

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
імені П.Л. ШУПИКА**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЖАЙВОРОНОК МАКСИМ МИКОЛАЙОВИЧ

УДК 616.36-003,826-073,4-073,756:8:004

ДИСЕРТАЦІЯ

**МУЛЬТИМОДАЛЬНІ ПРОМЕНЕВІ ДОСЛІДЖЕННЯ
В РАННІЙ ДІАГНОСТИЦІ
НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ**

I – Охорона здоров'я та соціальне забезпечення

I 6 – Технології медичної діагностики та лікування

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ М. М. Жайворонок

Науковий керівник:
Щербіна Олег Володимирович,
доктор медичних наук, професор

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Жайворонок М.М. **«Мультимодальні променеві дослідження в ранній діагностиці неалкогольної жирової хвороби печінки»** – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю І 6 – Технології медичної діагностики та лікування. – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2025.

Дисертаційне дослідження спрямоване на розв'язання актуальної задачі гастроентерології та радіології – удосконалення ранньої діагностики й прогнозування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), що за новою номенклатурою 2023 р. має назву метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП). Запропонований підхід ґрунтується на комплексній оцінці показників ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) у режимі сірої шкали, показників стеатометрії за методом визначення коефіцієнту згасання (ВКЗ) в порівнянні з еталонним методом магнітно-резонансної томографії печінки з визначенням фракції жиру за протонною щільністю (МРТ-ФЖПЩ) та подальшим аналізом кореляцій між акустичними характеристиками, біохімічними печінковими та метаболічними маркерами. На основі одержаних результатів розроблено й запропоновано до впровадження оновлений алгоритм застосування неінвазивних методик для оцінювання паренхіми печінки.

МАСХП на сьогодні є найбільш поширеною формою хронічного дифузного захворювання печінки (ХДЗП) у світі. За даними епідеміологічних оглядів, поширеність стеатозу печінки в загальній популяції становить 25–30%, при цьому серед осіб з ожирінням перевищує 90%, а серед пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2Т) сягає понад 65%. Приблизно третина хворих має прогресуючі форми ураження – метаболічно асоційований стеатогепатит (МАСГ), який супроводжується формуванням фіброзу і цирозу та значним

підвищенням ризику летальних наслідків, пов'язаних з печінкою (liver-related events). У 2023 році трьома провідними континентальними асоціаціями (EASL, European Association for the Study of Diabetes; AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; ALEN, Association for the Advancement of Liver Elastography and Hepatology) запропоновано нову номенклатуру: термін «неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП)» замінено на «метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП)» з метою підкреслити метаболічний характер патології та уникнути стигматизації. Захворювання має виражене соціально-економічне значення. До 2030 року очікується зростання кількості випадків МАСГ приблизно на 63%, що спричинить підвищення рівня захворюваності на декомпенсований цироз на 168% та на гепатоцелюлярну карциному на 137%, а рівень смертності від захворювань печінки зросте на 178%. В окремих країнах, зокрема США та Великобританії, МАСГ уже є провідною причиною трансплантації печінки, і очікується, що найближчими роками ця патологія стане головним показанням до пересадки у світі. Фактори ризику МАСХП добре відомі: ожиріння, інсулінорезистентність, ЦД2Т, артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпідемія та інші компоненти метаболічного синдрому. У більшості пацієнтів виявляють надмірну масу тіла, однак близько 15% випадків трапляються серед осіб з нормальною масою тіла, так званий фенотип «lean MASLD». Важливу роль відіграють також генетичні чинники (PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7), які зумовлюють індивідуальну схильність до накопичення жиру та прогресування патології. Патогенез МАСХП є багатофакторним і включає інсулінорезистентність, хронічне низькорівневе запалення, оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію, зміни секреції адипоцитокінів та порушення мікробіоти. Саме ця комплексність механізмів пояснює тісний зв'язок МАСХП із системними ускладненнями, зокрема серцево-судинними, які залишаються провідною причиною смертності серед таких пацієнтів.

Еталонним методом діагностики МАСХП залишається біопсія печінки, яка дозволяє виявити та стадіювати стеатоз, оцінити активність запалення при

стеатогепатиті і ступінь фіброзу за шкалою METAVIR. Проте біопсія є інвазивною процедурою, що супроводжується ризиком ускладнень, обмежена малим обсягом біоптату та не відображає неоднорідність ураження печінки. За даними літератури, хибнонегативні результати сягають 25–30%, що робить біопсію непридатною для скринінгу та динамічного моніторингу пацієнтів і підкреслює потребу у впровадженні неінвазивних методів.

У цьому контексті провідне місце займає мультимодальний підхід з поєднанням променевих технологій. Ультразвукова стеатометрія (УЗС), включно з методами визначення коефіцієнта згасання (ВКЗ), гепаторенального індексу (ГРІ), контрольованого параметра згасання (КПЗ), коефіцієнта зворотного розсіювання та швидкості звуку, демонструє високу діагностичну точність і доступність. Поява стандартизованих методик УЗС за методом коефіцієнту згасання підвищує відтворюваність результатів і відкриває можливості для рутинного клінічного застосування. МРТ-ФЖПЩ визнана референтним неінвазивним методом кількісної оцінки стеатозу, проте її доступність обмежена високою вартістю та потребою у спеціалізованому обладнанні. Саме тому валідація ультразвукових (УЗ) методик через порівняння з МРТ-ФЖПЩ, хімічним аналізом вмісту жиру спеціальних моделей – стеатофантомів і біохімічними кардіометаболічними та антропометричними маркерами є актуальним завданням сучасних досліджень. Важливим новим напрямом є застосування мультимодальних фантомів стеатозу печінки (МФСП), які дозволяють стандартизувати вимірювання й забезпечити високу відтворюваність результатів у клінічній практиці. Це створює передумови для формування комплексних алгоритмів ранньої діагностики, заснованих на поєднанні УЗС, МРТ-ФЖПЩ і біохімічних тестів.

Таким чином, актуальність дисертаційного дослідження зумовлена високою поширеністю, соціо-економічною та клінічною значущістю МАСХП, прогностично несприятливим перебігом, обмеженістю біопсії як еталонного діагностичного методу та нагальною потребою у розробці й впровадженні

мультимодальних неінвазивних технологій, застосування яких дозволяє забезпечити раннє виявлення стеатозу печінки, точну стратифікацію ризику, своєчасне лікування і профілактику ускладнень, що відповідає сучасним вимогам міжнародних клінічних рекомендацій.

Мета дослідження. Удосконалення алгоритмів ранньої діагностики МАСХП шляхом обґрунтування застосування комплексу мультимодальних променевих методів – УЗС за методом ВКЗ та МРТ-ФЖПЩ для підвищення ефективності, відтворюваності та стандартизації неінвазивної оцінки стеатозу печінки.

Завдання дослідження. Дослідити точність УЗ технології ВКЗ у визначенні СП, особливо його ранніх стадій, шляхом його валідації на МФСП з подальшим порівнянням із результатами МРТ-ФЖПЩ та хімічного аналізу. Оцінити діагностичну цінність ГРІ як кількісного УЗ показника СП, порівняти його з даними МРТ-ФЖПЩ. Проаналізувати відтворюваність та міждослідницьку мінливість методу ВКЗ серед операторів із різним рівнем досвіду, виявити фактори, що впливають на розбіжності результатів. Сформулювати висновки щодо доцільності клінічного застосування УЗ показників згасання та ГРІ для ранньої діагностики МАСХП, визначити їх роль у мультимодальному алгоритмі стратифікації пацієнтів.

Матеріали та методи. Дисертаційне дослідження організовано як проспективне, одноцентрове, нерандомізоване та включало як клінічну, так і експериментальну частини. Воно складалося з кількох взаємопов'язаних етапів: створення та використання МФСП для валідації ВКЗ і стандартизації УЗ вимірювань; клінічного оцінювання точності ВКЗ та ГРІ у пацієнтів із МАСХП у порівнянні з МРТ-ФЖПЩ, особливо його ранніх стадій; вивчення можливостей модифікованого ГРІ з урахуванням акустичної глибини для підвищення точності діагностики; аналізу кореляцій між УЗ показниками (ВКЗ, ГРІ), результатами МРТ-ФЖПЩ, антропометричними характеристиками,

біоімпедансним аналізом (БІА) і лабораторними маркерами; а також оцінки міждослідницької варіабельності ВКЗ серед лікарів із різним рівнем підготовки.

До клінічної частини дослідження було залучено 168 пацієнтів, які проходили обстеження з підозрою на МАСХП. Критеріями включення були дорослий вік (≥ 18 років), наявність клініко-біохімічних ознак метаболічного синдрому (ожиріння, ЦД2Т, дисліпідемія, АГ) та ехографічні ознаки стеатозу. Виключалися пацієнти з вірусними гепатитами В і С, алкогольним ураженням печінки, автоімунними захворюваннями, медикаментозно індукованим ураженням, а також післяопераційними станами, що могли впливати на якість візуалізації. Пацієнтів розподіляли на групи відповідно до стадіювання ступеня стеатозу (S0–S3) за даними МРТ-ФЖПЩ, використовуючи класифікацію NAS (Non-Alcoholic fatty liver disease activity score): S0 – $< 5\%$ гепатоцитів із жиром; S1 – 5–33%; S2 – 34–66%; S3 – $> 66\%$. Для всіх учасників реєстрували демографічні показники (вік, стать), антропометричні параметри (індекс маси тіла, окружність талії), клініко-біохімічні характеристики (аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ), γ -глутамілтрансфераза (ГГТ), загальний холестерин, тригліцериди, глікемію натще, НОМА-ІR та інші маркери метаболічних порушень).

Ключовим завданням було підтвердження точності ВКЗ. Для цього застосовували МФСП, який складався з модулів із різним вмістом жиру й імітував увесь спектр стеатозу від норми до тяжкої жирової інфільтрації. МФСП дозволяв проводити дослідження на УЗ апаратах та МРТ-ФЖПЩ, що забезпечувало можливість зіставлення результатів із хімічним аналізом жиру. Це дало змогу кількісно визначити аналітичну точність і відтворюваність методу.

Для оцінки ГРІ використовували співвідношення ехогенності паренхіми печінки та кори нирки у В-режимі, зіставляючи показники з МРТ-ФЖПЩ, яка слугувала референтним стандартом. Були визначені порогові значення ГРІ для стратифікації стеатозу за ступенями S0–S3. Окремо проведено дослідження модифікованого ГРІ з урахуванням стандартизованої глибини зони

вимірювання, що мінімізувало вплив фізичних параметрів УЗ, підвищувало відтворюваність і дозволяло точніше стратифікувати пацієнтів із середнім і тяжким СП.

Кореляційний аналіз результатів ВКЗ і ГРІ з даними МРТ-ФЖПЩ, антропометрією, біоімпедансним аналізом складу тіла та лабораторними показниками дав змогу дослідити взаємозв'язки між неінвазивними променевими методами та метаболічними факторами ризику, включно з глікемією, НОМА-IR і ліпідним профілем. Це дозволило позиціонувати УЗС не лише як діагностичний метод, але й як інструмент комплексної оцінки метаболічного ризику.

Для визначення відтворюваності методу ВКЗ проведено серію вимірювань за участю лікарів різного рівня кваліфікації – від молодших спеціалістів до досвідчених експертів. Порівнювали точність та узгодженість результатів між операторами, оцінювали внутрішньодослідницький коефіцієнт кореляції (ВКК), середні відхилення та межі узгодженості за методом Бланда–Альтмана, що дозволило оцінити чутливість методу до впливу людського фактора та розробити рекомендації щодо його стандартизації.

Ультразвукові дослідження (УЗД) проводили на апараті «Soneus P7» із програмними модулями для ВКЗ та ГРІ. МРТ виконували на томографі з магнітною індукцією 1,5 Тл із застосуванням технологій Dixon та IDEAL IQ для визначення МРТ-ФЖПЩ. Біоімпедансний аналіз здійснювали сертифікованими приладами, а у фантомних дослідженнях як референтний стандарт використовували хімічний аналіз жирового вмісту. Статистичну обробку результатів проводили із застосуванням ROC-аналізу, визначення чутливості, специфічності, AUROC, кореляційного аналізу за Пірсоном і Спірменом, оцінки міждослідницької узгодженості та методу Бланда–Альтмана.

Наукова новизна. Уперше в Україні виконано комплексну валідацію ВКЗ для кількісної оцінки СП з використанням МФСП та референтних методів (МРТ-ФЖПЩ, хімічний аналіз), що продемонструвало високу діагностичну

ефективність і відтворюваність методики. За еталоном МРТ-ФЖПЩ діагностична чутливість ВКЗ для виявлення стеатозу (S0 vs S1–S3) склала AUROC 0,93 із пороговим значенням 2,29 дБ/см, специфічністю 89,8% та чутливістю 82,2%, а для легкого стеатозу S1 — AUROC 0,88 із порогом 2,24 дБ/см; для S2 — AUROC 0,82 із порогом 2,51 дБ/см. Уперше запропоновано національні нормативи (референтні інтервали) ВКЗ у дБ/см для стратифікації стеатозу в українській популяції: S0 < 2,29; S1 = 2,29–2,50; S2 = 2,51–2,87; S3 ≥ 2,88, що створює основу для стандартизації УЗС на рівні протоколів. Встановлено кореляційні зв'язки ВКЗ із променевими референтами ($r = 0,746$ із МРТ-ФЖПЩ; $r = 0,623$ із МДКТ) та підтверджено високу міждослідницьку відтворюваність (ВКК = 0,944; 95% ДІ 0,902–0,971). Показано діагностичну інформативність ГРІ з визначеними порогоми >1,20 (S0 vs S1), >1,44 (S1 vs S2), >1,57 (S2 vs S3) та відповідними AUROC до 0,980 на найширшому порівнянні, що обґрунтовує місце ГРІ у мультимодальних алгоритмах разом із ВКЗ. Сукупно ці результати формують доказову базу для мультицентрового впровадження кількісної УЗС в Україні.

Практичне значення. Отримані результати створюють підґрунтя для стандартизації маршруту діагностики МАСХП у закладах різних рівнів: ВКЗ може використовуватися як перша лінія кількісного скринінгу та моніторингу, забезпечуючи AUROC >0,90, чутливість ~88% і специфічність ~86% для виявлення ≥S1 та ≥10% вмісту жиру за МРТ-ФЖПЩ у референтному порівнянні. Визначені порогові значення ВКЗ для S1–S3 (разом із запропонованими національними нормативами) можуть бути безпосередньо інтегровані в локальні протоколи УЗ-кабінетів та центри первинної ланки, що дозволяє зменшити потребу в біопсії у значної частки пацієнтів і раціонально використовувати МРТ як метод підтвердження у спірних випадках. Модифікований ГРІ зі стандартизованою глибиною вимірювання доцільно застосовувати як доступний та швидкий інструмент стратифікації, особливо для верифікації S2–S3 (підвищення специфічності до ~87%). Високі значення ВКК >0,85 та відсутність

систематичних зсувів за аналізом Бланда–Альтмана підтверджують масштабованість методик для мультицентрових програм скринінгу та спостереження за ефективністю терапії, включно з пацієнтами груп метаболічного ризику (ожиріння, ЦД2Т, інсулінорезистентність). Сукупно це дає змогу оптимізувати витрати, скоротити час до постановки діагнозу та підвищити клінічну результативність менеджменту пацієнтів із МАСХП в Україні.

Результати. У ході проведеного дослідження було підтверджено високу діагностичну цінність мультимодальних неінвазивних методів для виявлення та стратифікації стеатотичної патології печінки у пацієнтів із МАСХП. Валідація ВКЗ на МФСП засвідчила його тісний зв'язок із результатами референтних методів: кореляція з МРТ-ФЖПЩ становила $r=0,91$, а з хімічним аналізом — $r=0,93$. Площа під ROC-кривою (AUROC) для виявлення стеатозу $\geq S1$ перевищувала 0,90, чутливість досягала 88%, а специфічність — 86%, що свідчить про високу діагностичну ефективність і дозволяє розглядати метод як надійну альтернативу МРТ у рутинній клінічній практиці.

Вивчення діагностичної цінності ГРІ показало наявність суттєвої кореляції з МРТ-ФЖПЩ ($r=0,82$). При застосуванні модифікованої методики з урахуванням акустичної глибини специфічність діагностики стеатозу збільшилася до 87%, що дало змогу покращити точність стратифікації середнього і тяжкого стеатозу (S2–S3). ГРІ підтвердив свою клінічну значущість як простий і доступний кількісний УЗ показник, особливо у випадках, коли застосування МРТ є обмеженим через економічні чи організаційні чинники.

У клінічній групі пацієнтів ($n=168$) було показано, що сучасні УЗ методики за точністю наближаються до референтної МРТ-ФЖПЩ. Для визначення стеатозу $\geq 10\%$ ВКЗ продемонстрував AUROC 0,92 із чутливістю 88% та специфічністю 86%. Аналіз продемонстрував, що УЗС дозволяє не лише виявляти наявність ранньої стадії СП, але й кількісно оцінювати його ступінь, що є ключовим для стратифікації пацієнтів та визначення подальшої тактики лікування.

Додатково встановлено, що значення ВКЗ і ГРІ мають статистично достовірні зв'язки з антропометричними та метаболічними параметрами (індекс маси тіла, окружність талії, НОМА-IR). Це підкреслює патогенетичну обґрунтованість застосування променевих методів для комплексної оцінки пацієнтів із МАСХП та підтверджує їх роль у прогнозуванні перебігу захворювання.

Аналіз міждослідницької варіабельності показав високу відтворюваність УЗ методів: ВКК перевищував 0,85, а метод Бланда–Альтмана продемонстрував відсутність систематичних відхилень між операторами. Це свідчить про стандартизованість методики та можливість її широкого впровадження в клінічну практику, включно з мультицентровими дослідженнями.

Отримані результати дозволили зробити висновок, що ВКЗ є валідним, точним і відтворюваним методом кількісної оцінки СП. ГРІ, особливо з урахуванням акустичної глибини, може бути використаний як доступний інструмент ранньої діагностики МАСХП. Сучасні УЗ методи мають тісний зв'язок із референтними показниками МРТ-ФЖПЩ та метаболічними маркерами, що дозволяє розглядати їх як невід'ємну складову мультимодального алгоритму діагностики. Висока відтворюваність і простота застосування підтверджують доцільність інтеграції цих підходів у клінічні протоколи, зменшення потреби у біопсії печінки та оптимізацію маршруту пацієнтів.

Ключові слова: печінка, хронічні дифузні захворювання печінки, неалкогольна жирова хвороба печінки, метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки, медична візуалізація, ультразвукова діагностика (ультрасонографія), ультразвукові зображення, рання діагностика стеатозу, мультипараметрична ультразвукова візуалізація, ультразвукова стеатометрія, коефіцієнт згасання ультразвуку, гепаторенальний індекс, комп'ютерна томографія (КТ), позитронно-емісійна томографія (ПЕТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ), магнітно-резонансна візуалізація щільності протонів фракції жиру.

ABSTRACT

Zhaivoronok M.M. «**Multimodal radiological studies in the early diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease**» – Qualification research work (manuscript).

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty I 6 – Medical Diagnostic and Treatment Technologies. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2025.

The present dissertation research is aimed at addressing a pressing issue in gastroenterology and radiology, namely the improvement of early diagnosis and prognostication of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which, according to the updated 2023 nomenclature, is referred to as metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease (MASLD). The proposed approach is based on a comprehensive assessment of abdominal ultrasound parameters obtained in B-mode imaging, quantitative steatometry using the ultrasound attenuation coefficient, in comparison with the reference standard of liver magnetic resonance imaging with proton density fat fraction quantification (MRI-PDFF), followed by an analysis of correlations between acoustic characteristics and biochemical hepatic and metabolic markers. Based on the results obtained, an updated algorithm for the application of non-invasive diagnostic techniques for the assessment of liver parenchyma has been developed and proposed for clinical implementation.

MASLD currently represents the most prevalent form of chronic diffuse liver disease worldwide. According to epidemiological reviews, the prevalence of hepatic steatosis in the general population ranges from 25% to 30%, exceeding 90% among individuals with obesity and reaching more than 65% in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Approximately one third of affected individuals develop progressive forms of liver injury, namely metabolic dysfunction–associated steatohepatitis (MASH), which is associated with the development of fibrosis and cirrhosis and a substantial increase in the risk of liver-related adverse outcomes and mortality.

In 2023, three leading international associations—the European Association for the Study of the Liver (EASL), the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), and the Association for the Advancement of Liver Elastography and Hepatology (ALEH)—proposed an updated nomenclature, replacing the term NAFLD with MASLD, in order to emphasize the metabolic nature of the condition and to avoid disease-related stigmatization.

MASLD has significant socio-economic implications. By 2030, the global burden of MASH is projected to increase by approximately 63%, leading to a 168% rise in cases of decompensated cirrhosis and a 137% increase in hepatocellular carcinoma, while liver-related mortality is expected to grow by 178%. In several countries, including the United States and the United Kingdom, MASH has already become a leading indication for liver transplantation, and it is anticipated to emerge as the primary indication for liver transplantation worldwide in the near future.

The major risk factors for MASLD are well established and include obesity, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, dyslipidaemia, and other components of the metabolic syndrome. Although the majority of patients present with excess body weight, approximately 15% of cases occur in individuals with normal body mass, commonly referred to as the “lean MASLD” phenotype. Genetic factors, including variants in PNPLA3, TM6SF2, and MBOAT7 genes, also play a significant role by determining individual susceptibility to hepatic fat accumulation and disease progression.

The pathogenesis of MASLD is multifactorial and involves insulin resistance, chronic low-grade inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, alterations in adipocytokine secretion, and disturbances of the gut microbiota. This complex interplay of mechanisms underlies the close association between MASLD and systemic complications, particularly cardiovascular diseases, which remain the leading cause of mortality in this patient population.

Liver biopsy remains the reference standard for the diagnosis of MASLD, as it enables the detection and staging of steatosis, assessment of inflammatory activity in

steatohepatitis, and evaluation of fibrosis severity according to the METAVIR scoring system. However, liver biopsy is an invasive procedure associated with a risk of complications, limited by the small volume of sampled tissue, and unable to adequately reflect the spatial heterogeneity of hepatic involvement. According to the literature, false-negative results may reach 25–30%, rendering liver biopsy unsuitable for screening purposes and longitudinal patient monitoring, and highlighting the need for the implementation of non-invasive diagnostic approaches.

In this context, a multimodal strategy integrating imaging technologies occupies a leading role. Ultrasound-based steatometry, including attenuation coefficient measurement (ACM), hepatorenal index (HRI), controlled attenuation parameter (CAP), backscatter coefficient, and sound speed estimation, has demonstrated high diagnostic accuracy and wide accessibility. The introduction of standardised ultrasound steatometry techniques based on attenuation coefficient assessment has improved measurement reproducibility and expanded opportunities for routine clinical application. Magnetic resonance imaging–proton density fat fraction (MRI-PDFF) is recognised as the reference non-invasive method for quantitative assessment of hepatic steatosis; however, its availability is limited by high cost and the requirement for specialised equipment.

For this reason, validation of ultrasound-based techniques through comparison with MRI-PDFF, chemical analysis of fat content in dedicated steatosis models (steatophantoms), as well as with biochemical cardiometabolic and anthropometric markers, represents a highly relevant objective of contemporary research. A particularly promising and novel direction is the use of multimodal liver steatosis phantoms, which enable standardisation of measurements and ensure high reproducibility of results in clinical practice. This approach creates a foundation for the development of comprehensive early diagnostic algorithms based on the integration of ultrasound steatometry, MRI-PDFF, and biochemical testing.

Thus, the relevance of the present dissertation research is determined by the high prevalence, socio-economic and clinical significance of MASLD, its prognostically

unfavourable course, the limitations of liver biopsy as a reference diagnostic method, and the urgent need to develop and implement multimodal non-invasive technologies. The application of such approaches enables early detection of hepatic steatosis, accurate risk stratification, timely treatment, and prevention of complications, in accordance with current international clinical guideline requirements.

Aim of the study. To improve algorithms for the early diagnosis of MASLD by substantiating the use of a multimodal imaging approach, integrating ultrasound-based steatometry using attenuation coefficient measurement and MRI-PDFF, in order to enhance the diagnostic efficiency, reproducibility, and standardisation of non-invasive hepatic steatosis assessment.

Objectives of the study. The study aimed to investigate the accuracy of ultrasound-based attenuation coefficient measurement in the assessment of hepatic steatosis, with particular emphasis on its early stages, through validation using multimodal liver steatosis phantoms, followed by comparison with MRI-PDFF and chemical analysis of fat content. In addition, the diagnostic value of the hepatorenal index as a quantitative ultrasound parameter of hepatic steatosis was evaluated and compared with MRI-PDFF findings. The reproducibility and inter-operator variability of attenuation coefficient measurements among operators with different levels of experience were analysed, and factors contributing to measurement discrepancies were identified. Based on these findings, conclusions were formulated regarding the clinical feasibility of ultrasound-based attenuation parameters and the hepatorenal index for the early diagnosis of MASLD, as well as their role within a multimodal patient stratification algorithm.

Materials and Methods. The dissertation research was designed as a prospective, single-centre, non-randomised study and included both clinical and experimental components. It consisted of several interrelated stages: development and application of multimodal liver steatosis phantoms for validation of ACM and standardisation of ultrasound assessments; clinical evaluation of the diagnostic accuracy of ACM and the HRI in patients with MASLD in comparison with MRI-

PDFF, with particular emphasis on early disease stages; investigation of a modified HRI incorporating acoustic measurement depth to improve diagnostic accuracy; analysis of correlations between ultrasound parameters (ACM and HRI), MRI-PDFF results, anthropometric characteristics, bioelectrical impedance analysis, and laboratory markers; as well as assessment of inter-operator variability of ACM among physicians with different levels of training.

The clinical part of the study included 168 patients who underwent examination for suspected MASLD. Inclusion criteria comprised adult age (≥ 18 years), the presence of clinical and biochemical features of metabolic syndrome (obesity, type 2 diabetes mellitus, dyslipidaemia, arterial hypertension), and ultrasonographic signs of hepatic steatosis. Exclusion criteria included viral hepatitis B and C, alcohol-related liver disease, autoimmune disorders, drug-induced liver injury, and postoperative conditions that could affect imaging quality. Patients were stratified according to the degree of hepatic steatosis (S0–S3) based on MRI-PDFF using the Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Activity Score (NAS) classification: S0, $<5\%$ of hepatocytes containing fat; S1, $5\text{--}33\%$; S2, $34\text{--}66\%$; and S3, $>66\%$. For all participants, demographic data (age, sex), anthropometric parameters (body mass index, waist circumference), and clinical and biochemical characteristics were recorded, including alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyl transferase, total cholesterol, triglycerides, fasting glucose, HOMA-IR, and other markers of metabolic disturbances.

A key objective of the study was to confirm the accuracy of attenuation coefficient measurements. For this purpose, multimodal liver steatosis phantoms were employed, consisting of modules with varying fat content and simulating the full spectrum of steatosis from normal liver tissue to severe fatty infiltration. Multimodal liver steatosis phantoms enabled examinations using ultrasound systems and MRI-PDFF, thereby allowing direct comparison of imaging results with chemical fat content analysis. This approach made it possible to quantitatively determine the analytical accuracy and reproducibility of the method. This approach made it possible to quantitatively determine the analytical accuracy and reproducibility of the method.

The HRI was assessed using the ratio of echogenicity between the liver parenchyma and the renal cortex in B-mode imaging, with MRI-PDFF serving as the reference standard. Threshold values of the HRI were established for steatosis stratification across stages S0–S3. A separate analysis was conducted using a modified HRI that incorporated a standardised measurement depth, minimising the influence of ultrasound physical parameters, improving reproducibility, and enabling more accurate stratification of patients with moderate and severe hepatic steatosis.

Correlation analysis of ACM and HRI values with MRI-PDFF results, anthropometric parameters, body composition assessed by bioelectrical impedance analysis, and laboratory indicators allowed investigation of the relationships between non-invasive imaging techniques and metabolic risk factors, including glycaemia, HOMA-IR, and lipid profile. This enabled ultrasound-based steatometry to be positioned not only as a diagnostic method but also as a tool for comprehensive metabolic risk assessment.

To evaluate reproducibility of ACM, a series of examinations was performed by physicians with different levels of qualification, ranging from junior operators to experienced experts. Measurement accuracy and inter-operator agreement were compared, and intra-class correlation coefficients, mean differences, and limits of agreement according to the Bland–Altman method were calculated. This allowed assessment of the method’s sensitivity to operator-related factors and facilitated the development of recommendations for standardisation.

Ultrasound examinations were performed using the Soneus P7 system equipped with dedicated software modules for ACM and HRI assessment. Magnetic resonance imaging was conducted on a 1.5 T scanner using Dixon and IDEAL IQ techniques for MRI-PDFF quantification. Bioelectrical impedance analysis was carried out using certified devices, and chemical analysis of fat content served as the reference standard in phantom studies. Statistical analysis included receiver operating characteristic (ROC) analysis with determination of sensitivity, specificity, and area under the ROC

curve (AUROC), Pearson and Spearman correlation analyses, assessment of inter-operator agreement, and Bland–Altman analysis.

Scientific novelty. For the first time in Ukraine, a comprehensive validation of ultrasound ACM for quantitative assessment of hepatic steatosis was performed using multimodal liver steatosis phantoms and reference methods, including MRI-PDFF and chemical fat content analysis. This validation demonstrated high diagnostic performance and reproducibility of the technique. Using MRI-PDFF as the reference standard, the diagnostic sensitivity of ACM for the detection of hepatic steatosis (S0 vs S1–S3) reached an AUROC of 0.93 with a threshold value of 2.29 dB/cm, a specificity of 89.8%, and a sensitivity of 82.2%. For mild steatosis (S1), the AUROC was 0.88 with a threshold of 2.24 dB/cm, while for moderate steatosis (S2) the AUROC reached 0.82 with a threshold of 2.51 dB/cm.

For the first time, national reference ranges of the ACM expressed in dB/cm were proposed for steatosis stratification in the Ukrainian population: S0 < 2.29; S1 = 2.29–2.50; S2 = 2.51–2.87; and S3 ≥ 2.88. These thresholds provide a foundation for standardisation of ultrasound-based steatometry at the protocol level. Significant correlations were established between ACM values and imaging reference standards ($r = 0.746$ with MRI-PDFF and $r = 0.623$ with multidetector computed tomography), and high inter-operator reproducibility was confirmed (intraclass correlation coefficient = 0.944; 95% confidence interval 0.902–0.971).

The diagnostic informativeness of the hepatorenal index was also demonstrated, with defined threshold values of >1.20 (S0 vs S1), >1.44 (S1 vs S2), and >1.57 (S2 vs S3), and corresponding AUROC values reaching up to 0.980 in the broadest comparisons. These findings substantiate the role of the HRI within multimodal diagnostic algorithms in combination with ACM. Taken together, these results form a robust evidence base for the multicentre implementation of quantitative ultrasound steatometry in Ukraine.

Practical significance. The obtained results provide a foundation for standardising the diagnostic pathway for MASLD across healthcare facilities of

different levels. ACM may be applied as a first-line quantitative tool for screening and monitoring, demonstrating an AUROC >0.90, sensitivity of approximately 88%, and specificity of approximately 86% for the detection of $\geq$ S1 steatosis and $\geq$ 10% hepatic fat content when compared with MRI-PDFF as the reference standard. The identified ACM thresholds for steatosis stages S1–S3, together with the proposed national reference ranges, can be directly integrated into local ultrasound protocols and primary care settings, thereby reducing the need for liver biopsy in a substantial proportion of patients and enabling rational use of MRI as a confirmatory method in equivocal cases.

The modified HRI incorporating a standardised measurement depth is appropriate for use as an accessible and rapid stratification tool, particularly for the verification of moderate and severe steatosis (S2–S3), with an increase in specificity to approximately 87%. High intraclass correlation coefficient values exceeding 0.85 and the absence of systematic bias according to Bland–Altman analysis confirm the scalability of these techniques for multicentre screening programmes and for monitoring treatment effectiveness, including in patients at increased metabolic risk (obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance). Collectively, these findings enable optimisation of healthcare costs, reduction of time to diagnosis, and improvement of clinical outcomes in the management of patients with MASLD in Ukraine.

Results. The conducted study confirmed the high diagnostic value of multimodal non-invasive methods for the detection and stratification of hepatic steatotic pathology in patients with MASLD. Validation of ACM using multimodal liver steatosis phantoms demonstrated a strong association with reference methods, with correlation coefficients of $r = 0.91$ for MRI-PDFF and $r = 0.93$ for chemical fat content analysis. The area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) for the detection of steatosis $\geq$ S1 exceeded 0.90, with sensitivity reaching 88% and specificity 86%, indicating high diagnostic performance and supporting the consideration of this method as a reliable alternative to MRI in routine clinical practice.

Evaluation of the diagnostic value of the HRI revealed a significant correlation with MRI-PDFF ($r = 0.82$). Application of a modified HRI incorporating acoustic measurement depth resulted in an increase in diagnostic specificity to 87%, thereby improving the accuracy of stratification for moderate and severe steatosis (S2–S3). The HRI confirmed its clinical relevance as a simple and accessible quantitative ultrasound parameter, particularly in settings where the use of MRI is limited by economic or organisational constraints.

In the clinical cohort ($n = 168$), contemporary ultrasound-based techniques demonstrated diagnostic accuracy comparable to that of MRI-PDFF. For the identification of hepatic steatosis $\geq 10\%$, ACM achieved an AUROC of 0.92, with sensitivity of 88% and specificity of 86%. The analysis showed that ultrasound steatometry enables not only the detection of early-stage steatosis but also quantitative grading of its severity, which is essential for patient stratification and determination of subsequent management strategies.

Additionally, ACM and HRI values exhibited statistically significant associations with anthropometric and metabolic parameters, including body mass index, waist circumference, and HOMA-IR. These findings underscore the pathophysiological rationale for the use of imaging-based techniques in the comprehensive assessment of patients with MASLD and support their role in prognostication of disease progression.

Analysis of inter-operator variability demonstrated high reproducibility of ultrasound-based methods, with intraclass correlation coefficients exceeding 0.85 and Bland–Altman analysis showing no systematic bias between operators. This indicates a high degree of methodological standardisation and supports the feasibility of broad clinical implementation, including use in multicentre studies.

Overall, the results indicate that ACM is a valid, accurate, and reproducible method for quantitative assessment of hepatic steatosis. The HRI, particularly when adjusted for acoustic measurement depth, may be used as an accessible tool for early diagnosis of MASLD. Contemporary ultrasound techniques show strong agreement

with MRI-PDFF and metabolic markers, supporting their integration as an essential component of a multimodal diagnostic algorithm. High reproducibility and ease of application further justify incorporation of these approaches into clinical protocols, reduction in the need for liver biopsy, and optimisation of patient diagnostic pathways.

Keywords: liver; chronic diffuse liver diseases; non-alcoholic fatty liver disease; metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; medical imaging; ultrasound diagnostics (ultrasonography); ultrasound imaging; early diagnosis of hepatic steatosis; multiparametric ultrasound imaging; ultrasound steatometry; ultrasound attenuation coefficient; hepatorenal index; computed tomography (CT); positron emission tomography (PET); magnetic resonance imaging (MRI); magnetic resonance proton density fat fraction imaging (MRI-PDFF).

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Zhaivoronok M, Dynnyk O, Livkutnyk O, Yerokhovych V, Yuzvenko V, Serednia I, Melnychenko Y, Kobylia N. Inter- and Intraobserver variability of attenuation coefficient measurement in innovative ultrasound diagnosis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a cross-sectional study. *Front. Med.* 2025; 12: 1457960. doi: 10.3389/fmed.2025.1457960 (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.) (**Scopus, Q1**).
2. Zhaivoronok M., Dynnyk O., Deresh N., Nosenko T., Kobylia N. Accuracy of attenuation coefficient measurement (ACM) for hepatic steatosis: comparison with MRI proton density fat fraction (MRI-PDFF) and chemical fat analysis using multimodal liver fat phantoms. *Front. Med.* 2025; 12: 1698952. doi: 10.3389/fmed.2025.1698952. (Особистий внесок: аналіз літератури, набір

клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.) (**Scopus, Q1**).

3. Zhaivoronok M., Dynnyk O., Deresh N., Abenavoli L., Kobyliak N. Accuracy of the hepatorenal index with additional standardized acoustic depth assessment for steatotic liver disease diagnosis. *WFUMB Ultrasound Open*. 2025; 2: 100083. doi: 10.1016/j.wfumbo.2025.100083. (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.) (**Scopus, Q4**).
4. Мостовий С.Є., Жайворонок М.М., Сафонова О.М. Ультразвукові критерії оцінки корекції метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки і порушень печінкового кровотоку за допомогою аргініну у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з коронавірусною хворобою. *Гастроентерологія*. 2024; 58 (2): 93-101. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.2.2024.60>. (Особистий внесок: обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.) (**Scopus, Q4**).
5. Жайворонок М.М., Мостовий С.Є., Сафонова О.М. Вплив стеатозу печінки на тяжкість перебігу COVID-19 у хворих на хронічний коронарний синдром. *Гастроентерологія*. 2025; 59(1): 30-36. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.1.2025.659>. (Особистий внесок: аналіз літератури, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.) (**Scopus, Q4**).
6. Жайворонок М.М., Федусенко О.А. Кореляція між гепаторенальним індексом та коефіцієнтом згасання ультразвуку для оцінки стеатозу печінки. *Radiation diagnostics and radiation therapy*. 2024; 15(1): 35-42. DOI: <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2024-1-4> (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
7. Жайворонок М.М., Динник О.Б. Мультипараметрична ультразвукова стеатометрія при стеатозі печінки. Огляд літератури та власні дані. Сучасні

аспекти військової медицини. 2025; 32 (1): 171-194. DOI: <https://doi.org/10.32751/2310-4910-2025-32-1-14> (Особистий внесок: аналіз літератури, аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Dynnyk O., Marunchyn. N., Zakrevska. S., Oraevska. I., Kovalerenko L., Zhaivoronok M. Population Ultrasound (Pop-US) by the attenuation coefficient measurement for screening non-alcoholic fatty liver disease. Ultrasound in Medicine and Biology. 2022; 48 (Suppl. 1): S11. [https://www.umbjournal.org/article/S0301-5629\(22\)00196-X/abstract](https://www.umbjournal.org/article/S0301-5629(22)00196-X/abstract) (Особистий внесок: аналіз літератури, аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
2. Динник О. Б, Жайворонок М.М., Кобиляк Н.М. Ультразвуковий скринінг неалкогольної жирової хвороби печінки інноваційним методом вимірювання коефіцієнта затухання для первинної пухлинної ланки. Українські медичні вісті. 2022; 14 (3-4): 74-75. (Особистий внесок: обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
3. Коваль О.В., Жайворонок М.М. Визначення коефіцієнта затухання ультразвуку для діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки. Тези за матеріалами: XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (24-25 листопада 2022 р., м. Запоріжжя). – Запоріжжя, 2022. – С. 85-86. (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
4. Dynnyk O., Zhaivoronok M., Mostovyi S. Multiparametric ultrasound diagnosis of fatty liver disease as a pathological continuum. Elevent International Conference on Radiation, Natural Sciences, Medicine, Ingeniering, Technology

and Ecology, Herceg Novi, Montenegro, June 19-23, 2023. Book of Abstracts. P. 111. <https://doi.org/10.21175/rad.abstr.book.2023.21>. (Особистий внесок: аналіз літератури, аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)

5. Жайворонок М.М., Дереш Н.В., Кобиляк Н.М., Щербіна О.В. Мультимодальна променева діагностика стеатозу печінки. Тези 9 Національного конгресу з міжнародною участю «Радіологія в Україні», м. Київ, 19 – 21 жовтня 2023 р. (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
6. Zhaivoronok M, Dynnyk O, Livkutnyk O, Yerokhovych V, Yuzvenko V, Serednia I, Melnychenko Y, Kobyliak N. Evaluation of intra- and interobserver variability attenuation coefficient measurement (ACM) for the assessment of hepatic steatosis. In: 34th EUROSON Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB); 2023 May 25–27; Riga, Latvia. p. 72 (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
7. Dynnyk O, Fedusenko O, Zhaivoronok M, Kobyliak N, Zakrevska S, Oraevska I. Terminology of multiparametric ultrasound (MP-US) of chronic diffuse liver diseases (CDLD). In: 34th EUROSON Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB); 2023 May 25–27; Riga, Latvia. p. 74. (Особистий внесок: аналіз літератури, участь у написанні та підготовці до друку.)
8. Dynnyk O, Zhaivoronok M, Deresh N, Kobyliak N. Quantification of hepatic steatosis with a novel attenuation coefficient measurement (ACM): preliminary findings on diagnostic accuracy. In: 35th EUROSON Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB); 2024 Nov 9–11; Naples, Italy. (Особистий внесок: аналіз літератури, набір

клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)

9. Zhaivoronok M, Dynnyk O, Deresh N, Kobyliak N. Accuracy of hepatorenal index with additional standardized acoustic depth assessment for steatotic liver disease diagnosis. In: 35th EUROSON Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB); 2024 Nov 9–11; Naples, Italy. (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
10. Savytska M., Baka O., Manzhali E., Kyriienko D., Falalyeyeva T., Zhaivoronok M., Kovalchuk O., Deresh N., Grygoriev F., Kobyliak N. SAT-213 Postbiotic supplementation for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Journal of Hepatology*. 2024. Vol. 80. pp. S610–S611. (Особистий внесок: набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу.)
11. Dynnyk O, Zhaivoronok M, Deresh N, Nosenko T, Kobyliak N. Steatophantom for comparison of the attenuation coefficient with MRI and chemical analysis of fat content (Abstract O-23-3). In: 20th World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Congress (WFUMB 2025); 2025 May 29–Jun 1; Kyoto, Japan (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
12. Dynnyk O, Zhaivoronok M, Karpenko L, Yerokhovych V, Yuzvenko V, Serednia I, Melnychenko Y, Kobyliak N. Feasibility of hepatic steatosis screening by attenuation coefficient measurement as POCUS (Abstract DP-1331). In: 20th World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Congress (WFUMB 2025); 2025 May 29–Jun 1; Kyoto, Japan. (Особистий внесок: аналіз літератури, участь у написанні та підготовці до друку.)

***Наукові праці, які додатково відображають наукові результати
дисертації***

1. Динник О.Б., Жайворонок М.М., Дереш Н.В., Пушкаренко О.А., Фейса С.В., Кобиляк Н.М. Інноваційна ультразвукова діагностика на ключових етапах повного подолання метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки. Огляд літератури та власні дані. Радіологічний вісник. 2025; 1-2: 39-46. (Особистий внесок: аналіз літератури, аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
2. Динник О.Б., Жайворонок М.М., Дереш Н.В., Пушкаренко О.А., Фейса С.В., Кобиляк Н.М. Інноваційна ультразвукова діагностика на ключових етапах повного подолання метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки. Огляд літератури та власні дані. Медичний ринок. 2025 (осінь): 9-14. (Особистий внесок: аналіз літератури, аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКРОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	29
ВСТУП	32
РОЗДІЛ 1	41
1.1. Загальна характеристика метаболічно асоційованої стеатотичної хвороба печінки	41
1.2. Методики ультразвукової стеатометрії.....	47
1.3. МДКТ в діагностиці стеатозу печінки	66
1.4. МРТ методи візуалізації стеатозу печінки.....	70
1.5. Порівняльна оцінка можливостей променевих модальностей у діагностиці стеатозу печінки.....	72
РОЗДІЛ 2	77
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	77
2.1. Дизайн дослідження.....	77
2.1.1. Загальна структура дослідження	77
2.1.2. Послідовність проведення етапів дослідження	80
2.1.3. Типи досліджень	82
2.2. Загальна характеристика обстежених хворих	84
2.2.1. Критерії включення та виключення.....	84
2.2.2. Демографічні характеристики вибірки	85
2.2.3. Розподіл за групами залежно від ступеня стеатозу (S0–S3)	85
2.2.4. Клініко-біохімічні параметри	87
2.3. Оцінка точності ВКЗ для УЗС печінки шляхом порівняння результатів МФСП з МРТ-ФЖПЩ та хімічним аналізом вмісту жиру	89
2.3.1. Загальна структура дослідження	89
2.3.2. Підготовка МФСП для моделювання СП.....	91
2.3.3. Методика проведення УЗС, МРТ-ФЖПЩ та хімічного аналізу.....	92

2.3.4. Критерії інтерпретації результатів.....	99
2.4. УЗД-оцінка ГРІ для діагностики МАСХП.....	100
2.4.1. Загальна структура дослідження	100
2.4.2. Методика проведення ГРІ та ВКЗ	103
2.4.3 Критерії інтерпретації результатів.....	107
2.5. Точність ГРІ з додатковою стандартизованою оцінкою акустичної глибини для діагностики СП.....	107
2.5.1. Загальна структура дослідження	107
2.5.2. Методика проведення ГРІ та МРТ-ФЖПЩ.....	109
2.5.3. Критерії інтерпретації результатів.....	114
2.6. Кореляція між вимірюванням ВКЗ та МРТ-ФЖПЩ для оцінки СП при МАСХП	114
2.6.1. Загальна структура дослідження	114
2.6.2. Методика проведення антропометрії, БІА, УЗД та МРТ-ФЖПЩ	119
2.6.3. Критерії інтерпретації результатів.....	122
2.7. Оцінка міждослідницької мінливості ВКЗ для оцінки СП	123
2.7.1. Загальна структура дослідження	123
2.7.2. Методика проведення ВКЗ	126
2.7.3. Критерії інтерпретації результатів.....	127
2.8. Статистична обробка даних	127
2.8.1. Програмне забезпечення.....	127
2.8.2. Використані статистичні тести	128
2.8.3. Оцінка діагностичної ефективності	128
2.8.4. Методологія перевірки відтворюваності.....	129
РОЗДІЛ 3.....	131
ОЦІНКА ТОЧНОСТІ ВКЗ ДЛЯ УЗС ПЕЧІНКИ НА ОСНОВІ ПОРІВНЯННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ МФСП З МРТ-ФЖПЩ ТА ХІМІЧНИМ АНАЛІЗОМ ВМІСТУ ЖИРУ	131
РОЗДІЛ 4.....	140

КОРЕЛЯЦІЯ МІЖ ГРІ ТА ВКЗ ДЛЯ ОЦІНКИ СП	140
РОЗДІЛ 5.	151
ТОЧНІСТЬ ГРІ З ДОДАТКОВОЮ СТАНДАРТИЗОВАНОЮ ОЦІНКОЮ АКУСТИЧНОЇ ГЛИБИНИ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ СП.....	151
РОЗДІЛ 6.	161
КОРЕЛЯЦІЯ МІЖ ВКЗ ТА МРТ-ФЖПЩ ДЛЯ ОЦІНКИ СП ПРИ МАСХП	161
РОЗДІЛ 7.	174
ОЦІНКА МІЖДОСЛІДНИЦЬКОЇ ТА ВНУТРІШНЬОДОСЛІДНИЦЬКОЇ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ МІНЛИВОСТІ КОЕФІЦІЄНТА ЗГАСАННЯ УЛЬТРАЗВУКУ ДЛЯ ОЦІНКИ СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ.....	174
РОЗДІЛ 8.	188
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	188
ВИСНОВКИ	194
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	197
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	199
ДОДАТОК А.....	227

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases

ALARA – As Low As Reasonably Achievable

ALEH – Association for the Advancement of Liver Elastography and Hepatology

AUC – Area Under the Curve

AUROC – Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve

EASD – European Association for the Study of Diabetes

EASL – European Association for the Study of the Liver

EASO – European Association for the Study of Obesity

EFSUMB – European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology

HU – Hounsfield units

МАСГ – метаболічно асоційований стеатогепатит

NAS - Non-Alcoholic fatty liver disease activity score

POCUS (англ. Point-of-Care Ultrasound, ультразвукове дослідження "біля ліжка пацієнта")

QIBA – Quantitative Imaging Biomarkers Alliance

US-FLI – Ultrasonographic Fatty Liver Indicator

WFUMB – World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology

АГ – артеріальна гіпертензія

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

БЖМТ – безжирова маса тіла

БІА – біоімпедансний аналіз

БЛ – базова лінія

ВЖК – вісцеральна жирова клітковина

ВЖМ – відсоток жирової маси

ВКЗ® – (визначення коефіцієнта згасання, англ. Attenuation Coefficient Measurement®) – запатентована ультразвукова методика, призначена для кількісної оцінки ступеня згасання ультразвукового сигналу в тканинах, зокрема для неінвазивної діагностики стеатозу печінки

ВКК – внутрішньодослідницький коефіцієнт кореляції

ГГТ – γ -глутамілтрансфераза

ГРІ – гепаторенальний індекс

ДІ – довірчий інтервал

ЗХ – загальний холестерин

ЗХЕ – зсувнохвильова еластографія

ІМТ – індекс маси тіла

КЗР – коефіцієнт зворотного розсіювання

КПЗ – контрольований параметр згасання

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

МАСГ – метаболічно асоційований стеатогепатит

МАСХП – метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки

МДКТ – мультidetекторна комп'ютерна томографія

МРС – магнітно-резонансна спектроскопія

МРТ – магнітно-резонансна томографія

МРТ-ФЖПЩ – магнітно-резонансна томографія за методом оцінки фракції жиру за протонною щільністю

МФСП – мультимодальний фантом стеатозу печінки

НПЦ - негативна прогностична цінність

ОІ – область інтересу

ОТ – окружність талії

ОЧП – органи черевної порожнини

ПЕТ – позитронно-емісійна томографія

ППЦ – позитивна прогностична цінність

СВ – стандартне відхилення
СММ – скелетно-м'язова маса
СП – стеатоз печінки
СХП – стеатотична хвороба печінки
ТГ – тригліцериди
ТЛЧП – товщина лівої частки печінки
ТПЧП – товщина правої частки печінки
УЗ – ультразвукові
УЗД – ультразвукове дослідження
УЗС – ультразвукова стеатометрія
ФКС – фіброколоноскопія
ЦД – цукровий діабет
ЦД2Т – цукровий діабет 2 типу
ШЗ – швидкість звуку

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Поширеність метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП, Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) у світі невпинно зростає і вже перевищує 25–30% у загальній популяції, сягаючи понад 60–90% серед пацієнтів із ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу [36, 150, 169]. За оцінками провідних міжнародних товариств (EASL, AASLD, WFUMB), МАСХП стає основною причиною хронічних уражень печінки, витісняючи вірусні та алкогольні гепатити [66, 137, 162]. Хвороба має багатофакторний патогенез, що базується на інсулінорезистентності, гіперліпідемії, дисбалансі адипокінів і оксидативному стресі. Ці процеси призводять до накопичення тригліцеридів у гепатоцитах, розвитку запалення, некрозу клітин і фіброзу, які з часом формують стеатогепатит, цироз та гепатоцелюлярну карциному [150].

Проблема МАСХП має не лише медичний, але й соціально-економічний вимір. Захворювання тривалий час перебігає безсимптомно, а його клінічні прояви стають очевидними лише на стадії фіброзу чи цирозу. Унаслідок цього значна частина пацієнтів залишається недіагностованою до моменту розвитку тяжких ускладнень [33, 136]. За сучасними даними, близько 20% випадків метаболічно асоційованого стеатогепатиту (МАСГ) прогресують у фіброз III–IV ступеня, що істотно підвищує ризик летальних наслідків. Паралельно МАСХП розглядається як незалежний фактор ризику серцево-судинних подій і метаболічного синдрому. Відтак раннє виявлення патології стає критично важливим для ефективного лікування, запобігання ускладненням і зниження витрат системи охорони здоров'я [191].

Традиційно «золотим стандартом» діагностики стеатозу вважається біопсія печінки. Проте інвазивність, ризик ускладнень, висока вартість і неможливість динамічного спостереження обмежують її застосування. Тому в останні роки основну увагу приділяють розвитку неінвазивних методів кількісної оцінки жирової інфільтрації. Найпоширенішим і найдоступнішим є

ультразвукове дослідження (УЗД), яке вважається методом першої лінії при підозрі на стеатоз. Його перевагами є безпечність, відсутність променевого навантаження, простота виконання та можливість широкого застосування у скринінгу. Однак чутливість традиційного УЗД в сірій шкалі (В-режим) при легких формах стеатозу не перевищує 60–70%, а результати залежать від досвіду оператора, технічних характеристик апарата та індивідуальних особливостей пацієнта. Це зумовило потребу у впровадженні нових кількісних ультразвукових (УЗ) технологій, таких як ультразвукова стеатометрія (УЗС) за технологією визначення коефіцієнта згасання (ВКЗ), гепаторенальний індекс (ГРІ) та зсувно-хвильова еластографія (ЗХЕ). Ці методи дають змогу об'єктивно оцінювати ступінь жирової інфільтрації та жорсткість паренхіми, що істотно підвищує діагностичну точність при ранніх змінах [20].

Паралельно з УЗ технологіями активно розвивається магнітно-резонансна томографія (МРТ) із визначенням фракції жиру за протонною щільністю (МРТ-ФЖПЩ), яка нині вважається референтним неінвазивним методом кількісної оцінки стеатозу. МРТ-ФЖПЩ дозволяє з високою точністю визначати вміст жиру навіть при мінімальному ураженні (5–6% гепатоцитів) і не залежить від анатомічних чи фізичних особливостей пацієнта. Метод забезпечує відтворюваність між сканерами різних виробників, тому широко використовується як контрольний у клінічних дослідженнях. Порівняльні роботи [36, 37] показали тісну кореляцію між різними технологіями УЗС та МРТ-ФЖПЩ ($r \approx 0,8-0,85$), що відкриває перспективи використання УЗС за технологією ВКЗ як доступної альтернативи для масового скринінгу.

Проте, незважаючи на значні досягнення, жоден із сучасних методів не є універсальним. Класичне УЗД має обмеження при вираженому ожирінні, а МРТ – високу вартість і низьку доступність для широких груп населення. У цих умовах найбільш перспективним є мультимодальний підхід, що поєднує кількісні УЗ методи та МРТ-ФЖПЩ у рамках єдиного алгоритму діагностики. Такий підхід дає змогу не лише виявляти стеатоз на ранніх стадіях, а й оцінювати

ступінь фіброзу, контролювати ефективність лікування і формувати індивідуальні прогностичні моделі. Мультимодальна візуалізація відповідає сучасним принципам персоналізованої медицини, у якій рішення ґрунтуються на точних кількісних параметрах, а не лише на суб'єктивній оцінці зображення [67].

Важливим завданням сучасної гастроентерології та радіології є стандартизація методик, побудова національних референтних баз даних і валідація неінвазивних інструментів у межах української популяції. Визначення кореляцій між ВКЗ, ЗХЕ, ГРІ та МРТ-ФЖПЩ дає можливість розробити уніфіковану шкалу для стратифікації стеатозу, адаптовану до вітчизняних умов. Це має велике практичне значення, оскільки дозволяє оптимізувати маршрути пацієнтів, зменшити кількість інвазивних втручань, скоротити час діагностики та підвищити ефективність моніторингу захворювання.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у комплексному аналізі результатів УЗС за технологією ВКЗ і магнітно-резонансних досліджень для оцінки стеатозу печінки, визначенні діагностичних порогів кількісних показників і створенні алгоритму ранньої діагностики МАСХП. Практична цінність полягає у можливості впровадження результатів дослідження у щоденну роботу лікарів УЗД гастроентерологів і сімейних лікарів, що сприятиме ранньому виявленню патології, зниженню кількості біопсій і поліпшенню якості медичної допомоги.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація виконана згідно плану науково-дослідних робіт Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та пов'язана з науковою тематикою кафедри ядерної медицини, радіаційної онкології та радіаційної безпеки «Мультимодальні променеві дослідження в ранній діагностиці неалкогольної жирової хвороби печінки» (державний реєстраційний номер - 0122U200999, дата реєстрації – 08.10.2022).

Мета дослідження – удосконалення алгоритмів ранньої діагностики МАСХП шляхом обґрунтування застосування комплексу мультимодальних

променевих методів – УЗС за методом ВКЗ та МРТ-ФЖПЩ для підвищення ефективності, відтворюваності та стандартизації неінвазивної оцінки стеатозу печінки.

Завдання дослідження:

1. Дослідити інформативність антропометричних, біохімічних, імпедансометричних показників, даних ВКЗ та ЗХЕ як неінвазивних методів оцінки структурних змін печінкової паренхіми у пацієнтів із МАСХП.
2. Провести порівняльний аналіз кількісних ультразвукових параметрів (ВКЗ, ГРІ, ЗХЕ) із показниками МРТ-ФЖПЩ для визначення діагностичних порогів і кореляційних залежностей між методами.
3. Оцінити діагностичну інформативність ультразвукових систем за допомогою мультимодальних фантомів печінки, моделюючи різні рівні вмісту жиру, для оцінки точності вимірювань і відтворюваності ВКЗ.
4. Розробити нормативні діапазони (референтні значення) для ВКЗ у здорових осіб та пацієнтів із різними ступенями стеатозу за МРТ-ФЖПЩ як референтним стандартом.
5. Проаналізувати міждослідницьку та внутрішньодослідницьку узгодженість УЗС за технологією ВКЗ між лікарями різної кваліфікації.
6. Розробити оптимізований алгоритм мультимодальної діагностики та удосконалений клінічний маршрут пацієнтів із МАСХП для підвищення ефективності раннього виявлення, стратифікації ризику та моніторингу динаміки захворювання.

Об'єкт дослідження: метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки.

Предмет дослідження: кількісні показники УЗС за технологією ВКЗ, ЗХЕ та МРТ-ФЖПЩ, їх взаємозв'язки і діагностичні порогові; міждослідницька та внутрішньодослідницька узгодженість; нормативні діапазони для ВКЗ; алгоритм мультимодальної діагностики МАСХП.

Методи дослідження:

Клінічні: антропометричні.

Лабораторні методи: методи клінічної біохімії.

Променеві методи дослідження: ультразвукове дослідження в режимі сірої шкали (В-режим), ультразвукова стеатометрія за технологією визначення коефіцієнта згасання, зсувно-хвильова еластографія, магнітно-резонансна томографія за методом оцінки фракції жиру за протонною щільністю.

Статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів.

