуку кількісних критеріїв оцінки печінки при хронічній патології гепатобіліарної системи.

РОЗДІЛ 6

ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ПІДХОДУ ДО ВИКОРИСТАННЯ РАДІОЛОГІЧНИХ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ГЕПАТОБІЛІАРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Метою вдосконалення алгоритму менеджменту хронічної гепатобіліарної патології є, насамперед, рання діагностика дифузних уражень печінки шляхом використання нових технологій оцінки структури паренхіми, що дозволить своєчасно розпочати лікування і запобігти прогресу патології до аїзних і незворотних стадій. Враховуючи дані наведені в попередніх розділах визначається потреба в упорядкуванні використання конвенціональних і нових технологій візуалізації з урахуванням їх доступності та ефективності. Важливим також є встановлення актуальної готовності кадрових і технічних ресурсів системи охорони здоров'я для можливості їх подальшого розвитку.

Для оцінки актуального рівня використання ультразвукових технологій в закладах системи охорони здоров'я України використано публічно доступні джерела Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України та Національної служби здоров'я України (НСЗУ) [2,7,11]. Оцінку доступності радіологічних методик виконано методом анонімного електронного опитування лікарів УЗД різних регіонів України за спеціально розробленою анкетною [2]. Анкета апробована та валідована в 2007р, та погоджена у використання розробниками. Анкета поширювалась через соціально-професійні групи в мережевих ресурсах та веб-сторінки Українського доплерівського клубу та Української асоціації фахівців УЗД. Отримано та проаналізовано результати 304 анкет. Оцінку доступності технологій УЗД печінки провели за напівкількісним підходом, запропонувавши респондентам варіанти рівня доступності: високодоступна (80-100% пацієнтів), задовільно доступна (50-79%), обмежено доступна (20-49%), малодоступна (менше 20%)[2].

Оцінка позиціонування ультразвукових технологій в клінічному маршруті пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки зроблена шляхом контент-аналізу чинних міжнародних настанов: EASL (2021), AGA (2021, 2022), AASLD (2023), EFSUMB (2017), WFUMB (2018).

Ультразвукова діагностика є найбільш розповсюдженим в Україні видом радіологічної діагностики, чому сприяла підготовка великої кількості лікарів-спеціалістів та відносно невисокі фінансові бар'єри придбання обладнання закладами охорони здоров'я різного рівня і форми власності. Наразі загальна кількість виконаних УЗД ОЧП згідно з даними щорічних звітів суб'єктів медичної практики зростала і сягала у 2022 році майже 5,5 млн досліджень [4]. При фінансуванні послуг діагностики НСЗУ, щорічно також зростала кількість електронних лікарських скерувань на УЗД ОЧП, зокрема у 2023 році їх обліковано 2.1 млн (рис. 6.1). У тому ж році кількість наданих пацієнтам і сплачених НСЗУ послуг УЗД ОЧП склала 1.2 млн досліджень, що свідчить про високу доступність базового ультразвукового обстеження пацієнтів.

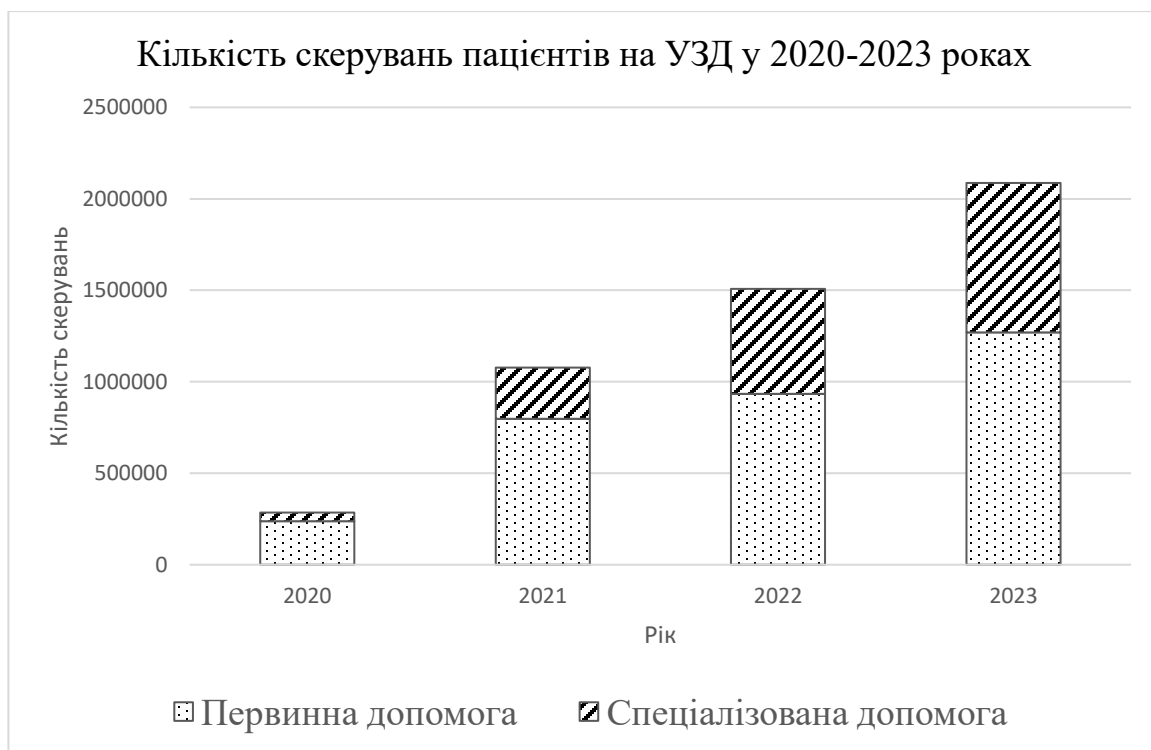


Рис. 6.1. Кількість скерувань пацієнтів на УЗД у 2020-2023 роках

Лікарі первинної ланки були провідними ініціаторами виконання УЗД, водночас, частка скерувань пацієнтів на дослідження лікарями-спеціалістами вторинної ланки також зростала. Раніше нами було знайдено високу частоту інцидентів дифузних змін печінки за результатами стандартизованого УЗД ОЧП в режимі сірої шкали у дорослих пацієнтів. Критеріями визначення дифузних змін печінки при конвенціональному УЗД в клінічній практиці є підвищення ехогенності паренхіми печінки порівняно з ехогенністю кори нирок, зниження візуалізації судинної системи печінки, діафрагми та глибше розташованих ділянок печінки (зниження звукопровідності). За 2021-2024 роки кількість УЗД ОЧП, виконаних за контрактами з НСЗУ зросла вдвічі [2].

Ультразвукова еластографія печінки наразі рекомендована для виявлення та оцінки тяжкості фіброзу паренхіми, що має підтверджене прогностичне і тактичне значення у клінічному менеджменті пацієнтів з хронічними і потенційно прогресуючими дифузними захворюванням печінки. Ультразвукова стеатометрія печінки з використанням показників ослаблення (TAI, Tissue Attenuation Imaging) та розсіювання (TSI, Tissue Scatter distribution Imaging) сигналу, що дозволяє діагностувати і стадіювати стеатоз печінки. Обидві технології є відносно новими, інтегровані в діагностичне устаткування різних виробників, мають певні апаратозалежні особливості виконання і інтерпретації результатів.

Структура відповідей на запитання «На Вашу думку, який рівень доступності ультразвукової стеатометрії для пацієнтів в Україні?» відображена на рисунку 6.2.

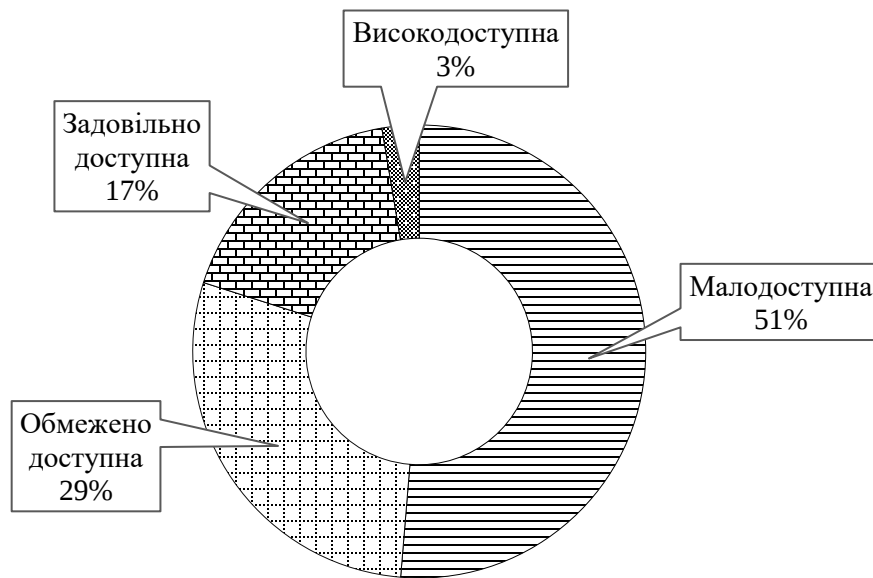


Рис. 6.2. Розподіл відповідей респондентів стосовно рівня доступності ультразвукової стеатометрії для дослідження пацієнтів

Транзйєнтна еластографія (ТЕ) є найбільш вивченою технологією кількісної оцінки дифузних змін печінки при УЗД. За оцінками лікарів доступність цієї методики в Україні вкрай низька. Лише 1,6 % лікарів вважають методику високо доступною, - 15,7% - помірно доступною. Сумарно 82,7% лікарів вважають ТЕ обмежено або мало доступною для пацієнтів. Оціночна доступність еластометрії зсувної хвилі дещо краща. Розподіл відповідей респондентів стосовно доступності УЗД з SWE еластометрією печінки для дослідження пацієнтів подано на рисунку 6.3.

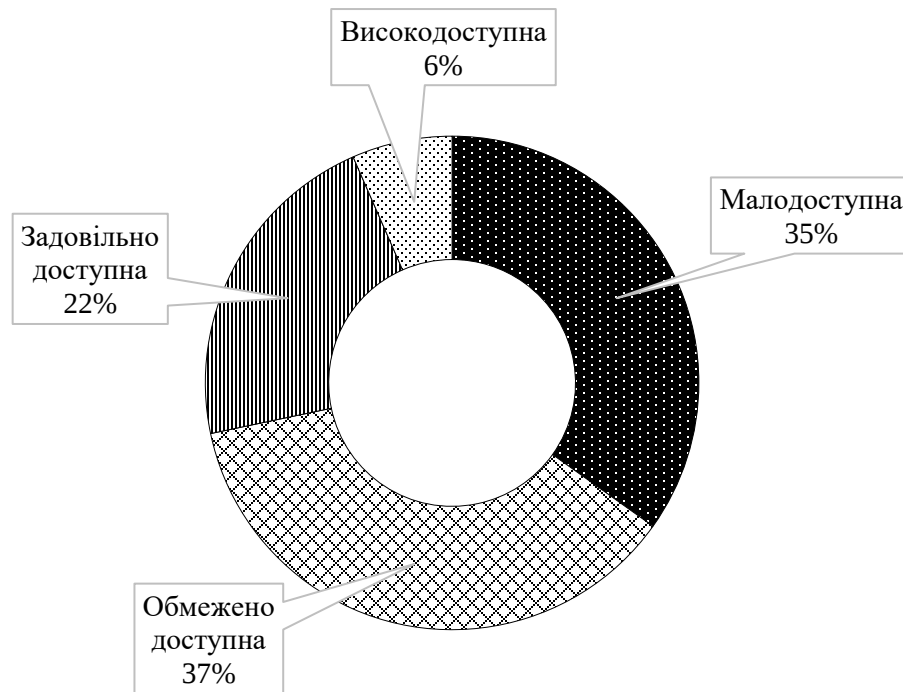


Рис. 6.3. Розподіл відповідей респондентів (в %) стосовно доступності УЗД з SWE еластометрією печінки для дослідження пацієнтів