Уперше проведений комплексний порівняльний аналіз діагностичних можливостей мультимодальних променевих методів – УЗС за технологією ВКЗ та МРТ-ФЖПЩ – для раннього виявлення МАСХП. Вперше обґрунтовано діагностичну значущість ВКЗ як кількісного маркера стеатозу печінки з підтвердженням його кореляційного зв'язку з МРТ-ФЖПЩ, що дозволило визначити порогові значення для стратифікації ступенів стеатозу (S0–S3). Уперше запропоновано вітчизняно розроблену методику калібрування УЗ систем на основі мультимодальних фантомів печінки з відомими рівнями вмісту жиру, що забезпечує кількісну відтворюваність вимірювань між апаратами різних виробників. На підставі отриманих результатів розроблено нормативні діапазони (референтні значення) ВКЗ для здорових осіб і пацієнтів із різними ступенями стеатозу, визначені з урахуванням показників МРТ-ФЖПЩ як референтного стандарту. Вперше проведений кореляційний аналіз між УЗ параметрами (ВКЗ, ЗХЕ, GPI), показниками МРТ-ФЖПЩ та біохімічними маркерами метаболічних порушень, що дозволило уточнити взаємозв'язки між структурними і функціональними змінами печінкової паренхіми. Вперше оцінена міждослідницька та внутрішньодослідницька узгодженість кількісних УЗ вимірювань, оцінено вплив рівня кваліфікації лікаря на точність і варіабельність результатів. Запропоновано шляхи підвищення відтворюваності даних шляхом стандартизації технічних параметрів та інтеграції

автоматизованого аналізу зображень. Науково обґрунтовано алгоритм мультимодальної неінвазивної діагностики МАСХП, який поєднує УЗС, ЗХЕ та МРТ-ФЖПЩ у єдину кількісну систему оцінки стеатозу і фіброзу. Сформовано передумови для створення уніфікованих протоколів раннього виявлення та моніторингу перебігу МАСХП.

Практичне значення отриманих результатів.

Розроблений та обґрунтований алгоритм мультимодальної діагностики пацієнтів із МАСХП, який становить основу діагностичного етапу клінічного маршруту пацієнтів. Його удосконалення базується на стратифікації хворих із урахуванням ступеня стеатозу і фіброзу за даними УЗС, ЗХЕ та МРТ-ФЖПЩ.

Запропоновано поетапний підхід до ведення пацієнтів із МАСХП:

- для хворих із незначним або помірним стеатозом (S0–S1) рекомендовано використання УЗС у В-режимі як первинного методу верифікації жирової інфільтрації та контролю ефективності немедикаментозних заходів (зміни способу життя, зниження маси тіла, корекція харчування);
- при середньому рівні стеатозу або помірному фіброзі (S2–S3, F1–F2) доцільним є проведення зсувно-хвильової еластографії для оцінки жорсткості паренхіми печінки та динамічного спостереження в амбулаторних умовах;
- пацієнтам із високими рівнями фіброзу (F3–F4) рекомендовано скерування до спеціалізованих центрів із повним спектром діагностичних технологій (МРТ-ФЖПЩ) для розширеної візуалізації, уточнення стадії ураження і визначення показань до біопсії.

Для зменшення ризику фіброзування печінкової паренхіми у хворих на МАСХП обґрунтовано етапне використання неінвазивних методів діагностики з поступовим переходом від доступних УЗ методів (ВКЗ) до більш дороговартісних технологій (МРТ-ФЖПЩ) залежно від отриманих результатів.

Вперше запропоновано національні нормативні діапазони для ВКЗ, які можуть бути використані у практиці лікарів УЗД для кількісного опису стеатозу замість суб'єктивної оцінки ехогенності. Це забезпечує об'єктивізацію та

стандартизацію висновків при проведенні ультразвукового дослідження печінки в рутинній практиці.

Розроблені підходи сприяють підвищенню точності діагностики, зменшенню міждослідницької варіабельності та уніфікації результатів для діагностики стеатозу печінки. Визначено технічні та організаційні заходи для мінімізації впливу людського фактора – зокрема, стандартизацію налаштувань апаратури, проведення фантомної калібровки та автоматизований розрахунок ВКЗ.

Отримані результати мають безпосереднє практичне значення для лікарів-рентгенологів, ультразвукових діагностів, гастроентерологів і сімейних лікарів. Їх упровадження дозволяє підвищити ефективність раннього виявлення стеатозу, покращити моніторинг перебігу хвороби та оцінку терапевтичної відповіді.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено у клінічну практику закладів охорони здоров'я, що підтверджено відповідними актами впровадження. Елементи розробленого мультимодального алгоритму діагностики МАСХП, методика кількісної УЗС за методом ВКЗ, оцінка міждослідницької узгодженості результатів, а також підходи до фантомної калібровки ультразвукових систем упроваджені у роботу Медичного центру «Медбуд» (м. Київ), центру сучасної діагностики «LifeScan» (м. Київ) та «Інституту еластографії» (м. Київ). Отримані результати використовуються для оптимізації діагностичного етапу клінічного маршруту пацієнтів із МАСХП, стандартизації кількісної оцінки стеатозу печінки, визначення показань до направлення у спеціалізовані центри та моніторингу ефективності терапії.

Результати досліджень включені до лекційного курсу кафедри ядерної медицини, радіаційної онкології та радіаційної безпеки НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою роботою здобувача. Вибір теми, постановка мети та завдань, розробка концепції і методології дослідження, а також формулювання основних висновків виконані

здобувачем самостійно у співпраці з науковим керівником – проф. Щербіною О.В.

Дисертантом самостійно проведено ґрунтовний аналіз наукових джерел, патентно-інформаційний пошук і систематизацію сучасних даних щодо неінвазивної діагностики МАСХП. На підставі отриманої інформації сформульовано гіпотезу дослідження, визначено критерії включення, стратифікацію пацієнтів і дизайн дослідницьких етапів.

Здобувачем самостійно проведено відбір учасників дослідження ($n = 168$), клінічне обстеження пацієнтів, збір анамнестичних, антропометричних і лабораторних даних, а також формування груп спостереження відповідно до ступеня стеатозу та фіброзу печінки. Дисертант забезпечував організацію та проведення інструментальних досліджень – ультразвукової стеатометрії за методом ВКЗ, ЗХЕ та МРТ-ФЖПЩ.

Здобувач особисто здійснював реєстрацію та аналіз УЗ зображень, розрахунок параметрів ВКЗ і ЗХЕ, проводив оцінку діагностичної інформаивності мультимодальних фантомів печінки. Самостійно виконано статистичну обробку результатів із застосуванням методів кореляційного, регресійного та варіаційного аналізу, оцінку міждослідницької узгодженості, ROC-аналіз та визначення діагностичних порогів показників.

Дисертант підготував базу даних, узагальнив отримані результати, виконав їх порівняння з даними МРТ-ФЖПЩ, сформулював практичні рекомендації та алгоритм мультимодальної діагностики. Здобувач особисто написав і оформив рукопис дисертації, підготував тези доповідей і наукові публікації за матеріалами дослідження.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, здобувачеві належить провідна роль у формулюванні мети, завдань, виборі методів дослідження, інтерпретації результатів та підготовці текстів до друку. Дисертант брав безпосередню участь у підготовці та проведенні доповідей на міжнародних і

всеукраїнських наукових форумах, конференціях і вебінарах, присвячених сучасним методам неінвазивної діагностики захворювань печінки.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення і результати дисертаційного дослідження оприлюднені та обговорені на міжнародних, національних і державних науково-практичних форумах. Зроблено 9 доповідей на закордонних науково-практичних конгресах, симпозіумах і конференціях, 3 – на науково-практичних конгресах, симпозіумах і конференціях з міжнародною участю, 7 – на науково-практичних конференціях державного рівня (див. Додаток Б).

Публікації. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 21 наукову працю: 7 наукових статей, з них 5 статей у журналах, які індексуються в наукометричній базі Scopus (2 – у журналах кuartилію Q1, 3 – у журналах кuartилію Q4); 2 – у наукових фахових виданнях України; 2 статті в інших виданнях, які додатково відображають результати дисертації, 12 тез доповідей, з яких 9 – у міжнародних виданнях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 220 сторінках друкованого тексту. Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Список літератури складається з 205 джерел (з яких 191 англомовних) та займає 28 сторінок. Робота проілюстрована 56 рисунками та 20 таблицями.

РОЗДІЛ 1.

МУЛЬТИМОДАЛЬНІ ПРОМЕНЕВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ: АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД СУЧАСНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Загальна характеристика метаболічно асоційованої стеатотичної хвороба печінки

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) набуває статусу найбільш поширеного захворювання печінки у світі [46, 72, 128, 136, 191]. У 2023 році була запропонована нова номенклатура, щоб підкреслити метаболічний характер ураження і уникнути зайвої стигматизації. Так НАЖХП та неалкогольний стеатогепатит перейменували як стеатотичну хворобу печінки (СХП), пов'язану з порушенням метаболічної функції - метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП), і метаболічно асоційований стеатогепатит (МАСГ) [7, 23, 34, 42]. В алгоритмі встановлення діагнозу МАСХП виділили 2 етапи. На першому етапі необхідно виявити стеатоз печінки (СП) або біопсією, або одним з методів діагностичної візуалізації: ультразвукова діагностика (УЗД), мультidetекторна комп'ютерна томографія (МДКТ) або магнітно-резонансна томографія (МРТ) [36, 143, 162]. На другому етапі постановки діагнозу МАСХП варто виявити хоча б один із п'яти кардіометаболічних критеріїв. Кардіометаболічні критерії включають: ожиріння, порушення толерантності до глюкози, підвищення артеріального тиску, в сироватці крові підвищення тригліцеридів (ТГ) та зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [103, 162, 164].

МАСХП є серйозною медичною проблемою, яка набуває дедалі більшої актуальності у світі. Збільшення випадків МАСХП свідчить про необхідність розробки ефективних методів діагностики для раннього виявлення та своєчасного лікування цієї патології [5, 12, 53]. Тісно корелює з розвитком ожиріння, інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу (ЦД2Т),

порушенням мікробіоти та захворюваннями серцево-судинної системи позиціонують МАСХП як печінковий компонент метаболічного синдрому [10, 13, 16, 56, 169, 182]. МАСХП характеризується надмірним накопиченням ліпідів у клітинах печінки, що може призводити на розвинутих стадіях стеатозу до запалення, фіброзу та, у крайніх випадках, до цирозу [64, 142, 167, 169].

Гістологічний спектр уражень при МАСХП має стадійний перебіг: простий СП приблизно у 30% випадків прогресує до МАСГ із подальшим формуванням фіброзу та цирозу, що супроводжується зниженням виживаності. Зростання поширеності МАСХП, зумовлене, зокрема, змінами способу життя та харчової поведінки, підкреслює необхідність розроблення й упровадження сучасних діагностичних підходів для раннього та точного виявлення цього захворювання [63].

Пошук методів діагностики, що поєднують різні технології, є стратегічно важливим завданням для забезпечення раннього та точного виявлення МАСХП [14, 50, 57]. Як достатньо точний і безпечний метод інструментального визначення ступеня СП у пацієнтів з МАСХП пропонується ультразвукова стеатометрія (УЗС), а для оцінки фіброзу печінки – зсувнохвильова еластографія (ЗХЕ) [29]. Визначення сироваткових біомаркерів фіброзу печінки забезпечує об'єктивну характеристику активності патологічного процесу й прогнозування імовірності фіброзоутворення у хворих на МАСХП [1]. До них належать непрямі маркери, такі як аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ), С-реактивний білок тощо, а також прямі — гіалуронова кислота, колаген і компоненти позаклітинного матриксу [116, 177].

МАСХП включає два основні фенотипи: метаболічно асоційований стеатоз печінки, який, за даними літератури, має відносно повільну гістологічну прогресію, та МАСГ, що характеризується вищим ризиком розвитку цирозу та його ускладнень [105]. За різними дослідженнями, МАСГ виявляють у 6–26% пацієнтів із МАСХП [4, 192].

За даними літератури у патогенезі МАСХП значну роль також відіграють різноманітні патогенетичні механізми, зокрема оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, хронічні запальні процеси та зміна секреції адипоцитокінів, які асоційовані з надмірною масою тіла та інсулінорезистентністю [6, 28, 64, 177]. Прозапальні цитокіни, зокрема інтерлейкін-1 β , відіграють ключову роль у реалізації основних патогенетичних механізмів МАСХП, сприяючи розвитку жирових, запальних і фібротичних змін печінки. Водночас протизапальні медіатори, такі як інтерлейкін-10, відіграють захисну роль, обмежуючи надмірну аутоімунну відповідь і запобігаючи прогресуванню МАСХП [64, 71].

Патогенетичні механізми розвитку та прогресування МАСХП продовжують активно вивчатися. Встановлено, що серед чинників ризику провідне значення мають метаболічні порушення, зокрема інсулінорезистентність, ожиріння, надмірний розвиток вісцеральної жирової клітковини (ВЖК), ЦД2Т та швидке зниження маси тіла [64, 182, 186]. Згідно з результатами опублікованих досліджень МАСХП поєднана: з ожирінням – у 41-61% випадків, ЦД2Т – у 18-65%, а з артеріальною гіпертензією (АГ) – у 33-46% [9, 202]. За даними систематичного огляду, у понад 65 % пацієнтів із ЦД2Т спостерігалась МАСХП, у близько 31 % – МАСГ, а 15 % мали виражений фіброз печінки (стадія F3–F4) [57, 61]

Встановлено, що ризик розвитку патології зростає у пацієнтів із надлишковою масою тіла та ожирінням. Ожиріння розглядається більшістю дослідників як основний фактор ризику виникнення МАСГ: згідно з дослідженнями, серед осіб з індексом маси тіла (ІМТ) понад 30 кг/м² поширеність МАСХП перевищує 95% [48, 133, 183]. Натомість відомо, що частина пацієнтів із МАСХП не має надмірної маси тіла. За результатами систематичних оглядів і багатопрофільних досліджень, приблизно 13–24 % пацієнтів із МАСХП мають нормальні показники ІМТ, а 3–10 % відносяться до категорії так званих «худих» пацієнтів, у яких ІМТ нижчий за загальноприйняті

порогові значення ожиріння, але наявні стеатотичні зміни печінки та метаболічна дисфункція. Такий фенотип має власні патогенетичні особливості та асоціюється зі значним серцево-судинним і гепатологічним ризиком, що зумовлює необхідність раннього виявлення і моніторингу цієї категорії хворих [44, 98, 190].

За даними літератури, у пацієнтів цієї категорії часто виявляють поєднані патологічні зміни в печінці та метаболічні розлади, що зумовлюють розвиток МАСХП [8, 145]. Точна поширеність МАСХП серед осіб із нормальною чи зниженою масою тіла залишається невстановленою, проте наявні дані свідчать, що цей варіант патології не є рідкісним.

Активно досліджується роль генетичних факторів у розвитку МАСХП. Зокрема, встановлено, що носії специфічних алелей генів PNPLA3, TM6SF2 та MBOAT7 мають підвищений ризик накопичення жиру в печінці та розвитку МАСХП [108].

Дисбаланс гуморальних факторів, що регулюють накопичення ліпідних структур у паренхімі печінки, також відіграє значну роль у розвитку МАСХП [43]. Встановлено, що ключовими патогенетичними механізмами жирової дистрофії печінки є хронічні запальні процеси, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція та зміни у секретії адипоцитокінів [203]. Наявні дані дозволяють трактувати МАСХП як печінковий фенотип метаболічного синдрому, адже у переважної більшості пацієнтів ($\approx 90\%$) виявляють інші обмінні порушення, а близько третини — повну відповідність критеріям метаболічного синдрому [43].

У пацієнтів із МАСХП спостерігається підвищена загальна смертність, головним чином через серцево-судинні ускладнення. Зростання частоти серцево-судинних захворювань серед таких пацієнтів корелює з тяжкістю СП [168].

Відсутність точних епідеміологічних даних щодо МАСГ зумовлена складністю підтвердження діагнозу через обмеження діагностичних технологій.

Незважаючи на те, що біопсія печінки є еталонним методом, більшість дослідників використовують альтернативні неінвазивні методи — клінічні, лабораторні та інструментальні показники для оцінки стану печінкової тканини при МАСХП.

Протягом останніх десятиліть у світі відзначається стійке зростання захворюваності на МАСХП, що зумовлено значним поширенням неінфекційних захворювань, в том числі ожиріння та ЦД2Т, у поєднанні з удосконаленням діагностичних технологій і розширенням можливостей виявлення цієї патології у клінічній практиці [178].

Згідно з прогнозами, до 2030 року очікується зростання кількості випадків МАСГ приблизно на 63%, що спричинить підвищення рівня захворюваності на декомпенсований цироз печінки на 168% та на гепатоцелюлярну карциному на 137 %. Очікується, що летальність від захворювань печінки зросте на 178%[64].

Широке поширення МАСХП свідчить про значний внесок цієї патології в глобальну «епідемію неінфекційних захворювань» [101]. Вплив МАСХП на громадське здоров'я пояснюється її багатофакторним впливом на захворюваність, смертність і навантаження на систему охорони здоров'я в усьому світі.

Згідно з даними літератури, загальна смертність серед осіб із МАСХП оцінюється на рівні 12–17 на 1000 випадків, залежно від методу встановлення діагнозу (УЗД, індекс жирової тканини, біопсія)[151]. У пацієнтів із нефіброзним МАСГ смертність становить приблизно 13,4 на 1000 випадків, що відповідає надлишковому ризику 5,1 на 1000 випадків порівняно з СП без явищ запалення [151]. Протягом 15-річного спостереження у когортах із біопсією печінки виявлено зниження виживаності з ~32,5 % до ~40,5 % загальної смертності серед пацієнтів із МАСГ, тоді як в осіб із простим СП – близько 32,5 % [17]. Крім того, у дослідженні з 16-річним спостереженням у пацієнтів із МАСХП відзначено незалежне збільшення ризику загальної смертності (~1,33 порівняно з пацієнтами без МАСХП) [115] .

Такі дані підкреслюють критичну роль ранньої діагностики у запобіганні прогресуванню захворювання від МАСХП до МАСГ. За сучасними даними, у таких країнах, як США та Велика Британія, МАСГ уже є провідною причиною трансплантації печінки; очікується, що у найближчі десятиліття воно стане домінуючим показанням до пересадки печінки у світовій практиці [25, 33].

Біопсія печінки є клінічним еталонним стандартом для постановки діагнозу МАСХП. Відповідно до рекомендацій Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL, European Association for the Study of the Liver)[162] та Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases) [137]. Перкутанна (тонкогольова) біопсія печінки була вперше виконана Паулем Ерліхом у 1883 році, і з того часу залишається важливим діагностичним методом у діагностиці захворювань печінки [119]. У сприятливому для діагностики випадку, за наявності фібротичних змін у приблизно 40 % печінкової паренхіми, точність біопсії печінки досягає чутливості й специфічності на рівні близько 90 %, що відповідає оптимальним умовам виконання процедури[112]

Біопсія дозволяє виявити особливості, які не визначаються за допомогою радіологічної візуалізації, зокрема специфічні моделі запалення та пошкодження гепатоцитів при МАСХП використовуючи класифікацію NAS. Гістологічно СП оцінюється напівкількісним методом залежно від кількості гепатоцитів, що містять жирові краплі: 0 ступінь – менше 5% гепатоцитів, 1 ступінь – 5–33%, 2 ступінь – 33–66%, 3 ступінь – понад 66% [114].

Еталонним методом гістологічної оцінки фібротичних змін у біоптатах печінки є шкала METAVIR (Méthode d'Évaluation de l'Activité des Hépatites Virales), розроблена Р. Bedossa та Т. Poynard у рамках Cooperative Study Group. Ця система дозволяє кількісно оцінити активність запалення (A0–A3) і стадію фіброзу (F0–F4), відображаючи ступінь рубцевого ураження печінкової паренхіми [26]. Шкала METAVIR забезпечує кількісну оцінку гістологічних змін у печінковій тканині. Активність некрозапальних процесів за шкалою METAVIR

поділяють на чотири ступені: A0 – відсутність гістологічної активності, A1 — мінімальна активність, A2 – помірна активність та A3 – виражена активність. Стадіювання фіброзу за системою METAVIR передбачає п'ять рівнів: F0 – відсутність фіброзу; F1 – мінімальний фіброз, який характеризується портальними фібротичними змінами без формування септ; F2 – помірний фіброз із наявністю поодиноких портопортальних септ; F3 – виражений фіброз, для якого типовими є множинні портопортальні та портоцентральні септи без ознак цирозу; F4 – цироз печінки, що супроводжується повним порушенням архітекτονіки печінкової дольки та її ангіоархітекτονіки внаслідок утворення щільних фібротичних тяжів [129, 130].

Однак біопсія печінки є інвазивним методом, тому її не можна широко застосовувати для скринінгу та динамічного спостереження. Крім того, через невеликий розмір біоптату можливі похибки у вибірці, особливо з огляду на неоднорідний характер розподілу СП у архітектоніці печінки [92, 119, 161].

Променеві модальності візуалізації СП стають все більш популярними як неінвазивна альтернатива біопсії. Вони дозволяють оцінити важливі маркери СП та фіброзу печінки. До традиційних модальностей належать УЗД, МДКТ та МРТ.

1.2. Методики ультразвукової стеатометрії

Методи УЗ оцінки СП, так звана - УЗС поділяються на кількісні та напівкількісні [88]. Напівкількісні методики оцінки стеатозу включають аналіз ехогенності у В-режимі, УЗ оцінку індикаторів жирового гепатозу та визначення гепаторенального індексу (ГРІ) [69].

Оцінка стеатозу в В-режимі ґрунтується на порівнянні ехогенності печінки з прилеглими структурами. У нормі паренхіма печінки має таку ж або дещо вищу ехогенність, ніж нирки та селезінка. При стеатозі розсіювання УЗ променю краплями жиру спричиняє повернення більшої кількості ехосигналів до датчика, що створює ефект «світлої» або гіперехогенної печінки. Жирова тканина також послаблює УЗ промінь, що зменшує його проникнення в тканини, погіршуючи

візуалізацію внутрішньопечінкових судин, жовчних проток і, в деяких випадках, патологічних уражень печінки. Крім того, ускладнюється візуалізація структур, розташованих за печінкою, таких як діафрагма [199].

Стеатоз можна запідозрити, якщо печінка виглядає надмірно яскравою в порівнянні з паренхімою нирки, а її структури розмиті або погано проглядаються. УЗД у В-режимі дає змогу суб'єктивно оцінити ступінь жирової інфільтрації [69].

Класифікація стеатозу за даними УЗД у В-режимі: 0 балів – стеатоз відсутній, ехогенність печінки нормальна. 1 бал (легкий стеатоз) – незначне, дифузне підвищення ехогенності печінки, нормальна візуалізація діафрагми та стінки ворітної вени. 2 бали (помірний стеатоз) – помірне підвищення ехогенності печінки, незначне порушення чіткості стінки ворітної вени та діафрагми. 3 бали (тяжкий стеатоз) – значне збільшення ехогенності печінки, погана або повна відсутність візуалізації стінки ворітної вени, діафрагми та задніх відділів правої частки печінки [69].

Для кількісної оцінки СП часто застосовують магнітно-резонансну томографію з визначенням фракції жиру за протонною щільністю (МРТ-ФЖПЩ, Magnetic Resonance Imaging Estimated Proton Density Fat Fraction) [81]. Порівняльний аналіз діагностичних можливостей між УЗ В-режимом та МРТ-ФЖПЩ показав вищу точність останньої методики [199]. Наприклад, у дослідженні Seifeldin та співавт. (2021) для порогового значення МРТ-ФЖПЩ $> 4.95\%$ становив Area Under the Curve (AUC) = 0.958, із чутливістю 95.8 % та специфічністю 90 % [147]. Аналогічно, Lee та співавт. (2023) підтвердили чутливість В-режиму УЗД $\approx 95.8\%$ у співставленні з МРТ-ФЖПЩ як золотим стандартом [102].

УЗ візуалізація у В-режимі залишається широко доступним, неінвазивним, повторюваним методом без використання іонізуючого випромінювання. Вона має низьку вартість, добре сприймається пацієнтами та може застосовуватися у

великих масштабах. Завдяки цим перевагам метод рекомендований як першочерговий інструмент для діагностики МАСХП у дорослих відповідно до клінічних настанов Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL, European Association for the Study of the Liver), спільно з Європейською асоціацією з вивчення діабету (EASD, European Association for the Study of Diabetes) та Європейською асоціацією з вивчення ожиріння (EASO, European Association for the Study of Obesity) [162].

Оцінка СП за методикою M. Hamaguchi et al. і є одним із провідних ультразвукових методів для В-режиму, що дозволяють неінвазивно визначити рівень жирової інфільтрації паренхіми печінки [31]. Вперше ця шкала була представлена у 2007 році і ґрунтується на комплексному аналізі чотирьох основних УЗ параметрів: яскравості печінки, контрасту ехогенності між паренхімою печінки та нирки, глибини згасання УЗ сигналу, а також чіткості судинного малюнка. Основна концепція методу базується на тому, що підвищення вмісту жирових включень у гепатоцитах змінює фізичні властивості тканини, зокрема її акустичну щільність, що призводить до посилення ехогенності печінки в порівнянні з нирковою паренхімою, поглинання УЗ хвиль і зниження видимості судинних структур [77].

Методика якісного оцінювання СП за шкалою M. Hamaguchi передбачає присвоєння балів за кожним із чотирьох УЗ параметрів. Перший параметр – яскравість печінки у порівнянні з кірковою речовиною правої нирки – розглядається комплексно і оцінюється від 0 до 3 балів. Якщо обидва показники є негативними, остаточний бал дорівнює 0, а за наявності змін їхня вираженість дозволяє отримати значення до 3 балів. Другий параметр – глибоке згасання УЗ сигналу – відображає здатність паренхіми печінки поглинати УЗ хвилі внаслідок жирових відкладень, що перешкоджають проникненню сигналу у глибші шари тканини. Цей критерій оцінюється в діапазоні від 0 до 2 балів, де 0 вказує на відсутність значного згасання, а 2 – на виражене поглинання хвиль. Третій параметр – розмиття судинного малюнка – є якісним критерієм і оцінюється

бінарно: 0 балів у разі відсутності розмиття та 1 бал у разі позитивного результату [77].

У дослідженнях було встановлено, що оцінка ≥ 2 балів за шкалою M. Namaguchi є високоспецифічним критерієм для діагностики стеатозу, демонструючи AUC 0,98, чутливість 91,7% та специфічність 100%. Це свідчить про здатність методу з високою точністю розрізняти пацієнтів із та без стеатозу, що робить його надзвичайно ефективним для виявлення жирової інфільтрації печінки. Додатково встановлено, що за оцінки ≥ 1 методика дозволяє діагностувати вісцеральне ожиріння з чутливістю 68,3% і специфічністю 95,1%, що вказує на тісний взаємозв'язок СП з метаболічними порушеннями [77].

Попри високу діагностичну цінність шкали M. Namaguchi, варто зазначити, що її застосування у великих багатоцентрових дослідженнях поки що обмежене, що зумовлює необхідність подальшої валідації методу на більш широких вибірках пацієнтів. Важливо також враховувати, що УЗ методи мають певні обмеження, зокрема суб'єктивність оцінки, що може залежати від досвіду оператора, а також від технічних характеристик УЗ обладнання. Вплив факторів, таких як виражене ожиріння пацієнта, на якість зображення також потребує додаткового дослідження для забезпечення максимальної точності діагностики СП за шкалою M. Namaguchi [69].

Ультразвуковий індикатор жирового гепатозу (Ultrasonographic Fatty Liver Indicator, US-FLI) є одним із неінвазивних методів діагностики СП. Основними параметрами, які оцінюються в межах шкали US-FLI є: різниця ехогенності між печінковою паренхімою та кірковою речовиною правої нирки, згасання УЗ сигналу, знижена візуалізація внутрішньопечінкових судинних структур, ускладнена візуалізація стінки жовчного міхура, ослаблена видимість діафрагми, а також наявність так званих «fatty sparing areas» – ділянки паренхіми печінки, відносно збережені від стеатотичної інфільтрації [21].

Першим повідомленням про застосування US-FLI стала публікація Stefano Ballestri та співавт. (2012), в якій цей індикатор описано як нову шкалу (діапазон

балів: 2–8), що дозволяє діагностувати МАСХП при значенні ≥ 2 , характеризується високою міждослідницькою узгодженістю ($\kappa = 0,80\text{--}0,86$) та доброю внутрішньодослідницькою відтворюваністю ($\kappa = 0,85\text{--}0,90$). Метод дає змогу ідентифікувати жирову інфільтрацію на підставі змін ехогенності паренхіми та сукупності характерних візуалізаційних ознак. Шкала оцінки коливається в межах від 2 до 8 балів, при цьому СП діагностується за наявності 2 та більше балів. Один із ключових показників – контраст між ехогенністю паренхіми печінки та паренхімою нирки – має вагоме значення для загальної оцінки: якщо цей контраст є легким або помірним, виставляється 2 бали, а при вираженій різниці ехогенності – 3 бали. Інші УЗ ознаки, зокрема згасання УЗ сигналу, погіршена візуалізація судин, ускладнене розрізнення стінки жовчного міхура, ослаблена чіткість діафрагми та наявність «fatty sparing areas», оцінюються по 1 балу кожна [21].

Наступні дослідження, зокрема Ballestri та співавт. (2017), підтвердили, що US-FLI корелює з гістологічними характеристиками стеатозу і метаболічними параметрами. Так, значення ≥ 2 достовірно виявляло мінімальний стеатоз ($>10\%$) з чутливістю $\sim 90\%$, специфічністю $\sim 90\%$, а також було значущо пов'язане з індексами НОМА, АлАТ, ІМТ тощо [22].

Діагностична ефективність US-FLI також підтверджується значеннями AUC, що становить 0,76 для виявлення стеатозу та 0,80 для діагностики важкого МАСГ [34]. У дослідженні Ballestri та співавт. (2012) було продемонстровано, що оцінка US-FLI МАСГ: при багатоваріантному аналізі відношення шансів (ВШ) = 2,236; $p = 0,007$, що свідчить про незалежне прогностичне значення індикатора [21]. Крім того, у тій же роботі вказано, що US-FLI < 4 ефективно виключає тяжку форму МАСГ з високою негативною прогностичною цінністю (НПЦ) - 94 %, хоча специфічність даного підходу є відносно невисокою ($\approx 45,7\%$), що підкреслює необхідність комбінування з іншими методами для підвищення точності класифікації [21]. У комплексній сучасній рецензії Ballestri та Lonardo (2023) US-FLI охарактеризовано як надійна УЗ методика для

неінвазивної стратифікації МАСХП, з високою відтворюваністю та кореляцією з клінічними й метаболічними даними [20].

Таким чином, US-FLI є зручним і доступним методом оцінки СП, що дозволяє кількісно визначити вираженість жирової інфільтрації за відсутності УЗС, проте його діагностична специфічність потребує подальших досліджень та підтвердження у великих когортах пацієнтів.

Ультразвуковий ГРІ є кількісним показником, що визначається на основі співвідношення ехогенності печінкової паренхіми до кіркової речовини нирки. Метод базується на гістограмному аналізі ехогенності в ОІ, що дозволяє отримувати об'єктивні цифрові значення, відображаючи ступінь СП[157]. Перші спроби кількісно оцінити СП полягали в порівнянні інтенсивності відбитого УЗ сигналу від паренхіми печінки з еталонною тканиною. Для цього було обрано кору правої нирки, оскільки її ехогенність зазвичай залишається стабільною у більшості пацієнтів без дифузних уражень нирок. Таким чином, співвідношення ехогенності печінки до нирки стало основою для кількісного розрахунку ГРІ [69].

З початку 2000-х років інтерес до ГРІ значно зріс через глобальну епідемію МАСХП. Численні дослідження намагалися визначити порогові значення ГРІ, що дозволяли б достовірно відрізняти різні ступені СП. Однак результати таких робіт виявилися досить варіабельними через різні умови проведення досліджень, технічні характеристики УЗ апаратів, а також різні критерії оцінки ехогенності [3, 69, 166, 174].

Результати досліджень свідчать про високу діагностичну точність ГРІ у визначенні ступеня жирової інфільтрації. Показано, що значення AUC перевищує 0,90 для всіх ступенів СП, що свідчить про високу ефективність цього індексу. ГРІ $\geq 1,34$ продемонстрував чутливість 92% та специфічність 85% у визначенні СП $> 5\%$ [149].

Порівняння діагностичної ефективності ГРІ з магнітно-резонансною спектроскопією (MPC), яка розглядається як референтний метод оцінки стеатозу,

показало, що AUC ГРІ у цьому контексті становить 0,74 ($p < 0,006$), що свідчить про його відносно високу, але не абсолютну інформативність у порівнянні з методами МРТ[157]. Для визначення ГРІ можуть використовуватися як спеціальні програмні модулі, вбудовані в сучасні УЗ апарати (рис. 1.1), так і стороннє програмне забезпечення для аналізу ехогенності [24, 157]. Однак, незважаючи на обнадійливі результати щодо точності цього методу, його застосування поки що не підтверджене у великих когортах пацієнтів, що викликає певні дискусії щодо можливості екстраполяції отриманих даних на загальну популяцію[69] .

Кількісні методи оцінки СП включають аналіз радіочастотного відлуння, яке реєструється УЗ системою, що дозволяє розраховувати такі параметри, як коефіцієнт зворотного розсіювання (КЗР), контрольований параметр згасання (КПЗ, Controlled Attenuation Parameter, CAP) та швидкість звуку (ШЗ). Ці методи відкривають перспективи для більш точної, автоматизованої та стандартизованої діагностики СП, проте потребують подальших клінічних досліджень для визначення їхньої надійності та відтворюваності у великих популяціях пацієнтів [31, 69, 199].

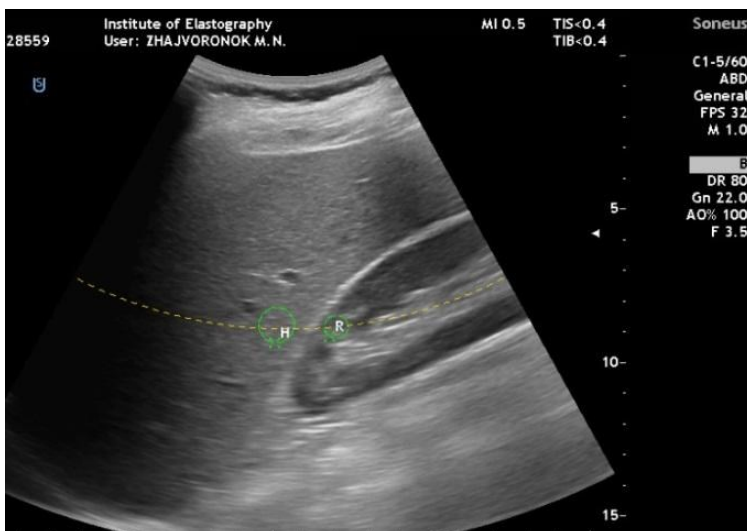


Рисунок 1.1. Ультразвукове дослідження ГРІ. (УЗ апарат «Soneus P7»)

КЗР (BC, Backscatter coefficient) є важливим параметром для оцінки жирової інфільтрації печінки за допомогою УЗ діагностики. Цей коефіцієнт вимірюється за допомогою спеціалізованих комп'ютерних алгоритмів, які використовують еталонний фантом для коригування варіацій, що можуть виникати внаслідок різних УЗ систем або відмінностей між операторами. Такий підхід дозволяє значно зменшити вплив технічних факторів і підвищити точність вимірювань [171]. Завдяки високій відтворюваності та незалежності від налаштувань апарату або досвідченості оператора, метод КЗР можна застосовувати на будь-якій стандартній УЗ системі. Важливою перевагою цього методу є те, що він дозволяє отримати надійні результати без необхідності використання складного або вартісного обладнання [78].

Одним із основних етапів досліджень КЗР є порівняння результатів з іншими більш точними методами, наприклад, МРТ-ФЖПЩ. У дослідженні, проведеному на когорті з 204 дорослих пацієнтів, показано, що при оцінці КЗР для діагностики МАСХП значення AUC досягло 0,98, що вказує на дуже високу діагностичну точність цього методу. Чутливість склала 93%, а специфічність – 87%, що робить КЗР ефективним інструментом для раннього виявлення СП [107].

Однак техніка оцінки КЗР має певні обмеження: вона є досить громіздкою і потребує використання фантома для калібрування датчика при виконанні дослідження. Це ускладнює її використання в клінічній практиці, особливо в умовах, де неможливо постійно застосовувати фантоми для стандартизації вимірювань. Тому, попри високу точність, метод потребує подальших досліджень та вдосконалення для широкого клінічного впровадження [69].

Метод КПЗ, упроваджений у прилади FibroScan®, став першою валідованою ультразвуковою технологією для кількісної оцінки стеатозу печінки. Його використання дозволило замінити виключно візуальну оцінку ехогенності більш стандартизованим підходом, що дозволяє вимірювати згасання УЗ променю під час його проходження через тканини печінки. Цей

параметр виражається в децибелах на метр (дБ/м) і знаходиться в межах від 100 до 400 дБ/м. КПЗ продемонстрував високу міждослідницьку відтворюваність: коефіцієнт кореляції узгодженості становив 0,82; 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,78–0,85 [152].

Дослідження, у яких біопсія печінки використовувалася як референтний метод, показали високу ефективність КПЗ у діагностиці СП [69, 93, 152]. У метааналізі 19 досліджень, що охопили 2735 пацієнтів, визначено оптимальні порогові значення КПЗ: 248 дБ/м (95% ДІ: 237–261) для легкого стеатозу ($S > 0$); 268 дБ/м (95% ДІ: 257–284) для значного стеатозу ($S > 1$) та 280 дБ/м (95% ДІ: 268–294) для тяжкого стеатозу ($S > 2$) [93]. При цьому значення AUC у всіх випадках перевищували 0,80, що підтверджує високу діагностичну точність методики. Водночас у діагностиці стеатозу будь-якого ступеня ($S > 0$) чутливість КПЗ виявилася помірною — 0,69 (95% ДІ: 0,60–0,75). Важливо зазначити, що фіброз печінки не впливає на значення КПЗ, що підтверджено у дослідженнях із використанням біопсії як референтного методу [35].

На сьогоднішній день більшість виробників УЗ апаратів активно розробляють програмне забезпечення для автоматизованого визначення ступеня згасання УЗ сигналу. Серед запатентованих технологій, що використовують принцип КПЗ, можна виділити такі: ослаблення зображення (Attenuation Imaging, ATI) Canon Medical Systems, Японія; параметр ослаблення під УЗ контролем (Ultrasound-Guided Attenuation Parameter, UGAP) General Electric Healthcare Company, США; застосування коефіцієнта згасання (Application of attenuation coefficient, ATT) Hitachi Limited Company, Японія; визначення коефіцієнту згасання (BK3®, Attenuation Coefficient Measurement, ACM®), що є зареєстрованим інструментальним методом для оцінки акустичних властивостей тканин, Ultrasign, м.Харків, Україна; візуалізація згасання тканин (Tissue attenuation imaging, TAI) Samsung, Південна Корея; кількісна оцінка візуалізації згасання (Quantification Attenuation Imaging, QAI) Esaote S.p.A., Італія; аналіз ослаблення ультразвуку (Ultrasound attenuation analysis, USAT), Mindray, КНР;

ультразвукова фракція жиру (Ultrasound Derived Fat Fraction, UDFF) Siemens, Німеччина; кількісне визначення жиру в печінці (Liver Fat Quantification, LFQ), Philips Healthcare, Нідерланди [59, 194].

Подібно до КПЗ, ці технології дозволяють кількісно оцінювати згасання УЗ сигналу, проте на відміну від КПЗ, вони забезпечують візуалізацію оцінюваної ділянки в режимі реального часу. Це дає змогу більш точно визначати зони дослідження за допомогою кольорових карт згасання. Важливою перевагою методик є те, що вони не залежать від постобробки даних чи налаштувань УЗ апарату. КПЗ обчислюється в децибелах на сантиметр на мегагерц (дБ/см/МГц) і відображає ступінь згасання УЗ сигналу в тканинах печінки. Завдяки високій точності та відтворюваності, цей метод визнаний ефективним інструментом у діагностиці СП [69].

Технологія візуалізації для кількісної оцінки СП АТІ, є інноваційною двовимірною технологією візуалізації, що використовує згасання УЗ сигналу для кількісної оцінки ослаблення УЗ хвиль, що проходять через тканини. Метод дозволяє в реальному часі аналізувати ступінь ослаблення сигналу в обраній ОІ, що забезпечує високу точність при діагностиці різних патологій печінки, зокрема стеатозу. Візуалізація отриманих результатів здійснюється через кольорові карти, що допомагає лікарям наочно оцінити рівень ослаблення хвиль, що сприяє покращенню діагностичної точності та дозволяє точно визначати різні ступені тяжкості захворювання [193].

Основним принципом роботи АТІ є виявлення і кількісна оцінка ослаблення УЗ хвиль, що відбувається при їх проходженні через тканину печінки, що в свою чергу корелює з рівнем жирової інфільтрації. Для забезпечення надійності результатів вимірювань АТІ використовує індекс надійності (R^2), що є критерієм достовірності оцінки. Якщо значення $R^2 \geq 0,80$, це вважається показником високої достовірності дослідження [189]. Порогові значення АТІ варіюють залежно від тяжкості стеатозу й становлять 0,63–0,69 дБ/см/МГц для $S \geq 1$, 0,66–0,72 дБ/см/МГц для $S \geq 2$ та 0,68–0,86 дБ/см/МГц для

S3 [193]. Згідно з результатами досліджень, АТІ характеризується високою діагностичною точністю: AUC варіює від 0,80 до 0,97 для $S \geq 1$, від 0,86 до 0,99 для $S \geq 2$ та від 0,79 до 0,99 для S3 [175].

АТІ також продемонстрував високу кореляцію з результатами МРТ-ФЖПЩ, що є золотим стандартом для кількісної оцінки СП. У дослідженнях, де МРТ-ФЖПЩ використовувалася як референтний метод, АТІ показав кореляцію, що коливалася в межах $r = 0,70\text{--}0,83$ [117]. Це вказує на велику точність методу при діагностиці стеатозу різного ступеня. АТІ продемонстрував вищу діагностичну точність порівняно з КПЗ. У дослідженні за участю 72 дорослих пацієнтів при розмежуванні здорових осіб (S0) та пацієнтів зі стеатозом (S1–S3) AUC для АТІ становив 0,92, тоді як для КПЗ — 0,85 [193].

Додатково, у дослідженні за участю 114 пацієнтів з стеатозом та 15 здорових добровольців, АТІ продемонстрував кращу кореляцію з МРТ-ФЖПЩ ($r = 0,81$), ніж КПЗ ($r = 0,65$), що підтверджує його вищу діагностичну точність. Згідно з аналізом AUC, АТІ перевершив КПЗ у діагностиці стеатозу: для $S > 0$ його AUC становив 0,91 порівняно з 0,85 для КПЗ, а для $S > 1$ — 0,95 проти 0,88. Водночас оптимальні порогові значення АТІ визначено як 0,63 дБ/см/МГц для $S > 0$ та 0,72 дБ/см/МГц для $S > 1$ [68].

Отже, АТІ є перспективним методом кількісної оцінки стеатозу печінки, який перевершує традиційні методи діагностики, такі як КПЗ, за точністю та кореляцією з МРТ-ФЖПЩ. Цей метод не лише забезпечує високу діагностичну точність, але й демонструє надійність та відтворюваність результатів, що робить його цінним інструментом для ранньої діагностики та моніторингу прогресування СП.

UGAP є сучасною УЗ технологією, призначеною для кількісного визначення ступеня СП. Ця методика, доступна в системах компанії GE Healthcare (США) та базується на вимірюванні коефіцієнта ослаблення УЗ сигналу, що проходить через тканини печінки. Специфічність UGAP полягає у визначенні ослаблення сигналу в межах певної ОІ, довжина якої становить 65

мм, при цьому область розташована щонайменше на 20 мм нижче капсули Гліссона. Це дозволяє досягати високої точності в діагностиці, надаючи можливість вимірювати ступінь СП на ранніх стадіях, що сприяє своєчасному виявленню патології [27].

Ефективність методу UGAP була підтверджена серією досліджень, в яких взяли участь 163 пацієнти, котрі пройшли одночасно UGAP, КПЗ та біопсію печінки. В результаті було виявлено високу кореляцію між UGAP і стадією СП, де коефіцієнт кореляції (r) варіювався в межах 0,78–0,81, що підтверджує високу точність методу при оцінці ступеня інфільтрації жировою тканиною. Метод UGAP продемонстрував значні результати за допомогою аналізу AUROC (Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve), що характеризує його діагностичну точність: AUC варіює від 0,89 до 0,92 для виявлення стеатозу $\geq S1$; AUC знаходиться в межах від 0,90 до 0,95 для виявлення стеатозу $\geq S2$; AUC коливається між 0,88 і 0,96 для виявлення стеатозу S3 [74].

У кількох дослідженнях метод UGAP порівнювався з МРТ-ФЖПЩ. У результаті цих порівнянь було виявлено значну кореляцію між UGAP і МРТ-ФЖПЩ, що варіюється в межах $r = 0,72$ – $0,77$. Це свідчить про те, що UGAP має значну точність при діагностиці ступеня жирової інфільтрації печінки за допомогою УЗ візуалізації [84]. Особливо важливою є велика кількість пацієнтів, що брали участь у багатоцентровому дослідженні, де 1010 пацієнтів були обстежені за допомогою UGAP. Це дослідження продемонструвало високу діагностичну ефективність UGAP для кількісного визначення стеатозу: AUC становив 0,910 для виявлення МРТ-ФЖПЩ $\geq 5,2\%$; AUC досяг 0,912 для МРТ-ФЖПЩ $\geq 11,3\%$; AUC дорівнював 0,894 для МРТ-ФЖПЩ $\geq 17,1\%$ [85].

У порівнянні з КПЗ, UGAP продемонстрував значно кращі результати за діагностичною точністю. Наприклад, AUC для UGAP складав 0,950 для визначення стеатозу $\geq S2$, порівняно з 0,841 для КПЗ, та 0,959 для виявлення S3 проти 0,817 для КПЗ [135].

Ці дані підкреслюють перевагу UGAP над традиційними методами виявлення СП. Окрім вищої діагностичної точності, UGAP має кілька додаткових переваг перед КПЗ. Зокрема, метод показав кращу технічну відтворюваність, оскільки на результати UGAP не впливає жорсткість печінки, що може бути обмеженням для КПЗ. Крім того, частота технічних помилок вимірювання для КПЗ становить 5,2%, у той час як для UGAP таких помилок не зафіксовано [193]. Це свідчить про вищу надійність і стабільність результатів UGAP при використанні в клінічній практиці.

Таким чином, UGAP є перспективною УЗ методикою для кількісної оцінки СП, що перевершує КПЗ як за діагностичною точністю, так і за технічною відтворюваністю результатів. З огляду на високий рівень кореляції з МРТ-ФЖПЩ, UGAP може бути ефективним інструментом для клінічного застосування в діагностиці та моніторингу прогресування СП.

Застосування коефіцієнта згасання (АТТ, Application of attenuation coefficient,) є передовою УЗ методикою, розробленою компанією Fujifilm Health Care (раніше Hitachi Medical Systems, Японія) для кількісної оцінки СП. Дана методика ґрунтується на принципі згасання УЗ хвиль у печінковій паренхімі, що безпосередньо корелює з рівнем жирової інфільтрації. АТТ використовує синхронне випромінювання хвиль різних частот (F_0 , F_1) та аналізує співвідношення отриманих сигналів (F_0/F_1) після їхнього поширення крізь тканини печінки. Отримані результати представлені у дБ/см/МГц, що дозволяє кількісно оцінювати ступінь СП на основі фізичних властивостей ослаблення УЗ сигналу [193].

Дослідження ефективності АТТ було проведено на вибірці 351 пацієнта, де референтним методом виступала біопсія печінки. Аналіз отриманих результатів засвідчив значущу кореляцію між показниками АТТ і гістологічно підтвердженим стеатозом ($r = 0,50$, $p < 0,001$). Установлені граничні значення АТТ для різних ступенів стеатозу склали: 0,62 дБ/см/МГц для $S \geq 1$ ($AUC = 0,79$),

0,67 дБ/см/МГц для $S \geq 2$ (AUC = 0,87), 0,73 дБ/см/МГц для $S \geq 3$ (AUC = 0,96) [96].

Ці показники свідчать про високу діагностичну точність АТТ, особливо на пізніх стадіях стеатозу (S3), де значення AUC сягає 0,96, що підтверджує високу чутливість та специфічність методу.

У нещодавньому дослідженні за участю 94 пацієнтів було проведено порівняльний аналіз діагностичної ефективності АТТ та КПЗ, яка є широко визнаною методикою кількісної оцінки СП в еластографії з ультразвуковою еластографією. Результати показали, що АТТ продемонстрував діагностичну точність, еквівалентну КПЗ у стратифікації гістологічно підтвердженого СП. Зокрема, при виявленні стеатозу $\geq S1$, значення AUC становили 0,88 для АТТ та 0,89 для КПЗ; при стеатозі $\geq S2$ – 0,93 та 0,91 відповідно; для вираженого стеатозу (S3) значення AUC сягали 0,95 для АТТ та 0,94 для КПЗ. Ці дані свідчать про високу клінічну ефективність АТТ як альтернативної неінвазивної методики для кількісної оцінки ступеня жирової інфільтрації печінки [193].

Таким чином, АТТ є перспективним неінвазивним методом діагностики, що дозволяє кількісно оцінювати жирову інфільтрацію печінки з високою точністю. Основними перевагами АТТ є незалежність від кваліфікації оператора, можливість стандартизованого кількісного аналізу, а також відсутність іонізуючого випромінювання, що робить його безпечним для динамічного моніторингу стану печінки у пацієнтів із СП.

ВКЗ® є сучасною УЗ методикою стеатометрії, представленою українською компанією Soneus (м. Харків), яка забезпечує високоточну оцінку жирової інфільтрації печінки. Ця технологія була розроблена на основі математичного аналізу згасання УЗ хвилі у тканинах печінки, що дозволяє отримувати об'єктивні кількісні показники стеатозу та є зареєстрованим інструментальним підходом для оцінки акустичних властивостей тканин [2, 110].

Валідність методу перевірена шляхом експериментальних досліджень на фантомах, а також у клінічних умовах із порівнянням результатів ВКЗ із такими

референтними методами, як КПЗ, АТІ, МДКТ та МРТ-ФЖПЩ [95, 110, 197]. Результати досліджень засвідчили високу кореляцію між ВКЗ та КПЗ, що свідчить про надійність даної методики. Величина коефіцієнта кореляції між КПЗ та ВКЗ склала $r = 0,932$ ($p < 0,001$), що підтверджує практично ідентичну ефективність обох методів у кількісній оцінці стеатозу[95]. Використовуючи МРТ-ФЖПЩ як еталонний стандарт, було встановлено, що ВКЗ демонструє коефіцієнт кореляції $r = 0,746$ ($p > 0,001$). Аналогічно, при порівнянні з МДКТ коефіцієнт кореляції становив $r = 0,623$ ($p > 0,001$), що підтверджує високу відповідність ВКЗ до променевих методів візуалізації стеатозу печінки.

Додатковою перевагою ВКЗ є висока відтворюваність результатів, яку оцінюють за допомогою внутрішньодослідницького коефіцієнта кореляції (ВКК) узгодженості. Для ВКЗ значення ВКК склало 0,944 (ДІ 0,902–0,971), $p < 0,001$, що підтверджує високу стабільність та точність методики навіть при проведенні досліджень різними операторами.

ВКЗ має інноваційний підхід до навігації ОІ, що базується на використанні профілограми згасання. Це дозволяє навіть недосвідченим операторам проводити точну навігацію ОІ ВКЗ та отримувати відтворювані результати без значних внутрішньооператорських та міжоператорських похибок [197].

Процедура вимірювання ВКЗ включає кілька ключових етапів: отримання якісного В-режимного зображення печінки через міжреберні проміжки в режимі реального часу. Формування ОІ, що має розмір до 3 см у ширину та до 7 см у передньо-задньому напрямку. Аналіз кривої профілограми згасання, що визначає зміни інтенсивності сигналу відповідно до рівня жирової інфільтрації. Виділення лінійного графіка згасання, що дозволяє отримати максимально точний коефіцієнт згасання виключно з відповідного сегмента профілограми[2, 58, 194].

Завдяки такому підходу ВКЗ мінімізує похибки, пов'язані з неоднорідністю печінкової паренхіми та артефактами, забезпечуючи стандартизовану та відтворювану оцінку стеатозу. Метод ВКЗ має низку

ключових переваг, що роблять його перспективним для рутинного клінічного застосування у діагностиці МАСХП та інших метаболічних порушень: висока кореляція з референтними методами (МРТ-ФЖПЩ, МДКТ, КПЗ), що підтверджує його точність і надійність. Автоматизована обробка даних зменшує операторозалежність і підвищує відтворюваність отриманих результатів. Простий алгоритм виконання, що дозволяє швидко та стандартизоване дослідження навіть у недосвідчених користувачів. Можливість динамічного моніторингу змін у структурі печінки при стеатозі без застосування іонізуючого випромінювання [95].

Таким чином, ВКЗ є перспективною, неінвазивною УЗ методикою, яка дозволяє кількісно оцінювати СП та може слугувати альтернативою традиційним методам, таким як КПЗ та МРТ-ФЖПЩ. Дана технологія відкриває нові можливості для масового скринінгу СП, забезпечуючи високу діагностичну точність та доступність у клінічній практиці.

Кількісна оцінка візуалізації згасання (QAI, Quantification Attenuation Imaging) у консенсусному документі Всесвітньої федерації ультразвуку в медицині та біології (WFUMB, World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology) входить як складова частина мультипараметричного УЗ підходу і підкреслено її важливість в оцінці дифузних захворювань печінки, зокрема стеатозу. Зазначено, що методики QAI забезпечують кількісну візуалізацію згасання УЗ хвиль у реальному часі у вигляді кольорової карти, що дозволяє об'єктивно оцінити ступінь жирової інфільтрації печінки та має високий потенціал для клінічного застосування. Застосування УЗ технологій, що входять до QAI, характеризуються високою в ідентифікації легкого стеатозу ($S \geq 1$), що підтверджується AUC 0,95 (95% ДІ: 0,88–1,00). Оптимальне порогове значення становило 0,61 дБ/см/МГц при чутливості 93% та специфічності 91%. Значення AUC для диференціації значного стеатозу ($S \geq 2$) від ступеня стеатозу менше S2 становив 0,97 (ДІ 0,94-1,00), з оптимальним пороговим значенням 0,72 дБ/см/МГц (чутливість 84% та специфічність 99%). Вимірювання QAI

показало значну кореляцію з наявністю СП ($r=0,800$, $p<0,001$). Внутрішньодослідницька відтворюваність становила ВКК = 0,932 (95% ДІ: 0,854–0,969), тоді як міждослідницька — ВКК = 0,902 (95% ДІ: 0,793–0,955) [66, 194].

Візуалізація згасання тканин (TAI, Tissue attenuation imaging) – кількісна УЗ методика, призначена для неінвазивної оцінки ступеня СП. Вона базується на аналізі згасання УЗ сигналу при його проходженні крізь паренхіму печінки. Основним принципом TAI є вимірювання нахилу зсуву центральної частоти УЗ хвилі в залежності від глибини проникнення сигналу, що дозволяє розрахувати коефіцієнт акустичного згасання, виражений у дБ/см/МГц. Оскільки згасання сигналу прямо корелює з вмістом жирової тканини в печінці, цей параметр може служити об'єктивним індикатором ступеня жирової інфільтрації. Метод реалізовано, зокрема, на УЗ системах компанії Samsung і супроводжується побудовою кольорових карт згасання, які накладаються на В-режимне зображення, що забезпечує візуалізацію розподілу згасання у печінковій тканині [140].

Jeon та співавт. (2021) у своїй проспективній роботі порівнювали TAI з МРТ-ФЖПЩ як еталонним методом у 120 пацієнтів із підозрою на МАСХП. Учасників розподілили на три групи за значеннями МРТ-ФЖПЩ: $< 5\%$ ($n = 38$), $5\text{--}10\%$ ($n = 23$) та $\geq 10\%$ ($n = 59$). В результаті було визначено сильну кореляцію між TAI і МРТ-ФЖПЩ ($r \approx 0,659$, $p < 0,001$), при цьому AUC для діагностики стеатозу $\geq 5\%$ становила 0,861, а для $\geq 10\%$ — 0,835[89]. Було показано, що метод TAI має високу інформативність для діагностики та оцінки ступеня СП.

В іншому дослідженні Rónaszéki та співавт. (2022) з участю 101 учасників порівнювали TAI, використовуючи МРТ-ФЖПЩ як референтну методику, було показано, що діагностична інформативність TAI для діагностики МАСХП $\geq 5\%$ AUC: 0,89 та $\geq 10\%$ AUC: 0,93 [139].

Аналіз ослаблення ультразвуку (USAT, Ultrasound attenuation analysis) – методика аналізу згасання УЗ хвилі. На відміну від традиційного показника КПЗ,

який базується на точковому вимірюванні, технологія USAT формує двовимірні карти розподілу коефіцієнта згасання в межах обраної ОІ, що забезпечує вищу просторову роздільність та точність кількісної оцінки СП [172].

Серед пацієнтів з МАСХП, порівняння методів USAT та КПЗ показало зростання середнього значення USAT зі ступенем тяжкості стеатозу, причому відмінності між групами були статистично значущими ($p < 0,05$). Виявлено сильну позитивну кореляцію між USAT і КПЗ ($r = 0,674$, $p < 0,0001$). Використовуючи за еталон КПЗ, оптимальні порогові значення USAT для діагностики стеатозу склали: відсутність стеатозу — 0,54 дБ/см/МГц (AUC 0,96); легкий стеатоз — 0,59 дБ/см/МГц (AUC 0,86); помірний — 0,73 дБ/см/МГц (AUC 0,81); тяжкий — 0,87 дБ/см/МГц (AUC 0,87) [66, 172].