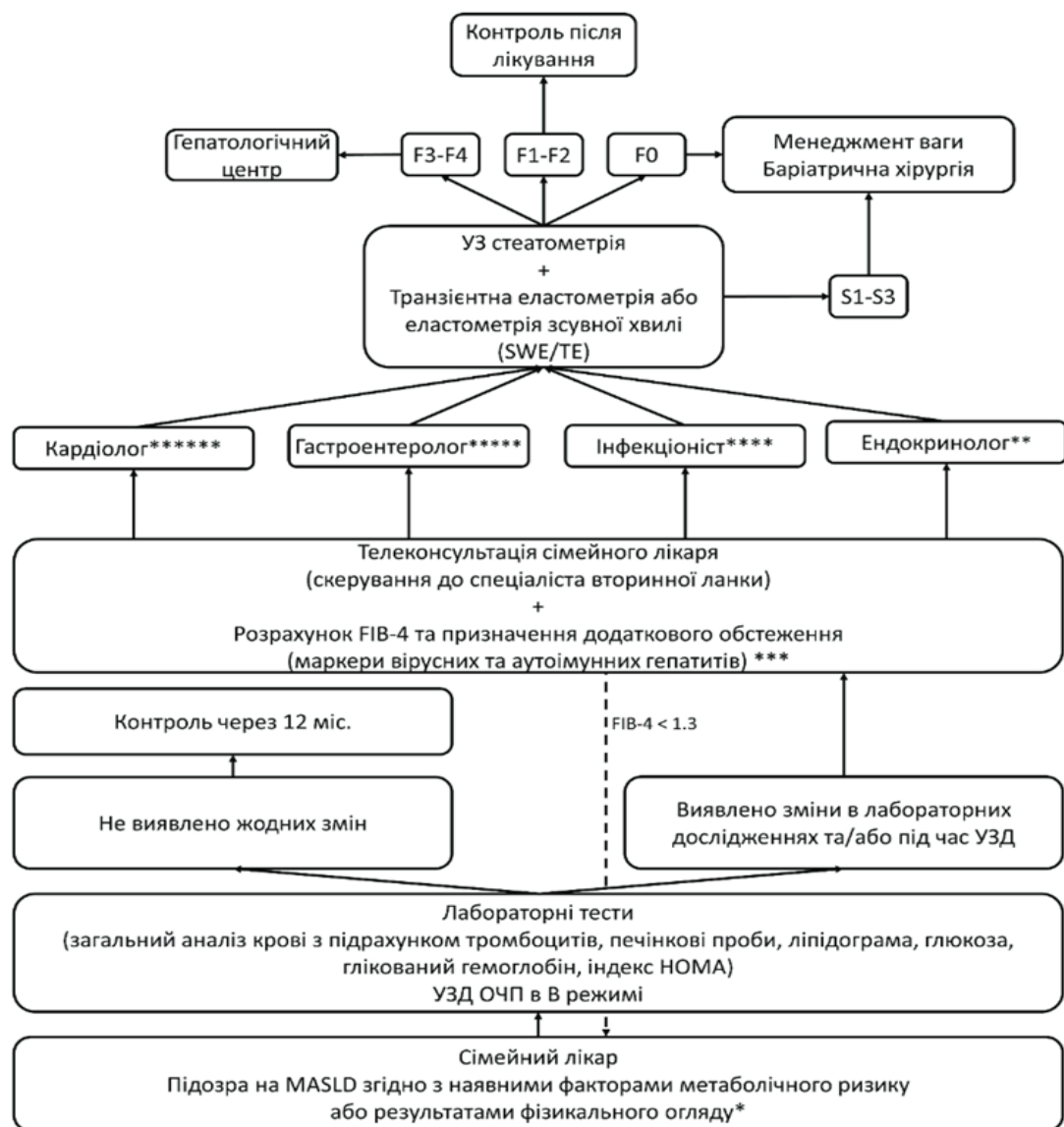
Відповідно до чинних рекомендацій EASL, магнітно-резонансна томографія (МРТ) з використанням жирової фракції протонної щільності (PDFF) визнається еквівалентом біопсії стосовно визначення вмісту частки жиру в печінці [9]. Водночас проблемою залишаються обмежена територіальна доступність та висока вартість дослідження. Анкетування засвідчило порівняно задовільні показники доступності високовартісних радіологічних досліджень печінки – комп’ютерної томографії (КТ) та МРТ, з очікуваними кращими показниками для КТ. Відповіді на запитання «На Вашу думку, який рівень доступності МРТ ОЧП для пацієнтів в Україні?» розподілилися наступним чином: високодоступна – 12,7%, помірно доступна – 31%, обмежено доступна – 35,6%, малодоступна – 20,6%. Рівень доступності КТ ОЧП для пацієнтів як високо доступний та помірно

доступний загалом оцінили 58,2% респондентів. Лише 8,5% лікарів вважали КТ ОЧП малодоступним методом обстеження [6].

В коментарях до анкетування лікарі зазначили, що доступність нових технологій залежна від платоспроможності пацієнтів («при бажанні все можна зробити, були би гроші») та істотно різниться у різних регіонах («у Києві доступність достатня, на периферії – низька»).

Пропонуємо власний варіант алгоритму взаємодії лікарів та застосування ультразвукових технологій у менеджменті хронічної гепатобіліарної патології з урахуванням особливостей національної системи охорони здоров'я України.

Оптимальна модель медичної допомоги пацієнтам з хронічною гепатобіліарною патологією потребує мультидисциплінарного підходу [6,11,13]. Враховуючи практичну можливість початку діагностичного маршруту вітчизняного пацієнта з різних точок (сімейний лікар, лікар УЗД, ендокринолог, гастроентеролог та інші фахівці вторинної ланки) та логіку етапності, запропоновану міжнародними настановами, пропонуємо версію клінічного маршруту пацієнта з підозрою або визначеною хронічною патологією печінки (рис. 6.4.). Алгоритм орієнтований на пацієнтів з метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки, як найбільш поширеною і соціально-важливою групою хворих, в якій своєчасне діагностування і медичні втручання можуть істотно вплинути на показники здоров'я населення.



*Діабет/преддіабет: глюкоза натще ≥ 5.6 ммоль/л або через 2 години після навантаження глюкозою ≥ 7.8 ммоль/л або глікований гемоглобін $\geq 5.7\%$ або ЦД II типу чи цукрознижуюче лікування. Центральне ожиріння: ІМТ > 25 кг/м² або окружність талії більше 94 см у чоловіків та 80 см у жінок. Гіпертензія: АТ $> 135/85$ мм.рт.ст. чи прийом антигіпертензивної терапії. Метаболічна дисліпідемія: тригліцериди плазми ≥ 1.7 ммоль/л, HDL < 1.03 ммоль/л (чоловіки) чи < 1.29 ммоль/л (жінки) чи використання ліпідознижуючої терапії;
 ** ↑ Глюкози, ↑ Глікованого гемоглобіну, ↑ Інсуліну, ↑ ІМТ (> 35 кг/м²);
 *** ↑ рівні АЛТ та/або АСТ;
 **** Позитивні маркери вірусних гепатитів;
 ***** FIB-4 > 1.3 , підвищені маркери аутоімунних гепатитів;
 ***** За результатами оцінки серцево-судинного ризику (шкала SCORE-2 або аналог).

Рис. 6.4. Орієнтовний міждисциплінарний клінічний маршрут пацієнта х хронічною патологією печінки (на прикладі метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки).

Ця модель є спрощеною і залежно від групової належності нозології, потрібна розробка уточненого порядку застосування та валідності технологій лабораторної, радіологічної та інших видів діагностики у менеджменті варіантів хронічної гепатобіліарної патології. Наразі серед індикаторів, які відслідковуються Національною службою здоров'я України у первинній ланці, є лише контроль скринінгу цукрового діабету у груп ризику. Для ідентифікації стеатотичної хвороби печінки необхідно, на нашу думку, крім клінічної оцінки пацієнтів, всім пацієнтам з наявними факторами метаболічного ризику виконувати лабораторні дослідження для розрахунку індекса FIB-4 та виконувати узд ГБС. За результатами такої комплексної оцінки селективні пацієнти будуть скеровуватись на УЗ стеатометрію та еластографію. Пацієнти з діагностованими високими рівнями фіброзу (F3-F4) рекомендовані до спостереження у спеціалізованих центрах з повним спектром необхідних технологій візуалізації. Пацієнти з помірним фіброзом та значним стеатозом печінки потребують лікування і спостереження за участі мультидисциплінарної команди спеціалістів, незалежно від профілю лікаря першого контакту (сімейний лікар, гастроентеролог, дієтолог, ендокринолог).

Подальше удосконалення менеджменту гепатобіліарної патології передбачає не лише узгодження міждисциплінарного алгоритму етапної діагностики і лікування найпоширеніших хвороб, а і додаткове навчання лікарів. Власний досвід аналізу медичного ринку засвідчує, що швидке розширення радіологічних підрозділів закладів охорони здоров'я різної форми власності впродовж останнього десятиріччя збільшило доступність високотехнологічних досліджень та, водночас, викликало дефіцит висококваліфікованих кадрів. Кількість фахівців, що пройшли спеціалізацію з УЗД зростає щорічно. Дедалі більше лікарів обирають УЗД як другу спеціальність до основної клінічної. Лише

на базі відділення променевої діагностики і променевої терапії університетської клініки, де працюють автори публікації, проведено останніми роками навчання на циклах первинної спеціалізації для 418 лікарів. В короткій перспективі потрібна низка міждисциплінарних заходів безперервного професійного розвитку лікарів з урахуванням клінічних, лабораторно-інструментальних та фармако-терапевтичних аспектів патології гепатобіліарної системи.

Використання УЗ стеатометрії печінки як відносно недорогого кількісного методу оцінки рівня стеатозу, може бути новим інструментом оцінки впливу зміни способу життя та інших терапевтичних заходів на перебіг стеатотичної хвороби печінки різного походження. Операторозалежність і недостатньо високі показники чутливості і специфічності на ранніх стадіях стеатозу обмежують використання з цією метою конвенціонального УЗД.

Сучасні діагностичні УЗ системи значно спростили процедури вимірювання акустичних характеристик печінки. Водночас це актуалізує стандартизацію протоколів вимірювання та вивчення валідності показників дифузних змін печінки, пов'язаних з різними групами чинників (вірусні інфекції, алкоголь, медикаментозне пошкодження тощо).

Певним обмеженням нашого дослідження є його екологічний характер, відсутність географічної та облікової точності отриманих даних. Тривалий режим військового стану, істотна внутрішня і зовнішня міграція медичних кадрів потенційно загострюють проаналізовані нами проблеми. Враховуючи обмеження фінансових ресурсів, вважаємо доцільним розпочати активне впровадження алгоритму насамперед у пацієнтів високого ризику (цукровий діабет, ожиріння). Водночас вже започатковано розвиток оновлених навчальних баз та вдосконалюються програми безперервного професійного навчання лікарів такого спрямування.