У проспективному одноцентровому дослідженні Dag та співавт. (2025) за участю 117 пацієнтів встановлено сильну кореляцію між показниками USAT та МРТ-ФЖПЩ ($r = 0,933$; $p < 0,001$). Для виявлення стеатозу за пороговими показниками МРТ-ФЖПЩ $> 6\%$ інформативність USAT була високою (AUC = 0,97; 95% ДІ: 0,93–0,99; $p < 0,001$). Запропоновані граничні значення коефіцієнта згасання для диференціації ступенів СП становили 0,57; 0,68 та 0,76 дБ/см/МГц для легкого, помірного та тяжкого СП відповідно, із чутливістю 88,9%, 90,0% та 86,7%. У підгрупі 47 пацієнтів додатково виконано пункційну біопсію печінки, що підтверджує коректність визначення порогів щодо гістології [47]. Отримані результати підкреслюють потенціал USAT як доступної та відтворюваної альтернативи МРТ-ФЖПЩ у рутинній клінічній практиці.

Ультразвукова фракція жиру (Ultrasound-Derived Fat Fraction, UDFF) – це експериментальний метод, реалізований у вигляді фірмової технології, який поєднує два незалежні акустичні біомаркери: КПЗ, що є чутливим до підвищеного поглинання та розсіювання УЗ при стеатозі, а також параметри зворотного розсіювання, які відображають мікроструктуру тканини та зміни її зернистості. Отримані значення калібрують за еталонними фантомами, інтегрованими в УЗ систему, після чого за емпіричною моделлю або

алгоритмами машинного навчання обчислюють відсоткову «жирову фракцію». Методика передбачає вибір ОІ у правій частці печінки, збір даних для оцінки згасання та зворотного розсіювання, автоматичну перевірку якості та відбраковку артефактних кадрів, після чого обчислюється середнє значення та стандартне відхилення [99].

УЗ методика UDFF розглядається як перспективний інструмент кількісної оцінки СП. До її переваг належать менша залежність від параметрів підсилення, теоретично вища стабільність завдяки фантомній калібровці, а також можливість одномоментної візуалізації та кількісної оцінки під час стандартного УЗД. Основними обмеженнями UDFF є відсутність гармонізованих шкал, що ускладнює порівняння результатів між апаратами та центрами, чутливість до технічних умов дослідження, включаючи глибину, налаштування обладнання та кооперацію пацієнта, а також вплив супутньої патології, зокрема фіброзу або запалення, що може спотворювати показники. У наукових роботах рекомендується чітко зазначати виробника УЗ системи та версію програмного забезпечення, застосовувати стандартизовані критерії якості для відбору зображень, подавати результати як середнє значення $\pm$ стандартне відхилення по декількох одиницях інтересу, оцінювати кореляцію між UDFF та еталонним показником МРТ-ФЖПЩ, а також будувати ROC-криві для визначення діагностичної точності. Висновки доцільно формулювати з урахуванням дослідницького статусу методики та наголошувати на потребі її стандартизації у подальших дослідженнях[83].

Клінічне дослідження UDFF було проведене на системі Siemens ACUSON з використанням трансд'юсера DAX та включало 41 пацієнта. Вимірювання виконували тричі у сегментах V та VIII печінки з подальшим розрахунком медіани. Аналіз відтворюваності показав високий рівень ВКК (0,882) та помірну позитивну кореляцію результатів із глибиною вимірювання ($r_s = 0,546$) [83].

Метод UDFF був вивчений у дослідженні за участю 101 пацієнта. Було показано, що UDFF тісно корелює з МРТ-ФЖПЩ ($r = 0,87$; $p < 0,001$). За еталон

біопсію печінки AUC UDFF становив 0,94 для $S \geq 1$, 0,88 для $S \geq 2$ та 0,83 для $S = 3$. Використання MPT-ФЖПЩ як референтного стандарту дало схожі результати: AUC 0,97 при вмісті жиру $\geq 5\%$ та 0,95 при $> 10\%$, з підтвердженою значущою кореляцією між UDFF і MPT-ФЖПЩ ($r = 0,82$; $p < 0,001$) [67].

1.3. МДКТ в діагностиці стеатозу печінки

МДКТ є одним із провідних методів візуалізації в сучасній гастроентерології та гепатології, завдяки своїй високій просторовій роздільній здатності, швидкості виконання обстеження та можливості комплексної оцінки ОЧП. У діагностиці СП МДКТ має суттєве значення, особливо у випадках, коли пацієнт проходить обстеження з іншого приводу, що дозволяє діагностувати стеатоз як випадкову знахідку і таким чином провадити опортуністичний скринінг МАСХП [127].

Механізм виявлення стеатозу печінки (СП) за допомогою МДКТ ґрунтується на нижчому коефіцієнті рентгенівського ослаблення жирової тканини, що проявляється зниженням показників щільності печінкової паренхіми в одиницях Хаунсфілда HU (Hounsfield Units). У нормі печінка в нативній фазі МДКТ має вищу щільність порівняно з селезінкою на 8–10 HU, тоді як при СП щільність паренхіми зменшується і може стати рівною або навіть меншою за щільність селезінки [97, 100]. Неконтрастна МДКТ дозволяє кількісно оцінити вміст жиру, тоді як контрастне сканування може ускладнювати інтерпретацію через вплив контрастної речовини на щільність тканин [104].

В умовах неконтрастної МДКТ СП діагностують при зниженні середньої щільності паренхіми нижче 40–50 HU або при зменшенні різниці між щільністю печінки та селезінки менше ніж на 10 HU [45]. У роботі Lee та співавт. (2012) встановлено, що при застосуванні порогового значення <40 HU для печінкової щільності, чутливість діагностики стеатозу $\geq 30\%$ складала близько 87%, тоді як специфічність сягала 94% [104]. Проте при легкому стеатозі (менше ніж 10–20 % вмісту жиру) чутливість значно знижується, іноді до 43–50 % [158].

За даними метааналізу, проведеного Haghshomar та співавт. (2024), який включав 42 дослідження із загальною вибіркою 14 186 учасників, неконтрастна МДКТ демонструє помірну діагностичну інформативність у виявленні стеатозу печінки. Для діагностики СП ($> 5\%$ жиру за біопсією) чутливість становила 72% , а специфічність — 88% . При визначенні $\geq$ помірного стеатозу чутливість зростала до 82% , а специфічність — до 94% . Встановлені порогові значення, що асоціюються з високою специфічністю для $\geq$ помірного стеатозу, включають зниження середньої щільності печінки до $< 40\text{--}45\text{ HU}$, різницю щільності між печінкою та селезінкою менш ніж від -5 HU до 0 HU , або відношення щільності печінка/селезінка $< 0,9\text{--}1,0$. Проте при підгруповому аналізі було виявлено, що при стеатозі легкого ступеня чутливість МДКТ знижується до 52% , тоді як для стеатозу середнього і тяжкого ступенів вона перевищує 85% [76]. Це підтверджує, що МДКТ менш ефективна для виявлення мінімальних змін у печінковій тканині.

Крім того, точність МДКТ може залежати від ряду супутніх факторів. Зокрема, при залізо-навантаженні печінки (наприклад, при гемохроматозі) щільність печінкової паренхіми залишається високою, що маскує наявність стеатозу [126]. У пацієнтів із вираженим фіброзом або цирозом структурні перебудови печінкової паренхіми можуть знижувати точність оцінки стеатозу за допомогою МДКТ. Дослідження Yoo та співавт. (2025) показали, що наявність фіброзу може знижувати точність КТ у визначенні стеатозу [187]. Аналогічно, Yeom та співавт. (2015) відзначили явні зміни в щільності та контрасті між фібротичними та здоровими ділянками паренхіми печінки на неконтрастній МДКТ, що може вплинути на коректність вимірювань [184]

У дослідженні Pickhardt та співавт. (2024), присвяченому оцінці діагностичної інформативності МДКТ при виявленні СП, проведено порівняння показника абсолютної щільності печінкової паренхіми та різниці щільності печінка–селезінка (L–S). Було встановлено, що у випадках помірного стеатозу ($\geq \text{S2}$) на контрастно підсиленій КТ абсолютна щільність печінки

продемонструвала вищу діагностичну точність порівняно з індексом L–S. Автори зазначають, що це може бути пов'язано зі зниженням контрасту між печінкою та селезінкою при наявності супутніх змін паренхіми, зокрема при вираженому фіброзі або цирозі, що ускладнює інтерпретацію результатів на основі L–S показника. Таким чином, при оцінці стеатозу за допомогою МДКТ доцільно віддавати перевагу аналізу абсолютних значень щільності печінкової тканини [125].

З іншого боку, МДКТ має і важливі переваги, які зумовлюють її застосування у клінічній практиці. По-перше, це висока доступність і швидкість виконання дослідження, що дозволяє використовувати метод для комплексної оцінки пацієнтів із різними захворюваннями. По-друге, МДКТ дає змогу оцінити не лише печінку, а й інші органи черевної порожнини (ОЧП), що особливо важливо при диференційній діагностиці або пошуку ускладнень СП. Крім того, МДКТ корисна для виявлення вогнищевих уражень печінки, зокрема доброякісних новоутворень чи гепатоцелюлярної карциноми, що можуть бути прихованими на фоні дифузних змін [111].

Zhang та співавт. (2022) розробили повністю автоматизовану послідовну обробку даних, що виконує сегментацію печінки на неконтрастних МДКТ та автоматично визначає стеатоз. Алгоритм показав високий коефіцієнт індексу Дайса = 0,970, а також сильну кореляцію з ручними вимірюваннями ($r = 0,954$) та високу узгодженість при класифікації СП ($\kappa = 0,875$) порівняно з експертною оцінкою [201]. Інша група дослідників – Jeon та співавт. (2024) – запропонувала метод повністю автоматизованої 3D-сегментації печінки та селезінки на віртуальних безконтрастних зображеннях, отриманих за допомогою двоенергетичної МДКТ. Алгоритм автоматично розраховував середню щільність печінки та індекс щільності «печінка-селезінка» для виявлення СП. Метод продемонстрував високу відтворюваність і точність, що робить його перспективним для масштабного скринінгу пацієнтів без збільшення часу обробки даних [87]. Також, Yin та співавт. (2025) у своєму огляді зазначають, що

сучасні алгоритми машинного навчання для МДКТ дозволяють автоматизувати аналіз печінкової паренхіми з виявленням СП навіть у пацієнтів без клінічних симптомів. Такі методи продемонстрували діагностичну точність понад 90 %, зменшення варіабельності між дослідниками та потенціал для інтеграції в рутинну клінічну практику [185]. Однак автори підкреслюють необхідність стандартизації протоколів сканування та алгоритмів обробки даних перед впровадженням таких технологій у широку клінічну практику [87, 134, 185, 201].

Променеве навантаження, пов'язане з МДКТ, є важливою перешкодою для її використання у скринінгу або регулярному моніторингу пацієнтів із МАСХП. Згідно з даними FDA (U.S. Food and Drug Administration, управління з контролю за продуктами і ліками США), середня ефективна доза при абдомінальній МДКТ становить 8–10 мЗв, що перевищує річне фонове радіаційне навантаження і стає потенційним ризиком при багаторазовому застосуванні [153]. Крім того, Smith-Bindman та співавт. (2019) показали, що медіанна ефективна доза коливається від 5 до 32 мЗв залежно від клінічного протоколу, що зумовлює потребу в стандартизації та оптимізації обстежень [154].

У своїй роботі Sakshi S. Dudhe та співавтори (2024) підкреслюють, що використання МДКТ як методу моніторингу стеатозу потенційно призводить до накопичення значної дози опромінення, що не відповідає принципам ALARA (As Low As Reasonably Achievable) [54].

Саме через ризики іонізуючого опромінення МДКТ поступається УЗД та МРТ при динамічному моніторингу або скринінгу великих груп [73]. З огляду на це, сучасні рекомендації (EASL, 2023) радять обмежувати використання МДКТ для оцінки стеатозу переважно ситуаціями, коли пацієнт проходить обстеження з інших причин, і де оцінка стану печінки виконується як супутня [162].

Зважаючи на викладене, МДКТ залишається важливим методом у візуалізації СП, особливо при середньому і тяжкому ступені СП, завдяки високій доступності, швидкості виконання та здатності надавати додаткову морфологічну інформацію. Проте обмежена чутливість при легкому стеатозі,

вплив супутніх патологій на результати та значне променеве навантаження обмежують застосування МДКТ як методу первинного скринінгу чи динамічного моніторингу пацієнтів із МАСХП. Таким чином, пошук більш чутливих, безпечних і доступних методів залишається актуальним завданням сучасної гепатології [87, 125, 199, 201].

1.4. МРТ методи візуалізації стеатозу печінки

МРТ є однією з найбільш точних та інформативних модальностей променевої візуалізації, що дозволяє кількісно визначити рівень жирової інфільтрації печінки. Цей метод, на відміну від УЗ та МДКТ методів стеатометрії, забезпечує безконтактне дослідження та без використання іонізуючого випромінювання, що є важливою перевагою, особливо в контексті довготривалих спостережень за пацієнтами. МРТ дає змогу оцінити вміст жиру в печінці з високою точністю та відтворюваністю, що робить його «золотим стандартом» у радіологічній діагностиці СП [75, 159, 200].

Однією з найбільш валідованих та ефективних методик для кількісної оцінки жирової інфільтрації є МРТ-ФЖПЩ. Цей метод визначає співвідношення протонів, які належать до жирової тканини, до загальної кількості протонів в обстежуваній ділянці, включаючи як воду, так і жир. МРТ-ФЖПЩ дозволяє отримати числове значення жирової фракції у відсотках, що чітко корелює з гістологічними показниками стеатозу. У численних дослідженнях були встановлені порогові значення, що дозволяють визначити ступінь стеатозу: $\geq 5\%$ – легкий стеатоз (S1); $\geq 16,3\%$ – помірний стеатоз (S2); $\geq 21,7\%$ – виражений стеатоз (S3) [30, 113].

У метааналізі Ghanaati та співавт. (2024), який включав 22 дослідження із загальною вибіркою 2844 пацієнтів, проведено оцінку діагностичної інформативності методу МРТ-ФЖПЩ для градації СП. Показано, що для виявлення стеатозу $\geq S1$ (градація 0 проти ≥ 1) AUC становила 0,97 (95 % ДІ: 0,96–0,98), для виявлення $\geq S2$ (≤ 1 проти ≥ 2) – 0,91 (95 % ДІ: 0,88–0,93), а для

виявлення S3 (≤ 2 проти 3) – 0,91 (95 % ДІ: 0,88–0,93). Отримані результати підтверджують високу точність МРТ-ФЖПЩ у діагностиці СП різного ступеня тяжкості, що перевищує ефективність більшості інших неінвазивних методів візуалізації [19]

Це свідчить про надзвичайну точність та відтворюваність МРТ-ФЖПЩ у кількісній оцінці жирової інфільтрації печінки, найбільш наближеним до гістологічної оцінки, що робить цей метод практично незамінним у клінічній практиці та наукових дослідженнях [18, 19, 113, 132].

Альтернативною методикою, що використовується для оцінки жирової інфільтрації печінки, є двофазна МРТ, що включає зображення у двох фазах: *in-phase* (у фазі) та *opposed-phase* (у протифазі). Цей метод базується на ефекті хімічного зсуву між сигналами води та жиру, що дозволяє досліджувати відмінності в їхніх властивостях при впливі магнітного поля. У пацієнтів зі стеатозом на зображеннях у фазі *opposed-phase* (у протифазі) спостерігається зниження сигналу печінки порівняно з зображенням у фазі. Цей метод дозволяє здійснити напівкількісну оцінку вмісту жиру в печінці, але має певні обмеження. Одним з головних є зниження точності при значному накопиченні заліза в печінці, що може призвести до додаткового зниження сигналу та спотворення результатів [122]. Тим не менш, цей метод є корисним в практиці, коли необхідно доповнити інформацію, отриману іншими методами візуалізації.

Магнітно-резонансна спектроскопія (МРТ-С) є ще однією методикою, яка забезпечує надзвичайно точну оцінку вмісту жиру в печінці, використовуючи принцип розподілу хімічних зсувів між молекулами води та жиру. Цей метод дозволяє не тільки визначити вміст жиру, а й отримати детальну інформацію про його хімічний склад (ТГ, ЗХ, фосфоліпіди тощо), що робить його дуже корисним в дослідженнях [38]. За результатами досліджень, МРТ-С має високу кореляцію з гістологічними даними ($r = 0,94$) та AUC 0,99 для діагностики стеатозу $\geq S1$. Однак метод є більш складним у виконанні, потребує спеціалізованого

програмного забезпечення та є менш доступним у клінічній практиці через високу вартість та необхідність наявності спеціального обладнання [123].

У дослідженні Pornphan Wibulpolprasert та співавт. (2024) проведено проспективну оцінку діагностичної інформативності МРТ-ФЖПЩ у пацієнтів з ожирінням, яким планувалася бариатрична хірургія. Гістологічна оцінка СП виконувалася за результатами біопсії печінки, проведеної протягом 24 годин після МРТ. Виявлено сильну кореляцію між значеннями МРТ-ФЖПЩ та відсотком стеатотичних гепатоцитів за гістологією ($r = 0,78-0,82$; $p < 0,001$), що підтверджує високу точність та клінічну значущість методу у кількісній оцінці жирової інфільтрації печінки [176].

Таким чином, МРТ-ФЖПЩ є загальновизнаним радіологічним «золотим стандартом» для кількісної оцінки СП. Цей метод забезпечує високу точність та відтворюваність результатів, не потребує використання іонізуючого випромінювання і дає можливість отримати детальну кількісну інформацію про вміст жиру в печінці. МРТ-ФЖПЩ має надзвичайно високу кореляцію з гістологічними даними і значно перевищує інші методи візуалізації за діагностичною точністю. Його незалежність від оператора та здатність до глобального аналізу всієї печінкової паренхіми роблять його незамінним у клінічній практиці, особливо в випадках, коли гістологічна верифікація неможлива або небажана [19, 89, 109, 113, 122, 123].

1.5. Порівняльна оцінка можливостей променевих модальностей у діагностиці стеатозу печінки

СП, або жирове переродження печінки, є однією з найбільш поширених патологій в популяції. У зв'язку з високою поширеністю захворювання, необхідність точного та неінвазивного діагностичного підходу стає надзвичайно важливою для виявлення цього стану та подальшої стратифікації тяжкості захворювання вже на етапах первинного медичного обстеження. Для діагностики та кількісної оцінки жирової інфільтрації печінки на сьогодні

використовуються різні променеві методики, серед яких найбільш поширеними є УЗД, МДКТ та МРТ. Кожна з цих методик має свої переваги та обмеження, що впливає на їхню ефективність у контексті діагностики стеатозу [47, 66, 67, 93, 104, 126, 172].

УЗД є одним з найпоширеніших методів діагностики СП завдяки своїй доступності, низькій вартості та відсутності іонізуючого випромінювання. Традиційна оцінка ехогенності печінки в В-режимі при УЗД є напівкількісним методом і має обмежену чутливість (60–70%) та специфічність (70–75%) для діагностики легкого стеатозу [165]. Крім того, точність цього методу значною мірою залежить від кваліфікації оператора. Однак для підвищення точності були розроблені кількісні УЗ методики, які дозволяють отримати більш точні результати [67–69].

Одним із таких методів є КПЗ який в діапазоні 248–280 дБ/м показав значну діагностичну точність з AUC 0,85–0,91 для діагностики стеатозу $\geq S1$. Ще однією кількісною методикою є оцінка КЗР, яка в когорті з 204 пацієнтів показала AUROC 0,98, чутливість 93% та специфічність 87% [78]. Крім того, метод АТІ забезпечує також високу точність порівняно з КПЗ, демонструючи AUC 0,92 при діагностиці СП $\geq S1$ [109]. Незважаючи на високу ефективність кількісних методик, УЗ методи мають деякі обмеження, зокрема залежність від кваліфікації лікаря, а також вплив факторів, таких як наявність ультразвукових артефактів, фіброзу або запалення в печінці, загальне ожиріння, що можуть спотворювати результати дослідження [118].

МДКТ є одним із основних модальностей діагностики, що дозволяє оцінити вміст жиру в печінці шляхом вимірювання коефіцієнтів рентгенівського ослаблення. Зниження щільності печінки до значень < 40 HU, а також різниця HU між селезінкою та печінкою > 10 , є показниками наявності СП [76, 158]. МДКТ дозволяє забезпечити високоякісні зображення, однак його точність має певні обмеження. Для діагностики стеатозу $\geq S1$ чутливість МДКТ складає 73%,

а специфічність – 91%. Проте, основним обмеженням МДКТ є низька чутливість для легкого стеатозу S1, а також можливий вплив внутрішньопечінкового заліза, що може маскувати наявність жирової інфільтрації. Крім того, МДКТ використовує іонізуюче випромінювання, що є значним недоліком цього методу, особливо для серійного моніторингу стану пацієнтів [45, 100, 127].

МРТ є «золотим стандартом» для кількісного визначення жирової інфільтрації печінки, зокрема завдяки методиці МРТ-ФЖПЩ. Цей метод забезпечує високоточну оцінку вмісту жиру в печінці з кореляцією до біопсії $r = 0,92$ та показниками AUC 0,98–0,99 для діагностики стеатозу всіх ступенів тяжкості (S1–S3) [176, 200]. Окрім того, МРТ-С має ще вищу точність ($r = 0,94$), однак цей метод є ще більш складним для клінічного застосування [127]. МРТ забезпечує високу відтворюваність результатів, незалежність від оператора та можливість кількісного вимірювання жиру, що робить сукупність цих методик надзвичайно ефективним інструментом для діагностики та моніторингу стеатозу печінки. Однак використання методик МРТ обмежене через високу вартість та меншу доступність порівняно з іншими методами, такими як УЗД та МДКТ [120, 180].

Ці дані показують, що МРТ-ФЖПЩ є найбільш точною методикою для діагностики та кількісної оцінки СП, з найвищими показниками чутливості та специфічності серед усіх методів. Однак, у контексті клінічної практики, УЗ-методи, такі як АТІ та КПЗ, забезпечують оптимальний компроміс між точністю, доступністю та вартістю, що робить їх корисними для первинного скринінгу та моніторингу пацієнтів. МДКТ є менш точним методом для діагностики легкого стеатозу, має обмеження через використання іонізуючого випромінювання, що обмежує її застосування у довгостроковому моніторингу. У свою чергу, стандартне УЗД в В-режимі є найменш точним методом, але при цьому є найбільш доступним для первинного виявлення стеатозу [18, 120, 122, 165, 176].

Таким чином, для діагностики СП на сьогоднішній день існує ряд променевих діагностичних методів, кожна з яких має свої особливості та обмеження. МРТ-ФЖПЩ є найбільш точним методом для кількісної оцінки жирової інфільтрації печінки. УЗ-методи та МДКТ можуть бути корисними для первинної діагностики та моніторингу, проте вони мають певні обмеження, що варто враховувати при виборі методу дослідження для конкретного пацієнта [67–69].

Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) не використовується як метод діагностики та кількісної оцінки стеатозу печінки, оскільки її концепція ґрунтується на візуалізації метаболічної активності тканин, а не на прямому визначенні вмісту жиру в паренхімі. У зв'язку з цим ПЕТ не має валідованих показників для стратифікації стеатозу та розглядається переважно в межах онкологічних і запальних захворювань, а не як спеціалізований інструмент оцінки жирової інфільтрації печінки [15].

Результати розділу викладено в наступних публікаціях:

1. Жайворонок М.М., Динник О.Б. Мультипараметрична ультразвукова стеатометрія при стеатозі печінки. Огляд літератури та власні дані. Сучасні аспекти військової медицини. 2025: 32 (1): 171-194. DOI: <https://doi.org/10.32751/2310-4910-2025-32-1-14> (Особистий внесок: аналіз літератури, аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
2. Динник О.Б., Жайворонок М.М., Дереш Н.В., Пушкаренко О.А., Фейса С.В., Кобиляк Н.М. Інноваційна ультразвукова діагностика на ключових етапах повного подолання метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки. Огляд літератури та власні дані. Медичний ринок. 2025 (осінь): 9-14. (Особистий внесок: аналіз літератури, аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)

3. Динник О.Б., Жайворонок М.М., Дереш Н.В., Пушкаренко О.А., Фейса С.В., Кобиляк Н.М. Інноваційна ультразвукова діагностика на ключових етапах повного подолання метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки. Огляд літератури та власні дані. Радіологічний вісник. 2025; 1-2: 39-46. (Особистий внесок: аналіз літератури, аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
4. Динник О. Б, Жайворонок М.М., Кобиляк Н.М. Ультразвуковий скринінг неалкогольної жирової хвороби печінки інноваційним методом вимірювання коефіцієнта затухання для первинної пухлинної ланки. Українські медичні вісті. 2022; 14 (3-4): 74-75. (Особистий внесок: обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
5. Savytska M., Baka O., Manzhali E., Kyriienko D., Falalyeyeva T., Zhayvoronok M., Kovalchuk O., Deresh N., Grygoriev F., Kobyliak N. SAT-213 Postbiotic supplementation for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Journal of Hepatology. 2024. Vol. 80. pp. S610–S611. (Особистий внесок: набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу.)

РОЗДІЛ 2.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

2.1.1. Загальна структура дослідження

Робота виконана на кафедрі ядерної медицини, радіаційної онкології та радіаційної безпеки Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика МОЗ України, а також в діагностичних відділеннях дочірнього підприємства "Медичне науково-практичне об'єднання "Медбуд" приватного акціонерного товариства "Холдингова компанія "Київміськбуд" та товариства з обмеженою відповідальністю «Лайф Скан» у рамках науково-дослідної роботи «Мультимодальні променеві дослідження в ранній діагностиці неалкогольної жирової хвороби печінки» (№ державної реєстрації: 0122U200999).

Первинний протокол дослідження було схвалено Комітетом з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (протокол № 9 від 05.12.2022 року). В ході дослідження були 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 73 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».

Усі пацієнти, включені до дослідження, надали добровільну письмову інформовану згоду на участь у ньому. Перед підписанням згоди пацієнтам було надано повну інформацію про мету, зміст, методи, можливі ризики та переваги дослідження. Також учасники були поінформовані про своє право відмовитися від участі на будь-якому етапі без жодних негативних наслідків для якості чи обсягу медичної допомоги.

Збір, зберігання та обробка персональних даних здійснювалися відповідно до принципів конфіденційності та анонімності. Персональні дані усіх пацієнтів були зашифровані у вигляді унікальних кодів формату P####-SYU, де #### – порядковий номер пацієнта, S – стать (М – чоловіча, F — жіноча), YU – дві останні цифри віку. Усі дані, отримані в межах дослідження (клінічні, інструментальні, антропометричні, лабораторні показники), зберігалися під єдиним кодом пацієнта. Така система дозволила виключити використання персональних ідентифікаторів (ПІБ, адреса, контактні дані) та відповідала вимогам Закону України «Про захист персональних даних» і міжнародним рекомендаціям GDPR (General Data Protection Regulation, 2016/679, EU). Таблиця відповідності «код–пацієнт» зберігалася окремо від бази даних дослідження і не використовувалася для статистичного аналізу.

Дослідження проводилося з дотриманням міжнародних етичних норм, зокрема принципів належної клінічної практики, Міжнародної конференції з гармонізації, а також відповідних положень українського законодавства у сфері охорони здоров'я та захисту персональних даних.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: наявність МАСХП, підтвердженої за результатами лабораторних та інструментальних методів обстеження, з АГ або без неї; вік від 18 до 60 років; наявність письмової інформованої згоди на участь у дослідженні. Критеріями виключення слугували інші дифузні чи вогнищеві захворювання печінки, зокрема алкогольна жирова хвороба печінки, вірусні гепатити В, С і D, токсичні та медикаментозно індуковані гепатити, цироз печінки; онкологічні захворювання; вік понад 60 років; а також відмова пацієнта від участі на будь-якому етапі дослідження. Алкогольний стеатогепатит виключали на підставі ретельного збору анамнезу[11]. Усі учасники самостійно заповнювали анкету, маючи можливість отримати роз'яснення щодо змісту питань та правил її заповнення. Антропометричне обстеження включало вимірювання зросту, маси тіла, визначення ІМТ та окружності талії (ОТ).

У всіх пацієнтів проведено загальний клінічний аналіз крові, визначено показники сироваткових печінкових тестів: АсАТ, АлАТ, γ -глутамілтрансферазу (ГГТ), рівні загального холестерину (ЗХ), ТГ, а також розраховано індекс інсулінорезистентності за моделлю HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance).

Дослідження включало 2 променеві модальності для діагностики стану печінки: мультипараметричне УЗД та мультипараметричне МРТ дослідження.

УЗД включало В-режим із оцінкою анатомічних особливостей печінки та загальної абдомінальної картини, а також вимірюванням товщини правої частки печінки (ТПЧП) і товщини лівої частки печінки (ТЛЧП) (мм), оцінку ГРІ (бал), ЗХЕ з вимірюванням жорсткості паренхіми печінки (кПа); УЗС за методикою ВКЗ в тканинах печінки (дБ/см). Обстеження проводили за допомогою УЗ системи «Soneus P7» (Ultrasign, Україна), оснащеної конвексним датчиком С1-5 (широкополосний діапазон частот 1-5 МГц).

МРТ-ФЖПЩ виконували всім пацієнтам, яким проводили УЗД з використанням системи «Philips Ingenia 1.5T MRI» та багатоканальної абдомінальної котушки. Послідовність T2W_MVXD_HR_RT використовували для оцінки анатомії печінки та її сигнальних характеристик із товщиною зрізу 5,0 мм. Послідовність mDIXON_all застосовувала технологію DIXON для отримання зображень у фазі та в протифазі з метою якісної та кількісної оцінки стеатозу, а відсоток жиру розраховували за допомогою "Fat MRI Calculator". Кількісний аналіз додатково підтримувався послідовністю mDIXON_Quant, яка надавала значення жирової фракції, R2 і T2.

Антропометричне дослідження включало в себе вимірювання зросту, маси тіла, розрахунок ІМТ, визначення ОТ. Дані біоімпедансного аналізу (БІА) проводилися на підлогових вагах «Huawei Scale 3», (Huawei Technologies Co., Ltd., Китай). У пацієнтів вимірювали такі показники: відсоток жирової маси (ВЖМ) (%), безжирова маса тіла (БЖМТ) (кг), ВЖК (бал) і скелетно-м'язова маса (СММ) (кг).

2.1.2. Послідовність проведення етапів дослідження

Дослідження проводилося у декілька послідовних етапів відповідно до затвердженого протоколу та етичних вимог. Загальна структура дослідження була спрямована на визначення діагностичної цінності ГРІ, ВКЗ та оцінки внутрішньо- та міждослідницької мінливості ВКЗ для оцінки СП у пацієнтів з МАСХП (рис. 2.1).

Етап 1. Формування вибірки

Було проведено попередній відбір пацієнтів на основі клініко-лабораторних даних, критеріїв включення та виключення. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Проведено первинне клінічне обстеження та збір анамнезу.

Етап 2. Оцінка точності ВКЗ для УЗС печінки шляхом порівняння результатів мультимодального фантому стеатозу печінки (МФСП) з МРТ-ФЖПЩ та хімічним аналізом вмісту жиру. Метою даного етапу було дослідити аналітичну точність ВКЗ як кількісного параметра оцінки СП шляхом його валідації на МФСП з відомим вмістом жиру. Отримані дані порівнювалися з результатами МРТ-ФЖПЩ та хімічним аналізом еталонних зразків.

Етап 3. Проведення УЗД печінки з визначенням ГРІ

УЗД виконувалося з використанням конвексного датчика у правому підребер'ї. Визначення ГРІ проводилося шляхом співставлення гістограм кількісного аналізу яскравості пікселів у стандартизованих ділянках паренхіми правої частки печінки та кіркового шару паренхіми правої нирки.

Етап 4. Оцінка точності ГРІ з додатковою стандартизованою оцінкою акустичної глибини для діагностики СП

На цьому етапі оцінювалася діагностична ефективність ГРІ для виявлення та стратифікації СП з урахуванням впливу стандартизації акустичної глибини зон вимірювання. Було впроваджено стандартизований підхід до вибору однакової глибини розміщення ОІ для аналізу як паренхіми печінки так і кори нирки для підвищення відтворюваності результатів з застосуванням опорної

базової лінії. Також порівнювалися значення ГРІ, отримані на однакових рівнях глибини, з референтними даними МРТ-ФЖПЩ з метою уточнення межових значень індексу для різних ступенів стеатозу.

Етап 5. Кореляція між вимірюванням ВКЗ та МРТ-ФЖПЩ для оцінки СП при МАСХП

На цьому етапі здійснювалася порівняльна оцінка ступеня жирової інфільтрації печінки, визначеної за допомогою двох променевих модальностей: УЗ за методом ВКЗ та МРТ-ФЖПЩ. Метою цього етапу роботи було встановити силу кореляційного зв'язку між цими двома неінвазивними променевими методиками кількісної оцінки СП, а також оцінити діагностичну ефективність ВКЗ як альтернативного інструмента скринінгу та моніторингу МАСХП. Аналіз проводився з урахуванням ступеня стеатозу за результатами МРТ-ФЖПЩ як референтного стандарту.

Етап 6. Оцінка внутрішньо- і міждослідницької мінливості ВКЗ для оцінки СП.

На цьому етапі дослідження було проведено оцінку міждослідницької варіабельності (відтворюваності) вимірювання ВКЗ як кількісного параметра для діагностики СП. Лікарі УЗД (експерти) та лікарі первинної ланки (не експерти) виконували вимірювання ВКЗ у стандартизованих умовах із подальшим статистичним аналізом відповідності результатів. Надійність визначалась за допомогою ВКК, що дозволило оцінити ступінь узгодженості між дослідниками та потенційну клінічну застосовність методу у різних практичних умовах.

Етап 7. Статистичний аналіз і валідація методик.

Проведено кореляційний аналіз між показниками ГРІ, ВКЗ, МРТ-ФЖПЩ отриманими як в умовах клініки так і даних хімічного аналізу вмісту жиру в фантомах. Здійснено ROC-аналіз для визначення чутливості, специфічності, AUC та порогових значень для різних ступенів стеатозу. Додатково оцінювалася міждослідницька відтворюваність та точність методик.

Етап 8. Інтерпретація результатів та формулювання висновків

На основі отриманих результатів сформовано узагальнення щодо діагностичної ефективності різних УЗ методик у виявленні та стратифікації СП, їх співставлення з референтними методами МРТ-ФЖПЩ та хімічним аналізом, а також доцільності їх клінічного застосування.

Послідовність проведення етапів дослідження

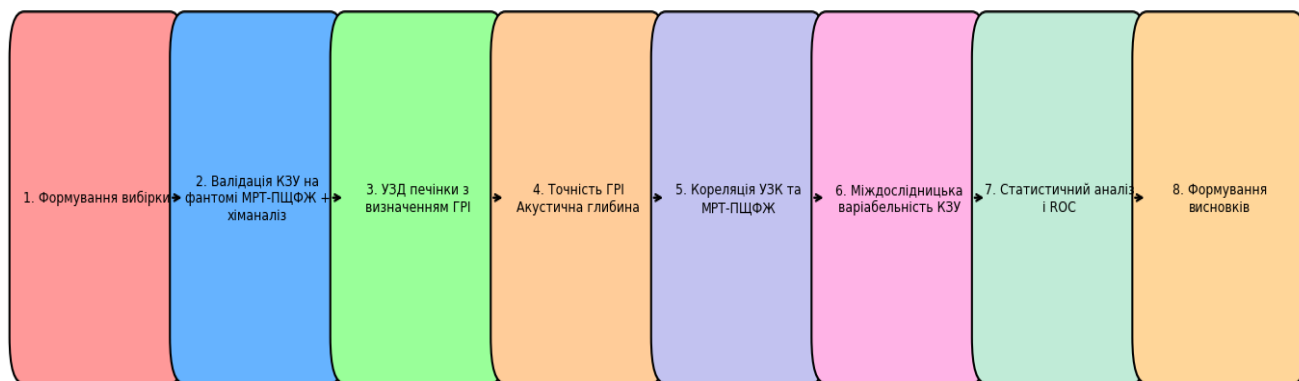


Рисунок 2.1. Послідовність проведення етапів дослідження. Схематичне представлення основних етапів дослідження з оцінки методик ГРІ, ВКЗ та їх порівняння з МРТ-ФЖПЩ і хімічним аналізом для виявлення СП при МАСХП.

2.1.3. Типи досліджень

У межах даної наукової роботи було застосовано кілька типів досліджень відповідно до поставлених цілей та етапів реалізації.

Дослідження мало проспективний характер, оскільки всі клінічні, лабораторні та інструментальні дані збиралися згідно з попередньо затвердженим протоколом, після отримання інформованої згоди від пацієнтів, і відповідали етичним вимогам. Набір учасників здійснювався послідовно, з урахуванням чітко визначених критеріїв включення та виключення.

Основна частина діагностичних процедур проводилася в межах одного етапу клінічного обстеження, що відповідає поперечному (крос-секційному)

типу дослідження. Усі УЗ, МРТ та лабораторні показники аналізувалися в межах однієї часової точки, без динамічного спостереження за пацієнтами у часовому вимірі.

Крім того, дослідження включало порівняльні елементи, зокрема порівняння результатів неінвазивних методик УЗД модальності (ГРІ, ВКЗ) з результатами референтних досліджень (МРТ-ФЖПЩ та хімічний аналіз жиру), порівняння значень показників стеатометрії різних модальностей між різними групами пацієнтів залежно від ступеня стеатозу (S0–S3), а також оцінку внутрішньо- і міждослідницької варіабельності результатів УЗД, отриманих лікарями різного рівня підготовки (експерти / не експерти).

Таким чином, у роботі були реалізовані елементи проспективного, поперечного та порівняльного дослідження, що забезпечило комплексну оцінку клінічної ефективності та відтворюваності УЗ методик діагностики СП при МАСХП (рис. 2.2).

Типи досліджень, реалізовані у роботі

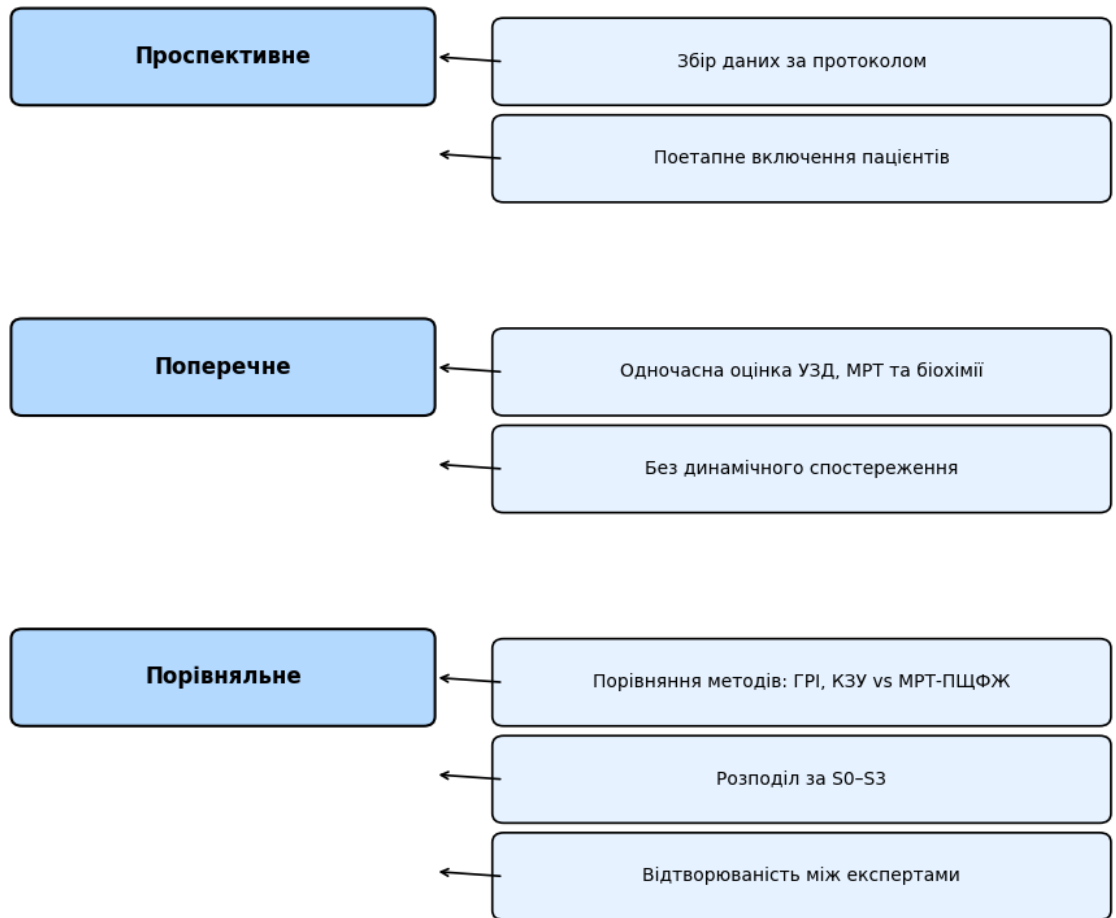


Рисунок 2.2. Типи досліджень, реалізовані у дисертаційній роботі. Схематичне представлення проспективного, поперечного та порівняльного підходів, використаних у рамках дослідження.

2.2. Загальна характеристика обстежених хворих

2.2.1. Критерії включення та виключення

Критеріями включення були: МАСХП на стадії МАСГ (за лабораторними та інструментальними даними), вік 18–60 років, інформована згода. Виключали пацієнтів з іншими захворюваннями печінки, тяжкою серцево-судинною патологією, онкологією, системними та запальними хворобами, віком понад 60 років чи відмовою від участі.

2.2.2. Демографічні характеристики вибірки

До дослідження було включено 168 пацієнтів. Медіана віку становила 52 роки (47,1–58,4). За статевою ознакою переважали жінки – 61,2% (n=103), тоді як чоловіки становили 38,8% (n=65). Середній ІМТ у загальній вибірці становив 32,8 кг/м² (29,7–35,3), що відповідає ожирінню I ступеня за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Медіана ОТ складала 106 см (99–112), що перевищує діагностичні порогові значення для абдомінального ожиріння як у чоловіків, так і у жінок (рис. 2.3).

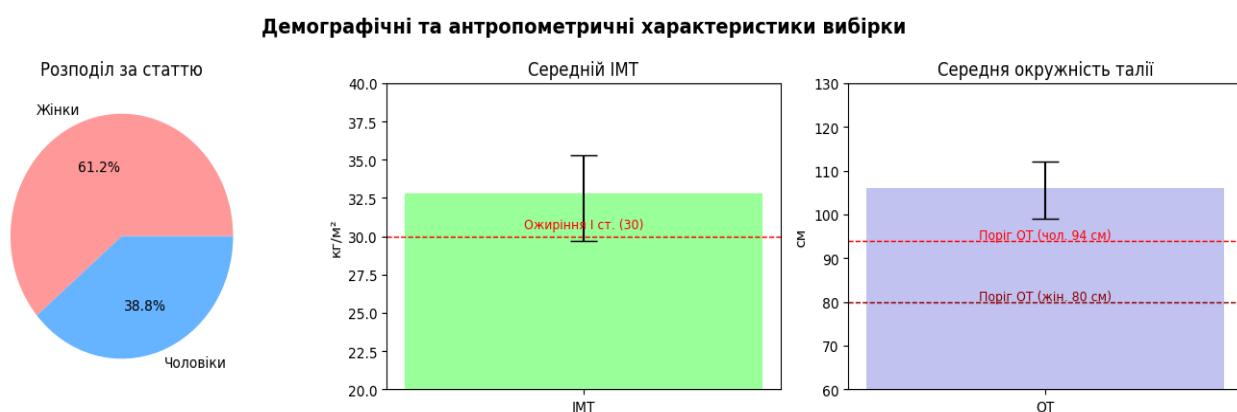


Рисунок 2.3. Демографічні та антропометричні характеристики вибірки. Кругова діаграма відображає розподіл учасників за статтю (жінки – 61,2%, чоловіки – 38,8%). Стовпчикові діаграми демонструють середні значення ІМТ та ОТ у загальній вибірці, з позначенням діагностичних порогів для абдомінального ожиріння згідно з критеріями ВООЗ.

2.2.3. Розподіл за групами залежно від ступеня стеатозу (S0–S3)

Усі 168 пацієнтів, включених у дослідження, були розподілені за стадією стеатозу печінки відповідно до результатів МРТ-ФЖПЩ. У більшості сучасних досліджень за загальноприйнятий норматив МРТ-ФЖПЩ вважається порогове значення 5 %, що відповідає гістологічному визначенню СП як наявності ≥ 5 % гепатоцитів із жировою інфільтрацією [37, 41, 52]. Таким чином, значення ФЖПЩ < 5 % розглядають як норму, тоді як ≥ 5 % свідчить про наявність

стеатозу. Разом з тим, низка робіт (Sohee Park та співавт., 2022; Zhao та співавт., 2019) пропонують уточнені подвійні порогові значення для підвищення точності діагностики, зокрема 2,3–2,6 % для виключення стеатозу та 3,5–4,0 % для його підтвердження [121, 206]. Однак у клінічній практиці саме 5 % залишається найбільш поширеним і рекомендованим критерієм для стратифікації стеатозу [41].

Групу без стеатозу (S0) становили 49 осіб (29,2%), легкий стеатоз (S1) виявлено у 59 пацієнтів (35,1%), помірний стеатоз (S2) — у 37 пацієнтів (22,0%), а тяжкий стеатоз (S3) — у 23 пацієнтів (13,7%). Такий розподіл забезпечив репрезентативне представлення всіх ступенів жирової інфільтрації печінки, що дозволило провести коректний порівняльний аналіз діагностичних показників залежно від вираженості стеатозу (табл. 2.1, рис. 2.4).

Таблиця 2.1.

Розподіл пацієнтів за статтю та ступенем СП

Ступінь стеатозу	Чоловіки, n (%)	Жінки, n (%)
S0	20 (42,8%)	35 (57,2%)
S1	22 (33,8%)	36 (66,2%)
S2	14 (29,7%)	24 (70,3%)
S3	15 (65,2%)	17 (34,8%)

Розподіл пацієнтів за статтю залежно від ступеня стеатозу печінки (S0-S3) за даними МРТ-ФЖПЩ показано на рис. 2.4.

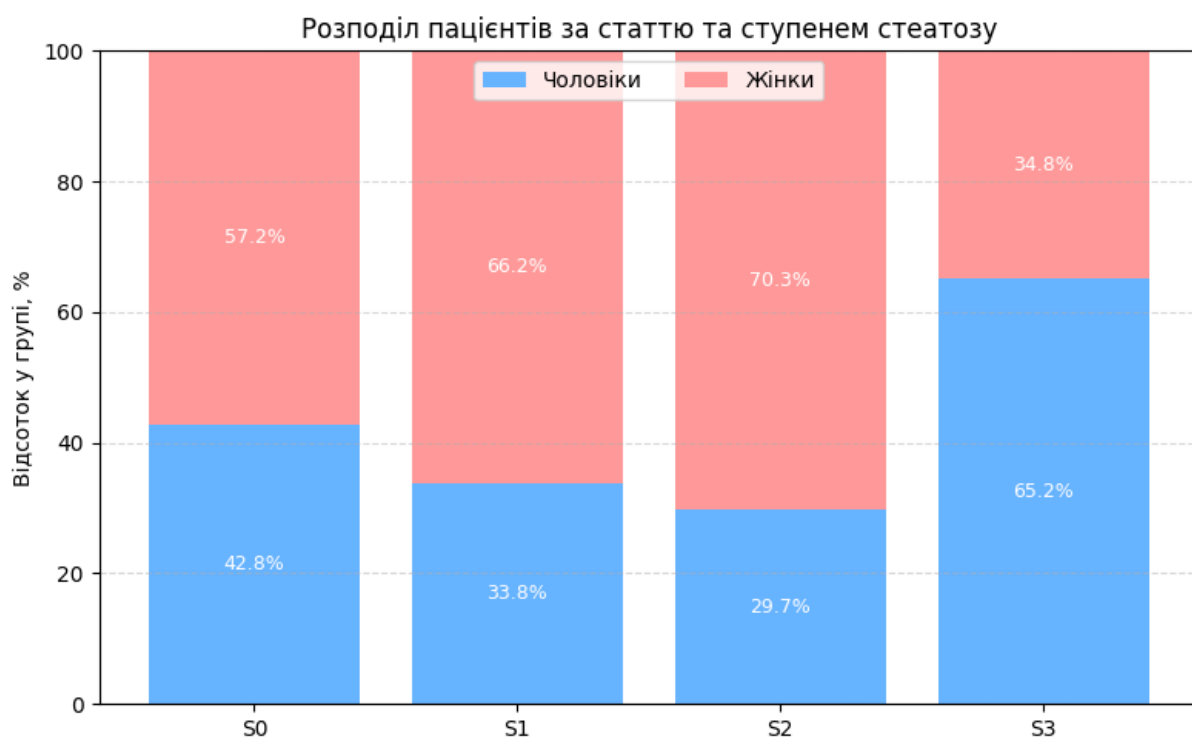


Рисунок 2.4. Розподіл пацієнтів за статтю у групах S0–S3. Стовпчикова діаграма з накопиченням (100%) відображає відсоткове співвідношення чоловіків і жінок у кожній групі СП.

2.2.4. Клініко-біохімічні параметри

У межах дослідження проводилася оцінка клініко-біохімічних показників, що відображають метаболічний статус пацієнтів [155]. Виявлено, що в загальній вибірці частка пацієнтів із ЦД2Т становила 9,7% (n=18), а з АГ – 36,4% (n=67).

Середній рівень АЛАТ становив 26,2 Од/л (19,8–32,9), а АсАТ – 22,6 Од/л (18,7–30,2). Активність ГГТ була на рівні 21,1 Од/л (15,8–36,2).

За показниками ліпідного профілю середня концентрація ЗХ склала 5,3 ммоль/л (4,3–6,1), а ТГ – 1,4 ммоль/л (4,3–6,1). Медіана індексу НОМА-IR, що відображає ступінь інсулінорезистентності, дорівнювала 1,7 (1,2–2,6). Згідно з оцінками ЗХЕ, жорсткість печінкової тканини у середньому становила 5,1 кПа (4,6–6,3). Показники ВКЗ були в межах 2,6 дБ/см (2,4–2,9), що узгоджувалося з МРТ-ФЖПЩ – 8,3% (6,8–12,5). Отримані результати свідчать про метаболічні

порушення у значної частки пацієнтів, що є характерним для осіб з МАСХП (табл. 2.2).

Таблиця 2.2.

Клініко-біохімічні параметри пацієнтів

Показник	Значення (медіана)
Вік, роки	52 (47,1; 58,4)
Чоловіки	66 (39,3%)
Жінки	102 (60,7%)
ЦД2Т, %	18 (9,7%)
АГ, %	67 (36,4%)
ІМТ, кг/м ²	32,8 (29,7; 35,3)
ОТ, см	106 (99; 112)
ВЖМ, %	41,1 (32,4; 46,4)
ММТ, кг	30,6 (25,3; 37,4)
ВЖК	17 (14; 20)
БЖМТ, кг	51,2 (47,2; 68,6)
АлАТ, ОД/л	26,2 (19,8; 32,9)
АсАТ, ОД/л	22,6 (18,7; 30,2)
ГГТ, ОД/л	21,1 (15,8; 36,2)
ЗХ, ммоль/л	5,3 (4,3; 6,1)
ТГ, ммоль/л	1,4 (4,3; 6,1)
НОМА-IR	1,7 (1,2; 2,6)
ТПЧП, мм	150 (140; 159)
ТЛЧП, мм	74 (61; 82)
ГРІ	1,2 (1,0; 1,4)
ЗХЕ, кПа	5,1 (4,6; 6,3)
ВКЗ, дБ/см	2,6 (2,4; 2,9)
МРТ ФЖПЩ, %	8,3 (6,8; 12,5)

Примітка: числові показники подані як середнє $\pm$ стандартне відхилення або як медіана та міжквартильний розмах, тоді як категоріальні показники наведені у вигляді кількості пацієнтів і відсотків. ЦД2Т — цукровий діабет 2 типу; АГ — артеріальна гіпертензія; ІМТ — індекс маси тіла; ОТ — окружність талії; ВЖМ — відсоток жирової маси; ММТ — м'язова маса тіла; ВЖК — вісцеральна жирова клітковина; БЖМТ — безжирова маса тіла; АлАТ — аланінамінотрансфераза; АсАТ — аспартатамінотрансфераза; ГГТ — гамма-глутамілтрансфераза; ЗХ — загальний холестерин; ТГ — тригліцериди; НОМА-ІР — оцінка інсулінорезистентності за моделлю гомеостазу; ТПЧП — товщина правої частки печінки; ТЛЧП — товщина лівої частки печінки; ГРІ — гепаторенальний індекс; ЗХЕ — зсувнохвильова еластографія; ВКЗ — визначення коефіцієнта згасання; МРТ ФЖПЩ — частка жиру за протонною щільністю при магнітно-резонансній томографії.

2.3. Оцінка точності ВКЗ для УЗС печінки шляхом порівняння результатів МФСП з МРТ-ФЖПЩ та хімічним аналізом вмісту жиру

2.3.1. Загальна структура дослідження

Одним із пріоритетних напрямів розвитку сучасної медичної візуалізації є створення каліброваних фантомів, які дозволяють точно і відтворювано моделювати фізичні властивості тканин печінки, зокрема жирову інфільтрацію [106]. МФСП представляють собою спеціалізовані конструкції, здатні імітувати різні рівні вмісту жиру та адаптовані для застосування в широкому спектрі діагностичних модальностей — УЗД, МРТ-ФЖПЩ та МДКТ [60]. Такі фантоми моделюють стандартизоване середовище, необхідне для багатоцентрових досліджень, валідації нових методів оцінки стеатозу та порівняльного аналізу ефективності різних візуалізаційних підходів [204].

Міжнародні організації, зокрема QIBA (Quantitative Imaging Biomarkers Alliance) та EFSUMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology), наголошують на важливості використання стандартизованих фантомів для забезпечення достовірності та відтворюваності кількісних досліджень. QIBA у своїх рекомендаціях акцентує увагу на необхідності застосування фантомів із відомим вмістом жиру для калібрування та перевірки

точності методик визначення МРТ-ФЖПЩ, а також у межах профілів QIBA для кількісної УЗ оцінки ВКЗ [82]. У свою чергу, EFSUMB підтримує концепцію використання фантомів як для клінічного навчання, так і для забезпечення якості досліджень, особливо в контексті підготовки операторів і впровадження методів кількісної оцінки СП [51].

Для визначення точності ВКЗ як кількісного параметра УЗС печінки було проведено валідаційне дослідження із застосуванням серії стандартизованих МФСП з відомим вмістом жиру в широкому діапазоні від S0 до S3. Отримані значення ВКЗ порівнювалися з даними МРТ-ФЖПЩ, яка вважається неінвазивним референтним методом кількісної оцінки стеатозу, а також із результатами хімічного аналізу зразків середовища фантомів, що визначав фактичний вміст ліпідів у %.

Такий підхід дозволив об'єктивно оцінити аналітичну точність ВКЗ в умовах моделювання реальної тканинної структури печінки, що є важливим кроком на шляху до клінічного впровадження саме цього методу як надійного засобу кількісної діагностики стеатозу.

У дослідженні використовувалася методика ВКЗ® (Attenuation Coefficient Measurement, ACM®), що є запатентованим інструментальним алгоритмом для оцінки акустичних властивостей тканин в УЗ сканері «Soneus P7» з конвексним зондом C106E, базова частота ВКЗ 3,5 МГц, діапазон частот відображення 1–5 МГц, з полем зору/кут 70° та кривизною 60 мм. Оцінку стеатозу метод ВКЗ дає у дБ/см. Діагностичний центр «Lifescan», проводив МРТ-ФЖПЩ тих же фантомів на МРТ Philips Ingenia 1.5T, IntelliSpace Portal 11, технологія mDIXON-Quant, додаток Liver Health. У лабораторії технології жирів кафедри хімічних технологій харчових добавок та косметичних засобів Національного університету харчових технологій дослідження вмісту жиру у зразках середовища тих же фантомів проводили методом вичерпної екстракції жиру в апараті Соксклета NZ 45/40 з використанням петролейного ефіру.

2.3.2. Підготовка МФСП для моделювання СП

МФСП був розроблений з контейнеру (стакан) з немагнітного матеріалу (пластик, вощений папір). Об'єм стакану 300 мл заповнювали сумішшю завареної манної крупи, води і суспензії жиру (натурального молока або вершків) у різних співвідношеннях. Стакан має відкриту верхню поверхню для акустичного контакту з УЗ датчиком. На дні стакану розміщували пласку губку (поролон) товщиною 3–4 мм, просочений водою, в якості демпферу для запобігання ультразвукового артефакту реверберації. Зварена манна крупа створює дрібнозернисте гомогенне зображення в В-режимі, подібне до ехограми паренхіми печінки[196].

Шістдесят фантомів для дослідження виготовляли з різною концентрацією незбираного молока: 1%, 2,5%, 3,2%, вершками: від 5% до 20% та розбавляли водою. Натуральний склад молока має стан суспензії, що складається з кулястих крапель ТГ, які стабілізовані білком і подібні за розміром до жирових вакуолей гепатоцитів 0,2–10 мкм [28]. Метод УЗС за технологією ВКЗ базується на вимірах інтегрального згасання УЗ сигналу в середовищі за рахунок трьох процесів: відбиття, розсіювання та поглинання УЗ хвиль певної частоти жировими краплями певного розміру та концентрації. Зміна концентрації молока з різним вмістом жиру дозволяла моделювати різні ступені стеатозу в середовищі фантому. Можлива висхідна мінливість і невизначеність жиру у фантомі (рандомізація) була саме імітацією реальних умов невизначеності стану стеатозу у конкретних пацієнтів, коли дослідник не може заздалегідь знати, з якою стабією СП він матиме справу (рис. 2.5).