За матеріалами даного розділу було опубліковано:

1.Зюзь Н.Ю., Богомаз В.М. Ультразвукові технології в алгоритмах менеджменту хронічних захворювань печінки / Н.Ю. Зюзь, В.М. Богомаз // Клінічна та профілактична медицина. - 2024. - № 4. – С. 94-102. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.4.2024.13>

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Міжнародні прогнози передбачають істотне зростання поширеності хронічних захворювань печінки і зростання смертності, асоційованої з ними [31,32,39,43,46,60,61,72]. Пацієнти з патологією гепатобіліарної системи демонструють значне робоче навантаження на систему охорони здоров'я, є складними для менеджменту сімейними лікарями і 22,4% отримували додаткову спеціалізовану медичну допомогу. В Україні стаціонарне лікування у 2021 році закінчили 25 156 хворих на цироз печінки (з високою госпітальною летальністю, - 22,5%) та 11198 хворих з різним видами хронічних гепатитів. Навіть тимчасові обмеження у доступі до певних медичних послуг збільшували рівні летальності від захворювань печінки і жовчевих шляхів [1-4,26,140]. Показники захворюваності та поширеності хронічних хвороб печінки в Україні досліджені обмежено.

Актуальність дослідження МАСХП обумовлена набутими рівнями захворюваності та міжнародними трендами стилю життя населення. Ця хвороба залишається однією з найбільш поширених патологій печінки у всьому світі [39,43,53,83,90,121], тісно пов'язана з глобалізованою економікою і наслідками нездорового способу життя, суттєвим додатковим впливом пандемії COVID-19 [90,133,156]. Загальна поширеність МАСХП у всьому світі становить 25,24% і суттєво коливається в залежності від географічного регіону: найвищі показники поширеності спостерігаються в країнах Близького Сходу та Південної Америки (близько 30%), тоді як у регіоні Африки даний показник суттєво нижчий (13%), а в США та Північній Америці займає посередні значення 21–24,7%, у Європі – 24% [60,61]. Аналіз епідеміологічної ситуації дає несприятливі прогнози: за оцінками експертів до 2030 року поширеність МАСХП зросте на 18,3 %. Відповідно до епідеміологічної динаміки очікується експоненційний вплив

стеатотичної хвороби на економічний тягар та прогнозоване збільшення обсягів економічних витрат на охорону здоров'я.

Алгоритми менеджменту захворювань печінки розглянуті у настановах Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки (EASL), Американської гастроентерологічної асоціації (AGA), Американської асоціації з вивчення хвороб печінки (AASLD), Європейської федерації товариств ультразвуку в медицині та біології (EFSUMB), Міжнародної федерації спеціалістів ультразвукової діагностики в медицині та біології (WFUMB), Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO). Низка клінічних настанов і протоколів помірної актуальності регламентує діагностику та лікування захворювань печінки в Україні. Міжнародним консенсусом затверджено нову номенклатуру хронічних захворювань печінки, яка наразі не знайшла відображення в медико-технологічних документах української національної системи охорони здоров'я [22,26,31,148].

Не менш важливим є те, що поширеність МАСХП збільшується паралельно із зростанням розповсюдженості ожиріння, МС і ЦД2. За даними ВОЗ, спостерігається несприятлива епідеміологічна динаміка: число хворих на ожиріння в усьому світі з 1975 по 2014 рік подвоїлось [15,59]. У 2016 році стандартизована за віком поширеність ожиріння для вікової групи 20– 84 роки коливалася від 22,7 % у Португалії до 29,3 % у Великобританії для чоловіків, та від 19,5 % у Швейцарії до 31,3 % у Великобританії для жінок. Математичне прогнозування епідеміологічної ситуації припускає прогресивне розповсюдження даного захворювання [159]. Серед хворих на МАСХП і МАСГ у всьому світі ожиріння діагностують у 51 % та 81 %, відповідно [20], а серед хворих на ожиріння поширеність МАСХП коливається від 60 до 95 % [160,161]. Цей синергетичний дуалізм призводить до суттєвих соціально-економічних

наслідків, зокрема, до зростання показників загальної смертності та летальності, обумовленої захворюваннями печінки [158]. За нашими даними, частота діагностування дифузних змін печінки за даними ультразвукового дослідження у В-режимі зростала з віком пацієнтів ($p < 0,01$ за критерієм Хі-квадрат) і сягала максимуму у віковому діапазоні 51-65 років, де кожен п'ятий обстежений пацієнт мав ознаки дифузних змін печінки.

Одним із важливих прогностичних факторів несприятливого перебігу МАСХП є фіброз паренхіми печінки [162]. Наявність фіброзу є найбільш важливим прогностичним маркером, пов'язаним із несприятливими подіями, асоційованими з прогресуванням захворювання печінки та загальною смертністю. Цей ефект спостерігається навіть на ранніх стадіях фіброзу, демонструючи поступове збільшення несприятливих подій у міру прогресування стадії фіброзу [14-17]. Фіброз розвивається паралельно з розвитком двох основних компонентів хронічних захворювань печінки: портальної гіпертензії та печінковоклітинної недостатності, проте важливість фіброзу печінки виходить за рамки її патології, оскільки пов'язана з іншими несприятливими клінічними наслідками, включаючи серцево-судинні події, ішемічний інсульт, метаболічні ускладнення та серцево-судинні захворювання [163].

Попри те, що біопсія печінки залишається сучасним «золотим» стандартом для діагностики та гістопатологічного визначення стадії МАСХП, альтернативні методи обстеження таких пацієнтів включають наразі транзиторну еластографію, еластографію зсувної хвилі, магнітно-резонансну еластографію та спектроскопію, а також неінвазивні серологічні індекси оцінки визначення та оцінки ступеня фіброзу. Послідовність їх використання та визначення діагностичної цінності продовжують вивчатися та залишають місце для дискусії [24,49,164]. Тому актуалізується проблема діагностики фіброзу у хворих на МАСХП саме на ранній стадії, що дозволило б ідентифікувати пацієнтів, які

потребують ретельного спостереження, цілеспрямованих заходів щодо корекції способу життя та зниження ваги, лікування асоційованих метаболічних порушень та призначення нових патогенетично-обґрунтованих стратегій лікування [2,4,13,15,27].

Для прогнозування ризиків та застосування терапевтичних рішень важливо розрізняти патологічні стадії СХП: стеатоз, стеатогепатит та фіброз печінки. Використання неінвазивної візуалізації може поліпшити диференційну діагностику таких станів. Згідно національних і міжнародних настанов ультразвукове дослідження залишається базовим методом візуалізації органів гепатобіліарної системи в оцінці пацієнтів із підтвердженою раніше або підозрюваною патологією печінки [128,129,130,176]. УЗД печінки дозволяє зробити якісну оцінку наявності і ступеня стеатозу на основі порівняння акустичних властивостей паренхіми, але не має можливості робити однозначний висновок про характер змін і обмежується заключенням про дифузний характер змін паренхіми печінки. Історично вважається, що дослідження значно операторозалежне і недостатньо чутливе на ранніх етапах патології [13]. Комп'ютерна томографія покладається на ослаблення тканин для вимірювання вмісту жиру в печінці напівкількісно, але вимагає іонізуючого випромінювання [75]. Використання декількох варіантів магнітно-резонансної томографії забезпечує чудове неінвазивне кількісне визначення тканинного жиру. Висока вартість і відсутність доступу стримують його широке використання.

Протокол конвенціонального УЗ дослідження гепато-біліарної системи широко впроваджений у вітчизняну медичну практику і стандартизований. Наразі не проводилось вивчення варіабельності висновків за результатами таких досліджень в залежності від типу устаткування та практичного досвіду виконавця УЗД. Кількісні ультразвукові методики досліджень печінки: транз'єнтна еластографія (TE), точкова зсувнохвильова еластографія (pSWE), багатовимірна

зсувнохвильова еластографія (2D-SWE, 3D-SWE), ультразвукова стеатометрія, - перебувають на різних рівнях валідації і впровадження [37,39,57,63]. В нашій роботі, при порівнянні показників стеатометрії з клініко-лабораторними даними, знайдено позитивні кореляційні зв'язки середнього рівня встановлені між ТАІ та рівнем глюкози ($r=0,324$), ТАІ та рівнем АЛТ ($r=0,335$), фракцією жиру та рівнем АЛТ ($r=0,375$), ТАІ та TSI ($r=0,339$), TSI та фракцією жиру ($r=0,496$). Найсильніші позитивні кореляційні зв'язки виявлено між ТАІ та фракцією жиру печінки ($r=0,928$). Враховуючи значну поширеність патології, важливість правильного вибору і своєчасне виконання пацієнтами адекватного дослідження для встановлення діагнозу або оцінки результатів медичного втручання впливає на ефективність використання коштів пацієнтами та системою охорони здоров'я. Акустична щільність печінки за результатами еластографії (за середнім значенням у кПа) мала середній позитивний кореляційний зв'язок із рівнем АЛТ сироватки ($r=0,392$) та АСТ ($r=0,455$).

Ми оцінили частоту випадків діагностування структурних дифузних змін печінки радіологічними методами в різних статеві-вікових групах дорослого населення. Стандартизовані ультразвукові дослідження були виконані на приладах ультразвукової діагностики базового та експертного класу для амбулаторних і стаціонарних пацієнтів, що обстежувалися за скеруванням лікарів та самозверненням. МРТ дослідження виконані на томографі з напруженістю поля 1,5Т. Частота сонографічного діагностування дифузних змін паренхіми печінки в загальній вибірці 65570 пацієнтів склала 12,5% (95% ВІ, 12,3-12,8%). Загалом серед 39205 жінок частота діагностування склала 8,7% (95% ВІ 8,4 - 9,0%). Серед 26365 чоловіків частота діагностування була вищою і склала 18,2 (95% ВІ 17,7 - 18,6%). Інтерпретація ультразвукових характеристик печінки в В-режимі є дуже варіабельною. Зокрема, встановлено, що лікарі зі стажем роботи на УЗД 10-19 років з меншою вірогідністю на 55.7% зазначали дифузні зміни

паренхіми, ніж лікарі зі стажем до 10 років. $OR = 0.443$ ($p < 0.0001$). Використання в роботі експертних апаратів при багатофакторному аналізі даних підвищувало ймовірність діагностування дифузних змін на 9.9%, $OR = 1.099$ ($p = 0.043$).

Нами розроблений клінічний маршрут пацієнтів з урахуванням реальних діагностичних можливостей нових технологій і етапності їх застосування в умовах чинної моделі організації медичної допомоги дорослому населенню. Впровадження запропонованого клінічного маршруту в мережевому закладі охорони здоров'я засвідчило можливість його швидкого поширення при умові комплексного командного підходу і роботи в одному інформаційному полі електронної системи охорони здоров'я.

Використання нових технологій кількісної оцінки акустичних параметрів тканини печінки відкриває можливості більш точного стадіювання дифузних змін печінки при ультразвукових дослідженнях. Це дозволить, з одного боку, бути більш аргументованими у визначенні потреб в тих чи інших технологіях лікування та водночас краще комунікувати з хворими на зворотних стадіях захворювань, коли потрібні зміни їх харчової поведінки чи збільшення фізичної активності. Програмне забезпечення та застосування гепатоспецифічних контрастів з часом виведуть МРТ дослідження гепатобіліарної системи на перші позиції серед візуалізаційних досліджень для більшості видів патологій печінки.

Для збільшення прогностичної якості моделі щодо виявлення дифузних змін печінки необхідне проведення подальших досліджень зі збільшенням кількості факторних ознак. Застосування нових груп фармпрепаратів розширює можливості в лікуванні СХП. Об'єктивізація впливу терапії на характеристики паренхіми збільшить попит на кількісні технології ультразвукової та магніторезонансної оцінки печінки, що є перспективним напрямком подальших досліджень. Запровадження скринінгу осіб із СХП, медичні огляди пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням з одночасною оцінкою результатів

неінвазивних тестів, можуть встановити об'єктивну поширеність патології та запобігти її прогресуванню.