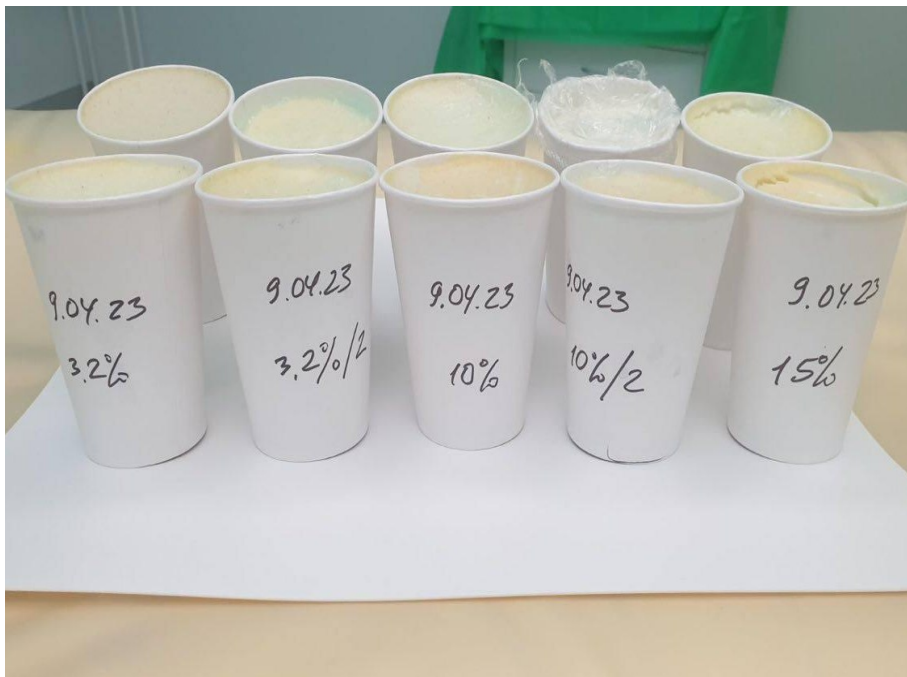


Рисунок 2.5. МФСП для оцінки стеатозу із різною концентрацією жиру.

2.3.3. Методика проведення УЗС, МРТ-ФЖПЩ та хімічного аналізу

Ми провели дослідження МФСП із урахуванням вимог УЗ протоколу стеатометрії, розробленого для людини [31]. УЗ датчик встановлювали перпендикулярно до верхньої поверхні фантому з метою забезпечення горизонтального розташування цієї поверхні на зображенні в В-режимі. Для візуалізації обирали акустичне вікно з найкращою якістю зображення. Зображення фіксувалося і проводили вимір ВКЗ лише за умови відсутності артефактів, включень або тіней у ОІ, а також наявності лінійної ділянки на профілограмі графіка згасання УЗ променя.

Для дослідження МФСП використовували спеціальні параметри та налаштування УЗ сканування, оптимізовані для оцінки стеатозу печінки в УЗ системі «Soneus P7»: конвексний датчик C106E, кривизною апертури 50°, діапазон частот – 1,5-5,0 МГц, частота стеатометрії – 3,0 МГц, діапазон глибини сканування 0–10 см; розмір ОІ: глибина 2–9 см, ширина 4,5 см. Стандартизовано виконували навігацію ОІ для ВКЗ з орієнтуванням на ділянку лінійного згасання УЗ на спеціальному графіку (профілограмі) згасання. Верхню межу ОІ для ВКЗ

розміщували на 1 см глибше від поверхні фантома з метою уникнути зони артефакту реверберації від передньої площини фантому. Артефакт реверберації оцінювали за нерівною частиною профілограми. Оператор завжди фіксував передньо-задній розмір ОІ в досліджуваній ділянці в діапазоні глибини більше 4 см в лінійній частині профілограми для коректного акустичного вимірювання коефіцієнта згасання. Ми використовували медіану значення після 5 вимірювань ВКЗ на кожному фантомі (рис. 2.6).

Для оцінки стадії стеатозу за методикою ВКЗ (дБ/см) використовували шкалу Sasso M. et al., 2010: відсутність стеатозу (S0) $< 2,22$; незначний стеатоз (S1) $> 2,22$; помірний стеатоз (S2) $> 2,33$; тяжкий стеатоз $> 2,90$ [144].

Застосування профілограми забезпечує якісну візуалізацію і навігацію ОІ у паренхімі печінки з можливістю уникнення артефактів (реверберацій, акустичних тіней тощо) та виключення зони небажаних анатомічних структур із процесу вимірювання. Такі технічні особливості УЗ систем можуть сприяти підвищенню точності та продуктивності діагностичних досліджень [194].

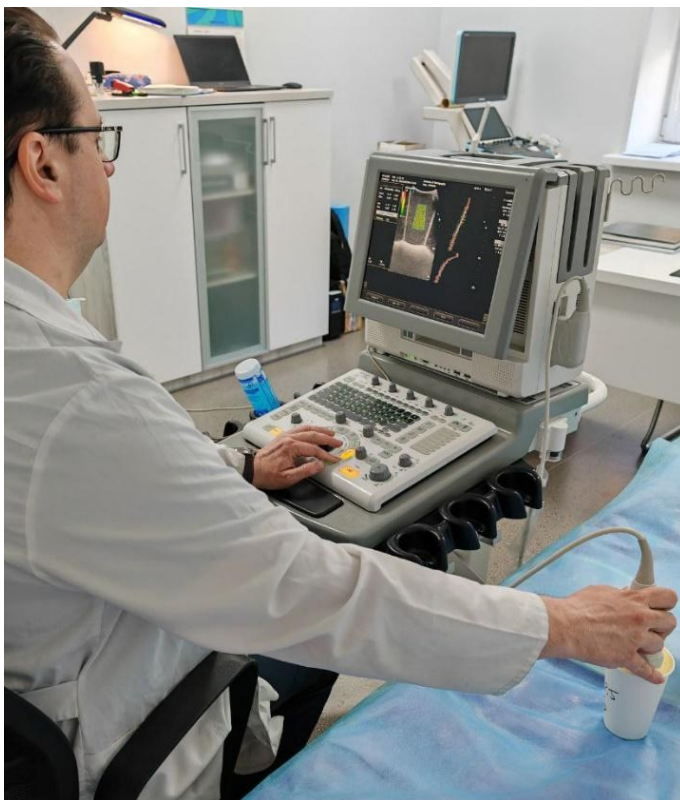


Рисунок 2.6. Приклад проведення УЗС з використанням МФСП.

Подальше здешевлення технологій, зокрема за рахунок розробки портативних або кишенькових УЗ пристроїв, що підтримують функцію оцінки акустичного згасання (ВКЗ), відкриває перспективи для їх широкого застосування в епідеміологічних дослідженнях МАСХП та впровадження протоколів УЗД біля ліжка пацієнта, так званий POCUS для скринінгу СП [80].

Візуалізація МФСП в В-режимі УЗ дослідження забезпечувала зображення, подібне до типової картини паренхіми печінки. Структура фантома характеризувалася гомогенним сірим дрібнозернистим ехоструктурним полем, що імітує нормальну або помірно змінену ехогенність печінкової тканини. Таке зображення дозволяло чітко ідентифікувати ОІ для вимірювань акустичних параметрів, зокрема КЗ (рис. 2.7).

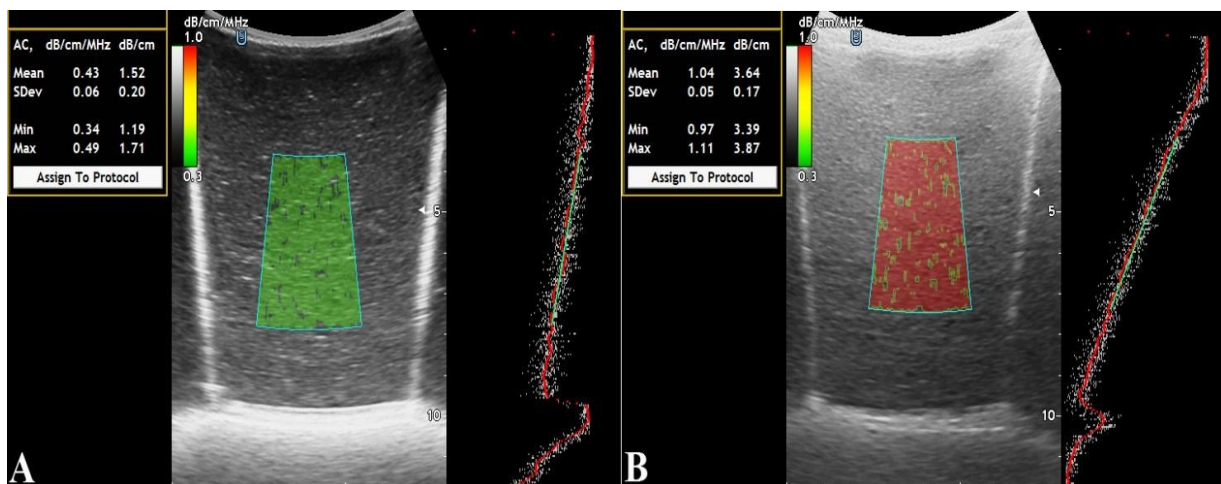


Рисунок 2.7. Сканограми що демонструють УЗС МФСП при кількості жиру < 5% (A) та >5% (B).

У нижній частині фантома візуалізувалася демпферна губка, яка виглядала як щільна гіперехогенна смуга з чіткими межами. Її присутність слугувала анатомічним орієнтиром глибини і забезпечувала візуальну фіксацію завершення структури фантома, не впливаючи безпосередньо на зону вимірювання. Водночас, артефактів реверберації від демпферного шару за умови

правильного розташування області інтересу не спостерігалось, що підтверджувало придатність МФСП для моделювання клінічних умов УЗС.

Колірне картування ОІ для МФСП в режимі ВКЗ при УЗД демонструвало високу схожість із зображеннями паренхіми печінки людини в діапазоні від S0 до S3. У випадках, коли наповнювач фантома не містив жирових компонентів, значення ВКЗ становило менше ніж $<0,60$ дБ/см, що відповідало нормальній ехогенності без ознак СП. При низькому вмісті жиру у фантомі ОІ мала зелений колір, а значення ВКЗ не перевищував 2,22 дБ/см. - S0. Навпаки, за надмірного вмісту жиру, який перевищував типовий для печінки людини, ОІ набувала тональності від помаранчевого до яскраво-червоного кольору на кольоровій карті ВКЗ. В разі, коли числові значення ВКЗ суттєво перевищували 2,90 дБ/см яскраво-червоний колір свідчив про S3. У випадках помірної жирової концентрації значення ВКЗ перебували в межах від 2,22 до 2,90 дБ/см, що відповідало ступеням стеатозу S1–S2 згідно з візуально-аналітичною шкалою. Отримані результати свідчать про здатність даної технології адекватно моделювати різні ступені жирової інфільтрації печінки при УЗС.

Для кількісної оцінки жирового вмісту фантомів методом МРТ-ФЖПЩ було використано протокол mDIXON_Quant, який передбачає отримання п'яти серій зображень: зображень із сигналом лише від води (T1TFE/W), лише від жиру (T1TFE/F), карт швидкості поперечної релаксації (R2*), карт T2*, а також зображень із розрахунками фракції жиру (fat fraction, FF) (рис. 2.8).

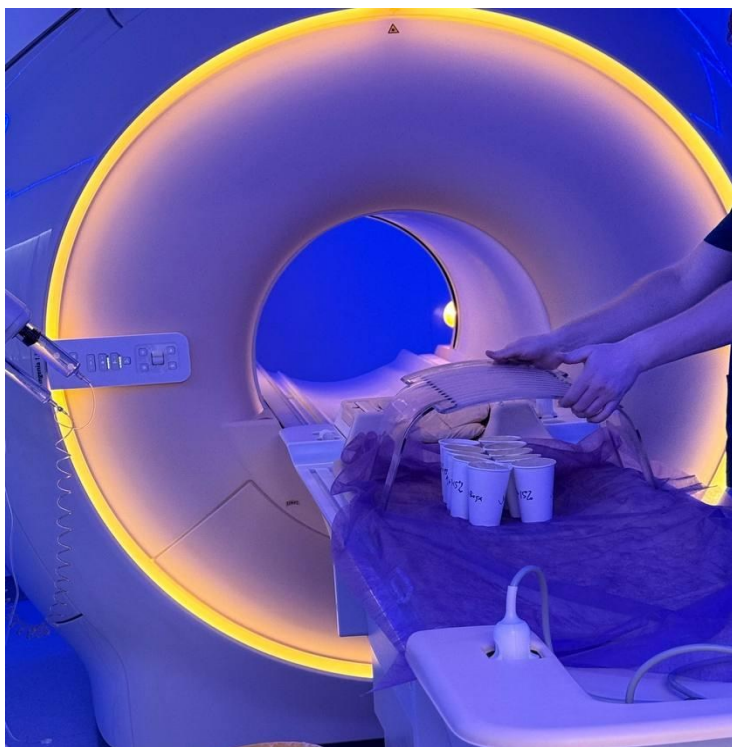


Рисунок 2.8. Процес підготовки МФСП до проведення МРТ-ФЖПЩ.

Сканування проводилося з такими параметрами: кут відхилення (Flip Angle) становив 5° , поле огляду (FOV) – 400 мм, товщина зрізу – 6,0 мм із кроком 3,0 мм. Постпроцесінг отриманих зображень здійснювався на професійній робочій станції IntelliSpace Portal 11 із використанням програмного модуля Liver Health. Обробка даних включала аналіз серії mDIXON_Quant, по-сегментну волюмометрію печінки (в cm^3), обчислення усереднених значень фракції жиру (FF%) та показників поперечної релаксації $T2^*$ і $R2^*$, а також побудову результуючої гістограми розподілу значень (рис. 2.9–2.11).

Загалом, медіанні значення (з вказанням 25-го та 75-го перцентилів) ВКЗ (дБ/см), відсоткового вмісту жиру за даними МРТ-ФЖПЩ (%) та хімічного складу жиру за лабораторними вимірюваннями (%) становили відповідно 2,39 (95% ДІ: 2,19–2,62), 3,88 (95% ДІ: 3,44–6,24) та 1,24 (95% ДІ: 0,73–2,61) (рис. 2.12).

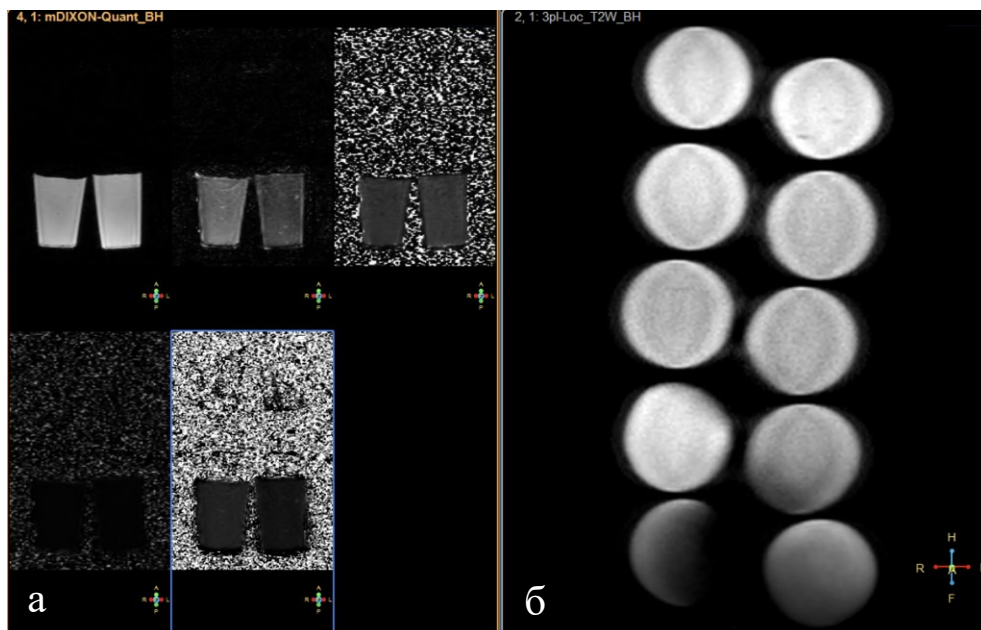


Рисунок 2.9. МРТ-ФЖПЩ за методом mDIXON_Quant: а – вихідні МР-зображення фантомів до етапу постпроцесінгу, б – локалізаційне МР-зображення фантомів у поперечній площині.

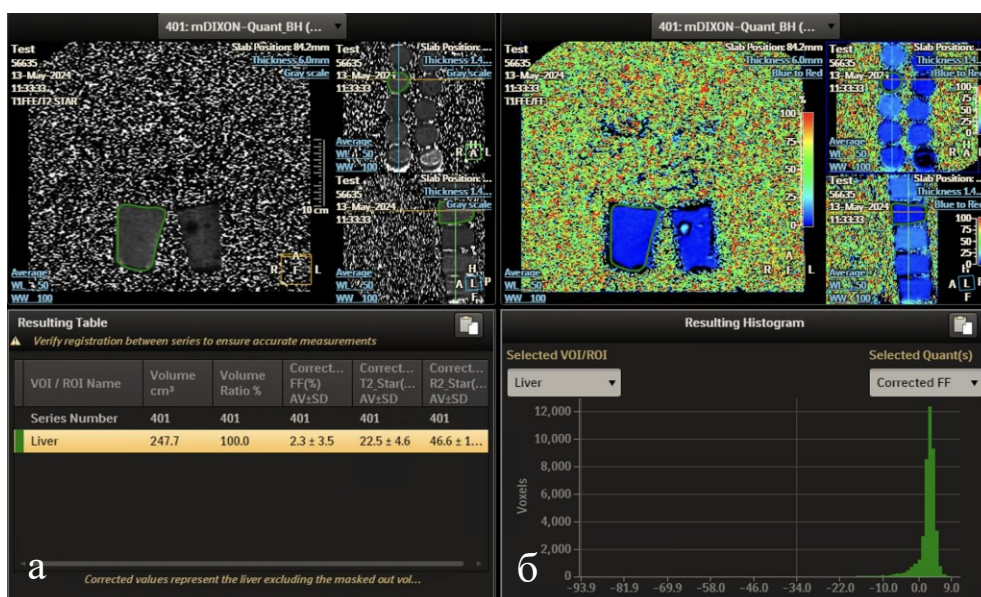


Рисунок 2.10. Постпроцесінг МРТ-фантомів за методом mDIXON_Quant (Liver Health): а – накладення області інтересу на зображення фантома з формуванням маски для кількісного аналізу, б – карта фракції жиру (fat fraction, FF) з візуалізацією розподілу значень та гістограмою, що відображає усереднений показник FF% для обраного фантома ($2,3 \pm 3,5$ %).

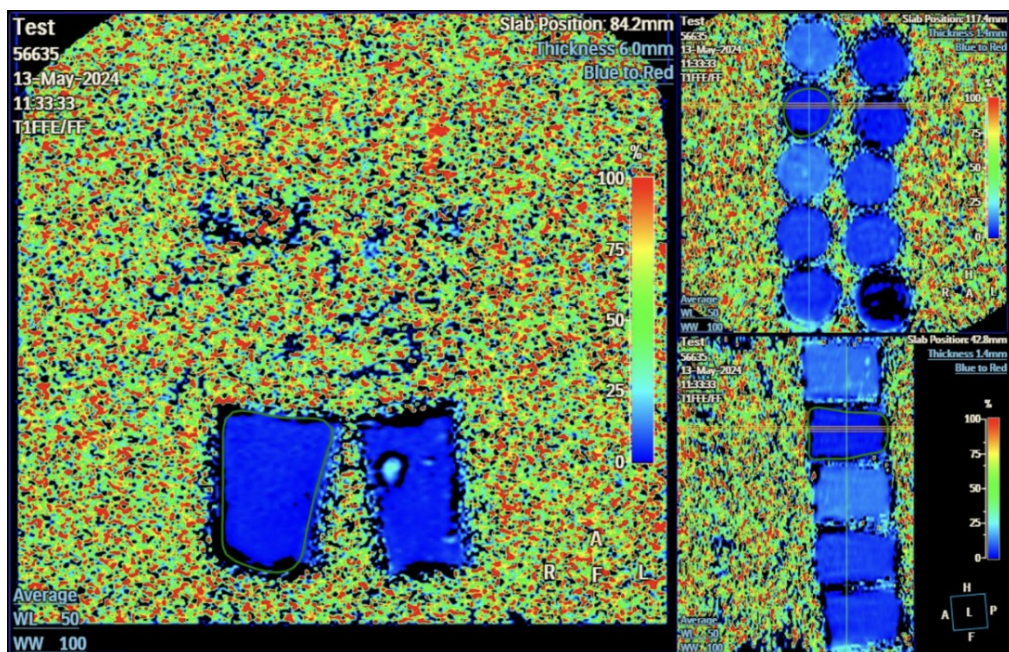


Рисунок 2.11. Постпроцесінг МРТ-фантомів за методом mDIXON_Quant (Liver Health): псевдокольорова карта фракції жиру (fat fraction, FF), що демонструє просторовий розподіл та різний ступінь жирової інфільтрації у фантомах у діапазоні значень FF від 0 до 100 %.

Для хімічного аналізу визначення масової частки жиру в наповнювачі МФСП забирали приблизно 15 г модельного зразку, завантажували у металеві бюкси та висушували до постійної маси у сушильній шафі за температури 105 °С (різниця між зважуваннями не більше 0,005 г). Висушені зразки кількісно переносили в патрони із фільтрувального паперу, ретельно закривали та завантажували в екстрактор Сокслета, з'єднаний із зворотним холодильником та колбою для нагрівання. Екстрагування жиру проводили за допомогою гексану протягом 20 годин при тривалості циклу екстракції приблизно 20 хв. Для нагрівання використовували киплячу водяну баню. Після закінчення екстрагування патрони вивантажували та залишали для випаровування розчинника у витяжній шафі протягом 5 год. Патрони висушували у витяжній

шафі за температури 105 °С до постійної маси. Розраховували масову частку жиру у зразках за формулою:

$$Ж = \frac{m_n - m_k}{m} 100,$$

де m_n - маса патрону із висушеним зразком до екстрагування, г; m_k - маса патрону із висушеним зразком після екстрагування, г; m - маса зразка, який було взято для аналізу, г. Аналіз кожного зразка проводили у трьох повтореннях.

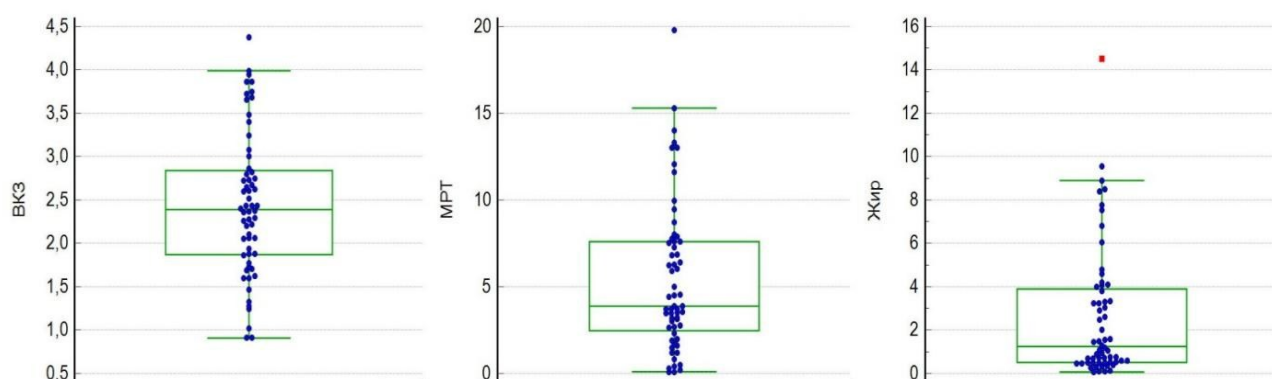


Рисунок 2.12. Медіанні значення (з вказанням 25-го та 75-го перцентилів) ВКЗ, (дБ/см), відсоткового вмісту жиру за даними МРТ-ФЖПЩ (%) та хімічного складу жиру за лабораторними вимірюваннями (%).

2.3.4. Критерії інтерпретації результатів

Інтерпретація результатів базувалася на порівнянні значень ВКЗ, отриманих за допомогою УЗС печінки, із референтними показниками вмісту жиру, визначеними методами МРТ-ФЖПЩ та хімічного аналізу структури МФСП. Хімічний аналіз використовувався як абсолютний еталон для визначення фактичного вмісту жиру, тоді як МРТ-ФЖПЩ — як клінічно визнаний неінвазивний інструментальний референтний тест. Для кількісної

оцінки діагностичної точності ВКЗ застосовували ROC-аналіз із розрахунком AUC, чутливості, специфічності, ППЦ та НПЦ. Оптимальні порогові значення ВКЗ для диференціації різних рівнів стеатозу (S0–S1, S1–S2, S2–S3) визначалися за критерієм Юдена. Значення $p < 0,05$ вважалися статистично значущими. Значення ВКЗ, які відповідали вмісту жиру понад 5% за результатами МРТ-ФЖПЩ або хімічного аналізу, трактувалися як показники наявності стеатозу. Окрему увагу приділяли оцінці міждослідницької варіабельності шляхом обчислення ВКК для перевірки відтворюваності результатів. У сукупності ці критерії дозволяли обґрунтовано інтерпретувати точність ВКЗ як кількісного індикатора жирової інфільтрації печінки у модельованих умовах.

2.4. УЗД-оцінка ГРІ для діагностики МАСХП

2.4.1. Загальна структура дослідження

Дослідження взаємозв'язку між ГРІ та ВКЗ є надзвичайно актуальним, оскільки може визначити можливість використання простішого та ширше доступного показника ГРІ як індикатора СП в умовах, коли УЗ апарати не оснащені функцією ВКЗ [40]. Такий підхід має потенціал для покращення ранньої діагностики, стратифікації ризику та моніторингу пацієнтів із СП у рутинній клінічній практиці.

Були проведені спроби порівняти значення ГРІ з «золотим стандартом» діагностики хронічних дифузних захворювань печінки — біопсією печінки, а згодом і з сучасними методами кількісної візуалізації, такими як МРТ-С чи з ВКЗ. Більшість досліджень продемонстрували помірний рівень кореляції ГРІ з вмістом жиру в печінці, проте чутливість і специфічність цього індексу для стратифікації стеатозу залишалися недостатніми, особливо для виявлення початкових стадій захворювання [124, 156, 174].

Попри ці обмеження, ГРІ зберігає своє значення як доступний і простий метод первинного скринінгу СП, особливо в умовах, коли відсутнє оснащення для проведення більш складних або дорогих досліджень. Крім того, методика є

простою у виконанні та швидко опановується як лікарями УЗД, так і фахівцями інших напрямів, що працюють із УЗД у клінічній практиці [69].

Сучасні наукові пошуки спрямовані на вивчення кореляції ГРІ із кількісними УЗ параметрами, такими як ВКЗ. Це дозволяє сподіватися на створення нових комбінованих моделей для більш точної та об'єктивної оцінки СП. Така інтеграція класичних напівкількісних методів і сучасних кількісних технологій УЗ стеатометрії може значно підвищити ефективність ранньої діагностики та моніторингу пацієнтів із МАСХП [148].

У межах даного дослідження було обстежено 260 пацієнтів із визначенням ГРІ. Стратифікацію пацієнтів за стадіями СП виконували на основі значень ВКЗ, який використовували як референтний метод. Збирали дані про демографічні та клінічні характеристики пацієнтів, зокрема вік, стать, наявність ЦД2Т та АГ, рівні ЗХ, ТГ, ГГТ, АЛАТ, АсАТ, НОМА-IR, значення ЗХЕ (кПа), ІМТ та результати БІА (табл. 2.3, рис. 2.13).

Таблиця 2.3

Загальні демографічні, клінічні та біохімічні характеристики пацієнтів, включених у дослідження. Наведено середні значення ($\pm$ стандартне відхилення) або кількість випадків (відсоток) для показників у загальній когорті, а також окремо для груп пацієнтів без стеатозу та зі стеатозом

Показник	Загальна	Без стеатозу (n=62)	Зі стеатозом (n=198)
Вік (роки)	50,3 $\pm$ 13,7 (18-85)	47,1 $\pm$ 16,1 (19-75)	51,3 $\pm$ 12,8 (18-85)
Чоловіки	146 (56,1%)	26 (17,8%)	120 (82,2%)
Жінки	114 (43,9%)	32 (28%)	82 (72%)
ЦД2Т	70 (26,9%)	34 (48,5%)	36 (51,5%)
АГ	85 (32,6%)	7 (8,2%)	78 (91,8%)
ЗХ	5,3 $\pm$ 1,7 (0,8-9,5)	5,2 $\pm$ 1,1 (2,8-7,8)	5,4 $\pm$ 1,4 (0,82-1,4)
Тригліцериди	1,9 $\pm$ 1,2 (0,3-9)	1,4 $\pm$ 0,7 (0,4-3,5)	2,1 $\pm$ 1,2 (0,2-9)
ГГТ	32,2 $\pm$ 46,9 (3,13-457,7)	22,2 $\pm$ 15 (3,1-88,2)	35,2 $\pm$ 52,7 (7,4-52,7)
АЛАТ	31,6 $\pm$ 22,9 (0,73-134,6)	22,6 $\pm$ 16,9 (9,1-104,4)	33,4 $\pm$ 24,2 (0,73-134,6)
АсАТ	28,2,9 $\pm$ 16,9 (0,6-157)	25,3 $\pm$ 13,5 (9,4-74)	29,1 $\pm$ 17,7 (0,6-156)
НОМА-IR	2,2 $\pm$ 2,9 (0,4-33,8)	1,38 $\pm$ 0,5 (0,4-3,3)	2,4 $\pm$ 3,3 (0,3-33,8)
ВКЗ	2,5 $\pm$ 0,4 (1,7-3,4)	2,0 $\pm$ 0,1 (1,7-2,2)	2,6 $\pm$ 0,3 (2,2-3,4)
ЗХЕ	6,2 $\pm$ 4,5 (3,1-36)	6,0 $\pm$ 4,3 (3,1-29,4)	6,2 $\pm$ 4,6 (3,2-36)
ГРІ	1,3 $\pm$ 0,3 (0,9-2,2)	1,1 $\pm$ 0,1 (0,9-2,5)	1,4 $\pm$ 0,2 (0,9-2,2)
ІМТ	30,3 $\pm$ 5,6 (17-51)	27,4 $\pm$ 6 (17-42,56)	31,2 $\pm$ 5,3 (18,1-51)
ВЖМ	35,5 $\pm$ 9,6 (9,1-68,5)	31,8 $\pm$ 10,8 (9,1-53,2)	36,7 $\pm$ 8,9 (15,4-68,5)
СММ	30,9 $\pm$ 7,1 (18,9-50,3)	29 $\pm$ 6,6 (18,9-50,3)	31,5 $\pm$ 7 (19,3-49)
ВЖК	15,4 $\pm$ 6,1 (2-33)	12,5 $\pm$ 5,7 (2-25)	16,3 $\pm$ 5,8 (3-33)
БЖМТ	57,2 $\pm$ 11,9 (20,5-90,9)	53,8 $\pm$ 01,9 (20,5-90,9)	58,3 $\pm$ 11,7 (37-88)

Примітка: ЦД2Т - цукровий діабет 2 типу, АГ — артеріальна гіпертензія; ЗХ — загальний холестерин, ГГТ — γ -глутамілтрансфераза; АЛАТ — аланінамінотрансфераза; АсАТ — аспартатамінотрансфераза; НОМА-IR — індекс інсулінорезистентності; ВКЗ — визначення коефіцієнту згасання; ЗХЕ - зсувнохвильова еластографія, ГРІ — гепаторенальний

індекс; ІМТ — індекс маси тіла; СММ — скелетно-м'язева маса, ВЖК — вісцеральна жирова клітковина, БЖМТ – безжирова маса тіла.

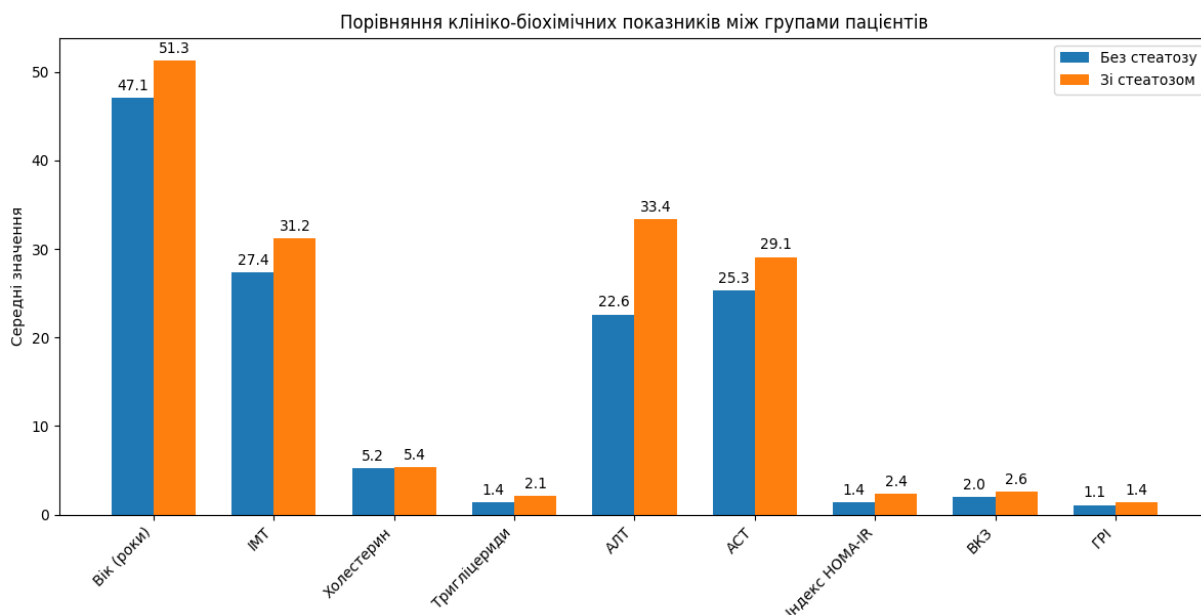


Рисунок 2.13. Порівняння середніх значень основних демографічних, біохімічних та антропометричних показників між групами пацієнтів без стеатозу та зі стеатозом.

2.4.2. Методика проведення ГРІ та ВЖК

Оцінку ГРІ проводили з використанням УЗ сканера «Soneus P7» із конвексним датчиком частотою 1–5 МГц. Дослідження виконували у В-режимі, при положенні пацієнта на спині або на лівому боці. Сканування здійснювали через міжреберний доступ у правому підребер'ї з виведенням у одному полі зору паренхіми правої частки печінки та кортикального шару правої нирки (рис.2.14).

Після стабілізації зображення оператор вибирав дві ОІ: одну – у гомогенній ділянці паренхіми печінки, другу - у корковій речовині нирки, уникаючи судин, жовчних протоків, капсули органів та артефактів. Обидва ОІ розміщували на однаковій глибині для мінімізації впливу згасання сигналу, а розмір вибирався таким чином, щоб охоплювати щонайменше 1 см² однорідної тканини.



Рисунок 2.14. Приклад оцінки ГРІ через міжреберний доступ у правому підребер'ї.

Яскравість сигналу в кожному ОІ визначали за шкалою сірих відтінків у цифрових одиницях, використовуючи вбудовану функцію апарата. Для підвищення точності виконували три послідовні вимірювання кожного показника ГРІ, після чого обчислювали медіану. ГРІ визначали як відношення середньої яскравості печінкової паренхіми до середньої яскравості кіркової речовини нирки. Параметри апарата, зокрема посилення, динамічний діапазон, глибина зображення, фокус та компресія, залишалися незмінними протягом усіх досліджень, що забезпечувало стандартизованість умов сканування.

Оцінку ВКЗ проводили з використанням аналогічного УЗ сканера «Soneus P7», обладнаного програмним модулем для кількісної оцінки згасання сигналу в тканинах. Дослідження здійснювали за допомогою конвексного датчика з частотним діапазоном 1–5 МГц, у положенні пацієнта на спині або на лівому боці. Сканування проводили через міжреберний доступ у правому підребер'ї з візуалізацією паренхіми правої частки печінки.

Після оптимізації зображення у В-режимі (за умов фіксованих параметрів посилення, динамічного діапазону, глибини, фокусної зони та компресії), активували режим ВКЗ. У цьому режимі в межах однорідної ділянки паренхіми печінки, вільної від судин, жовчних структур, капсули органу та артефактів, розміщували прямокутну ОІ відповідно до стандартів, рекомендованих виробником. ОІ встановлювали на глибині не менше 2 см від капсули печінки, при цьому верхню межу розміщували не ближче ніж 1 см від діафрагми, щоб уникнути впливу ревербераційних артефактів.

Програмне забезпечення апарата автоматично обчислювало значення коефіцієнта згасання УЗ, виражене в децибелах на сантиметр (дБ/см), а також відображало кольорову карту достовірності вимірювання. Для забезпечення якості дослідження брали до уваги лише результати з високим рівнем достовірності (не менше 90% у кольоровому зображенні) та мінімальним стандартним відхиленням (не більше 0,3 дБ/см) (рис.2.15).

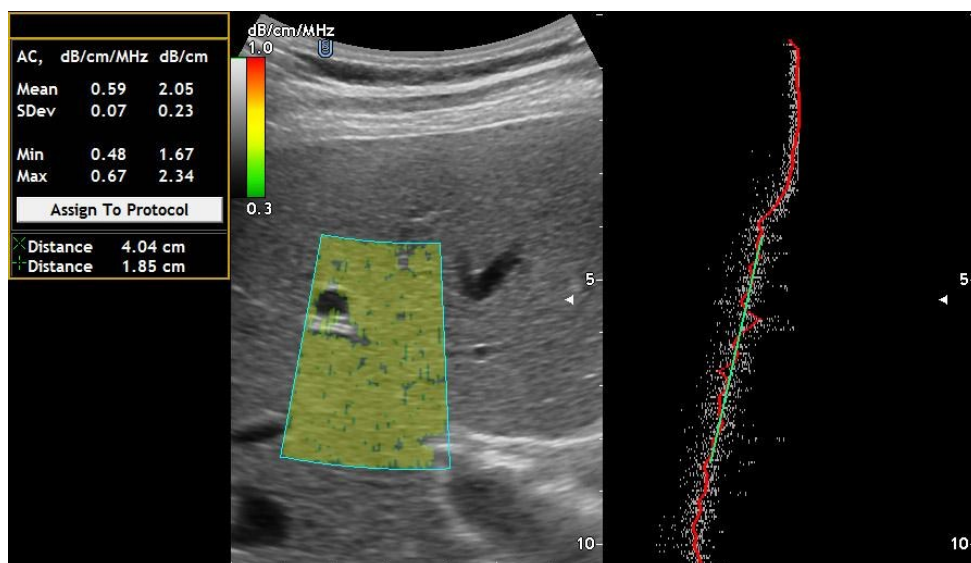


Рисунок 2.15. Сканограма ультразвукової стеатометрії за технологією вимірювання коефіцієнта згасання, що демонструє параметричну карту затухання та графічний профіль ультразвукового сигналу (профілограму).

Для кожного пацієнта виконували п'ять послідовних вимірювання у різних суміжних зонах правої частки печінки, після чого розраховували медіану ВКЗ.

Розподіл стадій СП за результатами УЗД здійснювали відповідно до шкали УЗ згасання, розробленої М. Sasso та валідованої з урахуванням морфологічної шкали жирової інфільтрації NAS (Nonalcoholic Steatohepatitis Activity Score)[32, 144]. Відповідно до даної класифікації, стадія S0 відповідає нормальному вмісту жиру в печінці, коли частка гепатоцитів із жировими включеннями становить від 0 до 5%, що відповідає значенням коефіцієнта згасання в межах від 1,0 до 2,19 дБ/см. Стадія S1 характеризує легкий ступінь стеатозу (6–33% гепатоцитів із жировою дистрофією) та визначається в межах від 2,20 до 2,29 дБ/см. Помірний стеатоз (S2), що відповідає 34–66% гепатоцитів із жировими включеннями, асоціюється зі значеннями коефіцієнта згасання в діапазоні 2,30–2,90 дБ/см. Тяжкий ступінь стеатозу (S3), при якому жирова інфільтрація перевищує 66% паренхіми Об'єкт обпечінки, визначається за показниками згасання, що перевищують 2,90 дБ/см. (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

**Відповідність показників стеатометрії за методикою визначення
коефіцієнта згасання за класифікації NAS
(Nonalcoholic Steatohepatitis Activity Score)**

Коефіцієнт згасання (дБ/см)	Стадія стеатозу	Стеатоз за NAS (%)
1,0-2,19	Відсутній стеатоз (S0)	від 0 до 5
2,2-2,29	Слабкий стеатоз(SI)	>5% до 33
2,3-2,9	Помірний стеатоз(S2)	>33
2,9-3,5	Важкий стеатоз (S3)	>66

2.4.3 Критерії інтерпретації результатів

Інтерпретація значень ГРІ, отриманих під час УЗД, ґрунтувалася на порівнянні з результатами ВКЗ, яка слугувала референтним методом визначення ступеня СП. Виконано кореляційний аналіз за Спірменом з метою оцінки взаємозв'язку між ГРІ та іншими кількісними показниками, зокрема ВКЗ. Для оцінки діагностичної точності ГРІ було проведено ROC-аналіз, з розрахунком AUC, чутливості, специфічності, ППЦ та НПЦ. Оптимальні порогові значення для диференціації ступенів стеатозу (S0–S1, S1–S2, S2–S3) визначалися за допомогою критерію Юдена. Результати вважалися статистично достовірними при значенні $p < 0,05$.

2.5. Точність ГРІ з додатковою стандартизованою оцінкою акустичної глибини для діагностики СП

2.5.1. Загальна структура дослідження

Серед методів візуалізації, УЗД печінки залишається одним із найпоширеніших завдяки своїй доступності, неінвазивності та відносно низькій вартості [90]. ГРІ є напівкількісним методом оцінки ехогенності печінки порівняно з кірковим шаром правої нирки і використовується як інструмент для діагностики СП. Проте точність ГРІ може варіювати залежно від технічних умов обстеження, зокрема глибини розташування зони вимірювання у тканинах, що впливає на згасання УЗ сигналу.

Запровадження додаткової стандартизованої оцінки акустичної глибини, шляхом використання референтної базової лінії (БЛ), може потенційно підвищити точність визначення ГРІ, мінімізуючи вплив змін у глибині сканування на результати дослідження. Це, своєю чергою, може зробити ГРІ більш надійним інструментом для неінвазивної оцінки СП, особливо в умовах рутинної клінічної практики.

Метою даного розділу є оцінка діагностичної точності УЗС за методикою ГРІ із застосуванням стандартизованого визначення акустичної глибини, шляхом порівняння його результатів із МРТ-ФЖПЩ як референтного стандарту.

У дослідження було включено 149 пацієнтів. Для всіх учасників проводили визначення ГРІ. Стратифікацію пацієнтів за стадіями СП виконували на основі значень ВКЗ, який використовували як референтний стандарт. Збирали дані про демографічні та клінічні характеристики пацієнтів, зокрема вік, стать, ІМТ, ОТ. Узагальнені характеристики пацієнтів наведені в (табл. 2.5, рис. 2.16).

Таблиця 2.5.

Загальні характеристики учасників дослідження залежно від наявності МАСХП

Параметри	Відсутній СП (n=63)	Наявний СП (n=86)	p
Вік (роки)	47.1 (19-75)	51.3 (18-85)	0.061
Чоловіки, n (%)	26 (44.1%)	33 (55.9%)	0.720
Жінки, n (%)	37 (58.7%)	53 (61.6%)	0.720
Маса тіла, кг	74 (65.7-81.2)	106 (101-108)	<0.001
ІМТ, кг/м ²	27.4 (17-42.56)	31.2 (18.1-51)	<0.001
Окружність талії, см	83.5 (79-89)	102 (98-109.6)	<0.001
МРТ-ФЖПЩ	6.1 (5.9-6.3)	12.6 (7.2-20.1)	<0.001
ГРІ з БЛ	1.2 (1.1-1.3)	1.4 (1.1-1.5)	<0.001
ГРІ без БЛ	1.1 (1.1-1.2)	1.3 (1.2-1.5)	<0.001

Примітка: статистично достовірна різниця між групами, (p<0,05). ІМТ — індекс маси тіла; ОТ — окружність талії; ГРІ — гепаторенальний індекс; БЛ — базова лінія; МРТ ФЖПЩ — частка жиру за протонною щільністю при магнітно-резонансній томографії.



Рисунок 2.16. Порівняння середніх значень клініко-біохімічних показників між пацієнтами без СП та з СП.

2.5.2. Методика проведення ГРІ та МРТ-ФЖПЩ

ГРІ оцінювалися за допомогою УЗ апарата «Soneus P7» з конвексним датчиком частотою 1–5 МГц під час сканування через праве міжребер'я. Методика вимірювання ГРІ докладно описана у розділі 2.4.2. У цьому розділі вона не повторюється з метою уникнення дублювання, але наводяться певні діагностичні аспекти.

Навігація здійснювалася за допомогою спеціальної референтної БЛ, що стандартизувала акустичні параметри. Це дозволяло розташовувати ОІ на однаковій глибині від поверхні апертури ультразвукового датчика при вимірюванні ГРІ (рис. 2.17).

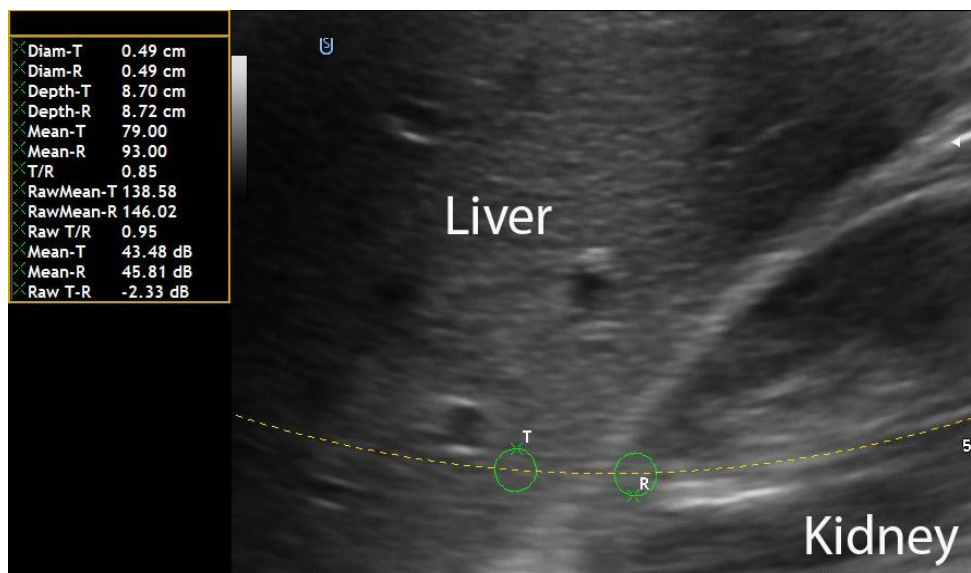


Рисунок 2.17. Сканограма, що ілюструє використання опорної базової лінії в процесі акустично коректної навігації глибини розташування ОІ в паренхімі печінки (Liver) та корі правої нирки (Kidney) для підвищення якості оцінки гепаторенального індексу.

Усім пацієнтам проводили вимірювання ГРІ як без використання БЛ для навігації, так і з використанням БЛ. МРТ-ФЖПЩ проводилася на апараті Philips Ingenia з напруженістю магнітного поля 1,5 Тл із використанням багатоканальної абдомінальної котушки. Протокол обстеження включав кілька послідовностей. Першою виконувалася стандартна T2-зважена послідовність (T2W_MVXD_HR_RT) для оцінки анатомічних та сигнальних характеристик печінкової паренхіми. Параметри сканування: TSE, час ехосигналу (TE) – 70 мс, час повторення (TR) – 2,5 с, кут нахилу (Flip angle) – 90°, поле огляду (FOV) – 450 мм, товщина зрізу – 5,0/1,0 мм. Далі проводилася T1-зважена послідовність mDIXON_all з використанням технології DIXON, яка дозволяла одночасно отримати чотири серії зображень: лише вода (T1TFE/W), in-phase (T1TFE/IP), out-of-phase (T1TFE/OP) та лише жир (T1TFE/F). Ця послідовність використовувалася як для якісної візуалізації стеатозу, так і для кількісної оцінки жирової фракції (Fat Fraction, FF%) шляхом аналізу сигналів від печінки та

селезінки на in-phase та out-of-phase зображеннях із подальшим розрахунком за допомогою онлайн-калькулятора «Hepatic Fat MRI Calculator» (Phillip Cheng). Кількісне визначення проводили на одному зрізі у VI сегменті печінки в ділянці площею 2 см². Параметри послідовності: TE – 2,4 мс, TR – 6,8 с, Flip angle – 15°, FOV – 450 мм, товщина зрізу – 5,0/-2,5 мм. Для розширеної кількісної оцінки використовувалася послідовність mDIXON_Quant, яка забезпечувала побудову п'яти типів зображень: тільки вода (T1TFE/W), тільки жир (T1TFE/F), значення швидкості поперечного розслаблення (R2), значення T2 та жирової фракції (FF). Параметри цієї послідовності: TR – 6 мс, Flip angle – 5°, FOV – 400 мм, товщина зрізу – 6,0/-3,0 мм. Обробка зображень проводилася на професійній робочій станції IntelliSpace Portal 11 із використанням Liver Health Technology, що застосовувала серії mDIXON-Quant. Це включало напівавтоматичну вольюметрію та сегментацію печінки за класифікацією Куїно (Couinaud) на 8 сегментів (см³), з розрахунком середньої жирової фракції (FF%) у об'ємі кожного сегмента та печінки загалом, що дозволяло будувати гістограми та створювати кольорові карти стеатозу в динамічному діапазоні від 0 до 100% (рис. 2.18 – 2.22).

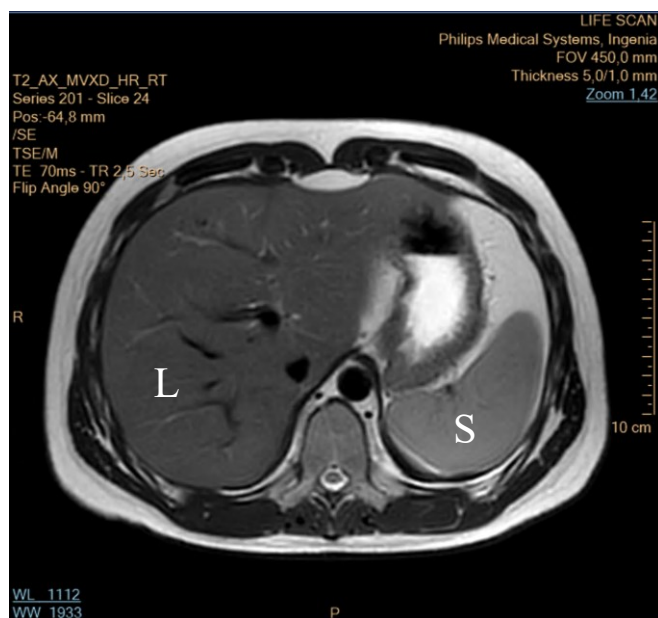


Рисунок 2.18. T2-зважене МР-зображення органів черевної порожнини (аксіальна площина), використане для оцінки анатомічних та сигнальних характеристик печінки; L – печінка, S – селезінка.

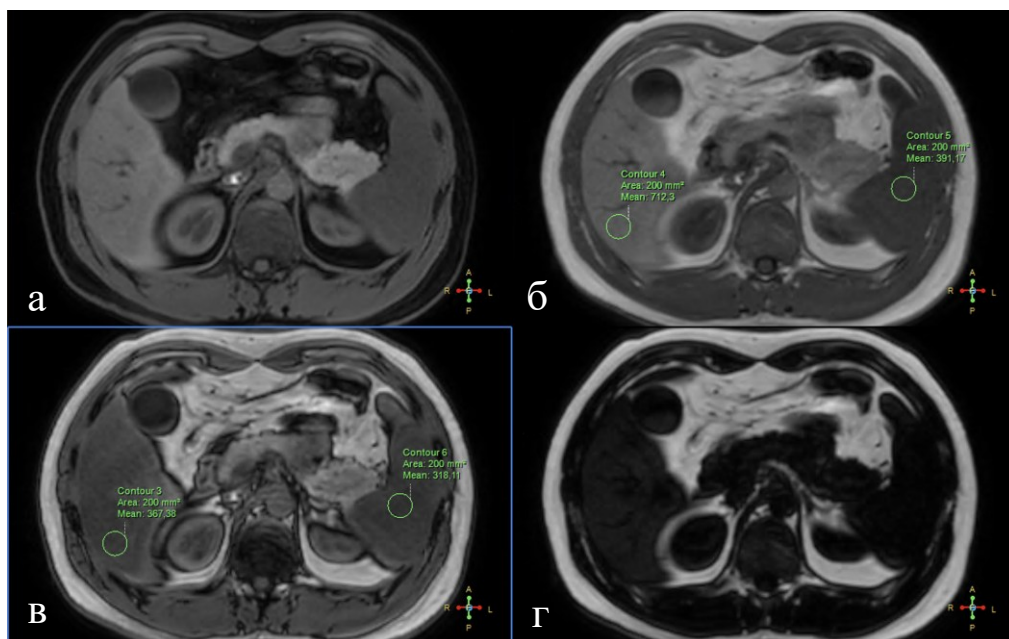


Рисунок 2.19. МРТ органів черевної порожнини за методом mDIXON_all з демонстрацією ефекту хімічного зсуву: а — зображення у фазі, б — зображення у протифазі зі зниженням інтенсивності МР-сигналу печінки; в — зображення з виділенням жирового компоненту; г — зображення з виділенням водного компоненту. Кругами позначено області інтересу площею 2 см² у печінці та селезінці.

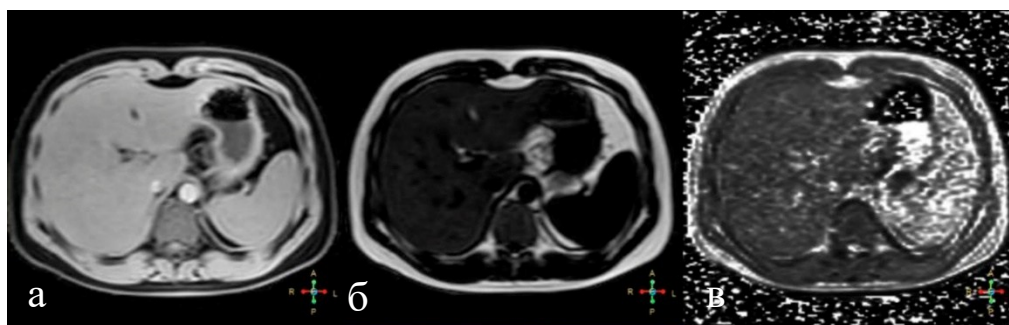


Рисунок 2.20. Вихідні МР-зображення печінки, отримані за методом mDIXON_Quant, до етапу постпроцесінгу: а — зображення у фазі (in-phase); б — зображення у протифазі (opposed-phase); в — вихідне зображення без корекції з підвищеним впливом шуму (raw image).

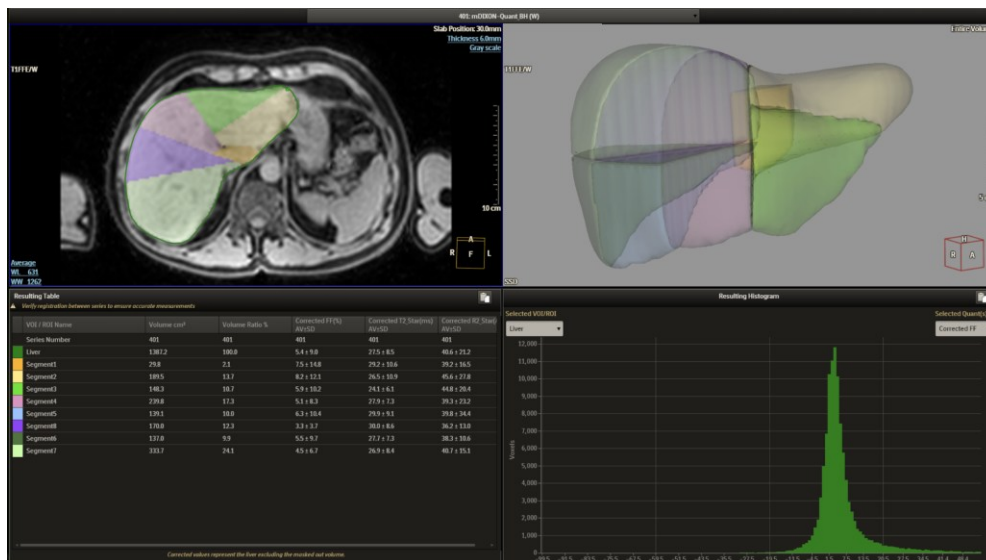


Рисунок 2.21. Результати кількісного аналізу печінки за методом mDIXON_Quant (Liver Health): посегментна волюмометрія, оцінка фракції жиру та параметрів поперечної релаксації з графічним представленням розподілу значень.

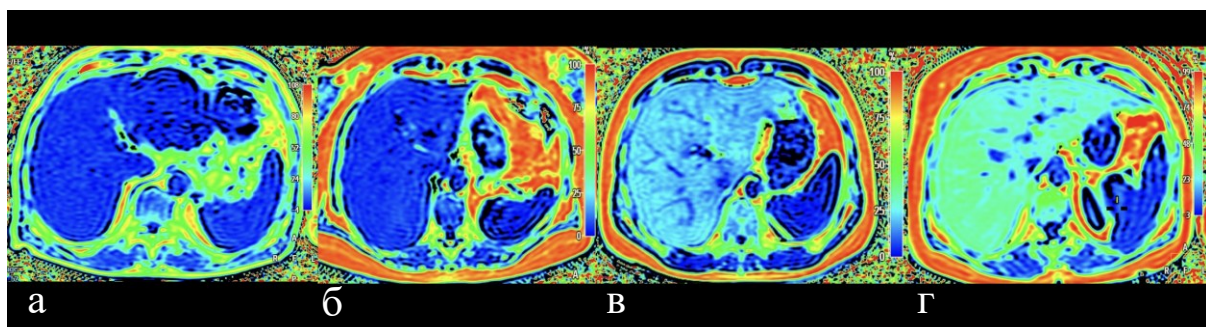


Рисунок 2.22. Кольорові параметричні карти фракції жиру (fat fraction, FF), отримані в результаті постпроцесінгу mDIXON_Quant (Liver Health), що демонструють різні ступені вираженості стеатозу печінки: а — відсутність ознак стеатозу (низькі значення FF); б — легкий ступінь стеатозу; в — помірний ступінь стеатозу; г — виражений стеатоз. Темно-синій колір відповідає низьким значенням FF, тоді як зі зростанням FF палітра змінюється у напрямку зелених, жовтих та червоних відтінків; червоним кольором також візуалізується підшкірна та вісцеральна жирова тканина.