Знайдені значні обмеження використання спеціалізованих досліджень печінки у вітчизняній медичній практиці можуть негативно впливати на якість медичної допомоги хворим. Враховуючи тренди поширеності хронічної патології печінки, система охорони здоров'я потребує додаткового технічного оснащення закладів охорони здоров'я та сфокусованих заходів безперервного професійного розвитку лікарів з метою забезпечення виконання науково-обґрунтованого менеджменту гепатобіліарної патології. Удосконалений алгоритм взаємодії лікарів і етапність використання неінвазивних діагностичних тестів може сприяти поліпшенню якості медичної допомоги та ефективному використанню людських і фінансових ресурсів системи охорони здоров'я. Перспективи подальших досліджень полягають в оцінці можливої варіабельності кількісних показників оцінки структури печінки при використанні різних діагностичних систем. На нашу думку, потрібен прискорений розвиток навчальних баз для проведення майстер-класів та циклів тематичного вдосконалення для передачі знань і тренування навичок виконання відносно недорогих кількісних ультразвукових методик досліджень печінки.

ВИСНОВКИ

Дисертація присвячена вирішенню актуального наукового-практичного завдання внутрішньої медицини, гастроентерології, радіології, щодо оптимізації ранньої діагностики та прогнозування перебігу метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП) на підставі оцінки показників ультразвукової діагностики (УЗД) органів черевної порожнини в режимі сірої шкали, стеатометрії та зсувнохвильової еластографії, комп'ютерної томографії (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) печінки з визначенням кореляційних зв'язків акустичних характеристик з біохімічними печінковими і метаболічними маркерами та впровадженням в практику оновленого алгоритму використання неінвазивних методик оцінки стану паренхіми печінки.

1. За даними обліку обсягів медичної допомоги в Україні та навантаження системи охорони здоров'я 2019-2021 роках виявлена тенденція до зростання звернень з приводу захворювань гепатобіліарної системи. У 2019-2021 роках кількість госпіталізацій хворих на цироз печінки складала 7,4-10,32 випадків, хворих на хронічні гепатити - 3,2-7,84 випадки на 10 тис. дорослого населення на 10 тис. дорослого населення. У 2021 році лікарями первинної ланки надано 76 428 консультацій пацієнтам із захворюваннями печінки за кодами D97 та D98 у ІСРС-2. Поширеності хронічної патології гепатобіліарної системи в Україні за результатами УЗД в В-режимі складає 12,5% (на 65570 дорослих пацієнтів) (95% ВІ, 12,3-12,8%), що відповідає показникам східноєвропейських країн. За нашими даними, частота діагностування дифузних змін печінки зростає з віком пацієнтів ($p < 0,01$) і сягає максимуму у віковому діапазоні 51-65 років, де кожен п'ятий обстежений пацієнт мав ознаки дифузних змін печінки.

2. Встановлено статистично значиме відхилення частоти діагностування дифузних змін печінки на приладах базового і експертного рівня ($p < 0,001$). При багатофакторному моделюванні встановлено, що лікарі групи з стажем 10-19 років з меншою вірогідністю на 55,7% зазначали дифузні зміни, ніж лікарі зі стажем до 10 років $ВШ = 0,443$ ($p < 0,0001$). Лікарі групи стажу більше 20 років на 53% рідше зазначають дифузні зміни, ніж лікарі до 10 років $ВШ = 0,470$ ($p < 0,0001$). Використання в роботі апаратів експертного класу підвищувало ймовірність виявлення дифузних змін на 10% $ВШ = 1,099$ ($p = 0,043$).
3. Встановлено, що чоловіки мають в 2,3 рази вищі шанси розвитку дифузних змін печінки ніж жінки, за даними однофакторної моделі логістичної регресії ($p < 0,01$), $AUC = 0,604$ (95% ВІ 0,598 – 0,61). При стандартизації за віком чоловіки також мають вищі шанси розвитку дифузних змін $ВШ = 2,4$ (95% ВІ 2,3-2,5) ($p < 0,01$). Показники поширеності для кожної стадії фіброзу за даними еластометрії становили: F0 - 68,75% ($n = 99$, $PR = 0,6875$, 95% ДІ 0,5588-0,837), F1 - 2,08% ($n = 3$, $PR = 0,02083$ 95% ДІ 0,0043-0,06088), F2 - 14,58% ($n = 21$, $PR = 0,1458$ 95% ДІ 0,0903-0,2229), F3 - 0,69% ($n = 1$, $PR = 0,006944$ 95% ДІ 0,000176-0,038692), F4 - 13,89% ($n = 20$, $PR = 0,1389$ 95% ДІ 0,0848-0,2145).
4. Акустична щільність печінки (за середнім значенням у кПа) має позитивний кореляційний зв'язок із рівнем АЛТ ($r = 0,392$) та АСТ ($r = 0,455$). При аналізі показників стеатометрії печінки виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем TSI та віком пацієнтів ($r = 0,254$), фракцією жиру та рівнем глюкози ($r = 0,229$), а також між фракцією жиру та активністю АСТ ($r = 0,234$). Крім того, позитивна кореляція встановлена між ТАІ та рівнем АСТ ($r = 0,253$). Позитивні кореляційні зв'язки встановлені між ТАІ та рівнем глюкози ($r = 0,324$), ТАІ та рівнем АЛТ ($r = 0,335$), фракцією жиру та рівнем

АЛТ ($r=0,375$), ТАІ та TSI ($r=0,339$), TSI та фракцією жиру ($r=0,496$). Найсильніші позитивні кореляційні зв'язки виявлено між ТАІ та фракцією жиру печінки ($r=0,928$).

5. Удосконалений алгоритм діагностики поширених гепатобіліарних захворювань базується на актуальній організаційній багаторівневій моделі, яка може бути рекомендована на рівні національної системи охорони здоров'я. Згідно алгоритму діагностика має здійснюватися з включенням до оцінки стану печінки розрахункових індексів (FIB-4) та нових кількісних ультразвукових методик дослідження печінки: ультразвукової стеатометрії та зсувнохвильової еластографії. Пацієнти з діагностованими високими рівнями фіброзу (F3-F4) рекомендовані до спостереження у спеціалізованих центрах з повним спектром необхідних технологій візуалізації. Пацієнти з помірним фіброзом (F1-F2) та значним стеатозом печінки потребують лікування і спостереження за участі мультидисциплінарної команди спеціалістів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

- ✓ Для зменшення ризиків фіброзування печінкової паренхіми у хворих на МАСХП рекомендовано етапне використання неінвазивних діагностичних тестів із своєчасним скеруванням пацієнтів на більш дорогі методи ультразвукової оцінки (еластометрія, стеатометрія). Визначені чіткі показання для відбору та направлення пацієнтів до спеціалізованих закладів охорони здоров'я для виконання біопсії печінки.
- ✓ Розроблений та впроваджений удосконалений клінічний маршрут пацієнтів із СХП якій базується на стратифікації пацієнтів із урахуванням стану печінки за розрахунковими індексом (FIB-4) по даним ультразвукової стеатометрії та зсувнохвильової еластографії. Пацієнти з високими рівнями фіброзу (F3-F4) рекомендовані до спостереження у спеціалізованих центрах з повним спектром необхідних технологій візуалізації. Пацієнти з помірним фіброзом (F1-F2) та значним стеатозом печінки потребують лікування і спостереження за участі мультидисциплінарної команди спеціалістів (сімейний лікар, гастроентеролог, дієтолог, ендокринолог).
- ✓ При мінімальних і помірних дифузних змінах печінки рекомендовано використовувати ультразвукову стеатометрію у В-режимі для верифікації стеатозу та обґрунтування необхідності зміни способу життя та режиму харчування.
- ✓ Лікарям-клініцистам при інтерпретації висновків конвенціонального УЗД про ураження печінки рекомендовано враховувати вплив досвіду виконавця та технічних характеристик обладнання/апарату на діагностичну точність отриманого УЗД-заключення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бабенко В.О., Настенко Є.А., Солодущенко В.В., Павлов В.А., Дикан І.М. Ієрархічний алгоритм мультикласифікації стадій фіброзу печінки з інтегрованим аналізом областей інтересу. *Biomedical Engineering and Technology Issue*. 2024; 14(2): 2707-8434.
2. Богомаз В.М., Динник О.Б., Зюзь Н.Ю. Чинники забезпечення якості ультразвукової діагностики. Україна. *Здоров'я нації*. 2022; 4 (70):100-106. doi: [10.24144/2077-6594.4.1.2022.277079](https://doi.org/10.24144/2077-6594.4.1.2022.277079)
3. Богомаз В.М., Динник О.Б., Могила О.І. Проблеми забезпечення якості медичної допомоги за оцінкою лікарів ультразвукової діагностики. Променева діагностика, променева терапія. 2007 рік; №1:74-79
4. Діденко В.І. Хронічні дифузні захворювання печінки: етіологічні, структурні та клініко-біохімічні аспекти формування фіброзних змін (клініко-експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 «внутрішні хвороби» (22 Охорона здоров'я). – Державна установа «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України», Дніпро, 2023: 17с.
5. Зюзь Н.Ю. , Богомаз В.М. Ретроспективне дослідження частоти діагностування дифузних змін паренхіми печінки за результатами радіологічних досліджень. *Gastroenterologia*. 2024;58(4):264-269.
doi:10.22141/2308–2097.58.4.2024.638.
6. Зюзь Н.Ю., Богомаз В.М. Ультразвукові технології в алгоритмах менеджменту хронічних захворювань печінки. *Клінічна та профілактична медицина*. 2024; №4:94-102. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.4.2024.13>

7. Зюзь Н.Ю., Цалко О.М., Романюк О.С. Поширеність дифузних змін печінки у дорослого міського населення за результатами ультразвукових оглядів. *Актуальні питання сучасної медицини: Тези доповідей XIX Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців.* (15–16 грудня 2022 р., м. Харків, Україна). Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2022; 159.
8. Іваницький І.В., Ждан В.М., Бабаніна М.Ю., Іваницька Т.А., Волченко Г.В. Сучасний стан розвитку інструментальних методик діагностики фіброзу печінки. *Перспективи та інновації науки* (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). 2024;9(43). doi: 10.52058/2786-4952-2024-9(43)-801-815.
9. Іваницький І.В., Ждан В.М., Бабаніна М.Ю., Ткаченко М.В. Стеатотична хвороба печінки: можливості діагностики в загальнолікарській практиці. *Перспективи та інновації науки* (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). 2024;8(42):1051-1062.
10. Марунчин Н.А., Динник О.Б., Кобиляк Н.М., Федусенко О.А., Баранник Є.О. Вимір коефіцієнта затухання — новий неінвазійний метод ультразвукової діагностики стеатогепатозу. *Ендокринологія*. 2017; том 22: 115-120. ISSN 1680-1466.
11. Національна служба здоров'я України. Аналіз ведення електронних направлень лікарями первинної та спеціалізованої допомоги [*Електронний ресурс*]. <https://edata.e-health.gov.ua/e-data/dashboard/service-requests>
12. Півторак К.В., Феджага І.В., Яковлева О.О. Діагностика неалкогольної жирової хвороби печінки при профілактичному огляді. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017; Вип. 3, Том 2(138): 25-28.
13. Рождественська А.О. Діагностичне та прогностичне значення калістатину у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі гіпертонічної хвороби. Дис...д-р філософії. Харків, 2022: 16с.

14. Свінціцький А.С., Богомаз В.М., Динник Н.В. Поширеність жовчнокам'яної хвороби серед пацієнтів старечого віку. *Сучасна гастроентерологія*. 2020;1:34-39.
15. Свінціцький А.С., Соловйова Г.А., Динник Н.В., Богомаз В.М., Бака О.М. Застосування неінвазивних методів верифікації стеатозу та фіброзу печінки для вдосконалення діагностичного алгоритму у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки. *Львівський клінічний вісник*. 2016;1(13):58-62.
16. Свінціцький А.С., Соловйова Г.А., Динник Н.В., Богомаз В.М., Бака О.М. Неінвазивна діагностика ступеня стеатозу та фіброзу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2016;2(88):106-112.
17. Скибчик В.А., Войтович М.О. Неалкогольна жирова хвороба печінки:сучасна діагностика. *Гепатологія*. 2015;1:52-56.
18. Степанов Ю.М. Результати обсерваційного перехресного дослідження PRELID 2 (2015–2016).Частина 1. Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки, характеристика супутньої патології, метаболічного синдрому та його окремих критеріїв у пацієнтів, які звертаються до терапевтів і гастроентерологів в Україні. *Gastroenterologia*. 2019;Vol.53,1:26-33. ISSN 2308-2097 (print), ISSN 2518-7880 (online) doi: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163454.
19. Степанов Ю.М., Діденко А.І., Коненко І.С., Татарчук О.М. Взаємозв'язки між ультразвуковими, імунологічними змінами при прогресуванні стеатозу та фіброзу печінки у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки різної етіології. *Патологія*. 2019;Том 16,2(46):12-18.
20. Степанов Ю.М., Ягмур В.Б., Шендрик Л.М., Недзведька Н.В. Місце транзієнтної еластографії в діагностиці неалкогольної жирової хвороби печінки. *Гастроентерологія*. 2016;2(60):14-18. ISSN 2308-2097. www.gastro.org.ua.

21. Ткач С.М. Діагностика та лікування метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Clinical endocrinology and endocrine surgery. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2023;3(83):62-69. [doi:10.30978/CEES-2023-3-62](https://doi.org/10.30978/CEES-2023-3-62).
22. Ткач С.М., Доготар В.Б. Термінологія, стратифікація ризику та ведення хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі ожиріння цукрового діабету 2 типу. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2023;2(82):34-42. Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0. [doi:10.30978/CEES-2023-2-34](https://doi.org/10.30978/CEES-2023-2-34).
23. Ткач С.М., Чеверда Т.Л. Неалкогольна жирова хвороба печінки: поширеність, природний перебіг, сучасні підходи до діагностики та лікування. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2016;1(53): 61-71.
24. Федуленкова Ю.Я. Патоморфологічна верифікація ультрасонографічної та комп'ютерно-томографічної діагностики хронічної дифузної патології печінки. *Buk. Med. Herald. Буковинський медичний вісник*. 2015;Том 19. Vol. 19,3 (75):197.
25. Фейса С.В., Рудакова С.О. Використання інструментальних методів для діагностики метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. *Міжнародний науковий журнал «Грааль науки»*. 2021;10(листопад):512-521.
26. Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України. Форма № 20 “Звіт юридичної особи незалежно від її організаційно-правової форми та фізичної особи - підприємця, які провадять господарську діяльність з медичної практики” [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanivdomstva.html>
27. Черелюк Н.І. Оптимізація ранньої діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння та надлишкової ваги з урахуванням

основних філотипів кишкової мікробіоти та маркерів запалення. Дис доктор філософії. Харків. 2021: 18с.

28. Abeysekera KWM, Fernandes GS, Hammerton G, et al. Prevalence of steatosis and fibrosis in young adults in the UK: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):295-305. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30419-4. Jan 15. PMID: 31954687; PMCID: PMC7026693.

29. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; May;6(5):361-9. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2. Epub 2018; Mar 5. PMID: 29503172.

30. Ahmad Alizadeh, Fariborz Mansour-Ghanaei, Ava Roozdar Laboratory Tests, Liver Vessels Color Doppler Sonography, and FibroScan Findings in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Observation Study. *J Clin Imaging Sci*. 2018; Apr 3:8:12. doi: 10.4103/jcis.JCIS_93_17. eCollection <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5894278/pdf/JCIS-8-12.pdf>

31. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: real-world study of 18 million patients in four European cohorts. *BMC Med*. 2019; May 20;17(1):95. doi: 10.1186/s12916-019-1321-x. PMID: 31104631; PMCID: PMC6526616.

32. Alexander M, Loomis AK, Fairburn-Beech J, et al. Real-world data reveal a diagnostic gap in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*. 2018; Aug 13;16(1):130. doi: 10.1186/s12916-018-1103-x. PMID: 30099968; PMCID: PMC6088429.

33. Acharya U., Ziuz N.Yu., Tsalko O.M., Romaniuk O.S. Prevalence of diffuse liver changes in the adult urban population according to the results of ultrasound examinations. Current issues of modern medicine: Abstracts of reports of the XIX

International Scientific Conference of Students, Young Scientists and Specialists (15-16.12.2022). Kharkiv, Ukraina : KhNU im.V. N. Karazina, 2022:159.

34. Anagha Joshi, Mridula M Muthe, Vikrant Firke, Harshal Badgujar. Preliminary experience with 3T magnetic resonance elastography imaging of the liver. *SA J Radiol.* 2021; May 12;25(1):2072. doi: 10.4102/sajr.v25i1.2072.eCollection. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8182447/pdf/SAJR-25-2072.pdf>

35. Ansaloni L, Pisano M, Coccolini F, 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis”. *World J Emerg Surg.* 2016;11(25):1-23. doi: 10.1186/s13017-016-0082-5.

36. Belinda L Sun, Xiaoguang Sun, Carrie L Kempf. Involvement of eNAMPT/TLR4 inflammatory signaling in progression of non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, and fibrosis. *FASEB J.* 2023; Mar; 37(3):e22825. doi: 10.1096/fj.202201972RR. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11265521/pdf/nihms-2005350.pdf>

37. Bogomaz V.M., Dynnyk O.B., Ziuz N.Yu. Factors of ensuring the quality of ultrasound diagnostics. *Ukraine. Health of the nation.* 2022;4(70):100-106. doi:10.24144/2077-6594.4.1.2022.277079

38. Bogomaz V., Natrus L., Ziuz N. and Starodub T. Management of gallstone disease and chronic liver diseases during the COVID-19 outbreak in Ukraine: an ecological study, *International Journal of Health Governance.*2023; Advance online publication. doi: 10.1108/IJHG-09-2023-0087

39. Buechter M, Gerken G.Liver Function-How to Screen and to Diagnose: Insights from Personal Experiences, Controlled Clinical Studies and Future Perspectives. *J Pers Med.* 2022;12(10): 1657. doi: 10.3390/jpm12101657.

40. Cholanckeril G, Kramer JR, Chu J, Yu X, Balakrishnan M, Li L, El-Serag H, Kanwal F. Longitudinal changes in fibrosis markers are associated with risk of

cirrhosis and hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2022. doi: 10.1016/j.jhep.2022.10.035.

41. Cholankeril G, Kramer JR, Chu J, Yu X, Balakrishnan M, Li L, El-Serag HB, Kanwal F. Longitudinal changes in fibrosis markers are associated with risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2023. Mar;78(3):493-500. doi: 10.1016/j.jhep.2022.10.035. Epub 2022 Nov 17. PMID: 36402450; PMCID: PMC10661838.

42. Christoph F Dietrich, Jeffrey Bamber, Annalisa Berzigotti et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update. (Long Version). *Ultraschall Med*. 2017; 38(4):16-47, doi: 10.1055/s-0043-103952.

43. Ciećko-Michalska I., Szczepanek M., Tobiasz-Adamczyk B., Mach T. Non-alcoholic fatty liver disease in Poland: how and at what stage is diagnosed, and how is treated. A survey study. *Prz Gastroenterol*. 2019; 14(3):173-177. <https://doi.org/10.5114/pg.2019.88165>

44. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol*. 2009;51:1061-1067. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.09.001>

45. Davis DP, Campbell CJ, Poste JC, Ma G. The association between operator confidence and accuracy of ultrasonography performed by novice emergency physicians. *J Emerg Med*. 2005;Oct;29(3):259-64. doi: 10.1016/j.jemermed.2005.02.008. PMID: 16183443.

46. De Sio I, D'Onofrio M, Mirk P, Bertolotto M, Priadko K, Schiavone C, Cantisani V, Iannetti G, Vallone G, Vidili G; SIUMB experts committee. SIUMB recommendations on the use of ultrasound in neoplastic lesions of the gallbladder and extrahepatic biliary tract. *J Ultrasound*. 2023; Sep;26(3):725-731. doi: 10.1007/s40477-023-00788-2. Epub 2023 May 5. PMID: 37147558; PMCID: PMC10469113.

47. Dietrich C.F., Bamber J., Berzigotti A., et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med.* 2017; 38(04):48-49. <https://doi.org/10.1055/s-0043-103952>.
48. Dirk-André Clevert 1, Georg Beyer, Hanno Nieß, Boris Schlenker Ultrasound—New Techniques Are Extending the Applications Dtsch Arztebl. *Int.* 2023;Jan27;120(4):41-47. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0380. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10060993/pdf/Dtsch_Arztebl_Int-120_041.pdf
49. Ditlev Nytoft Rasmussen, Maja Thiele, Stine Johansen, GALAXY; MicrobLiver consortia Prognostic performance of 7 biomarkers compared to liver biopsy in early alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2021;Nov;75(5):1017-1025. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.037. Epub 2021 Jun 10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8522804/>
50. Dorotea Bozic, Kristian Podrug, Ivana Mikolasevic, Ivica Grgurevic. Ultrasound Methods for the Assessment of Liver Steatosis: A Critical Appraisal Diagnostics (Basel). 2022;Sep.22;12(10):2287. doi: 10.3390/diagnostics12102287. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9600709/pdf/diagnostics-12-02287.pdf>
51. Dragoş Constantin Cucoranu, Marian Pop, Raluca Niculescu, Correlation between CT Abdominal Anthropometric Measurements and Liver Density in Individuals with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Medicina (Kaunas).* 2023; Mar 3;59(3):500.doi:10.3390/medicina59030500. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10053809/pdf/medicina-59-00500.pdf>
52. Duan Y.-Y., Qin J., Qiu W.-Q., Li S.-Y., Li C., Liu A.-S., Chen X., Zhang C.-X. Performance of a generative adversarial network using ultrasound images to stage

liver fibrosis and predict cirrhosis based on a deep-learning radiomics nomogram. *Clinical Radiology*. 2022; 77(10):723-731. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009926022002860>

53. Dufour J-F, Scherer R, Balp M-M, McKenna SJ, Janssens N, Lopez P, et al. The global epidemiology of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and associated risk factors—A targeted literature review. *Endocr Metab Sci*. 2021;3(December 2020):100089.

54. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones European Association for the Study of the Liver (EASL) <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/Gallstones-English-report.pdf>

55. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2019;156:1717-1730.

56. Elbanna KY, Mansoori B, Mileto A, Rogalla P, S Guimarães L. Dual-energy CT in diffuse liver disease: is there a role? *Abdom Radiol (NY)*. 2020; Nov;45(11):3413-3424. doi: 10.1007/s00261-020-02702-4. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32772121.

57. Emil Fraenkel, Ivica Lazurova. IGF-1 and IGFBP3 as indirect markers of hepatic insulin resistance and their relation to metabolic syndrome parameters in liver steatosis patients *Endocrine regulations*. 2023;57:69–79, doi:10.2478/enr-2023-0009.