2.5.3. Критерії інтерпретації результатів

Інтерпретація результатів дослідження ґрунтувалася на комплексному підході до оцінки діагностичної ефективності ГРІ з урахуванням застосування додаткової стандартизованої навігації за БЛ порівняно з традиційним методом без БЛ. Як референтний стандарт використовували МРТ-ФЖПЩ. Основними критеріями інтерпретації були AUC, чутливість — ймовірність правильного виявлення хворих, специфічність — ймовірність правильного виявлення здорових, ППЩ — ймовірність наявності захворювання при позитивному результаті, НПЩ — ймовірність відсутності захворювання при негативному результаті, загальна точність методу.

Значення $AUC \geq 0,9$ вважалося відмінним, 0,8–0,9 — добрим, 0,7–0,8 — задовільним, $<0,7$ — недостатнім для діагностичних цілей. Порогові значення показників визначалися за результатами ROC-аналізу. Для оцінки зв'язку між УЗ та МРТ показниками проводився кореляційний аналіз із використанням коефіцієнта Спірмена через ненормальний розподіл змінних. Значення коефіцієнта r трактували згідно з шкалою: $r > 0,7$ — сильний зв'язок, 0,5–0,7 — помірний, 0,3–0,5 — слабкий, $<0,3$ — відсутній або незначний. Крім того, узгодженість між методами оцінювалася за допомогою аналізу Бланда–Альтмана.

2.6. Кореляція між вимірюванням ВКЗ та МРТ-ФЖПЩ для оцінки СП при МАСХП

2.6.1. Загальна структура дослідження

З огляду на велику кількість пацієнтів із СП, яка є однією з найпоширеніших причин хронічних захворювань печінки в усьому світі, та зростаючий інтерес до клінічних випробувань лікарських засобів, що спрямовані на лікування та модифікацію прогресування цього захворювання, розробка та впровадження неінвазивних методів візуалізації стають надзвичайно важливими [86]. Ці методи повинні бути здатні швидко, точно та безпечно для пацієнта

способом виявляти наявність СП, визначати його ступінь тяжкості та дозволяти проводити динамічне спостереження за змінами в тканинах печінки протягом лікування або на тлі застосування нових терапевтичних підходів.

Неінвазивні технології мають потенціал значно знизити витрати на діагностику, підвищити доступність медичної допомоги та забезпечити більш швидкий доступ до ефективних методів лікування, у той час як традиційні методи, такі як біопсія, залишаються інвазивними та мають обмежену застосовність, особливо при регулярному моніторингу або в контексті масових скринінгових досліджень. Враховуючи всі ці фактори, впровадження неінвазивних діагностичних технологій є критично важливим для покращення результатів лікування та загального прогнозу пацієнтів із МАСХП [150].

Метою цього розділу було оцінити діагностичну ефективність методики ВКЗ при МАСХП. Зокрема, дослідження мало на меті визначити точність, чутливість та специфічність методу ВКЗ порівняно з МРТ-ФЖПЩ, яка є визнаним еталонним методом для кількісної оцінки жирової інфільтрації печінки. У рамках дослідження передбачалося вивчення здатності методу ВКЗ не лише до виявлення наявності СП, але й до визначення його ступеня тяжкості, що є критично важливим для своєчасної ранньої діагностики та моніторингу прогресування хвороби. Оцінка ефективності ВКЗ проводилася шляхом порівняння результатів, отриманих з використанням цього методу, з результатами МРТ-ФЖПЩ у вибірці пацієнтів із підтвердженим діагнозом МАСХП, що дозволило здійснити детальний аналіз кореляції між двома методами та їх клінічну застосовність у практиці.

До дослідження включено 168 пацієнтів, розподілених за стадіями стеатозу печінки згідно з класифікацією МРТ-ФЖПЩ [206]: стадія 0 (n=49), стадія 1 (n=59), стадія 2 (n=37) та стадія 3 (n=23). Загальна медіана віку становила 52 роки, з близькими значеннями у різних групах. Серед учасників 39,1% становили чоловіки та 60,9% — жінки. Щодо супутніх захворювань, серед усіх пацієнтів

ЦД2Т був наявний у 9,7%, а АГ – у 36,4%. ІМТ у загальній когорті становив 32,8 кг/м², ОТ — 106 см.

За даними БІА: частка ВЖК – 41,1%. СММ в середньому становила 30,6 кг, а об'єм ВЖК – 17 см³, БЖМТ – 51,2 кг. Показники печінкових трансаміназ мали наступні загальні значення: АЛАТ – 26,2 ОД/л, АсАТ – 22,6 ОД/л, ГГТ – 21,1 ОД/л. Рівень ЗХ становив 5,3 ммоль/л, ТГ – 1,4 ммоль/л. Показник інсулінорезистентності НОМА-ІR в середньому дорівнював 1,7. Морфометричні УЗ показники включали: ТПЧП – 150 мм та ТЛЧП – 74 мм. Значення ГРІ дорівнювало 1,2. Показник жорсткості печінки за даними ЗХЕ склав 5,1 кПа. ВКЗ у загальній когорті становив 2,6 дБ/см. За результатами МРТ ФЖПЩ, вміст жиру в печінці в середньому склав 8,3%. Диференційований розподіл цих показників за стадіями СП наведено в таблиці 2.6. Розподіл значень ВКЗ залежно від стадії СП наведено на рисунку 2.23. Спостерігається поступове підвищення ВКЗ зі зростанням стадії стеатозу за МРТ-ФЖПЩ. За результатами тесту Крускала–Уолліса встановлено статистично значущі відмінності між усіма групами ($p < 0,05$).

Таблиця 2.6.

Загальна характеристика пацієнтів

Змінна	Усього (n=168)	Стадія S0 (n=49)	Стадія S1 (n=59)	Стадія S2 (n=37)	Стадія S3 (n=23)	p
1	2	3	4	5	6	7
Вік, роки	52 (47,1; 58,4)	55 (36,0; 64,0)	52 (43,0; 63,0)	60 (51,0; 65,0)	52 (43,0; 62,0)	0,836
Чоловіки	71 (39,1%)	20 (42,8%)	22 (33,8%)	14 (29,7%)	15 (65,2%)	0,461
Жінки	112 (60,9%)	35 (57,2%)	36 (66,2%)	24 (70,3%)	17 (34,8%)	0,473
ЦД2Т, %	18 (9,7%)	1 (2,1%)	3 (4,6%)	5 (10,6%)	10 (43,4%)	<0,001
АГ, %	67 (36,4%)	5 (10,2%)	15 (23,1%)	28 (59,5%)	19 (82,6%)	0,0002
ІМТ, кг/м ²	32,8 (29,7; 35,3)	26,2 (23,4; 29,9)	33 (30,2; 34,6)	33,5 (31,1; 36,3)	35,1 (33,3; 39,6)	<0,001
ОТ, см	106 (99; 112)	93 (90; 100)	107 (101; 112)	112 (109; 119)	114 (110; 120)	<0,001
ВЖМ, %	41,1 (32,4; 46,4)	40,7 (30,9; 46,5)	41,1 (33,7; 46,1)	46,8 (36,4; 55,5)	47,2 (45,4; 55,8)	0,114
ММТ, кг	30,6 (25,3; 37,4)	25,1 (24,1; 27,1)	27,7 (24,8; 38,5)	34,5 (26,4; 37,8)	31,2 (26,4; 37,8)	0,401
ВЖК	17 (14; 20)	14 (12; 16)	18 (15; 20)	22,5 (17;29)	25 (23; 28)	<0,001
БЖМТ, кг	51,2 (47,2; 68,6)	49 (46,8; 51,2)	51,6 (47,1; 70,4)	63,9 (49,9; 69,1)	58,6 (47,5; 68,5)	0,191
АЛАТ, ОД/л	26,2 (19,8; 32,9)	22,3 (16,7; 23,8)	26,3 (21,4; 28,2)	39,1 (25,8; 65,2)	55,2 (30,9; 09,6)	<0,001
АсАТ, ОД/л	22,6 (18,7; 30,2)	20,9 (18,1; 23,5)	22,3 (17,9; 25,7)	25,6 (23,1; 34,2)	37,6 (30,3; 62,4)	<0,001

Продовження таблиці 2.6

1	2	3	4	5	6	7
ГГТ, ОД/л	21,1 (15,8; 36,2)	16,4 (13,6; 34,6)	20,1 (15,4; 32,5)	22,4 (17,1; 42,7)	34,3 (24,9; 73,5)	<0,001
ЗХС, ммоль/л	5,3 (4,3; 6,1)	5,2 (4,3; 5,4)	5,3 (4,1; 6,0)	5,9 (4,7; 5,3)	6,2 (4,8; 7,1)	0,084
ТГ, ммоль/л	1,4 (4,3; 6,1)	0,7 (0,7; 1,3)	1,7 (1,2; 2,3)	2,0 (1,4; 2,4)	2,9 (2,0; 3,4)	0,074
НОМА-IR	1,7 (1,2; 2,6)	1,2 (1,0; 1,3)	1,7 (1,2; 2,4)	3,3 (1,2; 3,8)	3,8 (2,1; 4,1)	<0,001
ТПЧП, мм	150 (140; 159)	145 (125; 155)	152 (139; 158)	167 (149; 175)	168 (164; 179)	0,065
ТЛЧП, мм	74 (61; 82)	56 (46; 72)	75 (63; 83)	83 (80; 88)	87 (86; 89)	0,003
ГРІ	1,2 (1,0; 1,4)	1,0 (1,0; 1,1)	1,1 (1,0; 1,4)	1,3 (1,3; 1,4)	1,5 (1,4; 1,5)	0,022
ЗХЕ, кПа	5,1 (4,6; 6,3)	4,9 (4,5; 5,7)	4,9 (4,5; 5,9)	5,1 (4,6; 6,7)	5,5 (5,4; 6,3)	0,732
ВКЗ, дБ/см	2,6 (2,4; 2,9)	2,2 (2,0; 2,3)	2,4 (2,2; 2,6)	2,6 (2,5; 2,7)	3,0 (2,9; 3,3)	<0,001
МРТ ФЖПЩ, %	8,3 (6,8; 12,5)	5,4 (4,7; 5,8)	8,3 (7,7; 10,9)	19,8 (18,5; 20,9)	26,7 (23,3; 28,3)	<0,001

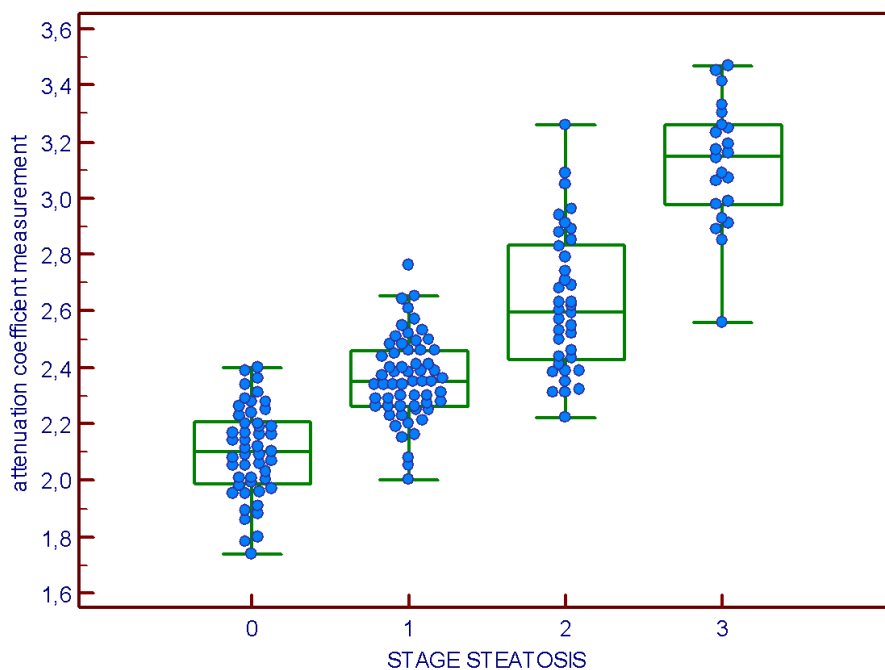


Рисунок 2.23. Скатер-боксплот, що демонструє розподіл значень ВКЗ, класифікованих за рівнем жиру відповідно за МРТ-ФЖПЩ, на різних стадіях СП.

2.6.2. Методика проведення антропометрії, БІА, УЗД та МРТ-ФЖПЩ

Антропометричні показники визначали за стандартною методикою: зріст вимірювали у вертикальному положенні пацієнта за допомогою стандартного стаціонарного зростоміра, масу тіла — на підлогових смарт вагах «Huawei Scale 3» у ранковий час, натще, без верхнього одягу та взуття. ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) розраховували за формулою Кетле як співвідношення маси тіла в кілограмах до квадрату зросту, вираженого в метрах. Результати класифікували відповідно до критеріїв ВООЗ: ІМТ 18,5–24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ — нормальна вага; ІМТ 25,0–29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ — надлишкова маса тіла [131, 179].

Вимірювання ОТ виконували сантиметровою стрічкою з точністю $\pm 1\%$. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, значення ≥ 94 см у чоловіків і ≥ 80 см у жінок вважаються маркерами підвищеного ризику, тоді як показники ≥ 102 см у чоловіків та ≥ 88 см у жінок — ознаками абдомінального ожиріння [181].

Склад тіла визначали методом БІА з використанням підлогових смарт вагів «Huawei Scale 3». Отримані показники БІА включали: ВЖМ (%), ВЖК (бали), БЖМТ (кг), СММ (кг). Обстеження здійснювали згідно з інструкцією виробника: натще, після спорожнення сечового міхура, у положенні стоячи босоніж на контактних електродах платформи ваг (рис. 2.24). БІА-параметри використовували для аналізу взаємозв'язку зі стадією стеатозу печінки та іншими клініко-біохімічними характеристиками пацієнтів.



Рисунок 2.24. Визначення складу тіла методом біоімпедансного аналізу з використанням підлогових біоімпедансних ваг «Huawei Scale 3».

Інструментальні методи діагностики в рамках дослідження включали проведення УЗД ОЧП, УЗС та ЗХЕ.

УЗД проводили за допомогою УЗ системи «Soneus P7». Оцінювали розміри печінки, зокрема ТПЧП та ТЛЧП, а також структуру паренхіми, ступінь зернистості та ехогенності, наявність дифузних змін. Досліджували судинний малюнок, стан жовчовивідних проток і жовчного міхура, лінійні розміри селезінки та діаметри ворітної, нижньої порожнистої та селезінкової вен. Для

кількісного визначення СП використовували УЗС за методом ВКЗ (дБ/см) на системі «Soneus P7», що дозволяло провести стадіювання СП за шкалою NAS [32].

Двовимірні ЗХЕ виконувалися для оцінки жорсткості печінкової паренхіми (вимір в площині контрольного об'єму в колі діаметром 10 мм середнього значення модуля Юнга, E в кПа). Перед проведенням дослідження пацієнти дотримувалися голодування (відмова 5 годин від їжі і 3 години від рідини). Вимірювання здійснювали на глибині 15–20 мм від капсули печінки через правий міжреберний доступ, під час затримки дихання на видиху. Найчастіше вимірювання здійснювалося в 5, 6 та 7 сегментах печінки. ОІ мала розміри 2–4 см у латеральному та 3–5 см в аксіальному вимірах (рис. 2.25). Для аналізу отримували п'ять окремих замірів. Результати вважали достовірними за умови стабільної еластограми протягом ≥ 3 секунд до отримання зображення та рівномірного заповнення ОІ кольоровою шкалою відповідно до рекомендацій WFUMB [66, 69]. У таблиці 2.7 представлено співвідношення результатів ЗХЕ, виконаної на апараті «Soneus P7», із стадіями фіброзу печінки за шкалою METAVIR.

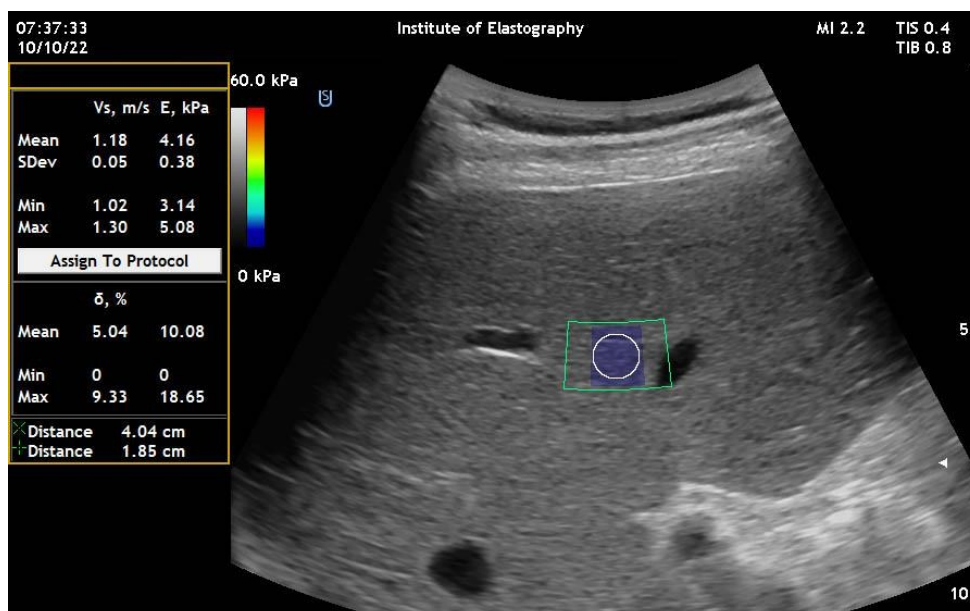


Рисунок 2.25. Сканограма, що демонструє зсувнохвильову еластографію печінки: ОІ розташоване у правій частці.

**Відповідність результатів зсувнохвильової еластографії
та шкалі METAVIR**

Показник жорсткості (кПа)	Стадія фіброзу	Стадіювання фіброзу за METAVIR
2,5-6,0	Відсутній фіброз (F0)	Фіброз відсутній
6,0-7,0	Слабкий фіброз (F1)	Зірчасте розширення портальних трактів без утворення септ
7,0-9,5	Середній фіброз (F2)	Розширення портальних трактів з поодинокими порто-потральними септами
9,5-12,5	Виражений фіброз (F3)	Числені порто-центральні септи
12,5-60	Цироз (F4)	Цироз печінки

Методика вимірювання ВКЗ та протокол проведення МРТ-ФЖПЩ докладно описані у підрозділах 2.4.2 та 2.5.2 відповідно. У цьому розділі вони не повторюються з метою уникнення дублювання.

2.6.3. Критерії інтерпретації результатів

Оцінку ступеня СП здійснювали відповідно до встановлених критеріїв інтерпретації результатів УЗС. Класифікацію пацієнтів за ступенями стеатозу проводили на основі кількісних значень ВКЗ, отриманих під час дослідження. Для інтерпретації результатів використовували такі порогові значення ВКЗ: <2,29 дБ/см — відсутність стеатозу (S0), 2,29–2,50 дБ/см — легкий стеатоз (S1), 2,51–2,87 дБ/см — помірний стеатоз (S2), ≥2,88 дБ/см — тяжкий стеатоз (S3) [144]. Для інтерпретації результатів МРТ-ФЖПЩ використовувалися порогові значення: ≥5% – легкий стеатоз (S1); ≥16,3% – помірний стеатоз (S2); ≥21,7% – виражений стеатоз (S3) [81]. Таким чином, отримані показники МРТ-ФЖПЩ дозволяють стратифікувати пацієнтів за стадією СП відповідно до гістологічної класифікації та забезпечують надійний неінвазивний інструмент для клінічної

оцінки МАСХП. Зазначені критерії інтерпретації застосовувалися на етапі стратифікації пацієнтів для подальшого аналізу діагностичної ефективності методу [85, 91, 117, 200].

2.7. Оцінка міждослідницької мінливості ВКЗ для оцінки СП

2.7.1. Загальна структура дослідження

Оцінка міждослідницької мінливості ВКЗ є важливим аспектом клінічного впровадження методу УЗС для діагностики СП [65]. Зважаючи на операторзалежний характер УЗ методик, забезпечення відтворюваності результатів між різними дослідниками має ключове значення для стандартизації оцінки ступеня жирової інфільтрації печінкової паренхіми. Висока міждослідницька узгодженість (наприклад, за індексом ВКК) підтверджує надійність методу в умовах рутинної клінічної практики, де дослідження можуть виконуватись різними лікарями з різним рівнем досвіду. У разі незадовільної міждослідницької відтворюваності виникає ризик помилкової стратифікації пацієнтів за стадіями стеатозу, що, у свою чергу, може впливати на тактичні рішення щодо лікування та моніторингу. Таким чином, оцінка міждослідницької варіабельності є необхідною передумовою для валідації УЗ показників згасання як об'єктивного та надійного інструменту кількісної оцінки СП [39, 197].

Метою дослідження було оцінити міждослідницьку мінливість УЗС за методом ВКЗ при визначенні СП серед операторів із різним рівнем досвіду, проаналізувати точність, відтворюваність та фактори, що можуть впливати на розбіжності між дослідниками, з метою подальшої стандартизації методу та його інтеграції в алгоритми діагностики МАСХП. За даними літературних джерел, на сьогодні відсутні дослідження, які б описували оцінку рівня узгодженості та відтворюваності результатів УЗС в невідібраному контингенті пацієнтів, яким проводиться дослідження за методом ВКЗ. Дослідження узгодженості та відтворюваності показників ВКЗ є актуальним і необхідним для подальшого

впровадження цього методу в рутинну клінічну практику та для стандартизації алгоритмів діагностики МАСХП.

Було проведено одноцентрове дослідження типу «випадок–контроль», до якого було включено 52 пацієнти. До початку виконання будь-яких діагностичних процедур усім учасникам детально пояснювали мету та методологію дослідження, після чого кожен пацієнт надав письмову інформовану згоду на участь у ньому. Для всіх пацієнтів застосовували уніфікований діагностичний алгоритм, який складався з кількох послідовних етапів. На першому етапі здійснювали анкетування пацієнтів з метою збирання анамнестичних даних щодо наявності клінічних симптомів, що можуть свідчити про патологію печінки, супутніх захворювань внутрішніх органів і систем, цукрового діабету 1-го або 2-го типу, обтяженого сімейного анамнезу, а також зловживання алкоголем. Загальна характеристика обстежених пацієнтів наведена у таблиці 2.8. Розподіл пацієнтів за супутніми захворюваннями представлений на рисунку 2.26. Одночасно проводили антропометричні вимірювання. На другому етапі всі пацієнти проходили УЗД печінки в режимі реального часу з визначенням ВКЗ, яке виконували шість незалежних дослідників із використанням однакової методики. На третьому етапі проводили міждослідницьке порівняння отриманих результатів для оцінки рівня узгодженості між дослідниками.

Характеристика обстежених пацієнтів

Показник	Кількість (n)	Відсоток (%)
Загальна кількість пацієнтів	52	100
Чоловіки	25	48,1
Жінки	27	51,9
Середній вік, років	53,2 ± 4,73	—
Практично здорові	6	11,5
Цукровий діабет 2 типу	26	50
Цукровий діабет 1 типу	8	15,4
Ожиріння	6	11,5
Автоімунний тиреоїдит	4	7,7
Хвороба Грейвса	1	1,9
Акромегалія	1	1,9

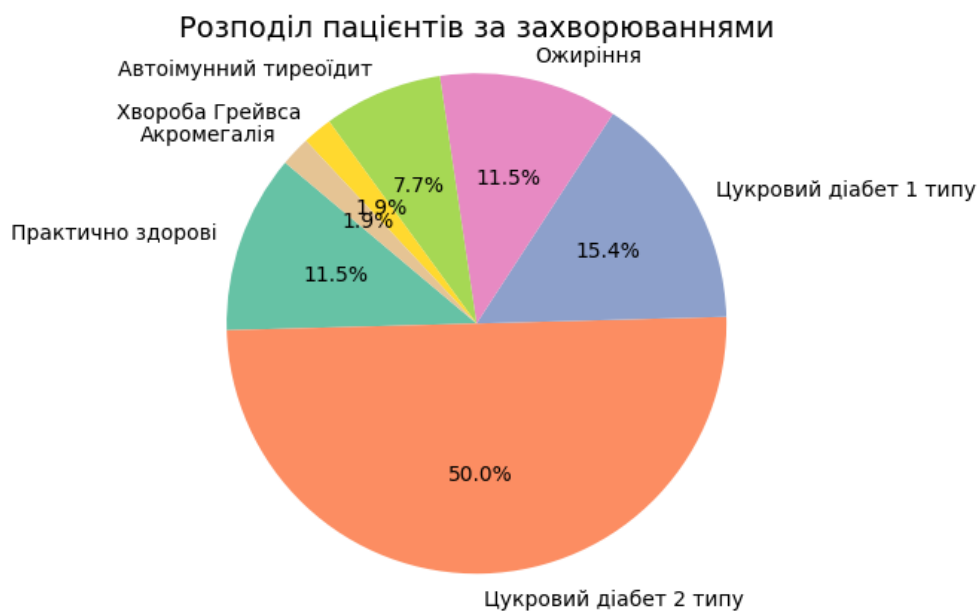


Рисунок 2.26. Розподіл пацієнтів за захворюваннями

2.7.2. Методика проведення ВКЗ

Вимірювання у В-режимі та методом ВКЗ проводилися в паренхімі печінки за допомогою УЗ апарата «Soneus P7» з конвексним датчиком 1-5 МГц. У дослідженні брали участь два експерти-радіологи зі стажем роботи 28 і 17 років, а також чотири лікарі загальної практики (не експерти), які не мали попереднього досвіду роботи з УЗ апаратами.

Методологічні та технічні аспекти проведення УЗС з визначенням ВКЗ були детально описані в розділі 2.4.2, у зв'язку з чим у цьому підрозділі вони не дублюються, проте наводяться окремі положення, що мають значення для контексту виконаного дослідження.

Після 60-хвилинного навчання УЗС з використанням МФСП [95], усі чотири не експерти успішно виконували вимірювання за методом ВКЗ. МФСП оптимізують процес опанування сучасних інноваційних технологій і дозволяють початківцям швидше перейти до клінічної практики УЗС. Відсутність на МФСП при опануванні ВКЗ таких традиційних труднощів при скануванні в клініці, як артефакти від ребер, газів (легені та кишечника) та етичні обмеження дозволяють оператору зосередитися на суті проведення самої процедури УЗС та на отриманні коректних результатів. Критеріями якісної візуалізації та навігації ОІ є колірне кодування, ступінь згасання та графік загасання УЗ хвилі за глибиною (профілограми).

Усі оператори проводили дослідження незалежно один від одного, щоб уникнути взаємного впливу результатів. Кожен оператор здійснив по 5 вимірювань ВКЗ у кожного пацієнта. Кожен дослідник фіксував фінальні дані УЗС із класифікацією ступеня СП та отримані цифрові значення в дБ/см. Було проведено аналіз діагностичних характеристик та міждослідницької узгодженості результатів УЗС. УЗД ОЧП у пацієнтів проводили з різних клінічних показань, не обов'язково пов'язаних із патологією печінки. Оцінка зображень здійснювалася спостерігачами на одних і тих же налаштуваннях монітору УЗ сканера та за однакових умов освітлення.

2.7.3. Критерії інтерпретації результатів

Міждослідницьку та внутрішньодослідницьку узгодженість результатів визначали із використанням ВКК з 95% довірчим інтервалом. Значення ВКК $<0,5$ вважалося таким, що свідчить про низький рівень відтворюваності; значення у межах $0,5-0,75$ — про помірний; $0,75-0,9$ — про хороший; а понад $0,90$ — про відмінний рівень надійності отриманих результатів. Кінцевою точкою дослідження вважали досягнення всіма дослідниками ВКК понад $0,90$ протягом одного дня обстеження, як для внутрішньодослідницької, так і для загальної міждослідницької узгодженості.

2.8. Статистична обробка даних

2.8.1. Програмне забезпечення

Отримані результати було статистично оброблено із використанням кількох програмних засобів, зокрема Microsoft Excel 2021 (Microsoft Corp., Redmond, WA, США), що застосовувався для попередньої обробки даних, побудови базових таблиць. Додатково Excel використовувався як допоміжне середовище для впорядкування даних перед імпортом у спеціалізовані статистичні програми. Статистичну обробку даних проводили із використанням стандартного програмного забезпечення SPSS версії 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, США), GraphPad Prism версії 6.0 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, США) та MedCalc® Statistical Software версії 22.026 (MedCalc Software Ltd., Ostend, Бельгія; <https://www.medcalc.org>).

Обробку даних та побудову графічних візуалізацій у цьому дослідженні здійснювали за допомогою мови програмування Python (версія 3.12; Python Software Foundation, <https://www.python.org>) у хмарному середовищі Google Colaboratory (<https://colab.research.google.com>). Для створення графіків використовували бібліотеку Matplotlib (версія 3.8.4; <https://matplotlib.org>).

Використання зазначених інструментів забезпечило ефективну обробку даних, візуалізацію результатів та відтворюваність проведених аналізів.

2.8.2. Використані статистичні тести

Для статистичної обробки даних застосовували як параметричні, так і непараметричні методи відповідно до характеру розподілу змінних. Нормальність розподілу кількісних показників перевіряли за допомогою одномірного тесту Колмогорова–Смирнова. У разі дотримання умов нормального розподілу використовували параметричні критерії, зокрема t-тест Стьюдента — для порівняння двох незалежних вибірок, а також однофакторний дисперсійний аналіз (One-Way ANOVA) з подальшим застосуванням пост-хок тесту Тьюкі для множинних парних порівнянь.

Для змінних, розподіл яких відрізнявся від нормального, застосовували непараметричні статистичні тести: U-тест Манна–Уїтні — для порівняння двох груп, і тест Крускала–Волліса — для аналізу трьох і більше незалежних вибірок. Вивчення зв'язків між якісними змінними здійснювали із використанням критерію χ^2 (хи-квадрат). Кореляційний аналіз непараметричних даних проводили з використанням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена, який дозволяв визначити силу і напрямок зв'язку між показниками УЗ дослідження та клініко-біохімічними параметрами.

Кількісні змінні у таблицях подано у вигляді середнього значення $\pm$ стандартне відхилення ($M \pm CB$) або медіани з міжквартильним розмахом (медіана [Q1; Q3]), залежно від характеру розподілу. Якісні ознаки наведено у вигляді абсолютних та відносних (%) частот. Результати оцінки ВКЗ візуалізували у вигляді діаграм box-plot, де нижня та верхня межі діаграми box-plot відповідали 25-му та 75-му квартилям, а лінія посередині — медіанному значенню.

2.8.3. Оцінка діагностичної ефективності

Для оцінки діагностичної точності кількісних УЗ показників у виявленні та стратифікації СП застосовували ROC-аналіз. Цей метод дозволяв визначити AUC, що є інтегральним показником здатності діагностичного тесту розрізняти

хворих і здорових пацієнтів. Значення AUROC інтерпретували відповідно до загальноприйнятої класифікації: $<0,7$ — низька точність, $0,7-0,9$ — помірна, $>0,9$ — висока. Оптимальні порогові значення визначали за критерієм Юдена ($J = Se + Sp - 1$).

Окрім AUC, для кожного показника розраховували основні характеристики діагностичної ефективності: чутливість, специфічність, ППЦ, НПЦ, загальна точність методу.

Порівняння значень AUC між різними методиками проводили із використанням тесту Делонга, що дозволяє статистично оцінити перевагу одного діагностичного інструменту над іншим. Результати ROC-аналізу були подані графічно для кращої інтерпретації клінічної придатності кожного методу.

2.8.4. Методологія перевірки відтворюваності

З метою оцінки надійності та відтворюваності результатів УЗ вимірювань було проведено аналіз внутрішньодослідницької та міждослідницької узгодженості. Для цього використовували ВКК з 95% довірчим інтервалом. Оцінка проводилася відповідно до загальноприйнятої класифікації: ВКК $< 0,5$ — низький рівень узгодженості, $0,5-0,75$ — помірний, $0,75-0,90$ — добрий, $0,90$ — відмінний рівень надійності. Всі дослідники мали досягти значення ВКК $> 0,90$ в межах одного дня обстеження для підтвердження належного рівня відтворюваності як у межах одного оператора, так і між різними операторами.

Додатково для візуальної оцінки систематичних розбіжностей між парами вимірювань було застосовано аналіз Бланда–Альтмана. Цей метод дозволяв визначити середню різницю між вимірюваннями та межі узгодженості (середнє $\pm 1,96$ СВ), що ілюстрували ступінь розбіжності між результатами, отриманими різними дослідниками або при повторних вимірюваннях.

Результати розділу викладено в наступних публікаціях:

1. Коваль О.В., Жайворонок М.М. Визначення коефіцієнта затухання ультразвуку для діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки. Тези за матеріалами: XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (24-25 листопада 2022 р., м. Запоріжжя). – Запоріжжя, 2022. – С. 85-86. (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
2. Dynnyk O., Zhaivoronok M., Mostovyi S. Multiparametric ultrasound diagnosis of fatty liver disease as a pathological continuum. Elevent International Conference on Radiation, Natural Sciences, Medicine, Ingeniering, Technology and Ecology, Herceg Novi, Montenegro, June 19-23, 2023. Book of Abstracts. P. 111. <https://doi.org/10.21175/rad.abstr.book.2023.21>. (Особистий внесок: аналіз літератури, аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
3. Dynnyk O, Fedusenko O, Zhaivoronok M, Kobyliak N, Zakrevska S, Oraevska I. Terminology of multiparametric ultrasound (MP-US) of chronic diffuse liver diseases (CDLD). In: 34th EUROSOM Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB); 2023 May 25–27; Riga, Latvia. p. 74. (Особистий внесок: аналіз літератури, участь у написанні та підготовці до друку.)

РОЗДІЛ 3.

ОЦІНКА ТОЧНОСТІ ВКЗ ДЛЯ УЗС ПЕЧІНКИ НА ОСНОВІ ПОРІВНЯННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ МФСП З МРТ-ФЖПЩ ТА ХІМІЧНИМ АНАЛІЗОМ ВМІСТУ ЖИРУ

Одним із важливих напрямів розвитку сучасної медичної візуалізації є створення каліброваних фантомів, які точно відтворюють фізичні властивості стеатотичних тканин печінки. Наприклад, у публікації 2025 року було представлено агарвмісний фантом, що містить крапельки олії, що слугують аналогами жиру, характерного для МАСХП [62]. Ці фантими дозволяють перевіряти точність і відтворюваність УЗ-методів кількісної оцінки стеатозу.

МФСП є унікальними конструкціями, які відтворюють варіабельні рівні вмісту жиру й адаптовані для використання в різних діагностичних модальностях: технологіях УЗД (В-режим, ВКЗ), різних технологіях МРТ, включаючи МРТ-ФЖПЩ, та МДКТ. Вони створюють стандартизоване середовище для багатоцентрих досліджень, валідації нових алгоритмів оцінки стеатозу та порівняння ефективності різних променевих модальностей.

Організації QIBA рекомендують застосовувати та наголошують на необхідності впровадження стандартизованих фантомів для забезпечення достовірності та порівнюваності кількісних досліджень. У своїх документах QIBA рекомендує використання фантомів із відомим вмістом жиру для калібрування та перевірки точності методів визначення МРТ-ФЖПЩ, а також в рамках профілів QIBA для ультразвукової оцінки ВКЗ. EFSUMB, у свою чергу, підтримує концепцію фантомів як інструменту як для клінічного навчання, так і для забезпечення якості досліджень, зокрема в контексті навчання операторів та впровадження методик кількісної оцінки СП [51, 70].

Таким чином, використання МФСП відкриває нові перспективи для досліджень у галузі кількісної візуалізації, сприяє гармонізації методик між

клініками та підвищує надійність діагностичних рішень. У цьому розділі представлено основні підходи до створення МФСП, їхні технічні характеристики, сфери застосування та відповідність міжнародним стандартам.

З огляду на складність отримання біопсійного матеріалу та етичні обмеження його застосування для досліджень, використання МФСП із відомими та контрольованими концентраціями жирової фракції відкриває нові можливості для стандартизованої та об'єктивної валідації методів кількісної оцінки стеатозу [204]. Це дозволяє зіставляти показники ВКЗ із результатами МРТ-ФЖПЩ та хімічного аналізу в умовах, максимально наближених до клінічної практики, водночас уникаючи впливу біологічних варіацій, притаманних дослідженням *in vivo* [94].

Використання хімічного аналізу визначення жиру, як еталонного стандарту показало високу кореляцію з ВКЗ та МРТ-ФЖПЩ з коефіцієнтами кореляції Пірсона $r = 0,878$ (95% ДІ: 0,803–0,925), $r = 0,881$ (95% ДІ 0,805–0,926), $p > 0,001$ відповідно. Також була показана висока кореляція між ВКЗ та МРТ-ФЖПЩ $r = 0,846$ (95% ДІ 0,754–0,909), $p > 0,001$. КВК для ВКЗ становив 0,956 (95% ДІ 0,917–0,981, $p < 0,001$) (табл. 3.1., рис. 3.1, 3.2).

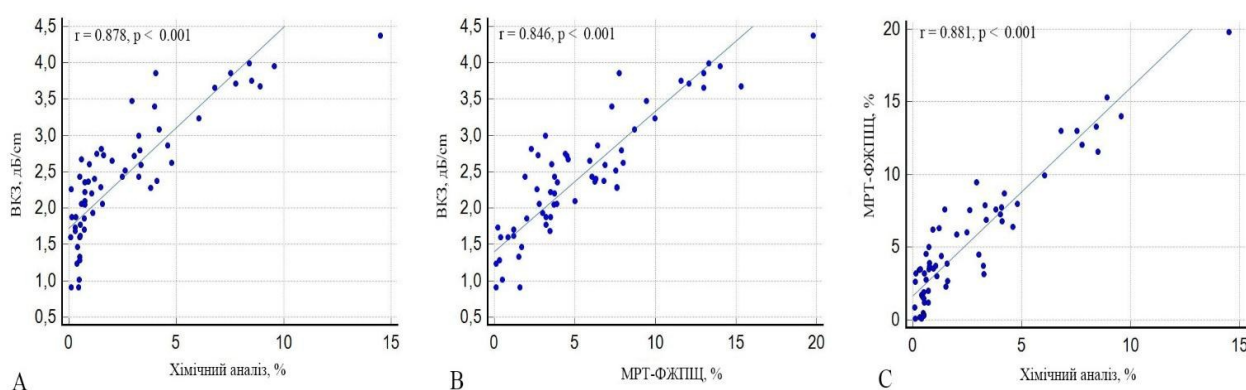


Рисунок 3.1. Графіки кореляції між результатами хімічного аналізу вмісту жиру (еталонний стандарт) та показниками методики ВКЗ і МРТ-ФЖПЩ, представлені за коефіцієнтами кореляції Пірсона.

Таблиця 3.1.

Кореляційні зв'язки між методами кількісного визначення жиру в печінці. Представлено значення коефіцієнтів кореляції між хімічним аналізом, ВКЗ та МРТ-ФЖПЦ, а також ВКК для оцінки відтворюваності ВКЗ

Порівнювані методи	Тип кореляції	r / ВКК	95% ДІ	p- значення
Хімічний аналіз vs ВКЗ	Пірсон	0,878	0,803– 0,925	< 0,001
Хімічний аналіз vs МРТ-ФЖПЦ	Пірсон	0,881	0,805– 0,926	< 0,001
ВКЗ vs МРТ-ФЖПЦ	Пірсон	0,846	0,754– 0,909	< 0,001
ВКЗ (повторюваність вимірів)	Внутрішньокласова	0,956	0,917– 0,981	< 0,001

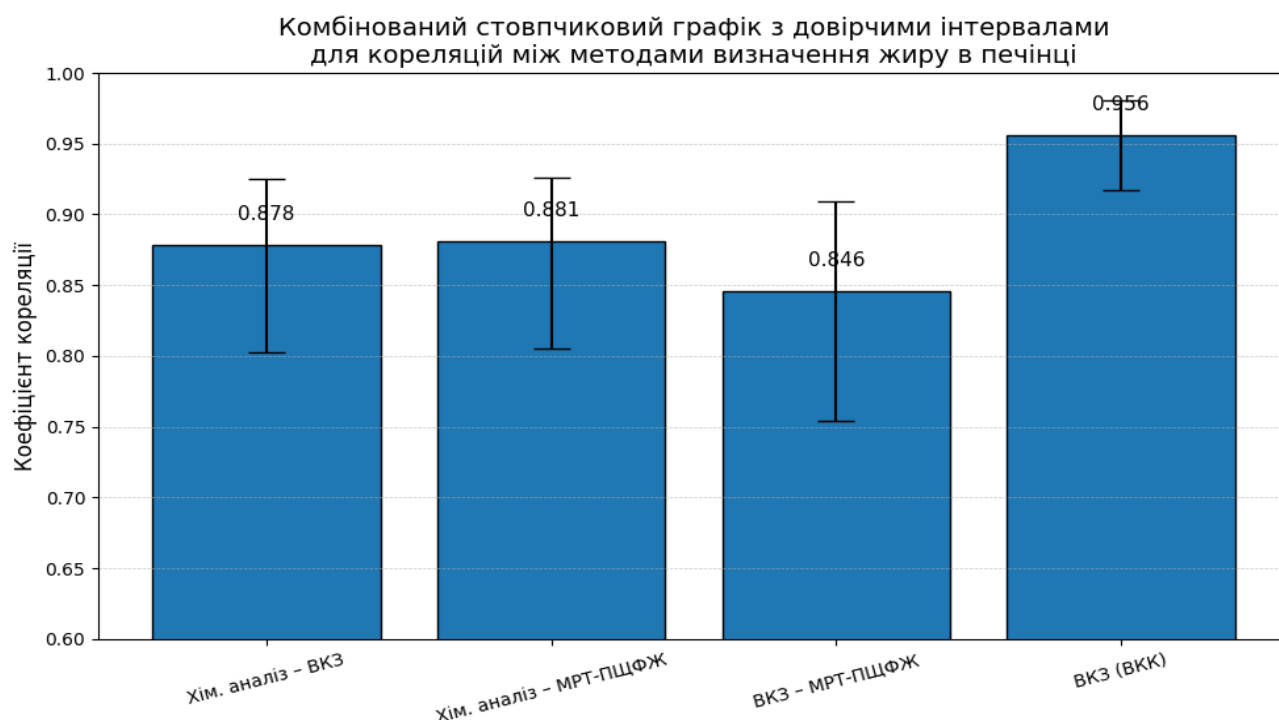


Рисунок 3.2. Комбінований стовпчиковий графік з довірчими інтервалами для коефіцієнтів кореляції між методами визначення жиру в печінці.

Застосування принципу гістологічної градації СП, відповідно до якого вміст жиру в межах 0–5% вважається нормою, а понад 5% — свідчить про наявність стеатозу, дозволило здійснити оцінку точності діагностичних моделей шляхом AUROC [163]. За результатами ROC-аналізу, модель на основі методики ВКЗ продемонструвала AUC 0,984 (95% ДІ 0,957–1,000; $p < 0,001$), із чутливістю 100% та специфічністю 94%. Для моделі, що використовувала показники МРТ-ФЖПЩ, AUC становив 0,996 (95% ДІ 0,985–1,000; $p < 0,001$), із чутливістю 100% та специфічністю 98% відповідно (табл. 3.2., рис. 3.3, 3.4).

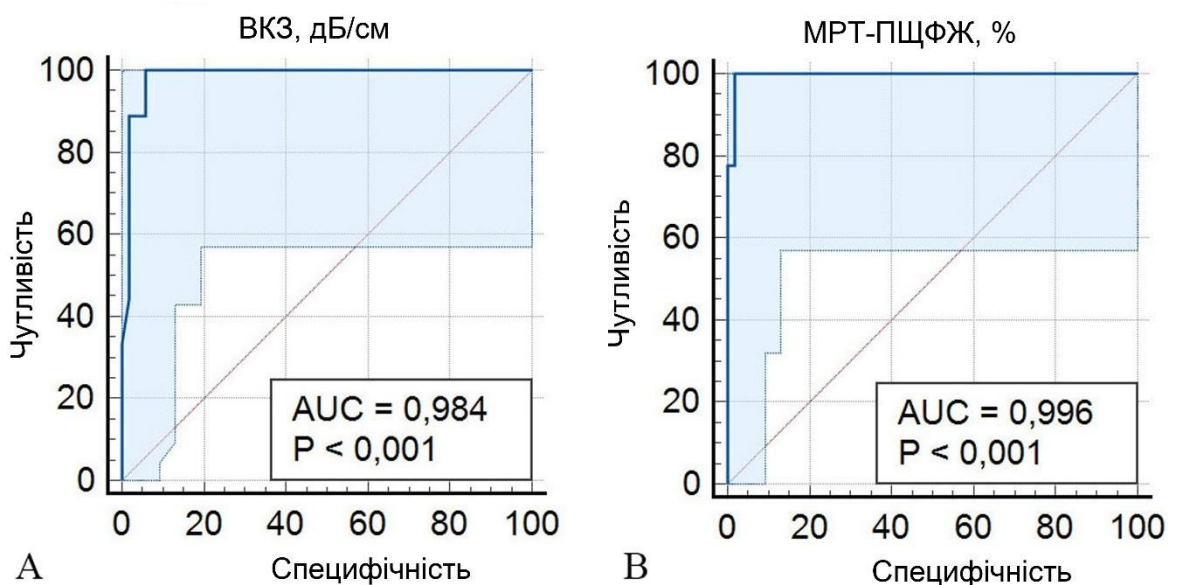


Рисунок 3.3. ROC-аналізу для визначення СП за методикою ВКЗ (А) та МРТ-ФЖПЩ (В). ROC-криві відображають діагностичну здатність кожного методу у розпізнаванні різних ступенів стеатозу. Значення AUC із відповідними 95% довірчими інтервалами подані для кожного графіку, що дозволяє оцінити чутливість і специфічність методів при різних порогових значеннях.

Таблиця 3.2.

**Діагностична ефективність моделей на основі ВКЗ та
МРТ-ФЖПЩ для виявлення СП**

Діагностична модель	AUROC	95% ДІ	p-значення	Чутливість, %	Специфічність, %
ВКЗ	0,984	0,957–1,000	<0,001	100	94
МРТ-ФЖПЩ	0,996	0,985–1,000	<0,001	100	98

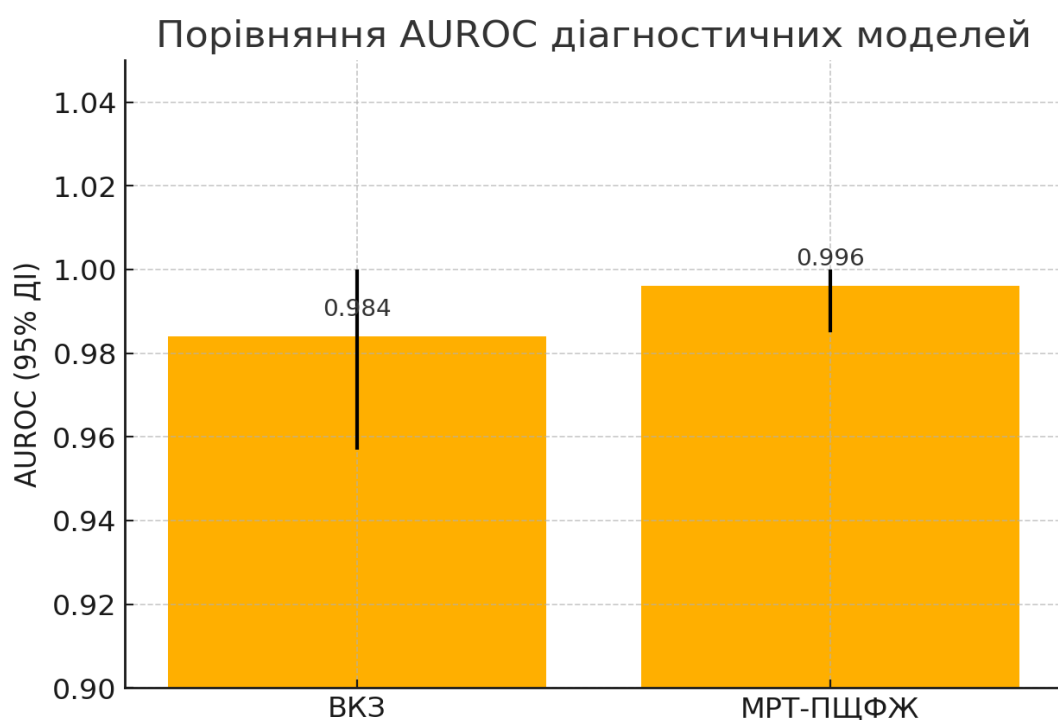


Рисунок 3.4. Порівняння AUC для діагностичних моделей ВКЗ та МРТ-ФЖПЩ при диференціації СП. Столпчики відображають середні значення AUROC, а відрізки похибки – 95% довірчі інтервали.

Для порівняння ROC-кривих, отриманих для методу ВКЗ та МРТ-ФЖПЩ, застосовано непараметричний тест ДеЛонга. Різниця між AUC становила 0,012

(95% ДІ 0,005–0,019; $p = 0,003$), що свідчить про статистично значущу перевагу МРТ-ФЖПЦ у визначенні СП порівняно з методом ВКЗ (рис 3.5).

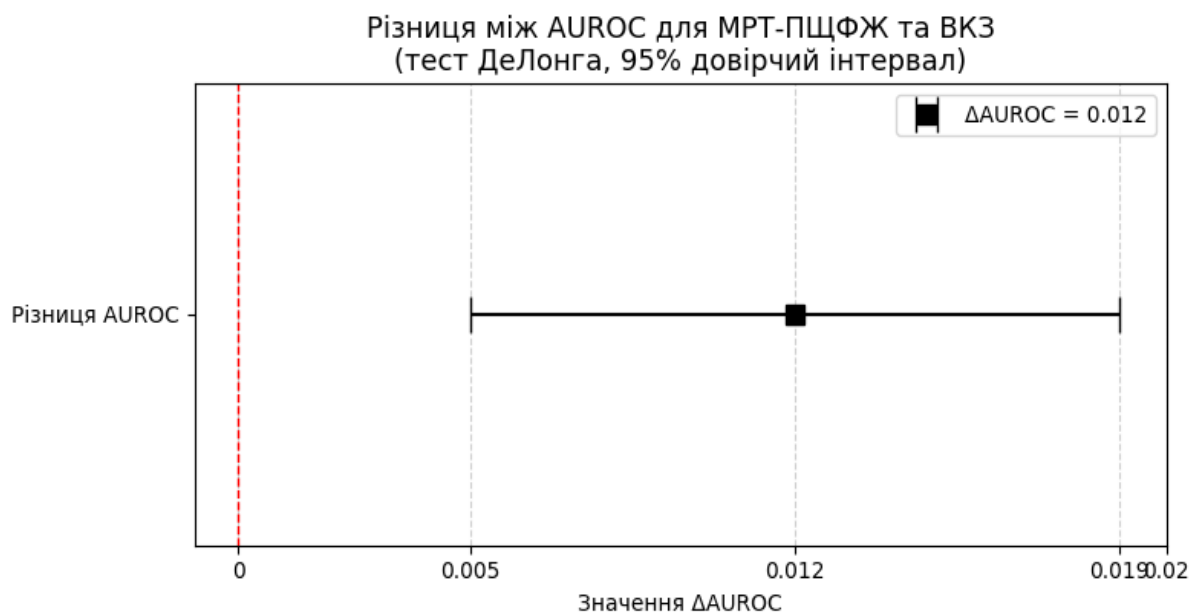


Рисунок 3.5. Різниця площ під ROC-кривими ($\Delta AUROC$) між методом ВКЗ та МРТ-ФЖПЦ, визначена за допомогою непараметричного тесту Делонга.

Результати проведеного дослідження, а також аналіз сучасних літературних джерел свідчать, що коефіцієнт згасання, зокрема виміряний за методом ВКЗ є чутливим до виявлення легкої стадії СП, інформативним, відтворюваним та клінічно доцільним інструментом для неінвазивної діагностики СП та визначення його стадії [193, 205]. Цей інструмент особливо важливий для ранньої діагностики МАСХП і моніторингу її зворотного перебігу при лікуванні. УЗС на основі ВКЗ має низку важливих переваг: відносно низьку вартість, широку доступність, інтеграцію в сучасні УЗ системи, а також можливість впровадження в портативні та кишенькові пристрої. Це суттєво розширює її потенціал для застосування у первинній медичній ланці та в умовах обмежених ресурсів [110, 194].

Проведене моделювання СП за допомогою серії спеціально створених МФСП з контрольованим вмістом жиру дозволило стандартизувати умови дослідження, мінімізувати вплив біологічної варіабельності та створити об'єктивне підґрунтя для порівняння різних методів оцінки СП (рис 3.6).

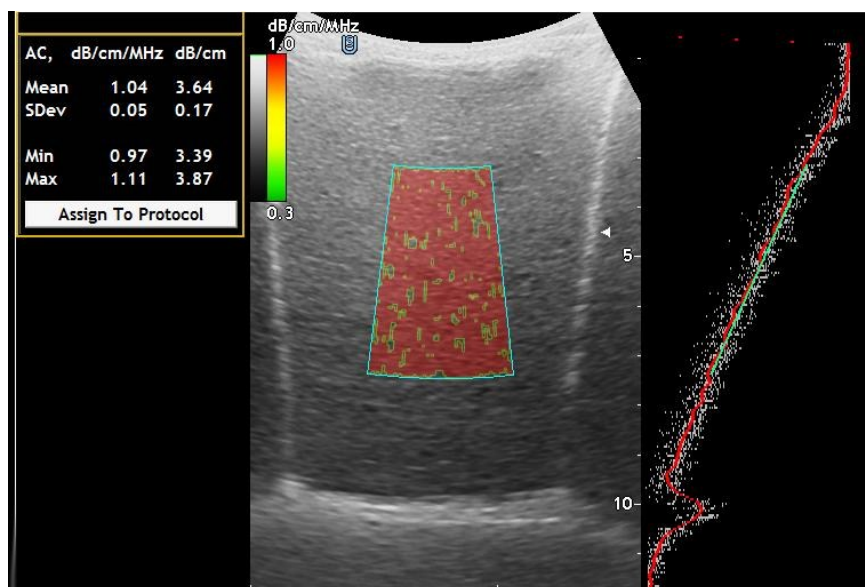


Рисунок 3.6. Сканограма що демонструє УЗС МФСП при кількості жиру $\geq 50\%$.

Методика ВКЗ продемонструвала високу точність і тісну кореляцію з результатами МРТ-ФЖПЩ та хімічного аналізу складу жирової тканини. Зокрема, діагностична модель на основі ВКЗ досягла площі під ROC-кривою AUC 0,984 (95% ДІ 0,957–1,000; $p < 0,001$), з чутливістю 100% і специфічністю 94%, що підтверджує її ефективність у виявленні як легкого (S1), так і помірного (S2–3) ступеня стеатозу. Крім того, стандартизовані МФСП є перспективним інструментом для навчання та підвищення кваліфікації фахівців, які використовують УЗС у практиці. Отримані результати підтверджують доцільність включення методики ВКЗ до стандартних протоколів УЗД пацієнтів із підозрою на МАСХП, зокрема в рамках скринінгових програм і динамічного спостереження.

Водночас використання МФСП має низку обмежень. Він відтворює лише базові акустичні властивості печінкової тканини, тоді як реальна паренхіма є неоднорідною і має складну судинну архітектуру. Крім того, у фантомах відсутні фізіологічні коливання температури та перфузії, що можуть впливати на поширення УЗ хвиль. Це знижує можливість повної екстраполяції отриманих результатів на клінічні умови.

Таким чином, проведене дослідження має вагоме практичне значення для вдосконалення алгоритмів ранньої діагностики СП, сприяє підвищенню якості медичної допомоги та забезпечує підґрунтя для подальшої інтеграції УЗС на основі ВКЗ у клінічну практику.

Результати розділу викладено в наступних публікаціях:

1. Zhaivoronok M., Dynnyk O., Deresh N., Nosenko T., Kobyliak N. Accuracy of attenuation coefficient measurement (ACM) for hepatic steatosis: comparison with MRI proton density fat fraction (MRI-PDFF) and chemical fat analysis using multimodal liver fat phantoms. *Front. Med.* 2025; 12: 1698952. doi: 10.3389/fmed.2025.1698952. (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
2. Dynnyk O, Zhaivoronok M, Deresh N, Nosenko T, Kobyliak N. Steatophantom for comparison of the attenuation coefficient with MRI and chemical analysis of fat content (Abstract O-23-3). In: 20th World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Congress (WFUMB 2025); 2025 May 29–Jun 1; Kyoto, Japan (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
3. Dynnyk O, Zhaivoronok M, Deresh N, Kobyliak N. Quantification of hepatic steatosis with a novel attenuation coefficient measurement (ACM): preliminary findings on diagnostic accuracy. In: 35th EUROSON Congress

of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB); 2024 Nov 9–11; Naples, Italy. (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)

РОЗДІЛ 4.

КОРЕЛЯЦІЯ МІЖ ГРІ ТА ВКЗ ДЛЯ ОЦІНКИ СП

Проведене дослідження було спрямоване на оцінку можливостей двох УЗ методів – ГРІ як напівкількісного показника та ВКЗ як кількісного параметра – для виявлення та стадіювання СП. Зважаючи на високу поширеність МАСХП та потребу у використанні неінвазивних, доступних і економічно вигідних методів діагностики, дослідження кореляційних зв'язків між цими методами має суттєве практичне значення.

ГРІ посідає важливе місце серед УЗ методик, оскільки базується на визначенні співвідношення ехогенності паренхіми печінки та коркової речовини правої нирки (рис 4.1). Він є простим у виконанні, не потребує дорогого обладнання чи складного програмного забезпечення, що робить його особливо привабливим для широкого впровадження в рутинну клінічну практику, зокрема у первинній ланці медичної допомоги[109]. Водночас його чутливість і специфічність можуть залежати від низки факторів, таких як стан нирок, вираженість стеатозу та суб'єктивність оцінки, що обґрунтовує необхідність порівняння цього показника з більш сучасними кількісними методами, зокрема ВКЗ [109, 156].

Цей розділ містить результати статистичного аналізу отриманих даних, оцінено силу та характер взаємозв'язку між показниками ГРІ та ВКЗ, а також проведено порівняння їхньої діагностичної інформативності для визначення ступеня СП. Одержані результати дозволяють визначити місце кожного методу в алгоритмі неінвазивної діагностики та обґрунтувати доцільність їх застосування у клінічній практиці.

Попри те, що саме біопсія печінки вважається референтним методом діагностики СП, її обмежують інвазивність, ризики ускладнень, вартість і варіабельність результатів, що робить її недоцільною для скринінгу чи частого

моніторингу [198]. З огляду на обмеження біопсії печінки та МРТ-ФЖПЩ як скринінгових методів, актуальною залишається потреба в неінвазивних, доступних, простих у використанні та економічно вигідних інструментах для оцінки СП. УЗД рекомендовано як метод першої лінії для виявлення жирової інфільтрації печінки [69].

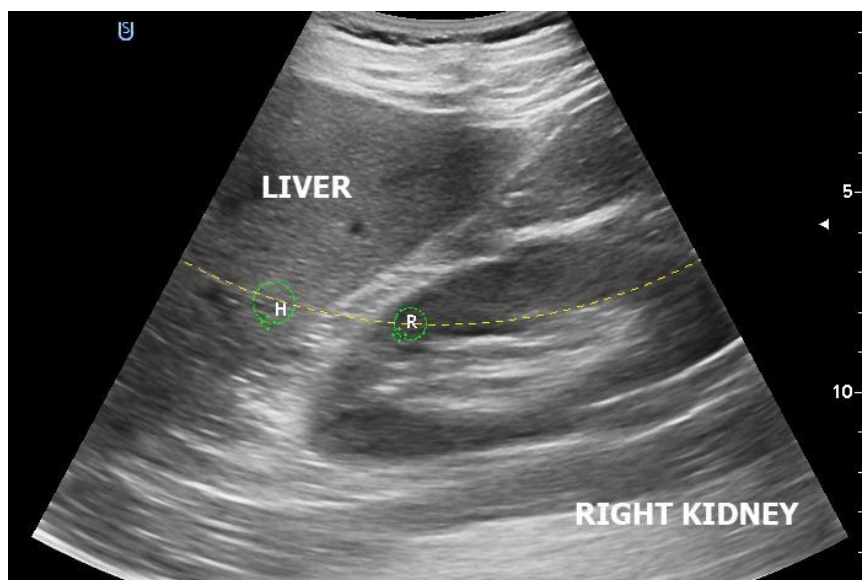


Рисунок 4.1. УЗД ГРІ із застосуванням БЛ. Н – паренхіма печінки, R – кора правої нирки.

У цьому розділі представлено результати аналізу ГРІ, отримані у 49 пацієнтів. Пацієнти були розподілені на групи залежно від стадії СП, визначеної за методикою ВКЗ, який використовувався як еталонний метод.

Розподіл за статтю показав, що серед чоловіків частка пацієнтів без стеатозу (S0) становила 17,8%, тоді як 82,2% припадали на стадії S1–S3. Для жінок відповідні показники становили 28% та 72%. Середній вік пацієнтів із стеатозом був на 4,2 роки вищим порівняно з особами без стеатозу. Частота ЦД2Т була подібною серед пацієнтів із S0 та S1–S3 ($P < 0,001$). Натомість АГ значно частіше реєструвалася у хворих зі СП (91,8%) порівняно з пацієнтами без СП (8,2%) ($P < 0,001$). Серед пацієнтів зі стеатозом спостерігається більша частка

чоловіків, значно вища поширеність АГ та вищий середній вік порівняно з групою без стеатозу (рис. 4.2).

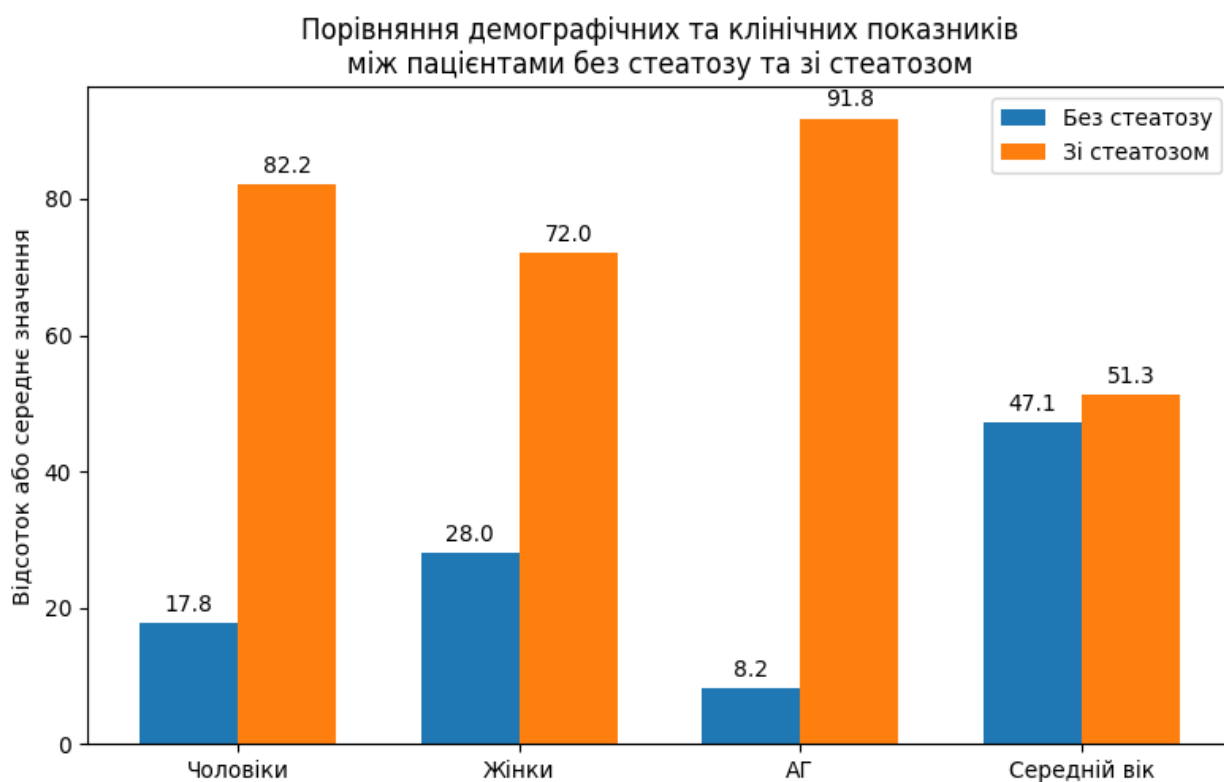


Рисунок 4.2. Порівняння демографічних та клінічних характеристик між пацієнтами без стеатозу та зі стеатозом. Графік відображає розподіл пацієнтів за статтю, поширеність АГ та середній вік у кожній групі.

Було проведено кореляційний аналіз за методом Спірмена з метою оцінки взаємозв'язку між ГРІ та іншими досліджуваними показниками (табл. 4.1, рис. 4.3). Встановлено статистично значущий сильний позитивний кореляційний зв'язок між ГРІ та ВКЗ ($r = 0,677$; $p < 0,001$) (рис. 4.4). Крім того, виявлено достовірний, хоча й помірний, позитивний зв'язок між ГРІ та НОМА-IR ($r = 0,358$; $p < 0,001$), а також рівнем АлАТ ($r = 0,347$; $p < 0,001$).

Кореляційні зв'язки між ГРІ та іншими клініко-біохімічними показниками не досягли рівня високої статистичної значущості або виявилися слабкими. Зокрема, для ЗХ коефіцієнт кореляції становив $r = 0,114$ ($p = 0,056$), для ТГ — r

= 0,155 ($p = 0,012$), для ГГТ — $r = 0,262$ ($p < 0,001$), для АсАТ — $r = 0,115$ ($p = 0,006$), для значень ЗХЕ — $r = 0,004$ ($p = 0,494$), для ВЖМ — $r = 0,003$ ($p = 0,546$), та для СММ — $r = 0,232$ ($p < 0,001$).

Таблиця 4.1.

Кореляційний аналіз зв'язку ГРІ з демографічними, клінічними та біохімічними показниками у пацієнтів дослідження

Показник	Коефіцієнт кореляції	p value
Вік (роки)	0,08	0,150000
Чоловіки	0,151994	0,014156
Жінки	0,163583	0,018467
ЦД2Т	0,045007	0,469939
АГ	0,152802	0,013645
Холестерин	0,114357	0,065605
Тригліцериди	0,155583	0,012007
ГГТ	0,262737	0,000018
АлАТ	0,347045	0,000002
АсАТ	0,167537	0,006777
Інд.НОМА-IR	0,385004	0,000001
ВКЗ	0,677876	0,000001
ЗХЕ	0,042548	0,494558
ІМТ	0,418641	0,000383
ВЖМ	0,037535	0,546823
СММ	0,232567	0,000154
ВЖК	0,184863	0,002769
БМТ	0,231397	0,000167

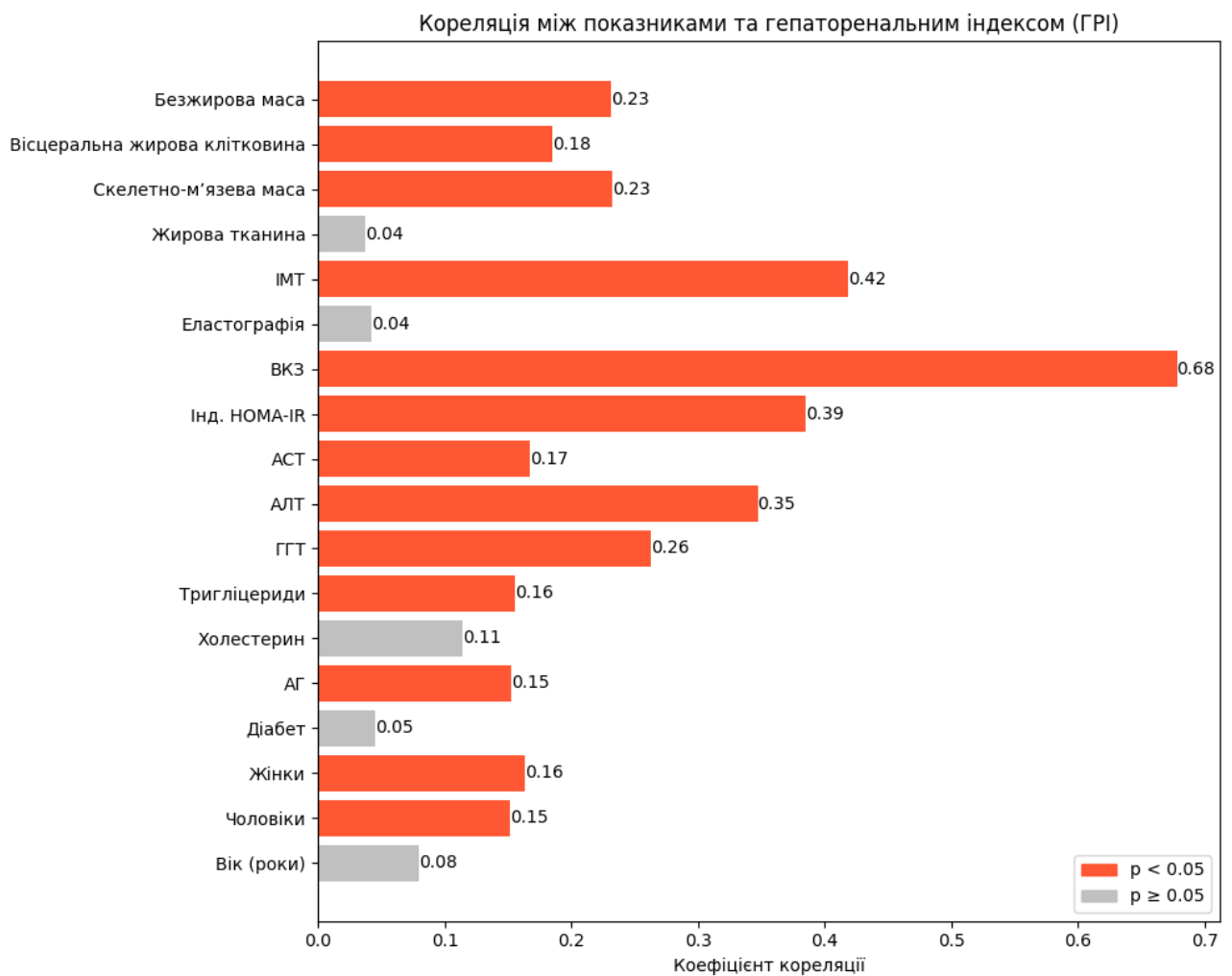


Рисунок 4.3. Коефіцієнти кореляції між ГРІ та демографічними, клінічними і біохімічними показниками. Помаранчевим кольором позначено статистично значущі кореляції ($p < 0,05$). Найвищу силу зв'язку продемонстрували ВКЗ, ІМТ та НОМА-ІR.

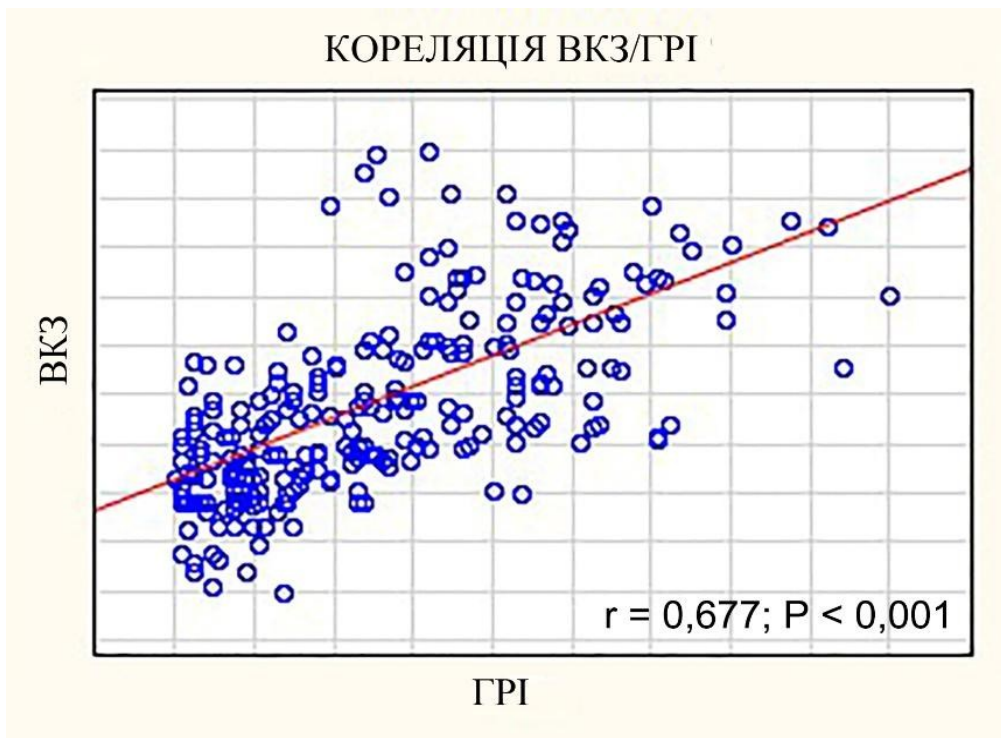


Рисунок 4.4. Кореляційний зв'язок між ГРІ та методикою ВКЗ. Виявлено статистично значущий сильний позитивний кореляційний зв'язок ($r = 0,677$; $p < 0,001$).

Для оцінки діагностичної спроможності ГРІ було проведено ROC-аналіз, результати якого свідчать про високу ефективність цього показника як маркера діагностики СП.

Отримані дані засвідчили відмінну якість діагностичної моделі: AUC для розмежування стадій S0 та S1 склала 0,948 (95%ДІ 0,903–0,992; $p < 0,001$). Оптимальне порогове значення ГРІ, при перевищенні якого діагностували СП, становило $>1,20$. При цьому чутливість, специфічність, ППЦ та НПЦ становили відповідно 90,3%; 87,1%; 90,4% і 83,3%. Для розмежування стадій S1 та S2 AUC становив 0,814 (95% ДІ 0,758–0,869; $p < 0,001$), а порогове значення ГРІ було визначено на рівні $>1,44$. Чутливість, специфічність, ППЦ та НПЦ при цьому становили 70,0%; 93,5%; 85,4% і 93,4% відповідно. При порівнянні стадій S2 та S3 AUROC склав 0,883 (95% ДІ: 0,820–0,946; $p < 0,001$), а оптимальний поріг ГРІ

визначено на рівні $>1,57$. Чутливість, специфічність, ППЦ та НПЦ становили відповідно 84,4%; 85,4%; 87,6% і 76,3% (табл. 4.2).

Найвищий рівень діагностичної точності було зафіксовано при розмежуванні ступенів S0 та S1–S3, де AUC склав 0,980 (95% ДІ 0,970–0,991; $p < 0,001$). Для цього порівняння порогове значення ГРІ становило $>1,26$, при якому чутливість, специфічність, ППЦ та НПЦ дорівнювали 93,6%; 95,2%; 80,7% і 96,2% відповідно (табл. 4.2., рис. 4.5, 4.6).

Таблиця 4.2.

Діагностична ефективність ГРІ для розмежування різних ступенів СП

Порівняння стадій	AUC (95% ДІ)	p value	Порі г ГРІ	Чутливіст ь (%)	Специфічність ь (%)	ПП Ц (%)	НП Ц (%)
S0 vs S1	0,948 (0,903 – 0,992)	$<0,001$	$>1,20$	90,3	87,1	90,4	83,3
S1 vs S2	0,814 (0,758 – 0,869)	$<0,001$	$>1,44$	70	93,5	85,4	93,4
S2 vs S3	0,883 (0,820 – 0,946)	$<0,001$	$>1,57$	84,4	85,4	87,6	76,3
S0 vs S1–S3	0,980 (0,970 – 0,991)	$<0,001$	$>1,26$	93,6	95,2	80,7	96,2

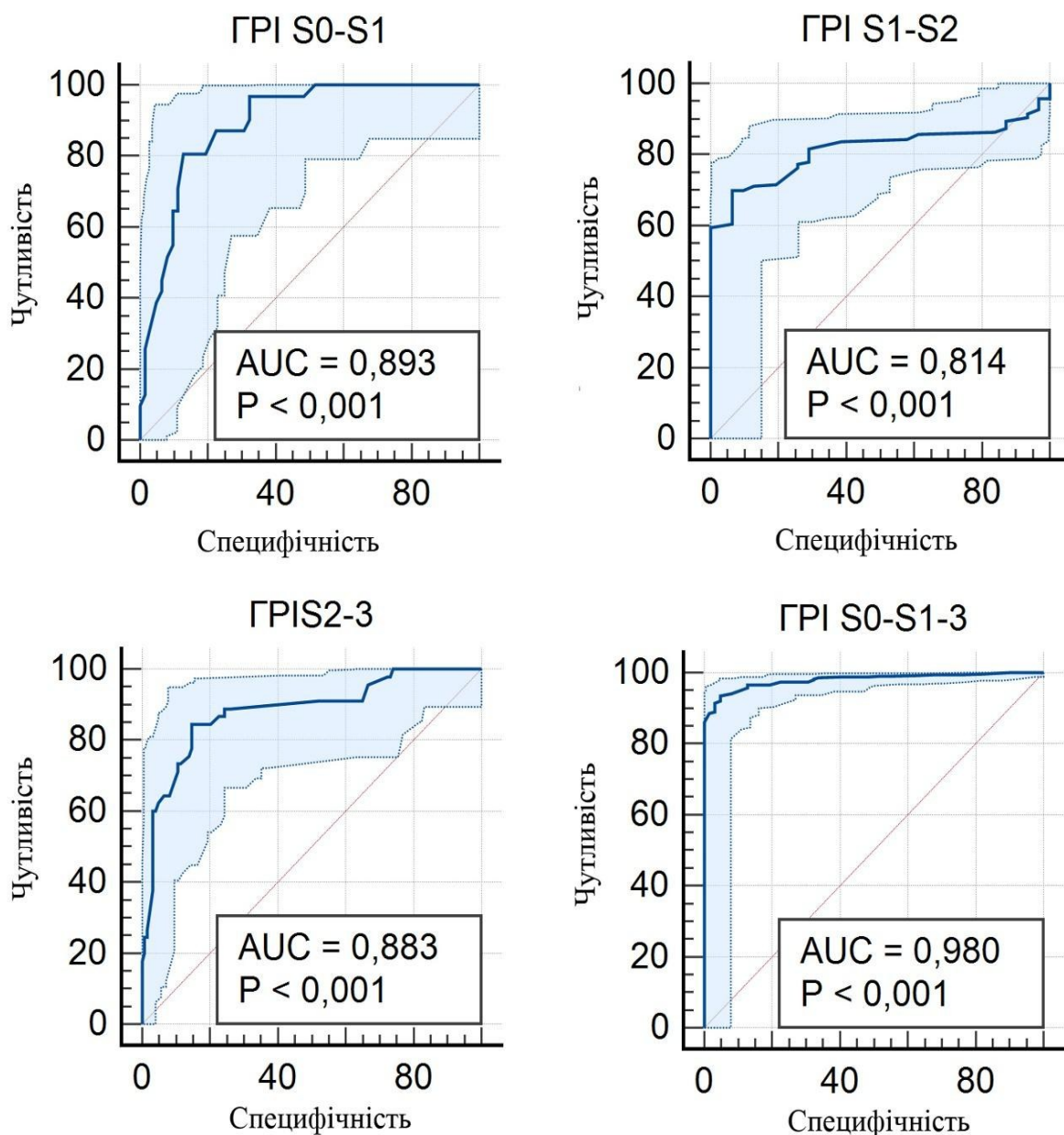


Рисунок 4.5. Діагностична ефективність ГРІ для розмежування ступенів СП. Найвищу точність виявлено при розмежуванні S0 та S1–S3 (AUC = 0,980; поріг >1,26). Для S0–S1 AUC = 0,948 (поріг >1,20), для S1–S2 — 0,814 (>1,44), для S2–S3 — 0,883 (>1,57).

Помірна кількість хибнонегативних результатів, відображена у значеннях НПЦ, може зумовлювати недостатнє виявлення СП на ранніх ступенях. Це пояснюється тим, що накопичення ліпідів у паренхімі печінки в межах 5–30% не

завжди призводить до змін ехогенності, достатніх для візуалізації в В-режимі УЗД.

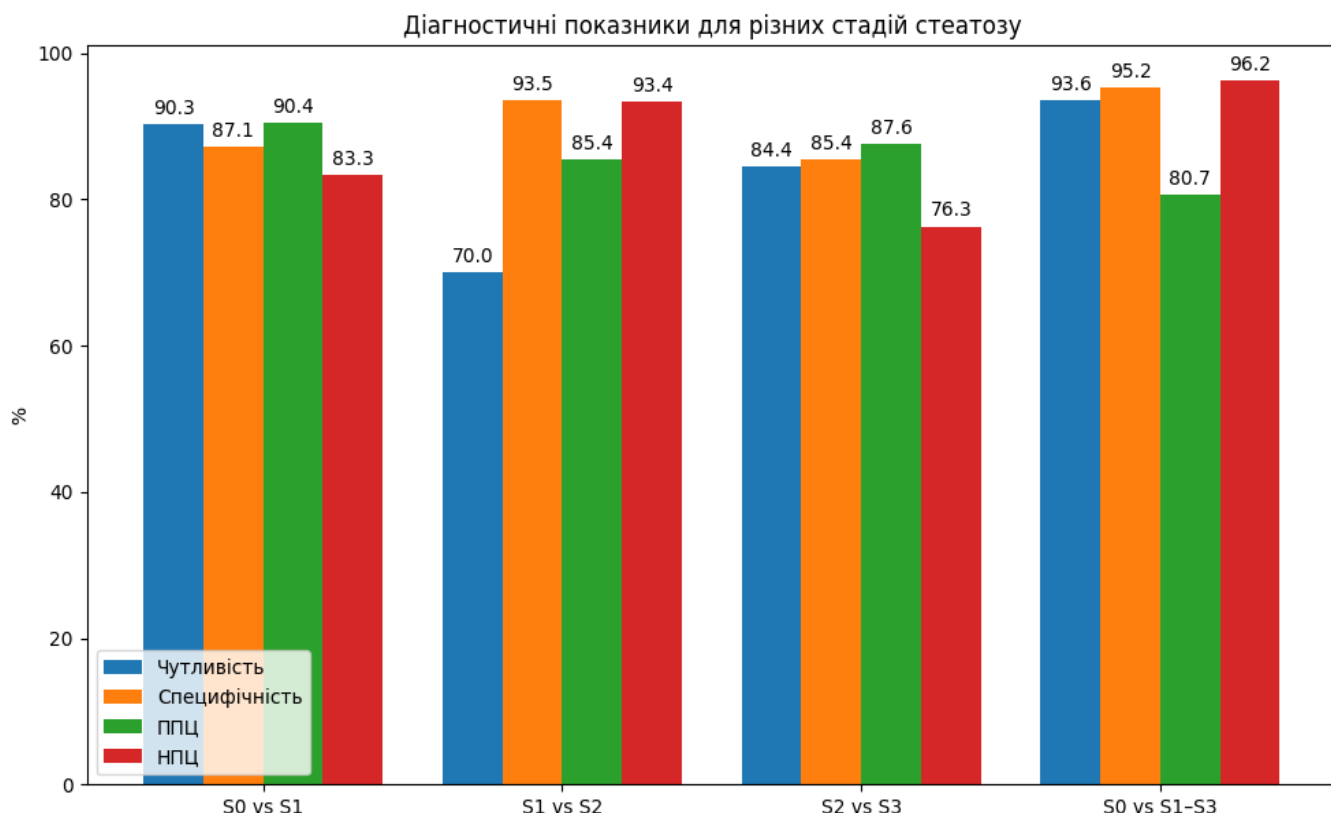


Рисунок 4.6. Групований стовпчиковий графік, що ілюструє діагностичні характеристики ГРІ для розмежування різних ступенів СП. Наведено показники чутливості, специфічності, ППЦ та НПЦ для кожної пари ступеню СП.

Історично діагностика СП методом УЗД ґрунтувалася переважно на суб'єктивній оцінці ехогенності паренхіми печінки у В-режимі, що значною мірою залежить від досвіду та навичок оператора. Цей підхід характеризується відносно низькою інтра- та міждослідницькою відтворюваністю, особливо в умовах високої поширеності хронічних захворювань печінки серед популяції [3,10].

Натомість напівкількісне визначення ГРІ є більш об'єктивним методом оцінки порівняно із суб'єктивною візуальною оцінкою ехогенності в В-режимі

[55]. Наші результати показали, що ГРІ демонструє помірну кореляцію зі ступенями СП, встановленими за допомогою ВКЗ.

Разом з тим, наше дослідження має певні обмеження, зокрема відносно невелику вибірку пацієнтів. Крім того, на результати могли впливати фактори, такі як прийом лікарських засобів, що впливають на функцію печінки або жировий обмін чи наявність дифузних уражень нирок, що були клінічно не маніфестні.

Результати дослідження свідчать, що напівкількісний ГРІ має певні обмеження щодо застосування для візуалізації СП. Оскільки ГРІ є об'єктивним еквівалентом суб'єктивної оцінки ехогенності в В-режимі, його діагностична цінність може бути корисною насамперед у тих випадках, коли УЗ апарат не оснащений функцією ВКЗ. Методика визначення ГРІ може слугувати інструментом для відбору пацієнтів, яким показано проведення кількісної оцінки СП за допомогою УЗС або МРТ-ФЖПЩ.

До переваг УЗ оцінки ГРІ належать швидкість та простота виконання, задовільна відтворюваність результатів, легкість освоєння методики як лікарями УЗД, так і іншими фахівцями, які застосовують УЗД у клінічній практиці, а також низька вартість дослідження.

Таким чином, проведене дослідження дозволило встановити, що між напівкількісним показником ГРІ та кількісною методикою ВКЗ існує статистично значущий кореляційний зв'язок при оцінці ступеню СП. ГРІ, як об'єктивний УЗ параметр, може розглядатися як додатковий інструмент для стратифікації СП, особливо у випадках обмеженого доступу до сучасних технологій кількісної УЗС.

Попри певні обмеження, зокрема відносно невелику вибірку та вплив супутніх факторів, результати нашого дослідження підтверджують перспективність використання ГРІ для первинного скринінгу та відбору пацієнтів, яким доцільно проводити подальше уточнення ступеня СП за допомогою кількісних методів, таких як ВКЗ. Це відкриває можливості для

підвищення точності діагностики та оптимізації маршрутизації пацієнтів із підозрою на СП в умовах рутинної клінічної практики.

Результати розділу викладено в наступних публікаціях:

1. Жайворонок М.М., Федусенко О.А. Кореляція між гепаторенальним індексом та коефіцієнтом згасання ультразвуку для оцінки стеатозу печінки. *Radiation diagnostics and radiation therapy*. 2024; 15(1): 35-42. DOI: <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2024-1-4> (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
2. Dynnynk O, Zhaivoronok M, Karpenko L, Yerokhovych V, Yuzvenko V, Serednia I, Melnychenko Y, Kobyliak N. Feasibility of hepatic steatosis screening by attenuation coefficient measurement as POCUS (Abstract DP-1331). In: 20th World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Congress (WFUMB 2025); 2025 May 29–Jun 1; Kyoto, Japan. (Особистий внесок: аналіз літератури, участь у написанні та підготовці до друку.)

РОЗДІЛ 5.

ТОЧНІСТЬ ГРІ З ДОДАТКОВОЮ СТАНДАРТИЗОВАНОЮ ОЦІНКОЮ АКУСТИЧНОЇ ГЛИБИНИ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ СП

Серед неінвазивних методів візуалізації печінки УЗД посідає провідне місце завдяки своїй доступності, безпечності та відносно низькій вартості [68, 69]. Одним із поширених напівкількісних показників є ГРІ, який відображає співвідношення ехогенності печінки та кіркового шару нирки. Однак відомо, що точність та відтворюваність ГРІ можуть залежати від різних технічних та анатомічних факторів, зокрема від глибини розташування органів у тілі пацієнта, що може призводити до варіабельності результатів [109, 124].

У зв'язку з цим актуальним є впровадження стандартизованих підходів до оцінки акустичної глибини під час визначення ГРІ, що потенційно здатне підвищити точність діагностики СП.

Метою цього розділу є проведення порівняльної оцінки діагностичної точності традиційного ГРІ та модифікованого показника ГРІ із залученням додаткових стандартизованих вимірювань акустичної глибини розташування контрольного об'єму виміру гістограми яскравості пікселів у В-режимі, таких як опорна БЛ, для виявлення СП. Для об'єктивної перевірки ефективності обох підходів використовуються дані МРТ-ФЖПЩ як референтний стандарт. Таким чином, дослідження спрямоване на визначення, чи дозволяє впровадження стандартизованих акустичних параметрів підвищити точність УЗС СП у порівнянні з традиційним методом ГРІ.

У процесі статистичної обробки було застосовано аналіз кореляції Спірмена між ГРІ з урахуванням і без урахування БЛ, а також показником МРТ-ФЖПЩ. Для всієї групи пацієнтів виявлено достовірний позитивний кореляційний зв'язок між ГРІ без застосування БЛ та МРТ-ФЖПЩ ($r = 0,860$;

$p < 0,0001$), а також дещо вищий кореляційний зв'язок між ГРІ з застосуванням БЛ та МРТ-ФЖПЩ ($r = 0,884$; $p < 0,0001$) (табл. 5.1. рис. 5.1).

Таблиця 5.1.

Кореляційний зв'язок між ГРІ з застосуванням та без застосування БЛ і показником МРТ-ФЖПЩ у загальній групі пацієнтів

Параметри порівняння	r	p-значення
ГРІ без застосування БЛ та МРТ-ФЖПЩ	0,860	$< 0,0001$
ГРІ з застосуванням БЛ та МРТ-ФЖПЩ	0,884	$< 0,0001$

Примітки: ГРІ – гепаторенальний індекс; БЛ – базова лінія; МРТ-ФЖПЩ — магнітно-резонансна томографія з визначенням фракції щільності жирової тканини печінки. $p < 0,0001$ вказує на статистично значущі результати.

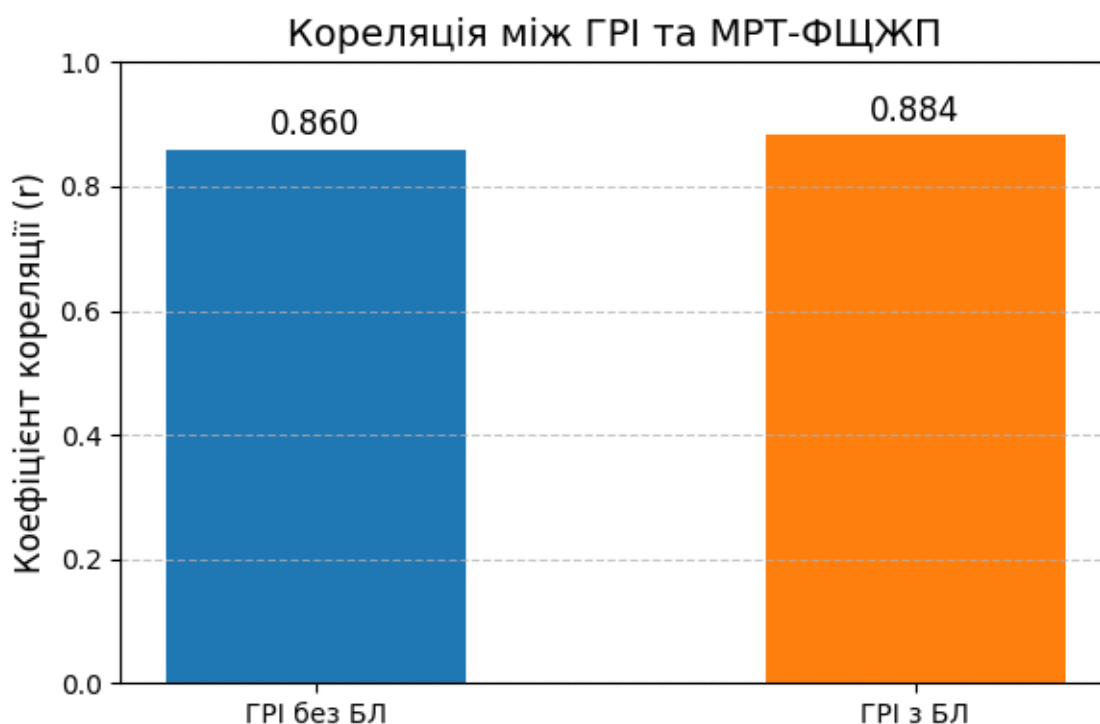


Рисунок 5.1. Коефіцієнти кореляції між ГРІ з застосуванням та без застосування БЛ та показником МРТ-ФЖПЩ у загальній групі пацієнтів.

На рисунку 5.2. представлено серію діаграм розсіювання, які ілюструють взаємозв'язок між ГРІ без застосування БЛ та з застосуванням БЛ і з даними МРТ-ФЖПЩ у різних клінічних підгрупах пацієнтів. Зокрема, графіки а і b відображають дані пацієнтів із низьким вмістом жиру в печінці (МРТ-ФЖПЩ < 5%), де спостерігається висока позитивна кореляція: для ГРІ без БЛ коефіцієнт кореляції становив $r = 0,915$ ($p < 0,0001$), тоді як для ГРІ з БЛ цей показник був ще вищим — $r = 0,948$ ($p < 0,0001$), що вказує на більш тісний зв'язок між модифікованим індексом та референтними даними МРТ-ФЖПЩ. Графіки с і d демонструють розподіл результатів серед пацієнтів із підвищеним вмістом жиру в печінці (МРТ-ФЖПЩ $\geq 6,4\%$), де коефіцієнти кореляції становили $r = 0,870$ ($p < 0,0001$) для ГРІ без БЛ та $r = 0,880$ ($p < 0,0001$) для ГРІ з БЛ, що також підтверджує високу ступінь асоціації між УЗ показниками та рівнем СП, визначеним за допомогою МРТ-ФЖПЩ. Нарешті, графіки е і f відображають результати для загальної вибірки пацієнтів, незалежно від ступеня СП, де виявлено достовірний позитивний кореляційний зв'язок між ГРІ без БЛ та МРТ-ФЖПЩ ($r = 0,860$; $p < 0,0001$), а також дещо вищий кореляційний зв'язок для ГРІ з БЛ та МРТ-ФЖПЩ ($r = 0,884$; $p < 0,0001$).

Сукупність отриманих даних свідчить про те, що застосування БЛ при розрахунку ГРІ покращує точність оцінки СП за допомогою УЗД, наближаючи результати до показників референтного методу діагностики — МРТ-ФЖПЩ. Така висока кореляція між показниками підкреслює перспективність використання ГРІ з урахуванням БЛ як неінвазивного інструмента для кількісної оцінки вмісту жиру в печінці у клінічній практиці (рис. 5.3) [195].

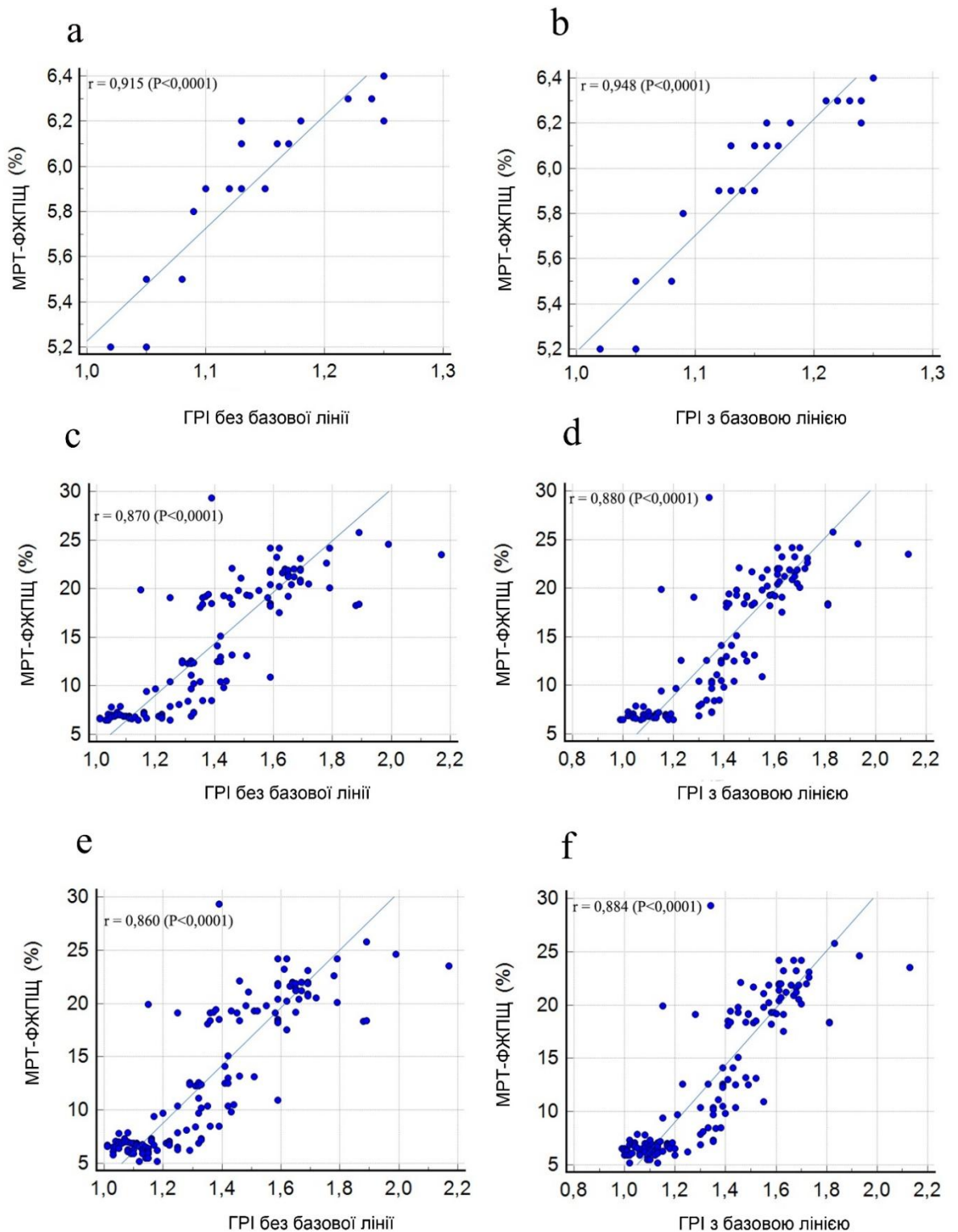


Рисунок 5.2. Кореляційні графіки між значеннями ГРІ (з БЛ та без неї) і MRT-ФЖПЩ (%) у пацієнтів з різними ступенями СП. У всіх випадках виявлено сильний позитивний зв'язок ($p < 0,0001$).

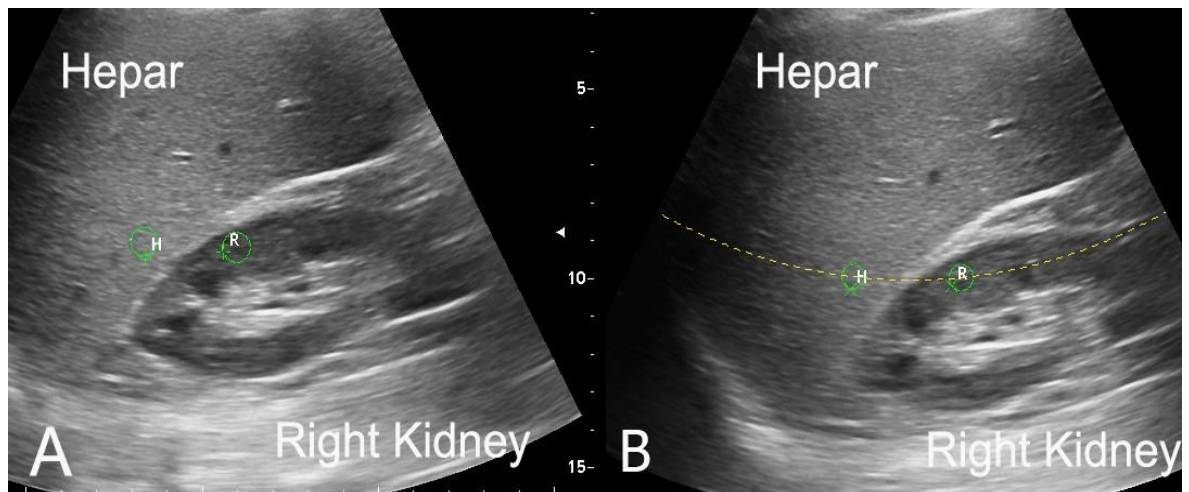


Рисунок 5.3. Сканограми що демонструють методику оцінки гепаторенального індексу А - без базової ліній, В - з базовою лінією. Н – паренхіма печінки, R – кора правої нирки.

Також в дослідженні був застосований ROC-аналіз для порівняння діагностичної ефективності ГРІ з урахуванням та без урахування БЛ. Було показано, що точність діагностичної моделі ГРІ з урахуванням БЛ є вищою — AUC становила 0,917 (95% ДІ 0,873–0,962; $p < 0,001$), а чутливість та специфічність склали відповідно 83,0% і 95,9%. AUC для ГРІ без застосування БЛ був нижчим — 0,862 (95% ДІ 0,797–0,927; $p < 0,001$), тоді як чутливість і специфічність становили відповідно 84,2% і 85,1% (табл. 5.2, рис. 5.4, 5.5).

Таблиця 5.2.

Порівняння діагностичної ефективності моделей ГРІ з застосуванням та без застосування БЛ при діагностиці СП

Показник	ГРІ без БЛ	ГРІ з БЛ
AUC	0,862	0,917
95% ДІ	0,797 – 0,927	0,873 – 0,962
р-значення	< 0,001	< 0,001
Чутливість (%)	84,2	83
Специфічність (%)	85,1	95,9

Примітки: ГРІ — гепаторенальний індекс; БЛ — базова лінія; AUC — площа під кривою; ДІ — довірчий інтервал. Значення $p < 0,001$ вказують на статистично значущі результати.

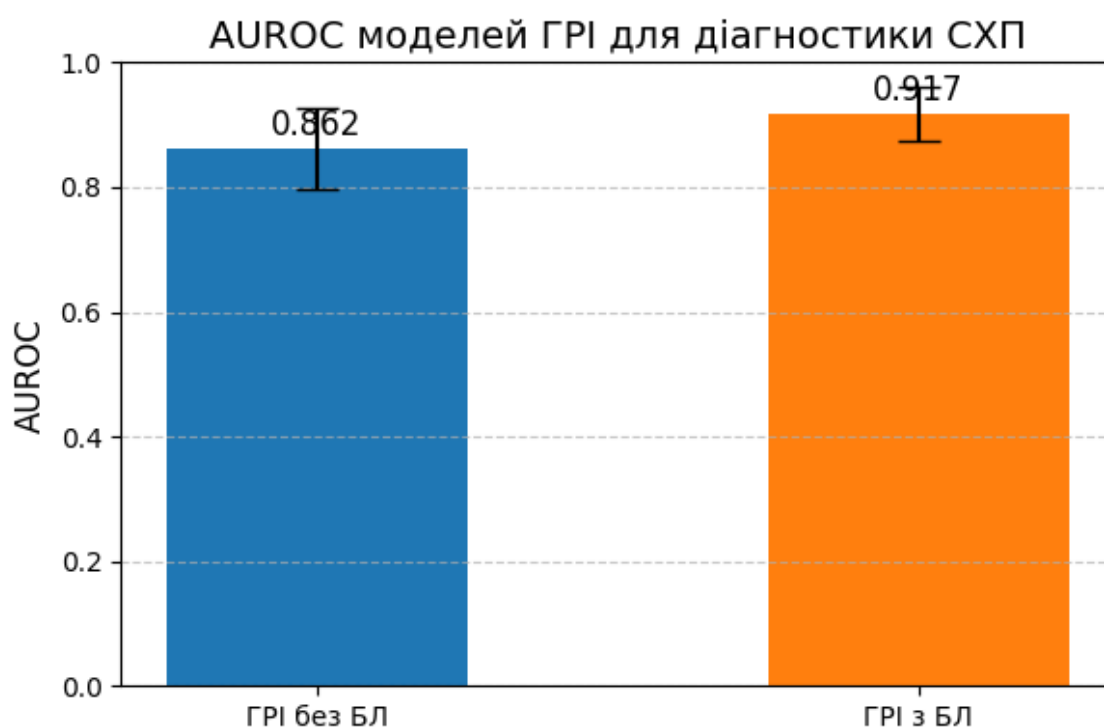


Рисунок 5.4. Порівняння AUC для моделей ГРІ з застосуванням та без застосування базової лінії при діагностиці СП. Вертикальні лінії відображають 95% довірчі інтервали.

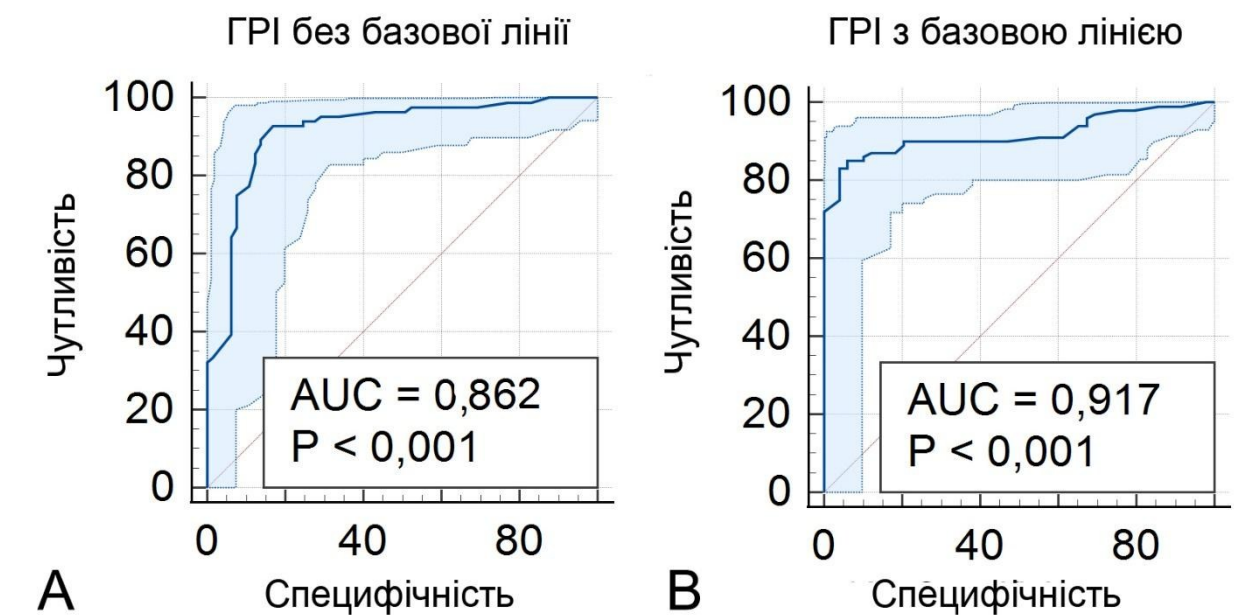


Рисунок 5.5. ROC-криві для визначення СП за допомогою напівкількісного ГРІ без БЛ (А) та з БЛ (В). Використання БЛ покращує діагностичну точність методу (AUC = 0,917 проти 0,862; $p < 0,001$).

Аналіз Бланда–Альтмана, проведений для порівняння значень ГРІ без БЛ та з БЛ, показав середню різницю (похибку) між методами 0,035 (95% ДІ 0,042–0,028; $p < 0,001$). Середня різниця між методами становила $-0,01$, з межами згоди від $-0,11$ до $0,10$. Це свідчить про високу ступінь відповідності між двома методами вимірювання. Отримані результати вказують на те, що додавання БЛ суттєво не змінює значення ГРІ, а отже, обидва підходи можуть вважатися взаємозамінними в клінічній практиці (рис. 5.6).

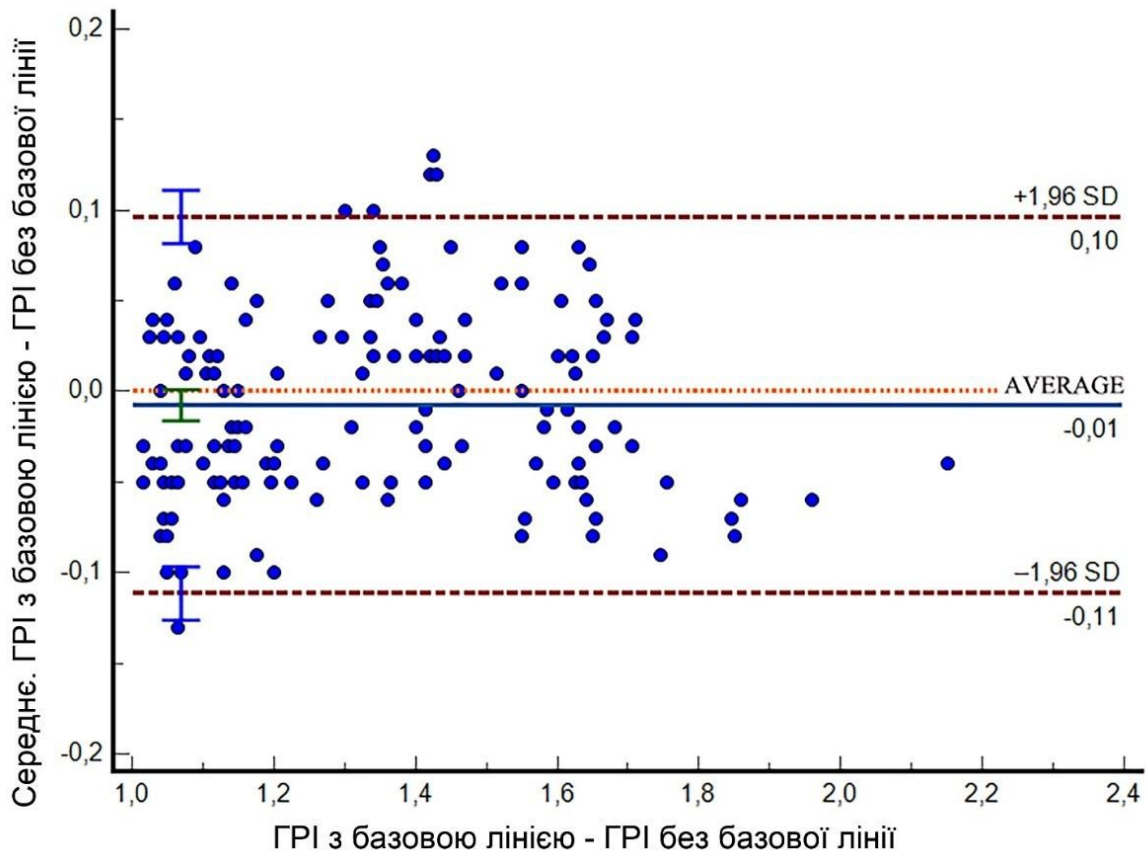


Рисунок 5.6. Графік Бланда–Альтмана для порівняння значень ГРІ з БЛ та без неї.

Це дослідження також має кілька обмежень щодо вимірювань ГРІ та МРТ-ФЖПЦ. По-перше, ОІ була обмежена за розміром. У пацієнтів з неоднорідним розподілом жиру в печінці, навіть при усередненні кількох ОІ, немає гарантії, що вміст жиру в усій печінці буде виміряно точно. ОІ обиралися вручну, тому показник жиру ніколи не міг бути повністю випадковим або абсолютно об'єктивним. По-друге, у цьому дослідженні використовувався лише один УЗ апарат. Існує ймовірність, що результати можуть відрізнитися при використанні різних апаратів УЗД. Крім того, відмінності в алгоритмах постобробки на УЗ та МРТ-апаратах можуть знижувати рівень кореляції між методами [23]. По-третє, використання гістології як еталонного методу для діагностики СП має

потенційні обмеження, оскільки справжня поширеність стеатозу серед учасників цього дослідження достеменно невідома [24, 25].

Результати проведеного дослідження свідчать, що напівкількісний ГРІ доцільніше визначати з використанням БЛ, розташованої на стандартизованій однаковій глибині. Такий підхід дозволяє мінімізувати вплив змін глибини сканування на УЗ сигнал та зберегти акустичні ефекти загасання, що підвищує точність отриманих даних.

Аналіз кореляційних залежностей та оцінка діагностичної точності показали, що використання БЛ сприяє суттєвому покращенню показників чутливості та специфічності методу. Підвищення AUC при застосуванні БЛ вказує на більш високу ефективність цього підходу для виявлення СП, порівняно із традиційним розрахунком ГРІ без БЛ.

Включення стандартизованої БЛ робить метод ГРІ більш відтворюваним та менш залежним від суб'єктивних факторів, зокрема від вибору ОІ оператором. Це особливо важливо в умовах клінічної практики, де існує значна варіабельність між різними операторами УЗД та між апаратами різних виробників.

Завдяки своїй простоті, неінвазивності, відсутності необхідності у дорогому обладнанні та високій доступності, метод визначення ГРІ з БЛ може бути ефективно впроваджений у повсякденну клінічну практику, особливо в умовах, коли сучасні УЗ технології, такі як ВКЗ, є недоступними або економічно не вигідними.

Таким чином, застосування ГРІ з БЛ є перспективним інструментом для раннього виявлення, моніторингу та стратифікації ризику СП, що сприятиме покращенню ведення пацієнтів та зменшенню необхідності у використанні дорожчих методів візуалізації, таких як МРТ-ФЖПЩ.

Результати розділу викладено в наступних публікаціях:

1. Zhaivoronok M., Dynnyk O., Deresh N., Abenavoli L., Kobyliak N. Accuracy of the hepatorenal index with additional standardized acoustic depth assessment for steatotic liver disease diagnosis. *WFUMB Ultrasound Open*. 2025; 2: 100083. doi: 10.1016/j.wfumbo.2025.100083. (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
2. Zhaivoronok M, Dynnyk O, Deresh N, Kobyliak N. Accuracy of hepatorenal index with additional standardized acoustic depth assessment for steatotic liver disease diagnosis. In: 35th EUROSOM Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB); 2024 Nov 9–11; Naples, Italy. (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)

РОЗДІЛ 6.

КОРЕЛЯЦІЯ МІЖ ВКЗ ТА МРТ-ФЖПЩ ДЛЯ ОЦІНКИ СП ПРИ МАСХП

Перспективним напрямом сучасної медичної візуалізації є застосування УЗ-технологій для кількісної оцінки СП, зокрема методу ВКЗ, що забезпечує об'єктивну кількісну характеристику жирової інфільтрації. [2, 110]. Вивчення кореляції між показниками ВКЗ та МРТ-ФЖПЩ, є надзвичайно актуальним. МРТ-ФЖПЩ на сьогодні вважається «золотим стандартом» неінвазивної кількісної оцінки СП завдяки своїй високій точності, відтворюваності та можливості оцінки всього об'єму органу. Проте обмеженість доступу до МРТ через високу вартість обстеження, тривалість процедури та технічні обмеження у певних категорій пацієнтів, зокрема тих із протипоказаннями до МРТ, обумовлюють необхідність пошуку альтернативних методів дослідження.

Дослідження взаємозв'язку між ВКЗ та МРТ-ФЖПЩ має вагоме практичне значення, оскільки підтвердження високої кореляції між цими показниками може слугувати науковим підґрунтям для ширшого впровадження ВКЗ в клінічну практику. Такий підхід здатний значно підвищити ефективність скринінгових програм та динамічного спостереження пацієнтів із МАСХП, забезпечуючи точну кількісну оцінку СП без необхідності застосування дорогих чи інвазивних методів діагностики. З огляду на високу поширеність МАСХП та її зв'язок із серйозними метаболічними і серцево-судинними ускладненнями, впровадження доступних і надійних неінвазивних методів оцінки стану печінки має важливе значення як для індивідуального лікування пацієнтів, так і для системи охорони здоров'я в цілому [173].