58. Erin M. Kelly, MD, MSc, Vickie A. Feldstein, MD, Dustin Etheridge, Rebecca Hudock, BSc, Marion G. Peters, MD Sonography Predicts Liver Steatosis in Patients With Chronic Hepatitis B. *J Ultrasound Med*. 2017;36:925-932. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.7863/ultra.16.04076>

59. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver

Disease. *Gastroenterology*. 2020; May;158(7):1999-2014.e1.doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312. Epub 2020 Feb 8. PMID: 32044314.

60. Estes C., Anstee Q.M., et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *Journal of hepatology*. 2018;69(4). <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.0361.100234>

61. Estes C., Anstee Q.M., Arias-Loste M.T., Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *Journal of hepatology*. 2018; 69(4): 23-24. doi:10.1016/j.jhep.2018.05.036.

62. 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; Jun;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062661.

63. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, Clinical Practice Guideline Panel, Chair:, EASL Governing Board representative:, & Panel members: (2021). EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *Journal of hepatology*. 2021;75(3):659--89. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025>.

64. 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 on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Obes Facts*. 2024;17(4):374-444. doi: 10.1159/000539371. Epub 2024 Jun 7.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11299976/pdf/ofa-2024-0017-0004-539371.pdf>

65. Ezenwuba BN, Hynes CM. Ultrasound screening of paediatric non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *A critical literature review Radiography (Lond)*. 2024; Aug;30(5):1317-1325. doi: 10.1016/j.radi.2024.07.006. Epub 2024 Jul 25.

66. Fatemeh Hadizadeh, Elham Faghihimani, and Peyman Adibi Nonalcoholic fatty liver disease: Diagnostic biomarkers World. *J Gastrointest Pathophysiol*. 2017; May 15; 8(2): 11–26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5437499/pdf/WJGP-8-11.pdf>

67. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*. 2019;25:6053–6062 <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i40.6053>

68. Fouad Y, Esmat G, Elwakil R, Zakaria S,. The egyptian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Saudi J Gastroenterol*. 2022;Jan-Feb;28(1):3-20.

69. Fubi Hu, Ru Yang, Zixing Huang, Min Wang, Fang Yuan, Chunchao Xia, Yi Wei, Bin Song 23D Multi-Echo Dixon technique for simultaneous assessment of liver steatosis and iron overload in patients with chronic liver diseases: a feasibility study Quant Imaging. *Med Surg*. 2019; Jun;9(6):1014-1024. doi: 10.21037/qims.2019.05.20.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6629573/pdf/qims-09-06-1014.pdf>

70. Fujita N, Yasuda I, Endo I, Isayama Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2021. *J Gastroenterol*. 2023; Sep;58(9):801-833. doi: 10.1007/s00535-023-02014-6. Epub 2023 Jul 15. PMID: 37452855; PMCID: PMC10423145.

71. Fuster, D., Garcia-Calvo, X., Zuluaga, P., Rivas, I., Sanvisens, A., Tor, J., & Muga, R. Liver Ultrasound Abnormalities in Alcohol Use Disorder. IntechOpen. 2019. doi: 10.5772/intechopen.85941
72. Geier A, Tiniakos D, Denk H, Trauner M. From the origin of NASH to the future of metabolic fatty liver disease. *Gut*. 2021;70:1570-9. doi:10.1136/gutjnl-2020-323202.
73. Giovanna Ferraioli 1 Quantitative assessment of liver steatosis using ultrasound controlled attenuation parameter (Echosens). *J Med Ultrason*. 2021; Oct;48(4):489-495. doi: 10.1007/s10396-021-01106-1. Epub 2021 Jun 16. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8578057/pdf/10396_2021_Article_1106.pdf
74. Giovanna Ferraioli, Livia Beatriz Soares Monteiro Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*. 2019; Oct 28; 25(40): 6053-6062. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6824276/pdf/WJG-25-6053.pdf>
75. Gu J, Liu S, Du S et al. Diagnostic value of MRI-PDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2019;29:3564–3573 <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06072-4>
76. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, Kechagias S. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol*. 2017; Dec;67(6):1265-73. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.027. Epub 2017 Aug 10. PMID: 28803953.
77. Hallsworth K, McPherson S, Anstee QM, Flynn D, Haigh L, Avery L. Digital Intervention With Lifestyle Coach Support to Target Dietary and Physical Activity Behaviors of Adults With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Development Process of VITALISE Using Intervention Mapping. *J Med Internet Res*.

2021; Jan 15;23(1):e20491. doi: 10.2196/20491. PMID: 33448929; PMCID: PMC7846439.

78. Handler C, Kaplan U, Hershko D, Abu-Hatoum O, Kopelman D. High rates of recurrence of gallstone associated episodes following acute cholecystitis during long term follow-up: a retrospective comparative study of patients who did not receive surgery. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2022; doi: 10.1007/s00068-022-02106-7.

79. Haohao Yin, Bing Xiong, Jifeng Yu, Yunling Fan Interoperator reproducibility of quantitative ultrasound analysis of hepatic steatosis in participants with suspected MASLD: A prospective study. *Eur J Radiol*. 2024; Jun;175:111427. doi: 10.1016/j.ejrad.2024.111427. Epub 2024 Mar 16. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0720048X24001438>

80. Helene Gellert-Kristensen, Børge Grønne Nordestgaard, Anne Tybjaerg-Hansen, Stefan Stender. High Risk of Fatty Liver Disease Amplifies the Alanine Transaminase-Lowering Effect of a HSD17B13 Variant *Hepatology*. 2020; Jan;71(1):56-66. doi: 10.1002/hep.30799. Epub 2019 Aug 9.

81. Hemerly MC, de Moura DTH, do Monte Junior ES de Moura EGH. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided cholecystostomy versus percutaneous cholecystostomy (PTC) in the management of acute cholecystitis in patients unfit for surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2023; Apr;37(4):2421-2438. doi: 10.1007/s00464-022-09712-x. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36289089.

82. Hepburn MJ, Vos JA, Fillman EP, Lawitz EJ. The accuracy of the report of hepatic steatosis on ultrasonography in patients infected with hepatitis C in a clinical setting: a retrospective observational study. *BMC Gastroenterol*. 2005;5:14.

83. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, Clark JM. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54:1082-1090. <https://doi.org/10.1002/hep.24452>

84. Herrmann E, de Ledinghen V, Cassinotto C, Chu WC, Leung VY, Ferraioli G, et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by twodimensional shear wave elastography: an individual patient databased meta-analysis. *Hepatology*. 2018;67:260-272.
85. Hsu C, Caussy C, Imajo K, Chen J, Singh S, Kaulback K, et al. Magnetic resonance vs transient elastography analysis of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and pooled analysis of individual participants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:630-637 e638.
86. Huang, D. Q., Fowler, K. J., Liao, J.,. Comparative efficacy of an optimal exam between ultrasound versus abbreviated MRI for HCC screening in NAFLD cirrhosis: A prospective study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2022;55(7): 820–827. <https://doi.org/10.1111/apt.16844>
87. Ibrahim MK, Simon TG, Rinella ME. Extrahepatic Outcomes of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Nonhepatocellular Cancers. *Clin Liver Dis*. 2023; May;27(2):251-273. doi: 10.1016/j.cld.2023.01.004. Epub 2023 Feb 26. PMID: 37024206.
88. İlkay S İdilman, Deniz Akata, Mustafa Nasuh Özmen, Muşturay Karçaaltıncaba Different forms of iron accumulation in the liver on MRI. *Diagn Interv Radiol*. 2016; Jan-Feb;22(1):22-8. doi: 10.5152/dir.2015.15094.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4712893/pdf/dir-22-1-22.pdf>
89. İlkay S Idilman, Ilknur Ozdeniz, Musturay Karcaaltıncaba Hepatic Steatosis: Etiology, Patterns, and Quantification Semin Ultrasound CT MR. 2016; Dec;37(6):501-510. doi: 10.1053/j.sult.2016.08.003. Epub 2016 Aug 12.<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887217116300658?via%3Dihub>

90. Ilyas Khan A, Thomas C, O'Connor H, Dowker F, Horgan L, Khan MA. Impact of the COVID-19 Pandemic on the Management of Gallbladder, Biliary Tract, and Pancreatic Diseases. *Cureus*. 2023; Aug 14;15(8):e43473. doi: 10.7759/cureus.43473. PMID: 37711944; PMCID: PMC10499300.
91. Ioan Sporea, Victor Bâldea, Raluca Lupușoru, Quantification of Steatosis and Fibrosis using a new system implemented in an ultrasound machine. *Med Ultrason*. 2020; 22(3): 265-271.
92. IRCAD recommendation on safe laparoscopic cholecystectomy Claudius Conrad, Go Wakabayashi, Horacio J Asbun. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017; Nov;24(11):603-615. doi: 10.1002/jhbp.491. Epub 2017 Oct 27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29076265/>.
93. Jason PhD; Strom, Brian L MD, MPH. Ten-Year Trends in Mortality with Symptomatic Gallstone Disease and Emergency Cholecystectomy in New Jersey” Journal of the American College of Surgeons. 2022;235(5):S27 doi: 10.1097/01.XCS.0000895848.52698.03
94. Jeon SK, Lee JM, Joo I. Clinical Feasibility of Quantitative Ultrasound Imaging for Suspected Hepatic Steatosis: Intra- and Inter-examiner Reliability and Correlation with Controlled Attenuation Parameter. *Ultrasound Med Biol*. 2021; Mar;47(3):438-445.
95. Jeon SK, Lee JM, Joo I, Park SJ. Quantitative Ultrasound Radiofrequency Data Analysis for the Assessment of Hepatic Steatosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Using Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction as the Reference Standard. *Korean J Radiol*. 2021; Jul;22(7):1077-1086
96. Jeon SK, Lee JM, Joo I, Yoon JH, Lee G. Two-dimensional Convolutional Neural Network Using Quantitative US for Noninvasive Assessment of Hepatic Steatosis in NAFLD. *Radiology*. 2023; Jan 3;221510. doi:10.1148/radiol.221510

97. Jeung Hui Pyo, Soo Jin Cho, Sung Chul Choi,. Diagnostic performance of quantitative ultrasonography for hepatic steatosis in a health screening program: a prospective single-center study *Ultrasonography*. 2024; Jul;43(4):250-262. doi: 10.14366/usg.24040. Epub 2024 May 29. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11222130/pdf/usg-4040.pdf>
98. Jiang W, Huang S, Teng H, Wang P, Wu M, Zhou X, et al. Diagnostic accuracy of point shear wave elastography and transient elastography for staging hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *BMJ open*. 2018;8:e021787.
99. Jincheng Wang, Shengnan Tang, Yingfan Mao, Jin Wu. Radiomics analysis of contrast-enhanced CT for staging liver fibrosis: an update for image biomarker. *Hepatol Int*. 2022; Jun;16(3):627-639. doi: 10.1007/s12072-022-10326-7. Epub 2022 Mar 28. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9174317/pdf/12072_2022_Article_10326.pdf
100. Johnson S.I., Fort D., Shortt, K.J., Therapondos G., Galliano G.E., Nguyen T., Bluth E.I. Ultrasound Stratification of HepaticSteatosis Using Hepatorenal Index. *Diagnostics*. 2021; 11, 1443. doi: [10.3390/diagnostics11081443](https://doi.org/10.3390/diagnostics11081443).
101. Jonathan C Hooker, Gavin Hamilton, Charlie C Park,. Inter-reader agreement of magnetic resonance imaging proton density fat fraction and its longitudinal change in a clinical trial of adults with nonalcoholic steatohepatitis. *Abdom Radiol (NY)*. 2019; Feb;44(2):482-492. doi: 10.1007/s00261-018-1745-3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6382605/pdf/nihms-1504293.pdf>
102. Joseph M Pappachan, Shithu Babu, Babu Krishnan, Nishal C Ravindran. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update. *J Clin Transl Hepatol*. 2017; Dec 28;5(4):384-393. doi: 10.14218/JCTH.2017.00013. Epub 2017 Jul 26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5719196/pdf/JCTH-5-384.pdf>

103. Josilda Ferreira Cruz, Mário Augusto Ferreira Cruz, José Machado Neto, . Prevalence and sonographic changes compatible with fatty liver disease in patients referred for abdominal ultrasound examination in Aracaju. *SE Radiol Bras.* 2016; Jan-Feb;49(1):1-5. doi: 10.1590/0100-3984.2014.0124. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4770388/pdf/rb-49-01-0001.pdf>
104. Jung E M, Dong Yi, Jung F. Current aspects of multimodal ultrasound liver diagnostics using contrast-enhanced ultrasonography (CEUS), fat evaluation, fibrosis assessment, and perfusion analysis - An update. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2023;83(2):181-193. doi: 10.3233/CH-239100. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9986700/pdf/ch-83-ch239100.pdf>
105. Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, Pfortenhauer K et al. Clinical care pathway for the risk stratification and management of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2021;161:1657-1669. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.049>
106. Katsutoshi Sugimoto, Fuminori Moriyasu,. US Markers and Necroinflammation, Steatosis, and Fibrosis in Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease: *The iLEAD Study Radiology.* 2024; Aug;312(2):e233377. doi: 10.1148/radiol.233377. <https://pubs.rsna.org/doi/epdf/10.1148/radiol.233377>
107. Kevin Duncan, Beth L Vealé. Revisiting the Hepatorenal Index in the Quantification of Hepatic Steatosis: How it is done and the utility Ultrasound Q. 2024 Jun 18;40(3):e00681. eCollection 2024 Sep 1. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000681.
108. Khalifa A., Rockey D.C. The utility of liver biopsy in 2020. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020;36(3):184-191. Doi:10.1097%2FMOG.0000000000000621.
109. Kim D, Konyn P, Sandhu KK, Dennis BB, Cheung AC, Ahmed A. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is associated with increased all-cause mortality in the United States. *J Hepatol.* 2021; Dec;75(6):1284-91. doi: 10.1016/j.jhep.2021.07.035. Epub 2021 Aug 8. PMID: 34380057.

110. Kirkendoll SD, Kelly E, Kramer K, Alouidor R. Optimal Timing of Cholecystectomy for Acute Cholecystitis: A Retrospective Cohort Study. *Cureus*. 2022; 14(8). doi: 10.7759/cureus.28548.
111. Kolawole O.J., Oje M.M., Betiku O.A., Ijarotimi O., Adekanle O., Ndububa D.A. Correlation of alanine aminotransferase levels and a histological diagnosis of steatohepatitis with ultrasound-diagnosed metabolic-associated fatty liver disease in patients from a centre in Nigeria. *BMC Gastroenterol*. 2024; May 9;24(1):147. doi: 10.1186/s12876-024-03237-4.
112. Kratzer W, Klysik M, Binzberger A, Schmidberger J; EMIL-Study group. Gallbladder stone incidence and prevalence in Germany: a population-based study. *Z Gastroenterol*. 2021; Aug;59(8):859-864. English. doi: 10.1055/a-1401-2170. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33728616.
113. Krishna Sumanth Nallagangula, Shashidhar Kurpad Nagaraj, Lakshmaiah Venkataswamy, Muninarayana Chandrappa. Liver fibrosis: a compilation on the biomarkers status and their significance during disease progression. *Future Sci OA*. 2017; Oct 5;4(1):FSO250. doi: 10.4155/fsoa-2017-0083. eCollection 2018 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5729599/pdf/fsoa-04-250.pdf>
114. Kudo, M., Zheng, R. Q., Kim, S. R. Diagnostic accuracy of imaging for liver cirrhosis compared to histologically proven liver cirrhosis. A multicenter collaborative study. *Intervirology*, 2008; 51 Suppl 1, 17–26. <https://doi.org/10.1159/000122595>
115. Lazăr M, Barbu EC, Chițu CE, Ștefan M, Ion DA. Ultrasound markers in early diagnosis of asymptomatic chronic hepatitis. A prospective study. *Germs*. 2022;12(1):54-62. doi: 10.18683/germs.2022.1306.
116. Lazarus JV, Mark HE, Anstee QM, Arab JP; NAFLD Consensus Consortium. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus

statement. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022; Jan;19(1):60-78. doi: 10.1038/s41575-021-00523-4. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34707258.

117. Li G, Zhang X, Lin H, Liang LY, Wong GL, Wong VW. Non-invasive tests of non-alcoholic fatty liver disease. *Chin Med J (Engl)*. 2022; Jan 27;135(5):532-546. doi: 10.1097/CM9.0000000000002027. PMID: 35089884; PMCID: PMC8920457.

118. Liu JQ, Ren JY, Xu XL, Xiong LY, Peng YX, Pan XF, Dietrich CF, Cui XW. Ultrasound-based artificial intelligence in gastroenterology and hepatology. *World J Gastroenterol*. 2022;28(38):5530-5546. doi: 10.3748/wjg.v28.i38.5530.

119. Long MT, Nouredin M, Lim JK. AGA Clinical Practice Update: Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Individuals: Expert Review. *Gastroenterology*. 2022; Sep;163(3):764-774. doi: 10.1053/j.gastro.2022.06.023. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35842345; PMCID: PMC9398982.

120. Loomba R, Ratzliff V, Harrison SA. NASH Clinical Trial Design International Working Group. Expert Panel Review to Compare FDA and EMA Guidance on Drug Development and Endpoints in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2022; Mar;162(3):680-688.

121. Luca Miele, Ignazio Grattagliano, Francesco Lapi et al. Non-alcoholic fatty liver disease and the risk of fibrosis in Italian primary care services. *Liver international*. 2022;42(12):2632–2645. doi: 10.1111/liv.15443.

122. Magnus J. Johansen, Julie Gade, Stefan Stender, The Effect of Overweight and Obesity on Liver Biochemical Markers in Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*, February 2020;105(2):430–442. doi: 10.1210/clinem/dgz010. <https://academic.oup.com/jcem>

123. Marie Byenfeldt, Johan Kihlberg, Patrik Nasr, Christer Grönlund, Anna Lindam, Wolf C Bartholomä, Peter Lundberg, Mattias Ekstedt. Altered probe pressure

and body position increase diagnostic accuracy for men and women in detecting hepatic steatosis using quantitative ultrasound. *Eur Radiol.* 2024; Sep;34(9):5989-5999. doi: 10.1007/s00330-024-10655-1.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11364715/pdf/330_2024_Article_10655.pdf

124. Marie T Leibenguth, Jean T Coulibaly,. Rapid appraisal of liver diseases using transient elastography, abdominal ultrasound, and microbiology in Côte d'Ivoire: A single-center study PLoS. *Negl Trop Dis.* 2024; Jun 20;18(6):e0012262. doi: 10.1371/journal.pntd.0012262. eCollection 2024 Jun.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11218973/pdf/pntd.0012262.pdf>

125. Meijuan Jiang, Xuanxuan Zhang, Xiaojin Wu, The diagnostic value of novel ultrasound attenuation analysis in detecting liver steatosis identified by the controlled attenuation parameter: a diagnostic accuracy study. *Ann Transl Med.* 2023; Jan 31;11(2):38. doi: 10.21037/atm-22-5821. Epub 2023 Jan 9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9929820/pdf/atm-11-02-38.pdf>.

126. Melia Nicole Takakusagi, Ruixue Zhang, Bradley James Ikaika, Thomas, Hyo-Chun Yoon. Computerized Tomography-Based Screening for Moderate to Severe Severe Hepatic Steatosis in a Multiethnic Population. *Perm J.* 2023; Mar 15;27(1):21-27. doi: 10.7812/TPP/22.057. Epub 2023 Mar 9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10013719/pdf/tpp_22.057.pdf

127. Mengyun Wang, Shuzhen Tang, Guoqiu Li, Zhibin Huang, Comparative study of ultrasound attenuation analysis and controlled attenuation parameter in the diagnosis and grading of liver steatosis in non-alcoholic fatty liver disease patients BMC. *Gastroenterol.* 2024; Feb 23;24(1):81. doi: 10.1186/s12876-024-03160-8.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10885558/pdf/12876_2024_Article_3160.pdf.

128. Michal Byra, Aiguo Han, Andrew S Boehringer, Liver Fat Assessment in Multiview Sonography Using Transfer Learning With Convolutional Neural Networks. *J Ultrasound Med*. 2022; Jan;41(1):175-184. doi: 10.1002/jum.15693. Epub 2021 Mar 10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9838564/pdf/nihms-1859472.pdf>.
129. Michele Pisano, Niccolò Allievi, Kurinchi Gurusamy. 2020 World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculus cholecystitis. *World Journal of Emergency Surgery*. 2020;15(61):1-26. doi: <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00336-x>.
130. Michele Pisano, Marco Ceresoli, Stefania Cimbanassi. 2017 WSES and SICG guidelines on acute calculous cholecystitis in elderly population. *World Journal of Emergency Surgery*. 2019;14(10):1-16. doi: <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0224-7>.
131. Michelle T Long, Mazen Nouredin, Joseph K Lim. AGA Clinical Practice Update: Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Individuals: Expert Review. *Gastroenterology*. 2022; Sep;163(3):764-774.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2022.06.023. Epub 2022 Jul 14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9398982/pdf/nihms-1815846.pdf>
132. Minciuna1 Iulia, Taru1 Madalina, Fodor Andreea, , Multiparametric ultrasound evaluation of liver fibrosis, steatosis, and viscosity in patients with chronic liver disease. *Med Ultrason*. 2024;26(2):117-124. doi: 10.11152/mu-4327.
133. Mohamed Aboul-Enein Saad, Ishak Peter, Bhambra Maninder, Pol Ricart, Lisa Al-makdase, Moustafa Mourad, Martin Wadley, Anthony Perry. At a glance: The impact of COVID-19 on emergency general surgery. 2021; 25(1):16-24. doi: <https://doi.org/10.1111/1744-1633.12475>.
134. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; Nov;18(12):2650-2666. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.060

135. Moreno C, Sheron N, Tiniakos D, Lackner C, Mathurin P. EASL Consortium for the Study of Alcohol-related LiVer disease in Europe (SALVE). Dual aetiology fatty liver disease: A recently proposed term associated with potential pitfalls. *J Hepatol.* 2021; Apr;74(4):979-982.
136. Morten A Karsdal, Samuel J Daniels, Signe Holm Nielsen, Collagen biology and non-invasive biomarkers of liver fibrosis. *Liver Int.* 2020; Apr;40(4):736-750. doi: 10.1111/liv.14390. Epub 2020 Feb 19. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/liv.14390>.
137. Msemburi W., Karlinsky A., Knutson V. et al. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature.* 2023;613: 130-137. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05522-2>.
138. Nadarevic T, Giljaca V, Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Miletic D, Štimac D. Computed tomography for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; Oct 6;10(10):CD013362. doi: 10.1002/14651858.CD013362.pub2. PMID: 34611889; PMCID: PMC8493329.
139. Nan YM, Fu N, Li WC, Kong LL, Yuan XW, Zhang SY, Liu LD, Lu Y, Cui LY. An interpretation of the AASLD practice guideline on the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in 2017. [Article in Chinese] *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2017; Sep 20;25(9):687-694. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.09.008.
140. Natsionalna sluzhba zdorovia Ukrainy. Analiz vedennia elektronnykh napravlen likariamy pervynnoi ta spetsializovanoi dopomohy [National Health Service of Ukraine. Analysis of electronic referrals by primary and specialized care physicians [Electronic resource]].2023.Rezhym dostupu [Access mode]: <https://edata.e-health.gov.ua/e-data/dashboard/service-requests>