МРТ демонструє високу відтворюваність результатів на різних платформах і в апаратах від різних виробників, особливо при використанні технології МРТ-ФЖПЩ для кількісної оцінки СП [146]. Кількісне визначення стеатозу при МАСХП успішно здійснюється за допомогою різних методик МРТ,

причому отримані результати мають високу кореляцію з даними біопсії печінки, що підтверджує їхню надійність [176].

Проте, УЗС має низку переваг, зокрема простоту використання, мобільність обладнання, низьку вартість, високу доступність у клінічній практиці та можливість динамічного моніторингу перебігу СП. Крім того, метод є безпечнішим порівняно з МРТ-ФЖПЩ, яка вимагає тривалого часу обстеження, суворого дотримання протоколів безпеки та може спричиняти клаустрофобію, а також із МДКТ, що пов'язана з впливом іонізуючого випромінювання [79].

Метою даного дослідження було визначити ступінь кореляційного зв'язку між показниками ВКЗ та МРТ-ФЖПЩ, для оцінки ступеня СП у пацієнтів із МАСХП.

Вимірювання ВКЗ та МРТ-ФЖПЩ були дійсними для всіх 168 учасників. Була виявлена сильна позитивна кореляція між ВКЗ та МРТ-ФЖПЩ ($r=0,84$, $P<0,0001$), а також статистично значущі відмінності значень ВКЗ між стадіями стеатозу 0, 1, 2 та 3 ($p<0,05$). Також була виявлена сильна позитивна кореляція між ВКЗ та ГРІ ($r = 0,77$, $p < 0,0001$), а також між ВКЗ та ОТ ($r = 0,68$, $p < 0,0001$) та НОМА-IR ($r = 0,61$, $p < 0,0001$) (табл. 6.1, рис. 6.1.)

Таблиця 6.1.

Аналіз лінійної кореляції між характеристиками пацієнтів та ВКЗ

Змінні	r	p	Змінні	r	p
Чоловіки	0,26	< 0,3221	АлАТ, ОД/Л	0,49	< 0,0001
Жінки	0,28	< 0,3328	АсАТ, ОД/Л	0,52	< 0,0001
ЦД2Т, %	0,45	< 0,4577	ГГТ, ОД/Л	0,46	< 0,0003
АГ, %	0,29	< 0,0231	ЗХ, mmol/L	0,37	< 0,0397
ОТ, см	0,54	< 0,0056	ТГ, mmol/L	0,28	< 0,1426
ВЖМ, %	0,68	< 0,0001	НОМА-IR	0,61	< 0,0001
СММ, кг	0,25	< 0,4926	ТПЧП, mm	0,37	< 0,0010
БЖМТ	-0,38	< 0,6416	ТЛЧП, mm	0,44	< 0,0002
ВЖК, кг	0,47	< 0,0014	ГРІ	0,77	< 0,0001
ОТ, см	0,21	< 0,1951	ЗХЕ, kPa	0,06	< 0,9800
МРТ-ФЖПЩ, %	0,81	< 0,0001			

Примітка: числові змінні наведені як середнє значення $\pm$ стандартне відхилення або як медіана та міжквартильний діапазон, тоді як категоріальні змінні подані у вигляді кількості пацієнтів і відсотків. ЦД2Т – цукровий діабет 2 типу; АГ – артеріальна гіпертензія; ІМТ – індекс маси тіла; ОТ – окружність талії; ВЖМ – відсоток жирової маси; СММ – скелетно-м'язова маса; ВЖК – вісцеральна жирова клітковина; БЖМТ – безжирова маса тіла; АлАТ – аланінамінотрансфераза; АсАТ – аспартатамінотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамілтрансфераза; ЗХ – загальний холестерин; ТГ – тригліцериди; НОМА-IR – індекс інсулінорезистентності за моделлю гомеостазу; ТПЧП – товщина правої частки печінки; ТЛЧП – товщина лівої частки печінки; ГРІ – гепаторенальний індекс; ЗХЕ – зсувнохвильова еластографія; МРТ-ФЖПЩ – фракція протонної щільності жиру за даними магнітно-резонансної томографії.

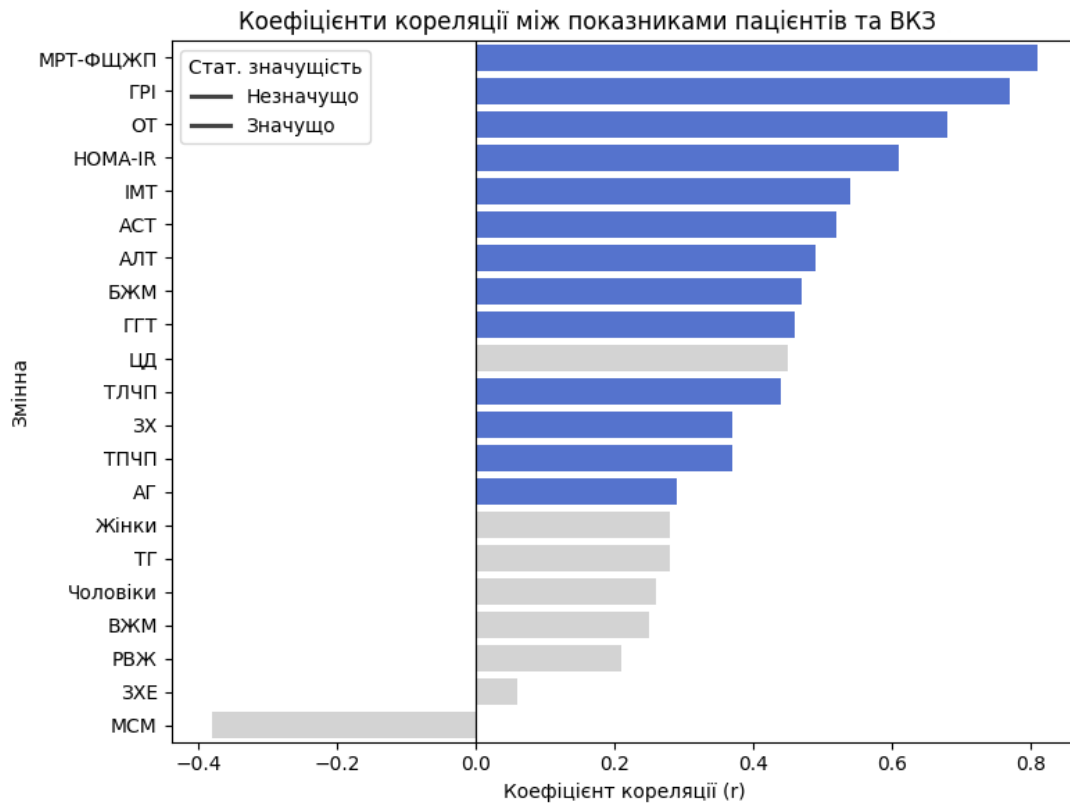


Рисунок 6.1. Коефіцієнти кореляції між клініко-лабораторними та антропометричними показниками пацієнтів та ВКЗ. Стовпчики синього кольору позначають статистично значущі кореляції ($p < 0,05$), сірого – незначущі зв'язки.

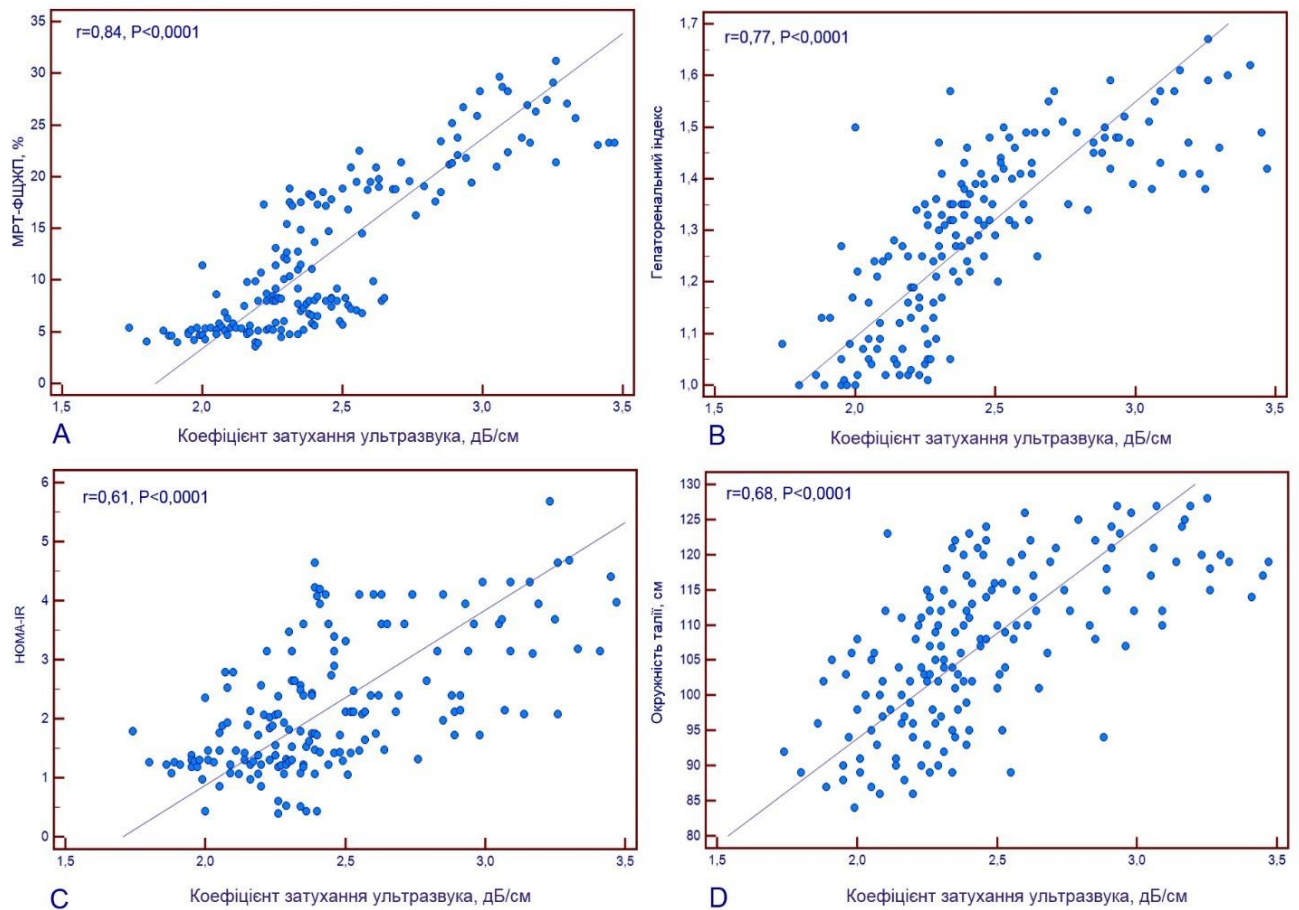


Рисунок 6.2. Кореляція між ВКЗ (дБ/см) та ключовими показниками СП: (А) МРТ-ФЖПЦ (%), (В) ГРІ, (С) НОМА-ІР, (D) ОТ (см). Для всіх змінних виявлено статистично значущий позитивний кореляційний зв'язок ($p < 0,0001$).

Діагностична чутливість ВКЗ для виявлення СП (S0-S1,2,3) була оцінена за результатами: AUC склала 0,93 (95% ДІ 0,88–0,96), з пороговим значенням 2,29 дБ/см. Специфічність, чутливість, ППЦ, НПЦ та точність склали 89,8%, 82,2%, 83,6%, 90,1% та 88,1% відповідно. Для легкого СП (S1) AUC було 0,88 (95% ДІ 0,81–0,93) з пороговим значенням 2,24 дБ/см, що дало специфічність, чутливість, ППЦ, НПЦ та точність 88,1%, 75,5%, 82,2%, 80,9% та 81,4% відповідно. У випадку помірного СП (S2) AUC склала 0,82 (95% ДІ 0,73 – 0,89), з порогом 2,51 дБ/см, і специфічність, чутливість, ППЦ, НПЦ та точність становили 86,4%, 64,9%, 77,9%, 78,5% та 78,1% відповідно. Нарешті, для

важкого СП (S3) AUC дорівнювало 0,96 (95% ДІ: 0,82–0,97), з пороговим значенням 2,88 дБ/см, а специфічність, чутливість, ППЦ, НПЦ та точність становили 90,9%, 88,6%, 90,1%, 68,5% та 88,0% відповідно (табл. 6.2., рис. 6.3 – 6.5).

Таблиця 6.2.

Діагностична ефективність оцінки ступенів стеатозу печінки

Стадія стеатозу	AUC (95%ДІ)	Порого ве зна- чення	Специ- фічність (%)	Чутли- вість (%)	ППЦ (%)	НПЦ (%)	Точність (%)	p
S0- S1,2,3	0,93 (0,88 – 0,96)	2,29	89,8	82,5	83,6	90,1	88,1	<0,0001
S0-S1	0,88 (0,81 – 0,93)	2,24	88,1	75,2	82,2	80,9	81,4	<0,0001
S1-S2	0,82 (0,73–0,89)	2,51	86,4	64,9	77,9	78,5	78,1	<0,0001
S2-S3	0,96 (0,82–0,97)	2,88	90,9	81,1	90,1	68,5	88,0	<0,0001

Примітка: AUC — площа під кривою; ДІ — довірчий інтервал; ППЦ — позитивна прогностична цінність; НПЦ — негативна прогностична цінність. Порівняння S0–S1,2,3 відображає групу здорових осіб проти всіх пацієнтів зі СП; S0–S1 — здорові особи проти пацієнтів із легким СП; S1–S2 — пацієнти з легким СП проти пацієнтів із помірним стеатозом; S2–S3 — пацієнти з помірним СП проти пацієнтів із вираженим СП.

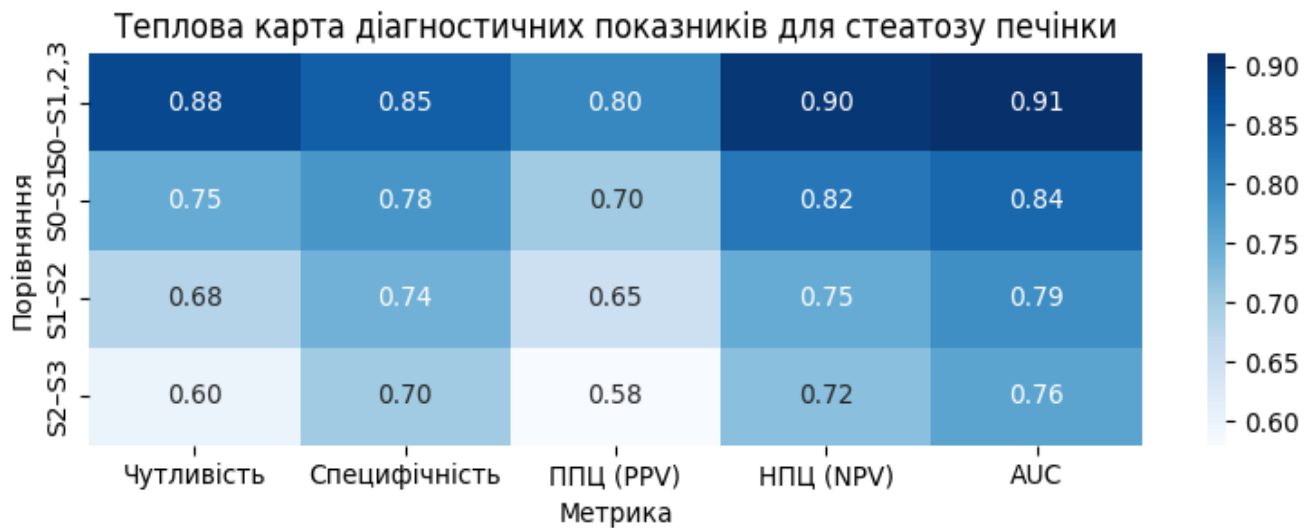


Рисунок 6.3. Теплова карта діагностичних показників для різних ступенів СП. Наведено значення чутливості, специфічності, ППЦ, НПЦ та AUC для кожного порівняння ступенів стеатозу (S0–S1,2,3; S0–S1; S1–S2; S2–S3).

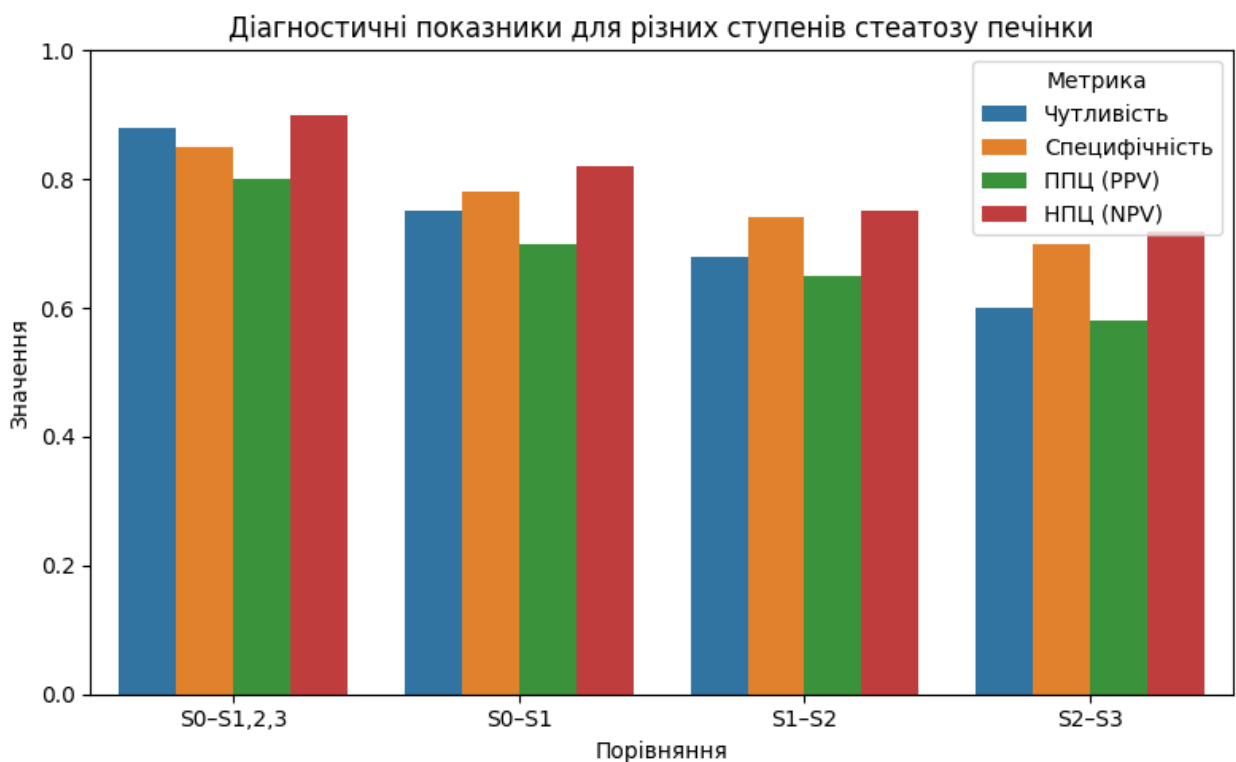


Рисунок 6.4. Діагностичні показники: чутливість, специфічність, ППЦ та НПЦ для визначення різних ступенів СП.

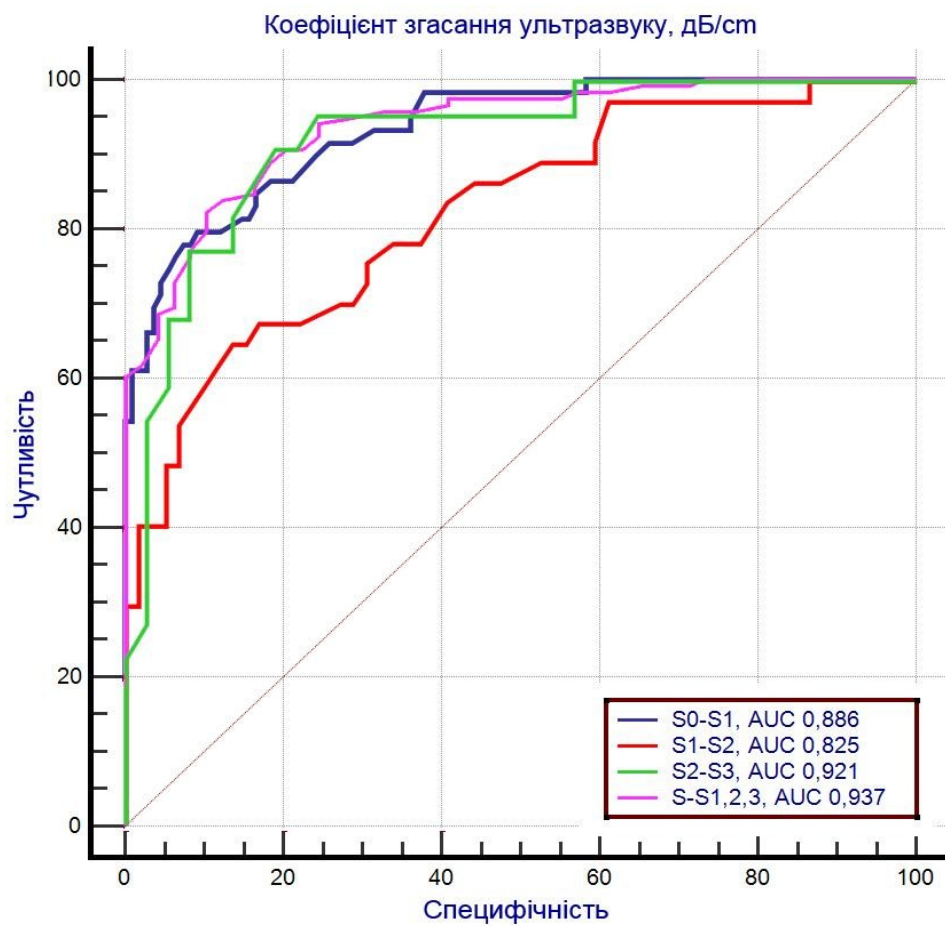


Рисунок 6.5. ROC-криві для ВКЗ (дБ/см) при диференціації різних ступенів СП.

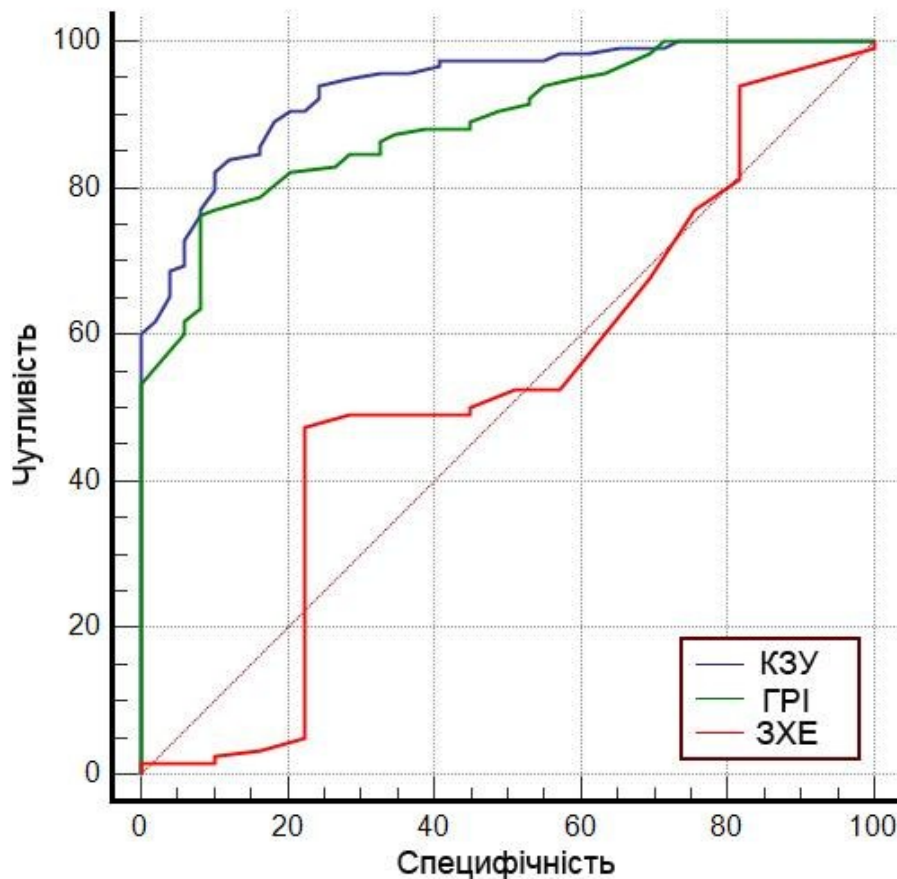


Рисунок 6.6. ROC-криві для ВКЗ, ГРІ та ЗХЕ при диференціації різних ступенів СП. AUC становила: для ВКЗ — 0,937; для ГРІ — 0,886; для ЗХЕ — 0,682.

Діагностична інформативність різних УЗ методик (ВКЗ, ГРІ, ЗХЕ) для виявлення СП була оцінена з такими результатами: AUC для ВКЗ склала 0,93 (95% ДІ 0,88–0,96) з чутливістю 82,2% та специфічністю 89,8%. AUC для ГРІ склала 0,88 (95% ДІ 0,83–0,93) з чутливістю 91,8% та специфічністю. AUC для ЗХЕ склала 0,52 (95% ДІ: 0,44–0,60) зі специфічністю 47,5% та чутливістю 77,5% (рис. 6.6).

У цьому дослідженні ми оцінювали діагностичну ефективність методики ВКЗ з використанням МРТ-ФЖПЩ для діагностики СП. Результати цього дослідження підкреслюють високу діагностичну здатність ВКЗ у виявленні СП на різних ступенях. Статистично значущі різниці були виявлені у таких

параметрах, як ІМТ, ОТ, ВЖК, АсАТ, АлАТ, ГГТ, НОМА-ІР, ТЛЧП, ГРІ, ЦД, ПГ, ВКЗ і МРТ-ФЖПЩ ($p < 0.05$), що свідчить про тісний зв'язок цих параметрів із прогресуванням СП. Однак відсутність статистично значущих різниць за віком, статтю, ВЖМ, СММ, БЖМТ, ЗХ, ТГ, ТПЧП та ЗХЕ вказує на те, що ці фактори можуть не грати вирішальну роль у визначенні важкості СП.

Ключовим результатом цього дослідження є сильна позитивна кореляція між ВКЗ і МРТ-ФЖПЩ ($r = 0.84$, $p < 0.0001$), що підтверджує надійність ВКЗ як діагностичного інструменту для виявлення СП та градування за допомогою саме цієї УЗ технології. Крім того, виявлені кореляції між ВКЗ та ГРІ ($r = 0.77$, $p < 0.0001$), ОТ ($r = 0.68$, $p < 0.0001$) і НОМА-ІР ($r = 0.61$, $p < 0.0001$) додатково підкреслюють потенціал ВКЗ для оцінки метаболічних і структурних змін, пов'язаних зі СП.

Діагностична точність ВКЗ була висока для всіх ступенів СП, з загальною АUC 0.93 (95% ДІ 0.88–0.96), чутливістю 82,2% і специфічністю 89,8%. Ці результати свідчать про те, що ВКЗ є надійним методом для виявлення СП з високою здатністю до розрізнення ступенів: легкого СП (S1), помірного СП (S2) та важкого СП (S3). ВКЗ показав стабільну діагностичну ефективність, з АUC 0.88, 0.82 і 0.96 відповідно. Варто відзначити, що наше дослідження встановлює ключові порогові значення ВКЗ, які є важливими для клінічного діагнозу та стратифікації СП. Збільшення порогових значень для більш високих ступенів СП свідчить про те, що ВКЗ є інформативним показником поступового збільшення жирової інфільтрації печінки.

ВКЗ, як передова УЗ технологія, має потенціал як для ранньої діагностики, так і градування СП, що може покращити точність і ефективність діагностики та лікування цього захворювання у пацієнтів з МАСХП. УЗД в стандартному В-режимі завдяки своїй низькій вартості, неінвазивній природі та практичності, залишається основним методом візуалізації для скринінгу СП [110, 197]. Однак його обмеження включають залежність від оператора, суб'єктивну оцінку та

нездатність точно кількісно оцінити інфільтрацію жиру, що знижує його клінічну застосовність.

Наше дослідження має кілька обмежень. По-перше, воно проводилося в одному закладі, що обмежує узагальненість результатів. Тому було обмежене обговорення діагностичної ефективності в різних популяціях, зокрема серед різних расових/етнічних груп, географічних регіонів, статей та вікових груп. Крім того, вибірка пацієнтів складалася переважно з тих, хто погодився на проведення МРТ-ФЖПЩ, що може призвести до потенційного відбору. Також, вимірювання ВКЗ залежать від пристрою, і необхідна подальша валідація на різних пристроях різних виробників УЗ обладнання і в різних клінічних умовах. По-друге, ми не використовували біопсію печінки як еталонний метод для оцінки точності ВКЗ у кількісній оцінці інфільтрації жиру в печінці, що могло б вплинути на результати дослідження. Однак, як зазначалося раніше, ми використовували МРТ-ФЖПЩ як еталонний метод, який є валідованою та рекомендованою клінічною технікою для вимірювання СП, що дає досить точну оцінку ступеня стеатозу. По-третє, розмір вибірки в цьому дослідженні обмежений. Майбутні дослідження повинні вирішити ці обмеження та підтвердити діагностичну ефективність ВКЗ в різних популяціях і при різних етіологіях СП і для різних хронічних захворювань печінки. У порівнянні з іншими УЗ методами, ВКЗ показав кращі результати в діагностиці СП порівняно з ГРІ і ЗХЕ. Хоча ГРІ мала відносно високу чутливість (91,8%), її специфічність (76,3%) була нижчою, ніж у ВКЗ. У свою чергу, ЗХЕ продемонструвала низьку діагностичну ефективність з AUC 0,52, що свідчить про обмежену застосовність для виявлення СП, що узгоджується з попередніми дослідженнями [49]. Ці результати підкреслюють перевагу ВКЗ у діагностиці та вказують на його потенціал як основного неінвазивного інструменту для скринінгу та моніторингу СП.

Загалом, це дослідження надає переконливі докази для використання ВКЗ у діагностиці СП. Сильна кореляція з МРТ-ФЖПЩ, висока діагностична

точність та кращі результати порівняно з іншими УЗ методами підкреслюють його клінічну значущість. Майбутні дослідження повинні зосередитися на валідації отриманих результатів на більших когортних групах та дослідженні корисності ВКЗ у більш широких клінічних умовах, зокрема серед популяцій високого ризику та при моніторингу захворювання в динаміці.

Підсумовуючи, коефіцієнти згасання, визначені за допомогою ВКЗ, мають сильну кореляцію з МРТ-ФЖПЦ. У цьому дослідженні ми встановили порогові значення для оцінки різних ступенів СП, використовуючи ВКЗ як еталонний метод, і підтвердили його широке застосування серед пацієнтів, які потенційно можуть бути уражені стеатозом. Завдяки високій діагностичній точності, ВКЗ є перспективним інструментом для неінвазивної оцінки та градації СП.

Наше дослідження підтверджує діагностичну ефективність ВКЗ у оцінці СП у пацієнтів з МАСХП. Однак подальші дослідження та валідація на більших когортних групах необхідні для встановлення його широкого клінічного використання та інтеграції в рутинну практику для скринінгу, ранньої діагностики та моніторингу МАСХП.

Результати розділу викладено в наступних публікаціях:

1. Мостовий С.Є., Жайворонок М.М., Сафонова О.М. Ультразвукові критерії оцінки корекції метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки і порушень печінкового кровотоку за допомогою аргініну у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з коронавірусною хворобою. Гастроентерологія. 2024; 58 (2): 93-101. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.2.2024.60>. (Особистий внесок: обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
2. Dynnyk O., Marunchyn. N., Zakrevska. S., Oraevska. I., Kovalerenko L., Zhaivoronok M. Population Ultrasoud (Pop-US) by the attenuation

coefficient measurement for screening non-alcoholic fatty liver disease. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2022; 48 (Suppl. 1): S11. [https://www.umbjournal.org/article/S0301-5629\(22\)00196-X/abstract](https://www.umbjournal.org/article/S0301-5629(22)00196-X/abstract)

(Особистий внесок: аналіз літератури, аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)

3. Жайворонок М.М., Дереш Н.В., Кобиляк Н.М., Щербіна О.В. Мультимодальна променева діагностика стеатозу печінки. Тези 9 Національного конгресу з міжнародною участю «Радіологія в Україні», м. Київ, 19 – 21 жовтня 2023 р. (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)

РОЗДІЛ 7.

ОЦІНКА МІЖДОСЛІДНИЦЬКОЇ ТА ВНУТРІШНЬОДОСЛІДНИЦЬКОЇ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ МІНЛИВОСТІ КОЕФІЦІЄНТА ЗГАСАННЯ УЛЬТРАЗВУКУ ДЛЯ ОЦІНКИ СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ

УЗД залишається досить операторозалежною методикою і УЗ оцінка СП базується в основному на суб'єктивному враженні про ехогенність печінки та заднє (дистальне) згасання УЗ променю [160].

Сучасний кількісний метод УЗ оцінки СП за методом ВКЗ в печінці дозволяє отримати більш точні дані. Щоб надійно оцінити наявність та ступінь СП, ВКЗ має бути відтворюваною методикою серед дослідників та одним і тим самим дослідником в окремих випадках [65].

В даному дослідженні ми провели оцінку рівня згоди та відтворюваності у невибраній когорті пацієнтів з використанням УЗС за методом ВКЗ в паренхімі печінки. Це дослідження було розроблено для оцінки міждослідницької та внутрішньодослідницької варіабельності при оцінці СП у звичайній клінічній практиці за допомогою УЗС.

УЗС за методикою ВКЗ - це інструмент візуалізації СП, який може надійно доповнити сіру шкалу при УЗД та покращити точність діагностики СП неінвазивно. В основі УЗС лежить УЗ метод оцінки стеатозу печінки, при якому на однаковій глибині оцінюють ВКЗ в паренхімі. ВКЗ дозволяє кількісно виміряти концентрацію жирових крапель в паренхімі печінки у режимі реального часу [57, 194].

У цьому розділі представлено результати дослідження міждослідницької та внутрішньодослідницької варіабельності ВКЗ при оцінці СП, проведеного серед операторів із різним рівнем досвіду. Наведено аналіз точності, відтворюваності та факторів, які можуть впливати на розбіжності між

дослідниками, що має вагоме значення для подальшої стандартизації методу та його інтеграції в алгоритми діагностики МАСХП.

Загальна внутрішньодослідницька варіабельність мала такі показники: для експерта 1 – 0,958 (95% ДІ 0,938–0,974); для експерта 2 – 0,936 (95% ДІ 0,905–0,985); для не експерта 1 – 0,891 (95% ДІ 0,843–0,929); для не експерта 2 – 0,915 (95% ДІ 0,876–0,945); для не експерта 3 – 0,927 (95% ДІ 0,893–0,953); для не експерта 4 – 0,880 (95% ДІ 0,827–0,927) (табл. 7.1, рис. 7.1).

Таблиця. 7.1

Загальна внутрішньо- та міждослідницька варіабельність

	День 1	День 2	День 3	День 4	День 5	Сумарно
Експерт 1	0.920 (0.747; 0.990)	0.938 (0.877; 0.976)	0.957 (0.899; 0.987)	0.964 (0.917; 0.989)	0.987 (0.969; 0.996)	0.958 (0.938; 0.974)
Експерт 2	0.893 (0.677; 0.987)	0.917 (0.838; 0.967)	0.963 (0.913; 0.989)	0.976 (0.944; 0.993)	0.979 (0.949; 0.994)	0.936 (0.905; 0.980)
Не експерт 1	0.761 (0.415; 0.967)	0.837 (0.701; 0.932)	0.947 (0.877; 0.984)	0.937 (0.861; 0.980)	0.932 (0.845; 0.980)	0.891 (0.843; 0.929)
Не експерт 2	0.729 (0.365; 0.961)	0.880 (0.772; 0.951)	0.940 (0.862; 0.982)	0.967 (0.925; 0.990)	0.969 (0.925; 0.991)	0.915 (0.876; 0.945)
Не експерт 3	0.840 (0.576; 0.979)	0.961 (0.921; 0.985)	0.914 (0.808; 0.974)	0.924 (0.835; 0.976)	0.960 (0.906; 0.988)	0.927 (0.893; 0.953)
Не експерт 4	0.723 (0.374; 0.960)	0.849 (0.721; 0.938)	0.861 (0.706; 0.957)	0.940 (0.867; 0.981)	0.924 (0.829; 0.977)	0.880 (0.827; 0.927)

Примітка: Значення ВКК та 95% ДІ для експертів та не експертів протягом п'яти днів дослідження. Дані відображають рівень внутрішньодослідницької узгодженості результатів ВКЗ при УЗС печінки для кожного оператора окремо.

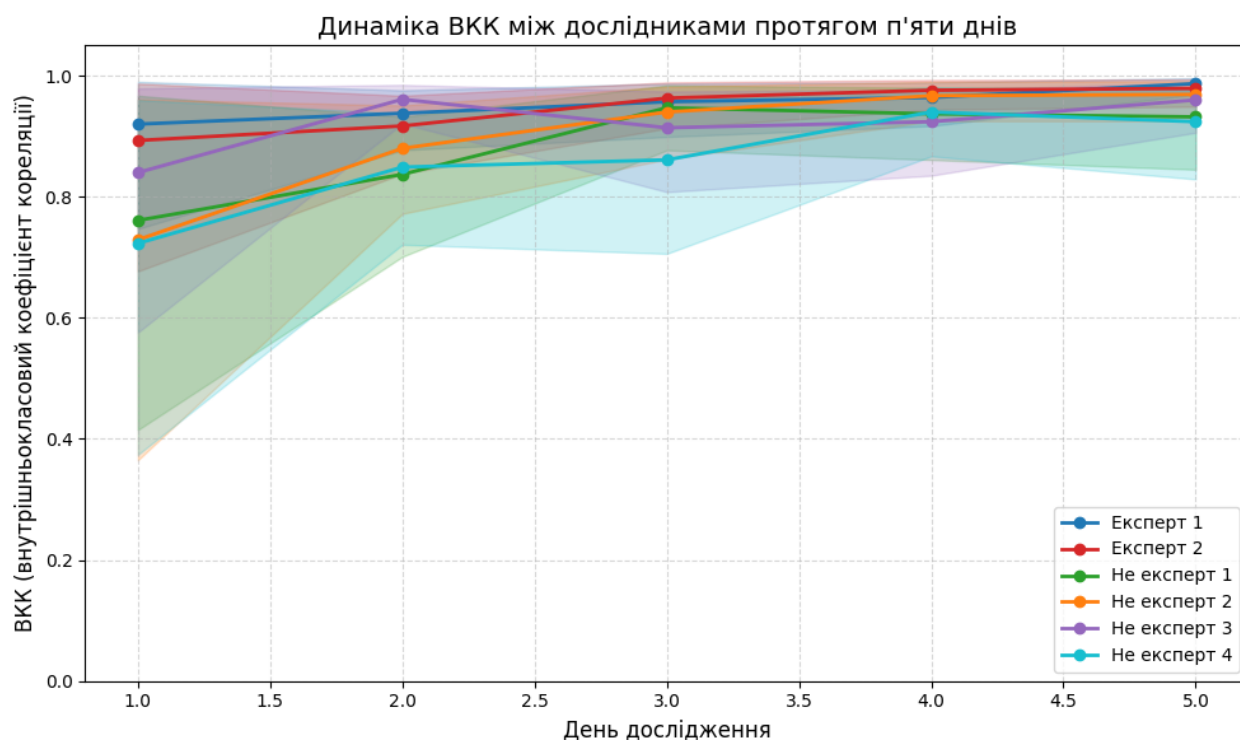


Рисунок 7.1. Динаміка ВКК між дослідниками протягом п'яти днів дослідження. Кольорові лінії відображають середні значення ВКК для кожного дослідника (експертів та не експертів), а напівпрозорі смуги ілюструють 95% довірчий інтервал.

Варто відзначити, що експерт 1 досяг кінцевої точки дослідження (ВКК $> 0,9$) вже у перший день дослідження, експерт 2 — на другий день, а всі не експерти — на четвертий день дослідження (табл. 7.1). Кінцеву точку узагальненої міждослідницької варіабельності було досягнуто на четвертий день дослідження, що було підтверджено і на п'ятий день. Наприкінці дослідження ВКК для міждослідницької узгодженості склав: між експертами 1 і 2 — 0,942 (95% ДІ 0,898–0,967); між не експертами 1–4 у сукупності — 0,871 (95% ДІ

0,800–0,921); та відповідно узагальнений — 0,922 (95% ДІ 0,883–0,951) (табл. 7.2, рис. 7.2).

Таблиця 7.2

ВКК та 95% ДІ для експертів і не експертів за днями дослідження

	Експерти	Не експерти	Сумарно
День_1	0.875 (0.717; 0.945)	0.751 (0.541; 0.879)	0.717 (0.501; 0.859)
День_2	0.915 (0.762; 0.898)	0.774 (0.699; 0.838)	0.784 (0.719; 0.843)
День_3	0.920 (0.859; 0.955)	0.890 (0.830; 0.932)	0.622 (0.511; 0.732)
День_4	0.850 (0.742; 0.912)	0.843 (0.762; 0.901)	0.906 (0.861; 0.940)
День_5	0.942 (0.898; 0.967)	0.871 (0.800; 0.921)	0.922 (0.883; 0.951)

Примітка: ВКК відображає узгодженість вимірювань між дослідниками. У дужках наведено 95% ДІ для кожного значення ВКК. Показники подано окремо для груп експертів, не експертів, а також сумарно для всіх учасників. День _N відповідає порядковому дню проведення дослідження.

Найбільш складним з точки зору розбіжностей результатів виявився третій день дослідження, коли міждослідницька узгодженість результатів суттєво відрізнялася як між самими експертами, так і між експертами та не експертами (табл. 7.2, рис. 7.2). Також цього дня було зафіксовано статистично значущі відмінності середніх показників між експертом 1 і не експертом 3 (табл. 7.3, рис. 7.3).

У цей день у трьох пацієнтів усі оператори без винятку зіткнулися з однаковими труднощами при візуалізації печінки через низьку якість «акустичного вікна» при стандартному міжреберному доступі як у В-режимі, так

і при використанні методики ВКЗ. У одного пацієнта з ЦД2Т типу це було зумовлено наявністю акустично щільної підшкірної жирової клітковини (гіподерми), що відповідало ехосеміотиці хронічного целюліту. У іншого пацієнта з ЦД2Т типу обмеження акустичного доступу пов'язували з перенесеним перитонітом після лапароскопічної холецистектомії. Це, ймовірно, було наслідком утворення злук між капсулою печінки та парієтальним листком очеревини з утриманням залишків газу від пневмоперитонеуму. У пацієнта з акромегалією міжреберні проміжки були звужені через надмірну кальцифікацію ребер, що відповідно звужувало «акустичне вікно». Такі стани можуть пояснити частину невдалих спроб УЗС та можуть бути альтернативно вирішені за допомогою інших радіологічних методів, зокрема МРТ-ФЖПЩ.

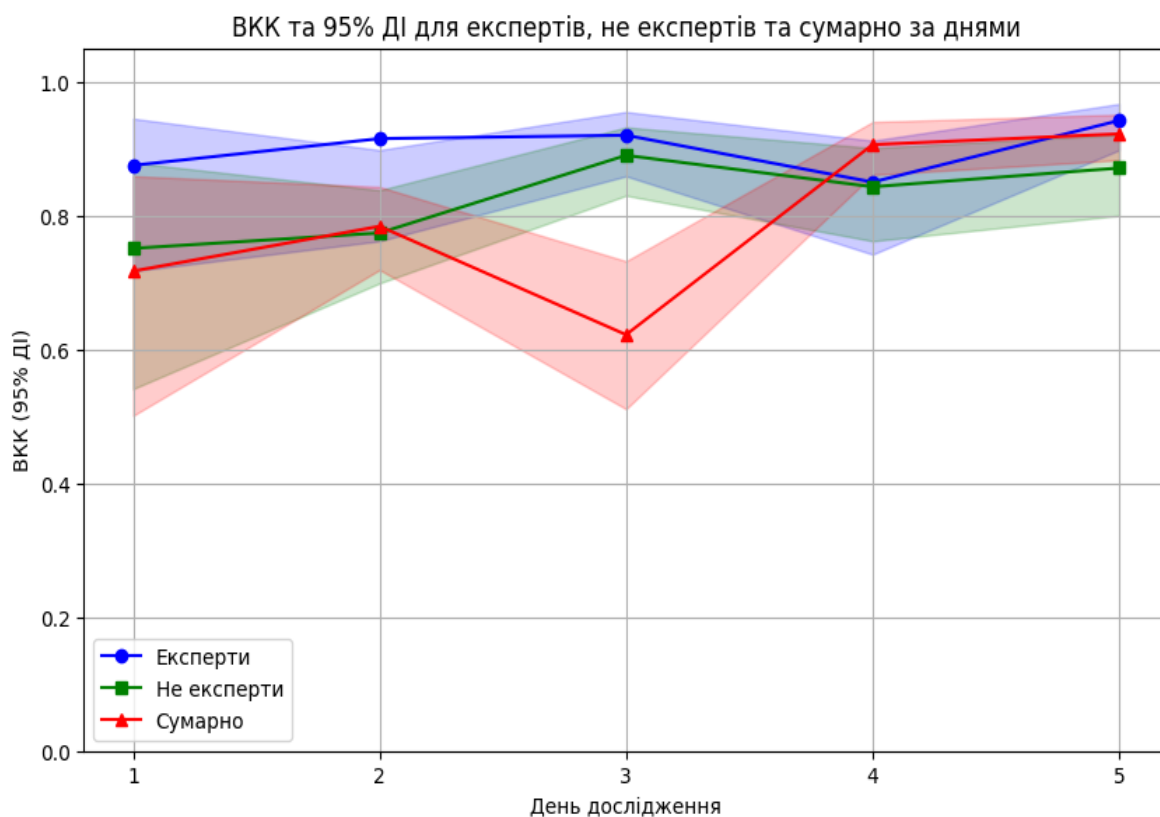


Рисунок 7.2. На графіку представлено динаміку ВКК протягом п'яти днів дослідження для трьох груп: експертів, не експертів та сумарно (загальні дані всіх учасників). Лінії показують середні значення ВКК для кожного дня, а зафарбовані області навколо ліній відображають 95% ДІ.

Таблиця 7.3.

Середні значення показника ($\pm$ стандартне відхилення) для експертів та не експертів протягом п'яти днів дослідження та загалом

	День 1	День 2	День 3	День 4	День 5	Сумарно
Експерт_1	2.36 $\pm$ 0.16	2.38 $\pm$ 0.29	2.57 $\pm$ 0.28b	2.11 $\pm$ 0.22	2.35 $\pm$ 0.18	2.35 $\pm$ 0.28
Експерт_2	2.41 $\pm$ 0.21	2.32 $\pm$ 0.25	2.47 $\pm$ 0.29ab	2.08 $\pm$ 0.21	2.29 $\pm$ 0.17	2.30 $\pm$ 0.27
Не експерт_1	2.35 $\pm$ 0.32	2.35 $\pm$ 0.3	2.42 $\pm$ 0.29ab	2.02 $\pm$ 0.22	2.31 $\pm$ 0.18	2.29 $\pm$ 0.30
Не експерт_2	2.37 $\pm$ 0.25	2.37 $\pm$ 0.26	2.41 $\pm$ 0.32 ab	2.06 $\pm$ 0.29	2.31 $\pm$ 0.15	2.30 $\pm$ 0.29
Не експерт_3	2.38 $\pm$ 0.30	2.40 $\pm$ 0.32	2.36 $\pm$ 0.32a	2.07 $\pm$ 0.26	2.25 $\pm$ 0.19	2.29 $\pm$ 0.31
Не експерт_4	2.44 $\pm$ 0.23	2.37 $\pm$ 0.31	2.41 $\pm$ 0.28ab	2.12 $\pm$ 0.24	2.32 $\pm$ 0.25	2.32 $\pm$ 0.29
	p=0.824	p=0.667	p=0.021	p=0.299	p=0.209	p=0.129

Примітки: У таблиці наведено середні значення показника разом зі стандартним відхиленням для кожного дослідника (експертів та не експертів) за окремі дні спостереження та в цілому. Значущі відмінності між днями та середніми значеннями зазначені літерами а або б біля відповідних показників. Значення р наведено для порівнянь між днями, а також для порівняння середніх значень загалом. Спостерігається варіабельність результатів як між різними днями, так і між дослідниками залежно від рівня досвіду.

Слід також зазначити, що не було виявлено статистично значущих відмінностей між експертами та не експертами щодо діагностики та стадіювання різних ступенів СП, що свідчить про високу чутливість методики ВКЗ та можливість її та використання для скринінгу ранніх форм стеатозу на популяційному рівні.

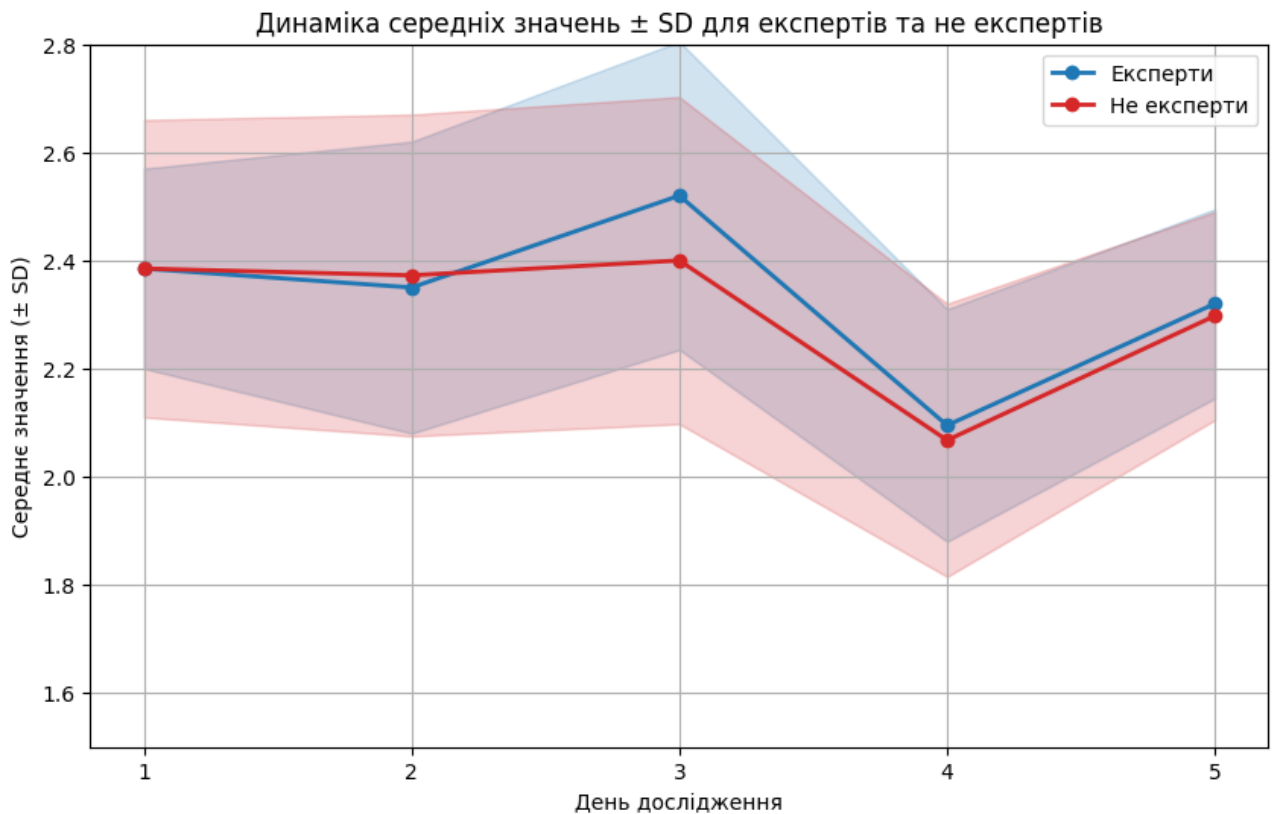


Рисунок 7.3. Динаміка середніх значень $\pm$ SD для експертів та не експертів протягом п'яти днів дослідження.

Розподіл середніх значень ВКЗ серед дослідників із різним рівнем досвіду (експертів та не експертів) протягом п'яти днів дослідження та загалом представлено в таблиці 7.4. Для візуалізації отриманих даних побудовано графіки типу boxplot, які відображають медіанні значення показника, міжквартильний діапазон та варіабельність результатів у кожній групі (рис. 7.4). На графіках експертів позначено блакитним кольором, тоді як не експертів — помаранчевим. Загалом спостерігається певна різниця у варіабельності показників між дослідниками двох груп. Особливо виражені розбіжності відзначаються на третій день дослідження, де коливання результатів серед не експертів є більш помітними порівняно з експертами. Це свідчить про потенційний вплив рівня досвіду дослідника на стабільність та відтворюваність

вимірювань. Отримані дані дозволяють оцінити стабільність показника у динаміці спостереження та виявити можливі викиди у результатах, що є важливим для подальшої стандартизації методу та мінімізації міждослідницької варіабельності (рис. 7.5).

СП дедалі частіше розглядається як серйозна клінічна проблема та нині вважається найпоширенішим захворюванням печінки в розвинених країнах світу [170]. УЗ оцінка СП залишає особливу актуальність при щоденному скеруванні пацієнтів для діагностики: вона має виконуватися у рутинній практиці УЗ кабінетів із різним обладнанням та операторами, а методика В-режиму залишається операторозалежною з варіабельністю й обмеженою відтворюваністю [31].

Щоб бути клінічно корисним для оцінки СП за методом ВКЗ, УЗС повинна характеризуватися високою надійністю та відтворюваністю результатів між дослідниками. Оцінка ВКЗ має оператор-залежний характер: у межах одного пацієнта показники можуть варіювати внаслідок довільного вибору навігації ОІ та особливостей програмного забезпечення різних виробників [188].

Кольорові boxplot-и для експертів та не експертів за днями

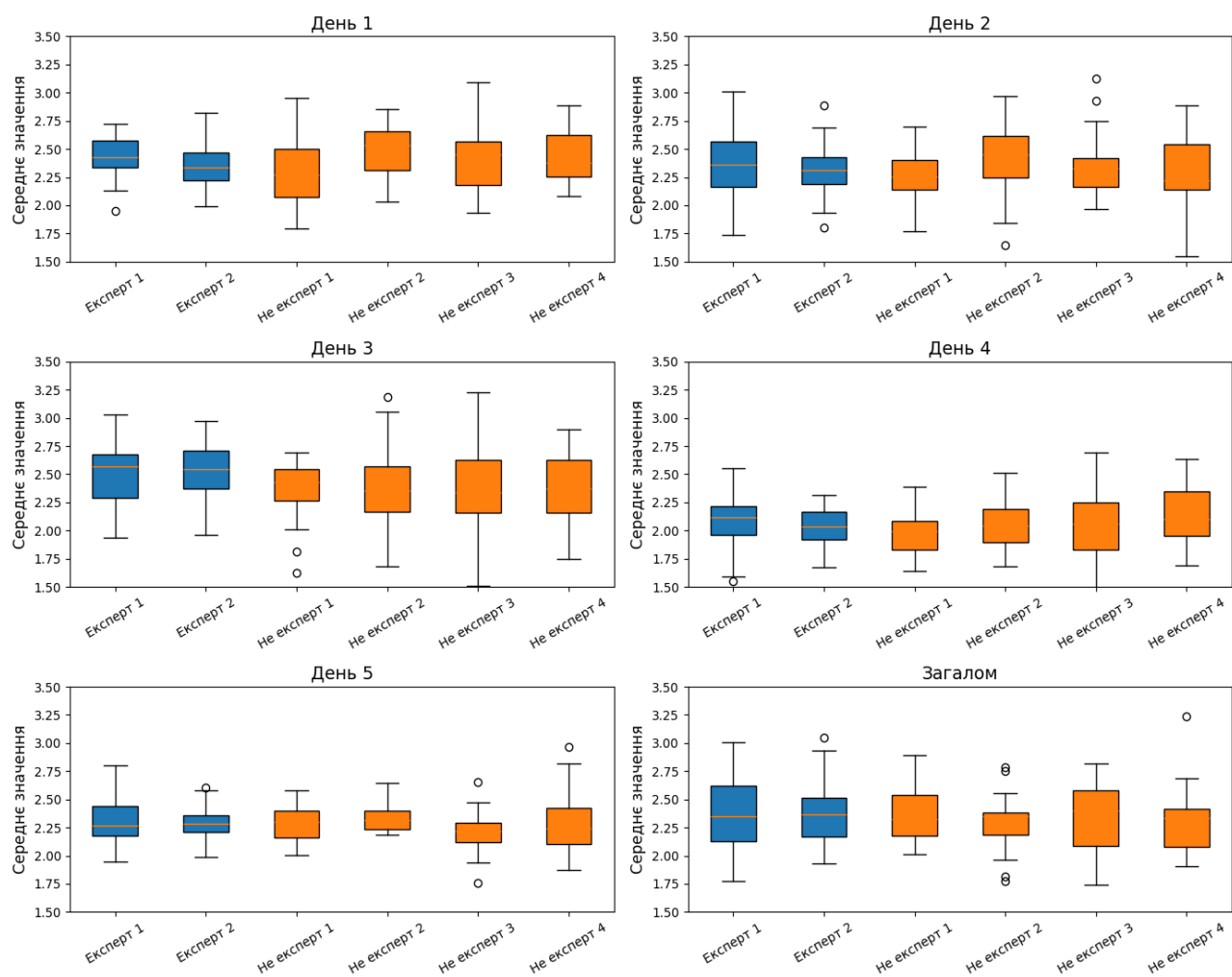


Рисунок 7.4. Розподіл середніх значень показника для експертів та не експертів за окремими днями дослідження та загалом. На графіках наведено розподіл середніх значень показника для кожного дослідника (експертів та не експертів) протягом п'яти днів дослідження та загалом. Boxplot-и відображають медіану, міжквартильний діапазон та варіабельність даних. Блакитним кольором позначено експертів, помаранчевим – не експертів.