141. Papatheodoridi M, Hiriart JB, Lupsor-Platon M, Bronte F, Boursier J, Elshaarawy O, et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *J Hepatol.* 2021; May;74(5):1109-1116.
142. Park EJ, Kim SH, Park SJ, Baek TW. Texture Analysis of Gray-Scale Ultrasound Images for Staging of Hepatic Fibrosis. *Taehan Yongsang Uihakhoe Chi.* 2021;82(1):116-127. doi: 10.3348/jksr.2019.0185.
143. Peck Gregory L DO MPH FACS, Kuo Yen-Hong PhD, Nonnenmacher Edward R MPA, Gracias Vicente H MD FACS, Hudson Shawna V PhD, Roy Petroff D., Blank V., Newsome P.N., et al. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: An individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2021;6:185-198. doi:[org/10.1016/s2468-1253\(20\)30357-5](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(20)30357-5).
144. Prasanna Gopal, Sathish Kumar Krishnan, Selvakumar Malleswaran, Sripriya Srinivas, Novel radiological technique to recognize acute liver failure caused by yellow phosphorous containing rodenticides Indian. *J Gastroenterol.* 2023; Jun;42(3):425-430. doi: 10.1007/s12664-022-01334-4. Epub 2023 May 5. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10161160/pdf/12664_2022_Article_1334.pdf.
145. Quentin M Anstee, Laurent Castera, Rohit Loomba. Impact of non-invasive biomarkers on hepatology practice: Past, present and future. *J Hepatol.* 2022; Jun;76(6):1362-1378. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.026. <https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showPdf?pii=S0168-8278%2822%2900200-8>.
146. Rajendra Acharya U., Oliver Faust, Filippo Molinari, Vinitha Sree S., Sameer P. Junnarkar, Vidya Sudarshana. Ultrasound-based tissue characterization and classification of fatty liver disease: A screening and diagnostic paradigm. *Knowledge-Based Systems.* 2015;75(February):66-77. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0950705114004213>.

147. Reed TJ, D'Ambrosio D, Knollmann-Ritschel BEC. Educational Case: Evaluating a patient with cirrhosis. *Acad Pathol.* 2022;9(1). doi: 10.1016/j.acpath.2022.100031.
148. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., et al. NAFLD Nomenclature consensus group. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Journal of hepatology.* 2023;S0168-8278(23)00418-X. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>.
149. Roberta Catania, Leo Jia, Maryam Haghshomar, Frank H Miller, Amir A Borhani. Detection of moderate hepatic steatosis on contrast-enhanced dual-source dual-energy CT: Role and accuracy of virtual non-contrast CT. *Eur J Radiol.* 2024; Mar:172:111328. doi: 10.1016/j.ejrad.2024.111328. Epub 2024 Jan 30. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0720048X24000445>
150. Roesch-Dietlen F., Pérez-Morales A.G., Grube-Pagola P., González-Santes M.,. Prevalence of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) in patients with gallstone disease. Study on a cohort of cases in South-Southeastern Mexico. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition).* 2023;88(3):225-231, <https://doi.org/10.1016/j.rgm xen.2021.09.006>.
151. Ronot M, Leporq B, Van Beers BE, Vilgrain V. CT and MR perfusion techniques to assess diffuse liver disease. *Abdom Radiol (NY).* 2020;45:3496–3506 <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02338-z>
152. Satyam Prakash & Dipendra Raj Pandeya. Biochemical analysis of Liver Function Test in different trimesters of Pregnancy *International Journal of Biomedical Research.* 2019; 10(11): e5316. ISSN: 0976-9633 (Online); 2455-0566 (Print). doi: <https://doi.org/10.7439/ijbr>.
153. Sebastian Prinz, Jacob M. Murray, Christian Strack, Johanna Nattenmüller Novel measures for the diagnosis of hepatic steatosis using contrast-enhanced computer

tomography images. *European Journal of Radiology*. March, 2023;160:110708
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0720048X23000220>

154. Seonghwan Hwang, Yoon Mee Yang. Exosomal microRNAs as diagnostic and therapeutic biomarkers in non-malignant liver diseases. *Arch Pharm Res*. 2021; Jun;44(6):574-587. doi: 10.1007/s12272-021-01338-2. Epub 2021 Jun 24.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8223764/pdf/12272_2021_Article_1338.pdf.

155. Simona Marchisello, Antonino Di Pino, Roberto Scicali, Francesca Urbano, Pathophysiological, Molecular and Therapeutic Issues of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2019; Apr 20;20(8):1948. doi: 10.3390/ijms20081948.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6514656/pdf/ijms-20-01948.pdf>.

156. Srivatsan R., Asmathulla S., Girija S. Hepatic and Renal Biochemical Markers as Predictors of Mortality Among Critically Ill Systemic Inflammatory Response Syndrome Patients. *Indian J Clin Biochem*. 2019 Apr;34(2):188-194. doi: 10.1007/s12291-018-0734-1. Epub 2018; Feb 21.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6486938/pdf/12291_2018_Article_734.pdf

157. Starekova J, Hernando D, Pickhardt PJ, Reeder SB. Quantification of Liver Fat Content with CT and MRI: State of the Art. *Radiology*. 2021;301(2):250–262.

158. Sadanobu Ogawa, Takashi Kumada, Tatsuya Gotoh, Fumihiko Niwa,. A comparative study of hepatic steatosis using two different qualitative ultrasound techniques measured based on magnetic resonance imaging-derived proton density fat fraction. *Hepatol Res*. 2024; Jul;54(7):638-654. doi: 10.1111/hepr.14019. Epub 2024 Jan 31.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hepr.14019>.

159. Schattenberg JM, Anstee QM; LITMUS Consortium. The European NAFLD Registry: A realworld longitudinal cohort study of nonalcoholic fatty liver disease. *Contemp Clin Trials*. 2020; Nov;98:106175. doi:10.1016/j.cct.2020.106175. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33045403.
160. Schuster KM, Schroepfel TJ, O'Connor R, Enniss TM Imaging acute cholecystitis, one test is enough. *Am J Surg*. 2023 Jul;226(1):99-103. doi: 10.1016/j.amjsurg.2023.02.018. Epub 2023; Feb 24. PMID: 36882336.
161. Seo DH, Suh YJ, Cho Y, Ahn SH, Advanced Liver Fibrosis Is Associated with Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes Metab J*. 2022; Jul;46(4):630-639. doi: 10.4093/dmj.2021.0130. Epub 2022; Jan 26. PMID: 35081304; PMCID: PMC9353562.
162. Shabanzadeh DM. Incidence of gallstone disease and complications. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(2):81-89. doi: 10.1097/MOG.0000000000000418.
163. Shabanzadeh DM, Sorensen LT, Jorgensen T. Determinants for gallstone formation – a new data cohort study and a systematic review with metaanalysis. *Scand J Gastroenterol*. 2016; 51:1239-1248.
164. Sharma UK , Thapa DK , Thapaliya S , Pokhrel A , Baskota B , Rai U . Use of Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation ofAcute Cholecystitis in Emergency Setting. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2022; Jul-Sep;20(79):311-315. PMID: 37042372.
165. Singh A, Mann HS, Thukral CL, Singh NR. Diagnostic Accuracy of MRCP as Compared to Ultrasound/CT in Patients with Obstructive Jaundice. *J Clin Diagn Res*. 2014; Mar;8(3):103-7. doi: 10.7860/JCDR/2014/8149.4120. Epub 2014 Mar 15. PMID: 24783094; PMCID: PMC4003596.
166. Somaia Mohammed Ali Mahfouz, Fatma Salah eldin Mohamed, Nivine Abdel Moneium Chalabi and Hazem Ibrahim Abdel Rahman. Predicting of hepatic

steatosis in living liver donor via CT liver attenuation index (LAI) and fibroscan controlled attenuation parameter (CAP) correlation with biopsy result. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2024;55(1):172.

167. Souza M, Diaz I, Al-Sharif L. Liver and cardiovascular outcomes in lean nonalcoholic fatty liver disease: an updated systematic review and meta-analysis of about 1 million individuals. *Hepatol Int*. 2024;34(2):124.

168. Spiers HVM, Nayar M, Pandanaboyana S. COVIDPAN C. SARS-CoV-2 pandemic has impacted on patterns of aetiology for acute pancreatitis and management of gallstone pancreatitis in the United Kingdom. *Pancreatology*. 2022 Nov 15;22:e9. doi: 10.1016/j.pan.2022.06.028. Epub 2022; Nov 17. PMCID: PMC9670658.

169. Spiers J, Brindley J, Li W, Alazawi W. What's new in non-alcoholic fatty liver disease? *Frontline Gastroenterology*. 2022;13:102-8. doi:10.1136/flgastro-2022-102122.

170. Sporea Ioan, Bâldea Victor, Lupuşoru Raluca, Bende Felix, Ruxandra Mare, Alin Lazăr, Alina Popescu, Roxana Şirli Quantification of Steatosis and Fibrosis using a new system implemented in an ultrasound machine. *Med Ultrason*. 2020;22(3):265-271. doi:10.11152/mu-2495.

171. Stephen I. Johnson, Daniel Fort, Kenneth J. Shortt, George Therapondos, Gretchen E. Galliano, Theresa Nguyen and Edward I. Bluth Ultrasound Stratification of Hepatic Steatosis Using Hepatorenal Index Diagnostics. 2021;11:1443.

172. Taichi Kitagawa, Kazuto Kozaka, Takashi Matsubara, Tetsuya Wakayama, Fat fraction and R2 values of various liver masses: Initial experience with 6-point Dixon method on a 3T MRI system. *Eur J Radiol Open*. 2023; Aug 17;11:100519. doi: 10.1016/j.ejro.2023.100519. eCollection 2023; Dec. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10440393/pdf/main.pdf>

173. Tannaz Jamialahmadi, Simona Bo, Mitra Abbasifard, Thozhukat Sathyapalan,. Association of C-reactive protein with histological, elastographic, and

sonographic indices of non-alcoholic fatty liver disease in individuals with severe obesity. *J Health Popul Nutr.* 2023; Apr 7;42(1):30. doi: 10.1186/s41043-023-00372-8.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10080847/pdf/41043_2023_Article_372.pdf.

174. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1): 328-357.

175. Tianfang Peng, Xiaolian Yi, Yan Lin, Xianhui Dong, Pengwei Zhang, Zhihui Qiao, Li Li 3J. Controlled attenuation parameter (CAP): the clinical value based on MRI-PDFF in children with obesity. *Pediatr Endocrinol Metab.* 2024; May 10;37(7):605-612. doi: 10.1515/jpem-2023-0566. Print 2024 Jul 26.

176. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis Kohji Okamoto , Kenji Suzuki , Tadahiro Takada. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018; Jan;25(1):55-72. doi: 10.1002/jhbp.516. Epub 2017 Dec 20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29045062/>.

177. Veeral Ajmera, Emily R Perito, Nathan M Bass, Norah A Terrault, NASH Clinical Research Network Novel plasma biomarkers associated with liver disease severity in adults with nonalcoholic fatty liver disea. *Hepatology.* 2017; Jan;65(1):65-77. doi: 10.1002/hep.28776. Epub 2016 Oct12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5191932/pdf/nihms811683.pdf>.

178. Wagner R, Heni M, Tabák AG, et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med.* 2021 Jan;27(1):49-57. doi: 10.1038/s41591-020-1116-9. Epub 2021; Jan 4. PMID: 33398163.