**Частка (%) та кількість випадків (n) для стеатозу печінки
S0–S3 серед експертів та не експертів**

	Експерт_1	Експерт_2	Не експерт_1	Не експерт_2	Не експерт_1_3	Не експерт_1_4	p
S0, % (n)	33.3 (17)	37.3 (19)	41.2 (21)	35.3 (18)	41.2 (21)	37.3 (19)	0.956
S1, % (n)	17.6 (9)	13.7 (7)	15.6 (8)	13.7 (7)	9.8 (5)	7.8 (4)	0.701
S2, % (n)	43.2 (22)	45.1 (23)	41.2 (21)	49.0 (25)	45.1 (23)	52.9 (27)	0.869
S3, % (n)	5.9 (3)	3.9 (2)	2.0 (1)	2.0 (1)	3.9 (2)	2.0 (1)	0.903

Примітка: У таблиці представлено частки (%) та абсолютну кількість випадків (n) для кожної категорії S0, S1, S2 та S3 серед дослідників різного рівня досвіду (експертів та не експертів). Усі р-значення свідчать про відсутність статистично значущих відмінностей у розподілі категорій між групами ($p > 0.05$). Найбільшу частку займають категорії S0 та S2, тоді як категорія S3 зустрічається рідко серед усіх дослідників.

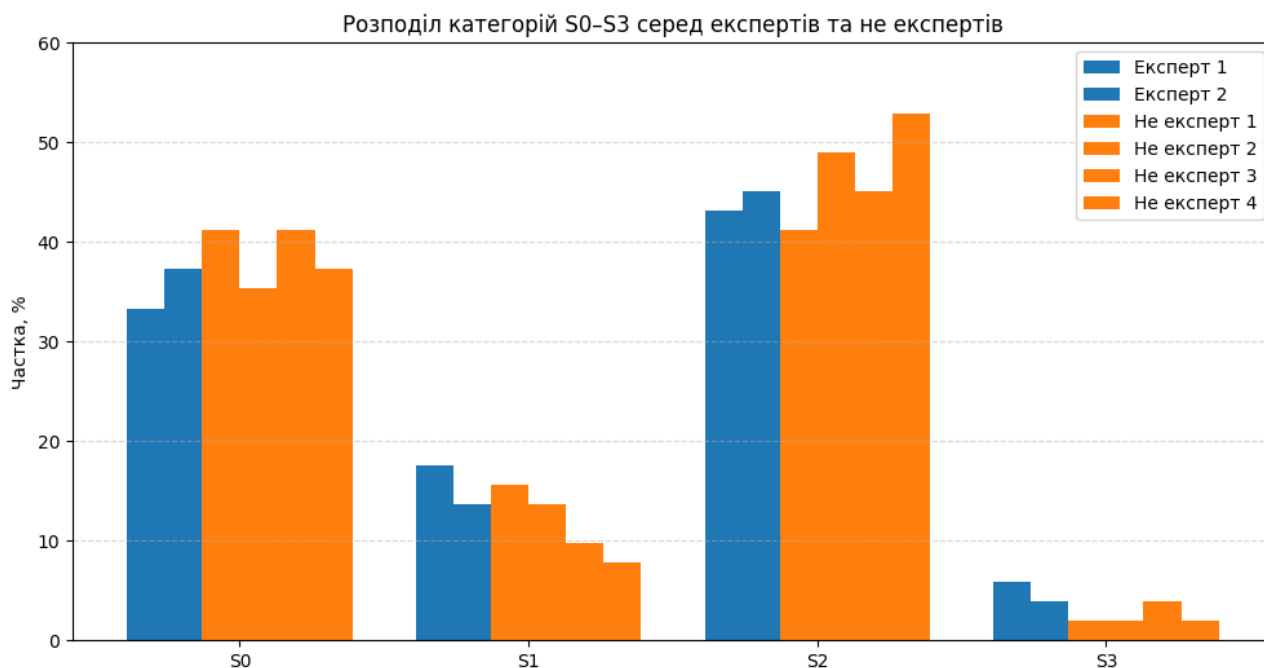


Рисунок 7.5. На графіку наведено розподіл часток (%) для категорій S0, S1, S2 та S3 серед окремих дослідників (експертів та не експертів). Стовпці різного кольору відображають частки кожної групи.

Завдяки способу навігації ОІ ВКЗ в режимі реального часу за профілограмою згасання в УЗ апараті «Soneus P7» навіть недосвідченому оператору легко отримати досить точні УЗ результати. Чітко визначений і простий алгоритм дій оператора при скануванні печінки через міжреберні проміжки в режимі реального часу в В-режимі зосереджений на отриманні зображення ділянки печінки шириною до 2–3 см і завглибшки до 4 см для розташування ОІ для ВКЗ. Важливим методичним моментом є отримання інформації про ВКЗ виключно з лінійної ділянки згасання УЗ на профілограмі, що значно спрощує та прискорює виконання всього комплексу з п'яти вимірювань ВКЗ.

Профілограма ВКЗ дозволяє оператору легко уникати УЗ артефактів: тіней від ребер та повітря в легеновому синусі, реверберацій від тканинних шарів тіла, що передують паренхімі печінки (дерми, гіподерми, фасцій, м'язів, листка парієтальної очеревини та капсули печінки). Профілограма також дозволяє

оператору уникати артефактів від великих порталних трактів (> 10 мм), діафрагми, воріт печінки, жовчного міхура та газу в кишечнику.

Одним із визначальних факторів точності діагностики є відтворюваність результатів дослідження, яка має забезпечувати однакові або близькі результати при повторних вимірюваннях. Результати нашого дослідження підтвердили значущість використання ВКК для оцінки якості виконання УЗС оператором.

Варіабельність інтерпретації радіологічних зображень пацієнтів із СП вперше була описана Saadeh та співавт. [141]. Їхнє дослідження включало оцінку узгодженості між спостерігачами та внутрішньодослідницької узгодженості операторів щодо характеру та тяжкості захворювання за допомогою В-режиму УЗД, МДКТ та МРТ. Узгодженість між спостерігачами щодо тяжкості стеатозу, оціненої за допомогою УЗС, виявилася значною (0,63), тоді як узгодженість між спостерігачами щодо ступеня СП була задовільною (0,40). Наше дослідження відрізнялося від дослідження Saadeh та співавт. за кількома аспектами. У їхнє дослідження було залучено відібрану когорту із 25 пацієнтів з клінічними та лабораторними даними щодо МАСХП, тоді як наша вибірка з 52 пацієнтів включала всіх пацієнтів, які звернулися до відділення медичного центру. Крім того, Saadeh та співавт. показали, що тяжкість стеатозу достовірно визначалася лише тоді, коли біопсія печінки виявляла понад 33 % гепатоцитів із жировими вакуолями. Узгодженість могла би бути вищою у нашому дослідженні, якби ми обмежили його лише пацієнтами з високим рівнем стеатозу. З огляду на те, що ліпіди складають не більше 5 % загальної маси нормальної печінки, багато пацієнтів із легким стеатозом мають понад 5 %, але менше 33 % жиру в печінці.

Прогрес навчання УЗС в нашому дослідженні не експерти досягли плато вже на другий день, що свідчить про простоту освоєння методики ВКЗ у нашому дослідженні. Складнощі при виконанні УЗД (як для В-режиму, так і для ВКЗ) були зумовлені такими чинниками: підвищений ІМТ на фоні ЦД2Т, целюліт гіподерми, метеоризм та післяопераційні спайки капсули печінки. Важливим фактором, який впливав на якість УЗД, була низька співпраця пацієнтів із

оператором (комплаєнс) через явища діабетичної енцефалопатії та малорухомий спосіб життя.

У нашому дослідженні відмінності у градуванні СП (S0–S3) між операторами (як між експертами, так і між не експертами, а також між експертами та не експертами) не були статистично значущими, що в цілому свідчить про достатньо високу діагностичну точність методики ВКЗ для градування СП незалежно від досвіду оператора.

Внутрішньооператорська узгодженість була високою, зважаючи на просту навігацію ОІ на графіку профілограми в режимі реального часу, що дозволяло уникати УЗ артефактів. Виявлення дослідниками (незалежно від досвіду) високої частки легкого стеатозу S1 (33–41,2 %) свідчить про чутливість вітчизняної інноваційної технології ВКЗ та можливість її використання для популяційного скринінгу ранніх форм СП.

Дослідження продемонструвало високий рівень внутрішньодослідницької узгодженості результатів визначення ВКЗ при діагностиці СП, що свідчить про стабільність та надійність методу при багаторазових вимірюваннях одним або декількома лікарями. Виявлено помірну міждослідницьку варіабельність результатів між дослідниками з різним рівнем досвіду. Експерти показали вищу узгодженість та менший розкид значень порівняно з не експертами, що підкреслює важливість навчання та стандартизації методики. Аналіз факторів впливу на варіабельність вимірювань засвідчив, що рівень досвіду дослідника є ключовим чинником, тоді як інші фактори, такі як день проведення дослідження чи технічні параметри апаратури, мали незначний вплив. Результати дослідження підтверджують, що методика ВКЗ є перспективним інструментом для неінвазивної оцінки СП, але вимагає подальшої стандартизації протоколів обстеження для мінімізації міждослідницьких розбіжностей. Отримані дані можуть бути корисними для розробки алгоритмів скринінгу та моніторингу МАСХП, що сприятиме покращенню діагностики та ведення пацієнтів у клінічній практиці.

Результати розділу викладено в наступних публікаціях:

1. Zhaivoronok M, Dynnyk O, Livkutnyk O, Yerokhovych V, Yuzvenko V, Serednia I, Melnychenko Y, Kobyliak N. Inter- and Intraobserver variability of attenuation coefficient measurement in innovative ultrasound diagnosis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a cross-sectional study. *Front. Med.* 2025; 12: 1457960. doi: 10.3389/fmed.2025.1457960 (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
2. Zhaivoronok M, Dynnyk O, Livkutnyk O, Yerokhovych V, Yuzvenko V, Serednia I, Melnychenko Y, Kobyliak N. Evaluation of intra- and interobserver variability attenuation coefficient measurement (ACM) for the assessment of hepatic steatosis. In: 34th EUROSOM Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB); 2023 May 25–27; Riga, Latvia. p. 72 (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)

РОЗДІЛ 8.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У ході виконання дисертаційної роботи проведено комплексне дослідження можливостей мультипараметричної УЗС та інших променевих методів у діагностиці МАСХП. Отримані результати дозволили не лише оцінити точність окремих методик, але й запропонувати нові підходи до їх стандартизації, порівняння та інтеграції у клінічну практику.

Особливу увагу приділено проблемі раннього виявлення стеатотичної хвороби печінки, оскільки саме на початкових етапах патологічного процесу своєчасна діагностика дозволяє запобігти прогресуванню до МАСГ, фіброзу та цирозу. Проведені дослідження показали, що поєднання кількісних УЗ методик (зокрема, коефіцієнта згасання — ВКЗ та модифікованого ГРІ) забезпечує високу чутливість до мінімальних змін у паренхімі печінки, що робить ці підходи придатними для скринінгу та диспансерного спостереження пацієнтів із груп ризику.

Одним із ключових досягнень стало підтвердження високої інформативності ВКЗ у визначенні ступеня СП. Було показано, що ВКЗ має $AUC = 0,92$ при відсічному значенні $2,29$ дБ/см/МГц, із чутливістю 89% та специфічністю 87% . Це дозволяє рекомендувати його для раннього виявлення стеатозу у клінічній практиці без значних витрат та з мінімальним навантаженням на пацієнта.

Важливим науковим результатом є дослідження ГРІ із застосуванням стандартизації за акустичною глибиною. Запропонований підхід продемонстрував $AUROC = 0,90$ для виявлення стеатозу понад 5% , що перевищує показники класичного ГРІ ($AUROC = 0,82$). Це підтвердило, що модифікований ГРІ є чутливим до початкових змін ехогенності печінки і може використовуватись як доступний інструмент раннього скринінгу МАСХП.

Не менш значущим є створення та застосування МФСП. На серії МФСП з широким діапазоном % вмісту жиру показано високу кореляцію результатів УЗС з МРТ-ФЖПЩ ($r = 0,82$), а також із хімічним аналізом вмісту жиру ($r = 0,85$). Це підтверджує високу точність УЗ методів у кількісному визначенні СП. Вперше в Україні продемонстровано, що фантомні моделі можуть служити ефективним інструментом валідації нових неінвазивних методик.

Аналіз міждослідницької відтворюваності показав високий рівень узгодженості вимірювань ВКЗ (ВКК = 0,87; 95% ДІ 0,82–0,91), що свідчить про стабільність та надійність методу незалежно від досвіду оператора. Це створює передумови для стандартизації протоколів ранньої діагностики та моніторингу МАСХП.

Таким чином, у дисертаційній роботі:

1. Доведено ефективність ВКЗ як кількісного УЗ методу діагностики СП. Встановлено високу діагностичну ефективність ($AUC = 0,92$; чутливість – 89%, специфічність – 87%), що дозволяє застосовувати метод для раннього виявлення МАСХП.

2. Запропоновано модифікований ГРІ зі стандартизацією за акустичною глибиною, який продемонстрував $AUROC = 0,88$ у порівнянні з класичним ГРІ ($AUROC = 0,82$). Це робить метод доступним і чутливим до початкових змін печінкової паренхіми.

3. Вперше в Україні створено та застосовано МФСП для валідації УЗ методів. На основі серії МФСП продемонстровано високу кореляцію ВКЗ з МРТ-ФЖПЩ ($r = 0,82$) та хімічним аналізом жиру ($r = 0,85$).

4. Доведено високу відтворюваність кількісної УЗС: міждослідницький ВКК становив 0,87 (95% ДІ 0,82–0,91), що свідчить про надійність методу незалежно від досвіду оператора. Це дозволить ВКЗ впровадити в перспективі на первинній ланці і наблизити до пацієнта.

5. Визначено обмеження дослідження (інвазивність біопсії, обмежена доступність МРТ, гетерогенність когорти, відсутність стандартизації), які

обґрунтували необхідність розробки та апробації нових підходів (зокрема розробку і застосування МФСП).

6. Продемонстровано практичну доцільність інтеграції мультипараметричної УЗС у клінічну діагностику та скринінг МАСХП на ранніх етапах, що може суттєво підвищити ефективність медичного менеджменту пацієнтів із метаболічними порушеннями.

У процесі виконання дослідження автор зіткнувся з низкою обмежень, які визначили напрямок наукового пошуку та обґрунтували новизну проведених експериментів:

- інвазивність біопсії печінки як «золотого стандарту» діагностики унеможливила її застосування, що зумовило пошук неінвазивних альтернатив;
- відсутність стандартизованих протоколів УЗС та наявність міжапаратних варіацій стали підґрунтям для розробки власних методів стандартизації;
- гетерогенність популяції пацієнтів з МАСХП та наявність супутніх метаболічних порушень ускладнювали інтерпретацію результатів, що підтвердило доцільність мультипараметричних підходів;
- формування вибірки у спеціалізованому центрі могло зумовити спектрову похибку (spectrum bias), що обмежує екстраполяцію результатів на ширшу популяцію;
- обмеженість клінічних даних на ранніх стадіях захворювання зумовила використання фантомних моделей, які дозволили провести об'єктивну перевірку методів, хоча відсутність судинної архітекτονіки та фізіологічних умов (перфузії, температури) знижує можливість повної екстраполяції на клінічні ситуації.

Завершуючи результати дослідження, ми пропонуємо наступний оптимізований алгоритм мультимодальної діагностики та удосконалений

клінічний маршрут пацієнтів із МАСХП для підвищення ефективності раннього виявлення, стратифікації ризику та моніторингу динаміки захворювання.

Результати виконаного дослідження мають суттєве прикладне значення для оптимізації алгоритмів діагностики МАСХП, насамперед на доклінічних та ранніх клінічних етапах її формування. Запропонований підхід ґрунтується на поетапному використанні неінвазивних методів візуалізації з поступовим нарощуванням діагностичної точності, що дозволяє підвищити ефективність виявлення стеатозу, мінімізувати потребу в інвазивних втручаннях і забезпечити персоналізоване ведення пацієнтів з урахуванням індивідуального ризик-профілю.

На рівні первинної медичної допомоги у пацієнтів групи підвищеного ризику, зокрема при ожирінні, ЦД2Т та метаболічному синдромі, доцільним є застосування сірошкального УЗД у поєднанні з ГРІ як скринінгових інструментів. Встановлено, що значення гепаторенального індексу на рівні 1,34 і вище асоціюється з наявністю СП понад 5 % та може розглядатися як обґрунтоване показання для проведення поглибленої діагностики.

У спеціалізованих гастроентерологічних і гепатологічних підрозділах для деталізації ступеня жирової інфільтрації печінки доцільно використовувати кількісні УЗ методи, засновані на ВКЗ. Отримані порогові значення дозволяють стратифікувати пацієнтів за ступенем стеатозу, зокрема ідентифікувати ранні та клінічно значущі його форми. Пацієнти з помірним і тяжким СП, а також з ознаками значущого фіброзу, потребують направлення до профільних закладів для визначення подальшої лікувальної тактики та мультидисциплінарного супроводу.

У спеціалізованих та науково-дослідних установах, особливо в межах клінічних досліджень або при складних діагностичних ситуаціях, МРТ-ФЖПЩ з кількісним визначенням фракції жиру печінки доцільна як референтний метод. У пацієнтів із сумнівними або перехідними показниками стеатозу оптимальним

є комбіноване застосування МРТ та ВКЗ, що підвищує діагностичну впевненість і знижує ризик хибної класифікації.

Для динамічного спостереження та оцінки ефективності лікувальних і немедикаментозних втручань, зокрема модифікації способу життя, найбільш доцільним є повторне використання кількісних УЗ технологій. У пацієнтів із високим кардіометаболічним ризиком контрольні обстеження рекомендовано проводити з інтервалом 6–12 місяців. За наявності ожиріння доцільним є застосування модифікованих підходів до розрахунку ГРІ з урахуванням акустичної глибини, що дозволяє підвищити точність і відтворюваність вимірювань.

Важливим практичним аспектом є стандартизація протоколів УЗД, яка забезпечує зниження міжапаратних варіацій та високу міждослідницьку узгодженість результатів. Інтеграція кількісних УЗ показників із клінічними та біохімічними даними формує підґрунтя для побудови індивідуалізованих маршрутів ведення пацієнтів з МАСХП та підвищує загальну ефективність клінічних рішень.

Результати розділу викладено в наступних публікаціях:

1. Жайворонок М.М., Мостовий С.Є., Сафонова О.М. Вплив стеатозу печінки на тяжкість перебігу COVID-19 у хворих на хронічний коронарний синдром. Гастроентерологія. 2025; 59(1): 30-36. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.1.2025.659>. (Особистий внесок: аналіз літератури, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
2. Динник О.Б., Жайворонок М.М., Дереш Н.В., Пушкаренко О.А., Фейса С.В., Кобиляк Н.М. Інноваційна ультразвукова діагностика на ключових етапах повного подолання метаболічно асоційованої

стеатотичної хвороби печінки. Огляд літератури та власні дані. Медичний ринок. 2025 (осінь): 9-14. (Особистий внесок: аналіз літератури, аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і вирішення наукового завдання – підвищення ефективності ранньої діагностики СП шляхом розробки критеріїв для застосування комплексу напівкількісних та кількісних УЗ методик та МРТ стеатометрії.

У ході дослідження ми дійшли наступних висновків:

1. МАСХП є важливою медико-соціальною проблемою сучасності. Зростання її поширеності у поєднанні з тісним зв'язком із метаболічним синдромом підкреслює необхідність раннього виявлення та стратифікації ризику у пацієнтів на основі мультипараметричної візуалізації.
2. Сучасні ультразвукові методики стеатометрії (УЗД у В-режимі, ГРІ, шкала Hamaguchi, US-FLI, ВКЗ, КПЗ, АТІ, UGAR, АТТ та інші) продемонстрували високу діагностичну інформативність щодо виявлення стеатозу печінки. Їх застосування дозволяє проводити неінвазивний скринінг МАСХП на ранній стадії, що є особливо цінним для широкої популяції пацієнтів.
3. Гепаторенальний індекс підтвердив свою діагностичну цінність у стратифікації стеатозу печінки. Стандартизація глибини вимірювання дозволила підвищити специфічність методу до 87% для виявлення середнього та тяжкого стеатозу (S2–S3), що покращує його відтворюваність та клінічну придатність для ранньої діагностики МАСХП.
4. МРТ-ФЖПЩ залишається референтним (“золотим стандартом”) неінвазивної кількісної оцінки стеатозу печінки. Використання порогового значення $\geq 5\%$ дозволяє з високою точністю виявляти початкові стадії стеатозу (S1), що підтверджує ключову роль МРТ у верифікації результатів УЗ-стеатометрії.
5. ВКЗ продемонстрував високу діагностичну ефективність щодо виявлення стеатозу печінки. За еталоном МРТ-ФЖПЩ AUC для діагностики стеатозу

$\geq S1$ склав 0,93, при пороговому значенні 2,29 дБ/см, чутливості 82,2% та специфічності 89,8%, що свідчить про високу точність методу. Надійність результатів ВКЗ підтверджена високою внутрішньо- та міждослідницькою узгодженістю: внутрішньокласовий коефіцієнт кореляції склав 0,944 (95% ДІ: 0,902–0,971; $p < 0,001$), при відсутності статистично значущих відмінностей у градуванні стеатозу між дослідниками з різним рівнем досвіду, що свідчить про стабільність і відтворюваність методу в умовах рутинної клінічної практики та підтверджує його перспективність для масового скринінгу й ранньої діагностики МАСХП, у тому числі при застосуванні неекспертними користувачами (клініцистами та лікарями первинної ланки).

6. Дослідження з використанням МФСП підтвердили лінійність, аналітичну точність та високу відтворюваність кількісних УЗ-методик для діагностики стеатозу. Кореляція ВКЗ з МРТ-ФЖПЩ ($r = 0,91$) та хімічним аналізом жиру ($r = 0,93$) довела можливість стандартизації методики та її застосування в мультицентрових дослідженнях. Це дозволяє використовувати такі методики як надійний інструмент для уніфікованої ранньої діагностики СП у різних клінічних умовах.
7. Встановлено статистично значущі кореляції між показниками ультразвукової стеатометрії та метаболічними маркерами: зокрема, між ГРІ та ВКЗ виявлено сильний позитивний зв'язок ($r = 0,678$; $p < 0,001$), а також достовірні кореляції з ІМТ ($r = 0,419$; $p < 0,001$) та індексом інсулінорезистентності НОМА-IR ($r = 0,385$; $p < 0,001$). Додатково встановлено статистично значущі, хоча й помірні, кореляції з окремими показниками ліпідного профілю та печінковими ферментами (зокрема АлАТ: $r = 0,347$; $p < 0,001$), що підтверджує патофізіологічну обґрунтованість застосування променевих методів у комплексній оцінці пацієнтів із МАСХП. Результати роботи підтверджують доцільність впровадження мультипараметричних УЗ методик у рутинну практику як

першочергових інструментів для раннього виявлення МАСХП та моніторингу в динаміці її перебігу і ефективності лікування.

8. Комплексне застосування мультимодальних методів променевої діагностики (УЗД, МРТ) значно підвищує точність стратифікації пацієнтів з МАСХП. Такий підхід забезпечує своєчасне виявлення патології, дозволяє оптимізувати тактику ведення пацієнтів та зменшує потребу у проведенні інвазивної біопсії печінки.
9. Розроблено та обґрунтовано оптимізований мультимодальний алгоритм ранньої діагностики МАСХП, який передбачає використання ВКЗ як методу першої лінії скринінгу, ГРІ як допоміжного інструменту стратифікації, та МРТ-ФЖПЩ — як методу підтвердження у спірних випадках. Запропонований підхід дозволяє зменшити потребу в біопсії печінки, оптимізувати маршрут пацієнта та підвищити ефективність раннього виявлення захворювання.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Результати проведеного дослідження мають важливе практичне значення для удосконалення діагностики МАСХП, особливо на ранніх етапах її розвитку. Запропоновані підходи дозволяють підвищити ефективність виявлення патології, зменшити потребу у виконанні інвазивних методів і забезпечити персоналізований підхід до ведення пацієнтів.

1. Первинна медична допомога

- Для пацієнтів групи ризику (ожиріння, ЦД2Т, метаболічний синдром) рекомендовано використовувати ГРІ та сірошкальне УЗД як методи первинного скринінгу.
- Порогове значення ГРІ $\geq 1,34$ свідчить про стеатоз $>5\%$ ($S \geq 1$) і є показанням для подальшої діагностики.

2. Спеціалізовані центри (гастроентерологічні та гепатологічні відділення)

- Для уточнення ступеня стеатозу доцільне застосування кількісних методик на основі коефіцієнта затухання – ВКЗ та інші.
- Рекомендовані порогові значення:
 - ВКЗ $\geq 2,24$ дБ/см – ранній стеатоз ($S \geq 1$);
 - ВКЗ $\geq 2,51$ дБ/см – значущий стеатоз ($S \geq 2$).
 - ВКЗ $\geq 2,88$ дБ/см – значущий стеатоз ($S \geq 3$).
- Пацієнти з вираженим стеатозом ($S2-S3$) та/або фіброзом ($F2-F4$) мають бути скеровані до спеціалізованих закладів для визначення подальшої тактики лікування.

3. Спеціалізовані та наукові установи

- Для клінічних досліджень та складних випадків рекомендовано використовувати МРТ-ФЖПЩ як референтний метод.
- У пацієнтів із граничними результатами ($S1/S2$) варто застосовувати комбінацію МРТ-ФЖПЩ та УЗС за методом ВКЗ.

4. Моніторинг у динаміці

- Для оцінки ефективності терапії та модифікації способу життя рекомендовано використовувати кількісні УЗС за методом ВКЗ.
- Повторні дослідження доцільно проводити кожні 6–12 місяців у пацієнтів із високим ризиком.
- У пацієнтів з ожирінням варто застосовувати модифікований ГРІ з урахуванням акустичної глибини, що підвищує точність вимірювань.

5. Стандартизація протоколів

- Результати УЗС мають інтерпретуватися за стандартизованими протоколами, що знижує міжапаратні варіації та забезпечує високу міждослідницьку відтворюваність ($BKK \approx 0,87$).
- Інтеграція даних УЗС з клініко-біохімічними показниками формує основу для персоналізованих маршрутів ведення пацієнтів із МАСХП.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Александрова Т. М., Железнякова Н. М., Просоленко К. О., Візір М. О., Червона О. А. Біомаркери системного запалення при коморбідному перебігу метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки і артеріальної гіпертензії. *Український терапевтичний журнал*. 2024. Vol. 2024, № 3. С. 41–45. doi: 10.30978/utj2024-3-41.
2. Динник О. Б., Жайворонок М. М., Кобиляк Н. М. Ультразвуковий скринінг неалкогольної жирової хвороби печінки інноваційним методом вимірювання коефіцієнта затухання для первинної медичної ланки. *Українські медичні вісті*. 2022. № 3–4. С. 74–75.
3. Жайворонок М. М., Федусенко О. А. Кореляція між гепаторенальним індексом та коефіцієнтом згасання ультразвуку для оцінки стеатозу печінки. *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy*. 2024. № 15, № 1. С. 35–42. doi: 10.37336/2707-0700-2024-1-4.
4. Жайворонок М. М., Мостовий С. Є., Сафонова О. М. Вплив стеатозу печінки на тяжкість перебігу COVID-19 у хворих на хронічний коронарний синдром. *GASTROENTEROLOGY*. 2025. Vol. 59, № 1. С. 30–36. doi: 10.22141/2308-2097.59.1.2025.659.
5. Іваницький І., Ждан В., Бабаніна М., Ткаченко М. Стеатотична хвороба печінки: можливості діагностики в загальнолікарській практиці. *Перспективи та інновації науки*. 2024. № 8(42). doi: 10.52058/2786-4952-2024-8(42)-1051-1062.
6. Курінна О. Г. Вплив стресогенних чинників на перебіг метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки. Огляд. *Сучасна гастроентерологія*. 2023. Vol. 2023, № 2. С. 69–73. doi: 10.30978/mg-2023-2-69.
7. Манжалій Е. Г. Клінічний випадок жирової хвороби печінки. Як застосувати на практиці нову номенклатуру. *Сучасна гастроентерологія*. 2023. № 5. С. 50–55. doi: 10.30978/mg-2023-5-50.
8. Півторак К.В., Іванчук О.В. Метаболічно - асоційована стеатотична хвороба печінки, патологія щитоподібної залози та супутні ризики. *Collection of scientific papers «ΛΟΓΟΣ»*. 2024. № February 2, 2024; Oxford, UK. С. 406–408. doi: 10.36074/logos-02.02.2024.083.

9. Соломенцева Т. А. Нові критерії метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки: перевага чи питання? Огляд. *Сучасна гастроентерологія*. 2023. № 4. С. 84–90. doi: 10.30978/mg-2023-4-84.
10. Ткач С. М. Діагностика та лікування метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу. Огляд. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2023. № 3. С. 62–69. doi: 10.30978/cees-2023-3-62.
11. Устінов О.В. Алгоритм дії лікаря при наданні медичної допомоги пацієнтам із алкогольним гепатитом (алкогольною хворобою печінки) | Український Медичний Часопис. *Алгоритм дії лікаря при наданні медичної допомоги пацієнтам із алкогольним гепатитом (алкогольною хворобою печінки)*. Український Медичний Часопис. 2014.
12. Хухлина О. С. Неалкогольна жирова хвороба печінки: етіологія, епідеміологія, особливості перебігу, діагностика, прогноз | Український Медичний Часопис. *Неалкогольна жирова хвороба печінки: етіологія, епідеміологія, особливості перебігу, діагностика, прогноз* | Український Медичний Часопис. 2006.
13. Черелюк Н. І. Клінічні вияви неалкогольної жирової хвороби печінки та їхній взаємозв'язок з основними філотипами кишкової мікробіоти. *Сучасна гастроентерологія*. 2025. № 1. С. 43–49. doi: 10.30978/mg-2025-1-43.
14. Ягмур В. Б. Неалкогольна жирова хвороба печінки: сучасний погляд на патогенез, діагностику та лікування. *GASTROENTEROLOGY*. 2013. № 3.49. С. 138–147. doi: 10.22141/2308-2097.3.49.2013.86346.
15. Alnees M., Awwad M., Najajra D., Darwish A., Heih O., Al-Ali T., Hamdeh N. A., Abdullah A., Ahmad J., Jarrar K., Al-Ihribat A., Salloum O., Abdoh Q., Khadija H. A. Predictive factors for metabolic syndrome in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *BMC Gastroenterology*. 2025. Vol. 25, № 1. pp. 1–14. doi: 10.1186/s12876-025-04156-8/figures/3.
16. Angulo P. Long-Term Mortality in Nafld. is Liver Histology of Any Prognostic Significance? *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2010. Vol. 51, № 2. p. 373. doi: 10.1002/hep.23521.
17. Artz N. S., Haufe W. M., Hooker C. A., Hamilton G., Wolfson T., Campos G. M., Gamst A. C., Schwimmer J. B., Sirlin C. B., Reeder S. B. Reproducibility of MR-Based Liver Fat Quantification Across Field Strength: Same-Day Comparison

Between 1.5T and 3T in Obese Subjects. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2015. Vol. 42, № 3. p. 811. doi: 10.1002/jmri.24842.

18. Azizi N., Naghibi H., Shakiba M., Morsali M., Zarei D., Abbastabar H., Ghanaati H. Evaluation of MRI proton density fat fraction in hepatic steatosis: a systematic review and meta-analysis. *European Radiology*. 2025. Vol. 35, № 4. pp. 1794–1807. doi: 10.1007/s00330-024-11001-1,.
19. Ballestri S., Lonardo A. Ultrasonographic fatty liver indicator (US-FLI): a reliable biomarker for non-invasive NAFLD stratification. *Metab Target Organ Damage* 2023;3:13. 2023. Vol. 3, № 3. p. N/A-N/A. doi: 10.20517/mtod.2023.21.
20. Ballestri S., Lonardo A., Romagnoli D., Carulli L., Losi L., Day C. P., Loria P. Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD. *Liver International*. 2012. Vol. 32, № 8. pp. 1242–1252. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02804.x,.
21. Ballestri S., Nascimbeni F., Baldelli E., Marrazzo A., Romagnoli D., Targher G., Lonardo A. Ultrasonographic fatty liver indicator detects mild steatosis and correlates with metabolic/histological parameters in various liver diseases. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2017. Vol. 72. pp. 57–65. doi: 10.1016/j.metabol.2017.04.003.
22. Bando H. Novel Nomenclature of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) for Future Hepatology. *Diab Res Open Access*. 2023 Oct 03;4(1):08-11. 2023. Vol. 4, № 1. pp. 8–11. doi: 10.36502/2023/droa.6184.
23. Battaglia C., Conti G., Manti F., Pelaia G., Zaffino P., Cosentino C., Concolino D., Console D., Castaldo · Lucy, Sestito S., Laganà D. Noninvasive quantitative ultrasound fatty liver evaluation of hepato-renal index in pediatric patients using 3D-slicer. *Journal of Medical Imaging and Interventional Radiology* 2024 11:1. 2024. Vol. 11, № 1. pp. 1–7. doi: 10.1007/s44326-024-00005-2.
24. Battistella S., D'arcangelo F., Grasso M., Zanetto A., Gambato M., Ger-Mani G., Senzolo M., Russo F. P., Burra P. Liver transplantation for non-alcoholic fatty liver disease: indications and post-transplant management. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2023. Vol. 29, № suppl. pp. S286–S301. doi: 10.3350/cmh.2022.0392.
25. Bedossa P., Dargère D., Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003. Vol. 38, № 6. pp. 1449–1457. doi: 10.1016/j.hep.2003.09.022.

26. Bende F., Sporea I., Sirli R., Baldea V., Lazar A., Lupușoru R., Fofiu R., Popescu A. Ultrasound-guided Attenuation Parameter (UGAP) for the quantification of liver steatosis using the Controlled Attenuation Parameter (CAP) as the reference method. *Medical Ultrasonography*. 2021. Vol. 23, № 1. pp. 7–14. doi: 10.11152/mu-2688,.
27. Bharaj I. S., Brar A. S., Kahlon J., Singh A., Hotwani P., Kumar V., Sohal A., Batta A. Metabolic-dysfunction associated steatotic liver disease and atrial fibrillation: A review of pathogenesis. <http://www.wjgnet.com/>. 2025. Vol. 17, № 6. doi: 10.4330/wjc.v17.i6.106147.
28. Biris A. I., Karamatzanis I., Biri D., Biris I. A., Maravegias N. Non-Invasive Ultrasound Diagnostic Techniques for Steatotic Liver Disease and Focal Liver Lesions: 2D, Colour Doppler, 3D, Two-Dimensional Shear Wave Elastography (2D-SWE), and Ultrasound-Guided Attenuation Parameter (UGAP). *Cureus*. 2024. Vol. 16, № 10. p. e72087. doi: 10.7759/cureus.72087.
29. BOZBEYOGLU S. G., ASIK M. Comparison of Ultrasound-Based Techniques and Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction in Measuring the Amount of Hepatic Fat in Children with Hepatosteatosis. *Medeniyet Medical Journal*. 2025. Vol. 40, № 2. p. 46. doi: 10.4274/mmj.galenos.2025.34017.
30. Bozic D., Podrug K., Mikolasevic I., Grgurevic I. Ultrasound Methods for the Assessment of Liver Steatosis: A Critical Appraisal. *Diagnostics*. 2022. Vol. 12, № 10. p. 2287. doi: 10.3390/diagnostics12102287.
31. Brunt E. M., Kleiner D. E., Wilson L. A., Belt P., Neuschwander-Tetri B. A. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: Distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011. Vol. 53, № 3. pp. 810–820. doi: 10.1002/hep.24127,.
32. Burra P., Becchetti C., Germani G. NAFLD and liver transplantation: Disease burden, current management and future challenges. *JHEP Reports*. 2020. Vol. 2, № 6. p. 100192. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100192.
33. Canivet C. M., Boursier J., Loomba R. New Nomenclature for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Understanding Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, Metabolic Dysfunction- and Alcohol-Associated Liver Disease, and Their Implications in Clinical Practice. *Seminars in Liver Disease*. 2024. Vol. 44, № 1. pp. 35–42. doi: 10.1055/s-0044-1785196,.

34. Cao Y. tian, Xiang L. lan, Qi F., Zhang Y. juan, Chen Y., Zhou X. qiao. Accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) and liver stiffness measurement (LSM) for assessing steatosis and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine*. 2022. Vol. 51. p. 101547. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101547.
35. Cathcart J., Barrett R., Bowness J. S., Mukhopadhy A., Lynch R., Dillon J. F. Accuracy of Non-Invasive Imaging Techniques for the Diagnosis of MASH in Patients With MASLD: A Systematic Review. *Liver International*. 2024. Vol. 45, № 4. p. e16127. doi: 10.1111/liv.16127.
36. Caussy C., Alquiraish M. H., Nguyen P., Hernandez C., Cepin S., Fortney L. E., Ajmera V., Bettencourt R., Collier S., Hooker J., Sy E., Rizo E., Richards L., Sirlin C. B., Loomba R. Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFF as the gold standard for the detection of hepatic steatosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2018. Vol. 67, № 4. p. 1348. doi: 10.1002/hep.29639.
37. Caussy C., Reeder S. B., Sirlin C. B., Loomba R. Non-invasive, quantitative assessment of liver fat by MRI-PDFF as an endpoint in NASH trials. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2018. Vol. 68, № 2. p. 763. doi: 10.1002/hep.29797.
38. Cengiz M., Sentürk S., Cetin B., Bayrak A. H., Bilek S. U. Sonographic assessment of fatty liver: intraobserver and interobserver variability. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2014. Vol. 7, № 12. p. 5453.
39. Chen F., An J., Deng L., Wang J., He R. Consistency analysis of two US techniques for evaluating hepatic steatosis in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *BMC Medical Imaging*. 2025. Vol. 25, № 1. pp. 1–8. doi: 10.1186/s12880-024-01549-1/figures/3.
40. Chen J.-L., Duan S.-J., Xie S., Yao S.-K. Diagnostic accuracy of noninvasive steatosis biomarkers with magnetic resonance imaging proton density fat fraction as gold standard. *World journal of radiology*. 2025. Vol. 17, № 5. p. 104272. doi: 10.4329/wjr.v17.i5.104272.
41. Chen L. From metabolic dysfunction-associated fatty liver disease to metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Controversy and consensus. *World Journal of Hepatology*. 2023. Vol. 15, № 12. pp. 1253–1257. doi: 10.4254/wjh.v15.i12.1253,.

42. Chen Y. ling, Li H., Li S., Xu Z., Tian S., Wu J., Liang X. yu, Li X., Liu Z. li, Xiao J., Wei J. ying, Ma C. yu, Wu K. nan, Ran L., Kong L. quan. Prevalence of and risk factors for metabolic associated fatty liver disease in an urban population in China: a cross-sectional comparative study. *BMC Gastroenterology*. 2021. Vol. 21, № 1. pp. 1–12. doi: 10.1186/s12876-021-01782-w/tables/4.
43. Cheng Y. M., Wang S. W., Wang C. C., Kao J. H. Clinical characteristics of lean metabolic-associated fatty liver disease and the impact of concurrent diabetes mellitus. *Tzu-Chi Medical Journal*. 2024. Vol. 36, № 4. p. 425. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_253_23.
44. Chung J., Park H. S., Kim Y. J., Yu M. H., Park S., Jung S. Il. Association of Hepatic Steatosis Index with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Diagnosed by Non-Enhanced CT in a Screening Population. *Diagnostics 2021, Vol. 11, Page 2168*. 2021. Vol. 11, № 12. p. 2168. doi: 10.3390/diagnostics11122168.
45. Cobbina E., Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)—pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metabolism Reviews*. 2017. Vol. 49, № 2. pp. 197–211. doi: 10.1080/03602532.2017.1293683,.
46. Dag N., Sarici B., Igci G., Yagin F. H., Yilmaz S., Kutlu R. Diagnostic Performance of Ultrasound-Based Liver Fat Quantification With Reference to Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction and Histology. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2025. Vol. 53, № 6. doi: 10.1002/jcu.24010,.
47. Dai W., Yao Z. Z., Ou-Yang S. S., Xu N. A., Zhou H. X., Li X. W., Zhong Y., Luo J. Y. A cross-sectional study on the prevalence rate and influencing factors of nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obese children. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. 2023. Vol. 25, № 5. pp. 448–456. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2211018.
48. Dasarathy S., Dasarathy J., Khiyami A., Joseph R., Lopez R., McCullough A. J. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: A prospective study. *Journal of hepatology*. 2009. Vol. 51, № 6. p. 1061. doi: 10.1016/j.jhep.2009.09.001.
49. Dawod S., Brown K. Non-invasive testing in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Frontiers in Medicine*. 2024. Vol. 11. p. 1499013. doi: 10.3389/fmed.2024.1499013/bibtex.

50. Dietrich C. F., Bamber J., Berzigotti A., Bota S., Cantisani V., Castera L., Cosgrove D., Ferraioli G., Friedrich-Rust M., Gilja O. H., Goertz R. S., Karlas T., Knecht R. De, Ledinghen V. De, Piscaglia F., Procopet B., Saftoiu A., Sidhu P. S., Sporea I., Thiele M. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall in der Medizin*. 2017. Vol. 38, № 4. pp. e16–e47. doi: 10.1055/s-0043-103952,.
51. Dillman J. R., Thapaliya S., Tkach J. A., Trout A. T. Quantification of Hepatic Steatosis by Ultrasound: Prospective Comparison With MRI Proton Density Fat Fraction as Reference Standard. *American Journal of Roentgenology*. 2022. Vol. 219, № 5. pp. 784–791. doi: 10.2214/ajr.22.27878/asset/images/large/22_27878_06_cmyk.jpeg.
52. Driessen S., Francque S. M., Anker S. D., Castro Cabezas M., Grobbee D. E., Tushuizen M. E., Holleboom A. G. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and the heart. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2023. Vol. 82, № 2. p. 487. doi: 10.1097/hep.0000000000000735.
53. Dudhe S. S., Mishra G., Parihar P., Nimodia D., Kumari A. Radiation Dose Optimization in Radiology: A Comprehensive Review of Safeguarding Patients and Preserving Image Fidelity. *Cureus*. 2024. Vol. 16, № 5. doi: 10.7759/cureus.60846.
54. Duncan K., Vealé B. L. Revisiting the Hepatorenal Index in the Quantification of Hepatic Steatosis: How it is done and the utility. *Ultrasound Quarterly*. 2024. Vol. 40, № 3. doi: 10.1097/ruq.0000000000000681,.
55. Dynnyk O. B., Mostovy S. E., Boyko G. L., Nastenka E. A., Gnoeva N. G. The Relationship between Atherosclerosis and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease According to Polysystemic Ultrasound of the Arteries and Hepatic Steatometry. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2020. № 3 (40). pp. 88–92. doi: 10.30702/ujcvs/20.4009/046088-092/72.7.
56. Dynnyk O., Zhaivoronok M., Mostovyi S. Multiparametric ultrasound diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease as a pathological continuum. RAD Centre, 2023. doi: 10.21175/rad.abstr.book.2023.21.6.
57. Dynnyk O., Marunchyn N., Zakrevska S., Oraevska I., Kovalerenko L., Zhaivoronok M. POPULATION ULTRASOUND (POP-US) BY THE ATTENUATION COEFFICIENT MEASUREMENT FOR SCREENING NON-ALCOHOLIC FATTY

LIVER DISEASE. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2022. Vol. 48. p. S11. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2022.04.048.

58. Dynnyk O., Solodovnyk O., Zakomornyi O., Kobyliak N. STRATIFICATION OF LIVER STEATOSIS BY THE ATTENUATION COEFFICIENT MEASUREMENT (ACM) OF THE HAND-HELD ULTRASOUND DEVICE. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2022. Vol. 48. pp. S34–S35. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2022.04.105.
59. Elisei R. C., Graur F., Szold A., Melzer A., Moldovan S. C., Motrescu M., Moiş E., Popa C., Pîsla D., Vaida C., Tudor T., Coţe A., Al-Hajjar N. Gelatin-Based Liver Phantoms for Training Purposes: A Cookbook Approach. *Journal of Clinical Medicine* 2024, Vol. 13, Page 3440. 2024. Vol. 13, № 12. p. 3440. doi: 10.3390/jcm13123440.
60. En Li Cho E., Ang C. Z., Quek J., Fu C. E., Lim L. K. E., Heng Z. E. Q., Tan D. J. H., Lim W. H., Yong J. N., Zeng R., Chee D., Nah B., Lesmana C. R. A., Bwa A. H., Win K. M., Faulkner C., Aboona M. B., Lim M. C., Syn N., Kulkarni A. V., Suzuki H., Takahashi H., Tamaki N., Wijarnpreecha K., Huang D. Q., Muthiah M., Ng C. H., Loomba R. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: An updated systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2023. Vol. 72, № 11. pp. 2138–2148. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330110,.
61. Endsley C., Ali S., Salhadar K., Woodward A., Garland S., Santelli J., Salimabad M. Z., Ren L., Yokoo T., Rosado-Mendez I. M., Fetzer D. T., Gracia Lux C. de. Lipid Microparticle-Based Phantoms Modeling Hepatic Steatosis for the Validation of Quantitative Imaging Techniques. *Small Methods*. 2025. p. 2500043. doi: 10.1002/smtd.202500043;website:website:pericles;wgroup:string:publication.
62. Eskridge W., Cryer D. R., Schattenberg J. M., Gastaldelli A., Malhi H., Allen A. M., Noureddin M., Sanyal A. J. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis: The Patient and Physician Perspective. *Journal of Clinical Medicine*. 2023. Vol. 12, № 19. p. 6216. doi: 10.3390/jcm12196216.
63. Estes C., Razavi H., Loomba R., Younossi Z., Sanyal A. J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018. Vol. 67, № 1. pp. 123–133. doi: 10.1002/hep.29466,.

64. Ferraioli G. Quantitative assessment of liver steatosis using ultrasound controlled attenuation parameter (Echosens). *Journal of Medical Ultrasonics*. 2021. Vol. 48, № 4. pp. 489–495. doi: 10.1007/s10396-021-01106-1/metrics.
65. Ferraioli G., Barr R. G., Berzigotti A., Sporea I., Wong V. W., Reiberger T., Karlas T., Thiele M., Cardoso A. C., Ayonrinde O. T., Castera L., Dietrich C. F., Iijima H., Lee D. H., Kemp W., Oliveira C. P., Sarin S. K. WFUMB Guidelines/Guidance on Liver Multiparametric Ultrasound. Part 2: Guidance on Liver Fat Quantification. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2024. Vol. 50, № 8. pp. 1088–1098. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2024.03.014.
66. Ferraioli G., Berzigotti A., Barr R. G., Choi B. I., Cui X. W., Dong Y., Gilja O. H., Lee J. Y., Lee D. H., Moriyasu F., Piscaglia F., Sugimoto K., Wong G. L. H., Wong V. W. S., Dietrich C. F. Quantification of Liver Fat Content with Ultrasound: A WFUMB Position Paper. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2021. Vol. 47, № 10. pp. 2803–2820. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.06.002.
67. Ferraioli G., Maiocchi L., Savietto G., Tinelli C., Nichetti M., Rondanelli M., Calliada F., Preda L., Filice C. Performance of the Attenuation Imaging Technology in the Detection of Liver Steatosis. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2021. Vol. 40, № 7. pp. 1325–1332. doi: 10.1002/jum.15512;journal:journal:15509613;wgroup:string:publication.
68. Ferraioli G., Monteiro L. B. S. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2019. Vol. 25, № 40. p. 6053. doi: 10.3748/wjg.v25.i40.6053.
69. Fetzer D. T., Rosado-Mendez I. M., Wang M., Robbin M. L., Ozturk A., Wear K. A., Ormachea J., Stiles T. A., Fowlkes J. B., Hall T. J., Samir A. E. Pulse-Echo Quantitative US Biomarkers for Liver Steatosis: Toward Technical Standardization. *Radiology*. 2022. Vol. 305, № 2. p. 265. doi: 10.1148/radiol.212808.
70. Fontes-Cal T. C. M., Mattos R. T., Medeiros N. I., Pinto B. F., Belchior-Bezerra M., Roque-Souza B., Dutra W. O., Ferrari T. C. A., Vidigal P. V. T., Faria L. C., Couto C. A., Gomes J. A. S. Crosstalk Between Plasma Cytokines, Inflammation, and Liver Damage as a New Strategy to Monitoring NAFLD Progression. *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. p. 708959. doi: 10.3389/fimmu.2021.708959/bibtex.

71. Friedman S. L., Neuschwander-Tetri B. A., Rinella M., Sanyal A. J. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature Medicine*. 2018. Vol. 24, № 7. pp. 908–922. doi: 10.1038/s41591-018-0104-9,.
72. Frush D. P., Callahan M. J., Coley B. D., Nadel H. R., Paul Guillerman R. Comparison of the Different Imaging Modalities Used to Image Pediatric Oncology Patients: A COG Diagnostic Imaging Committee/SPR Oncology Committee White Paper. *Pediatric blood & cancer*. 2023. Vol. 70, № Suppl 4. p. e30298. doi: 10.1002/pbc.30298.
73. Fujiwara Y., Kuroda H., Abe T., Ishida K., Oguri T., Noguchi S., Sugai T., Kamiyama N., Takikawa Y. The B-Mode Image-Guided Ultrasound Attenuation Parameter Accurately Detects Hepatic Steatosis in Chronic Liver Disease. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2018. Vol. 44, № 11. pp. 2223–2232. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.06.017.
74. Gottfriedova H., Dezortova M., Sedivy P., Pajuelo D., Burian M., Sticova E., Snizkova O., Honsova E., Dolecek F., Hajek M. Comparison of ultrasound to MR and histological methods for liver fat quantification. *European Journal of Radiology*. 2025. Vol. 183. p. 111931. doi: 10.1016/j.ejrad.2025.111931.
75. Haghshomar M., Antonacci D., Smith A. D., Thaker S., Miller F. H., Borhani A. A. Diagnostic Accuracy of CT for the Detection of Hepatic Steatosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2024. Vol. 313, № 2. doi: 10.1148/radiol.241171,.
76. Hamaguchi M., Kojima T., Itoh Y., Harano Y., Fujii K., Nakajima T., Kato T., Takeda N., Okuda J., Ida K., Kawahito Y., Yoshikawa T., Okanoue T. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *American Journal of Gastroenterology*. 2007. Vol. 102, № 12. pp. 2708–2715. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01526.x,.
77. Han A., Andre M. P., Deiranieh L., Housman E., Erdman J. W., Loomba R., Sirlin C. B., O'Brien W. D. Repeatability and Reproducibility of Ultrasonic Attenuation Coefficient and Backscatter Coefficient Measured in the Right Lobe of the Liver in Adults with Known or Suspected Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2018. Vol. 37, № 8. p. 1913. doi: 10.1002/jum.14537.

78. Heald J., Fetzer D. T., Rodgers S., Jain V., Fung A., Liu X., Wilson S., Kamaya A., Marks R. M. Patient centered HCC surveillance - complementary roles of ultrasound and CT/MRI. *Abdominal Radiology*. 2025. Vol. 50, № 5. pp. 2088–2096. doi: 10.1007/s00261-024-04678-x/figures/8.
79. Hernandez O., Karim Z., Yeb S., Nagi T., Haider M. A., Vallejo C., Ahson F. Exploring the Use of Point of Care Ultrasound in Screening for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Archives of Gastroenterology Research*,; Volume 4(Issue 1):4-11. 2023. Vol. Volume 4, № Issue 1. pp. 4–11. doi: 10.33696/gastroenterology.4.042.
80. Hirooka M., Ogawa S., Koizumi Y., Yoshida Y., Goto T., Yasuda S., Yamahira M., Tamai T., Kuromatsu R., Matsuzaki T., Suehiro T., Kamada Y., Sumida Y., Hiasa Y., Toyoda H., Kumada T. iATT liver fat quantification for steatosis grading by referring to MRI proton density fat fraction: a multicenter study. *Journal of Gastroenterology*. 2024. Vol. 59, № 6. pp. 504–514. doi: 10.1007/s00535-024-02096-w/figures/4.
81. Hu H. H., Yokoo T., Bashir M. R., Sirlin C. B., Hernando D., Malyarenko D., Chenevert T. L., Smith M. A., Serai S. D., Middleton M. S., Henderson W. C., Hamilton G., Shaffer J., Shu Y., Tkach J. A., Trout A. T., Obuchowski N., Brittain J. H., Jackson E. F., Reeder S. B. Linearity and Bias of Proton Density Fat Fraction as a Quantitative Imaging Biomarker: A Multicenter, Multiplatform, Multivendor Phantom Study. *Radiology*. 2021. Vol. 298, № 3. p. 640. doi: 10.1148/radiol.2021202912.
82. Huang Y. L., Cheng J., Wang Y., Xu X. L., Wang S. W., Wei L., Dong Y. Hepatic steatosis using ultrasound-derived fat fraction: First technical and clinical evaluation. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2024. Vol. 86, № 1–2. pp. 51–61. doi: 10.3233/ch-238102,.
83. Huang Y. L., Sun C., Wang Y., Cheng J., Wang S. W., Wei L., Lu X. Y., Cheng R., Wang M., Fan J. G., Dong Y. Ultrasound-guided attenuation parameter for identifying metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a prospective study. *Ultrasonography*. 2024. Vol. 44, № 2. p. 134. doi: 10.14366/usg.24204.
84. Imajo K., Toyoda H., Yasuda S., Suzuki Y., Sugimoto K., Kuroda H., Akita T., Tanaka J., Yasui Y., Tamaki N., Kurosaki M., Izumi N., Nakajima A., Kumada T. Utility of Ultrasound-Guided Attenuation Parameter for Grading Steatosis With Reference to MRI-PDFF in a Large Cohort. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022. Vol. 20, № 11. pp. 2533-2541.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2021.11.003.

85. Jang W., Song J. S. Non-Invasive Imaging Methods to Evaluate Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with Fat Quantification: A Review. *Diagnostics*. 2023. Vol. 13, № 11. p. 1852. doi: 10.3390/diagnostics13111852.
86. Jeon S. K., Joo I., Park J., Yoo J. Automated hepatic steatosis assessment on dual-energy CT-derived virtual non-contrast images through fully-automated 3D organ segmentation. *Radiologia Medica*. 2024. Vol. 129, № 7. pp. 967–976. doi: 10.1007/s11547-024-01833-8/figures/5.
87. Jeon S. K., Lee J. M., Cho S. J., Byun Y. H., Jee J. H., Kang M. Development and validation of multivariable quantitative ultrasound for diagnosing hepatic steatosis. *Scientific Reports*. 2023. Vol. 13, № 1. pp. 1–9. doi: 10.1038/s41598-023-42463-w;subjmeta=308,692,700;kwrd=health+care,medical+research.
88. Jeon S. K., Lee J. M., Joo I., Park S. J. 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 journal of radiology*. 2021. Vol. 22, № 7. pp. 1077–1086. doi: 10.3348/kjr.2020.1262.
89. Kang C. C., Wang T. E., Liu C. Y., Chen M. J., Wang H. Y., Chang C. W., Chang C. W. Update on Imaging-based Noninvasive Methods for Assessing Hepatic Steatosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Medical Ultrasound*. 2024. Vol. 32, № 2. pp. 116–120. doi: 10.4103/jmu.jmu_88_23.
90. Kang G. H., Cruite I., Shieh Morteza M., Wolfson T., Gamst A. C., Hamilton G., Bydder M., Middleton M. S., Sirlin C. B. Reproducibility of MRI-determined proton density fat fraction across two different MR scanner platforms. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2011. Vol. 34, № 4. pp. 928–934. doi: 10.1002/jmri.22701.
91. Karanjia R. N., Crossey M. M. E., Cox I. J., Fye H. K. S., Njie R., Goldin R. D., Taylor-Robinson S. D. Hepatic steatosis and fibrosis: Non-invasive assessment. *World Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 22, № 45. p. 9880. doi: 10.3748/wjg.v22.i45.9880.
92. Karlas T., Petroff D., Sasso M., Fan J. G., Mi Y. Q., Lédinghen V. de, Kumar M., Lupsor-Platon M., Han K. H., Cardoso A. C., Ferraioli G., Chan W. K., Wong V. W. S., Myers R. P., Chayama K., Friedrich-Rust M., Beaugrand M., Shen F., Hiriart J. B., Sarin S. K., Badea R., Jung K. S., Marcellin P., Filice C., Mahadeva S., Wong G. L. H., Crotty P., Masaki K., Bojunga J., Bedossa P., Keim V., Wiegand J. Individual

patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *Journal of Hepatology*. 2017. Vol. 66, № 5. pp. 1022–1030. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.022.

93. Keenan K. E., Jordanova K. V., Ogier S. E., Tamada D., Bruhwiler N., Starekova J., Riek J., McCracken P. J., Hernando D. Phantoms for Quantitative Body MRI: a review and discussion of the phantom value. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. 2024. Vol. 37, № 4. pp. 535–549. doi: 10.1007/s10334-024-01181-8/metrics.
94. Kobyliaik N., Dynnyk O., Savytska M., Solodovnyk O., Zakomorny O., Omelchenko O., Kushnir A., Titorenko R. Accuracy of attenuation coefficient measurement (ACM) for real-time ultrasound hepatic steatometry: Comparison of simulator/phantom data with magnetic resonance imaging proton density fat fraction (MRI-PDFF). *Heliyon*. 2023. Vol. 9, № 10. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20642.
95. Koizumi Y., Hirooka M., Tamaki N., Yada N., Nakashima O., Izumi N., Kudo M., Hiasa Y. New diagnostic technique to evaluate hepatic steatosis using the attenuation coefficient on ultrasound B mode. *PLOS ONE*. 2019. Vol. 14, № 8. p. e0221548. doi: 10.1371/journal.pone.0221548.
96. Koplay M., Sivri M., Erdogan H., Nayman A. Importance of imaging and recent developments in diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of hepatology*. 2015. Vol. 7, № 5. pp. 769–76. doi: 10.4254/wjh.v7.i5.769.
97. Kuchay M. S., Martínez-Montoro J. I., Choudhary N. S., Fernández-García J. C., Ramos-Molina B. Non-alcoholic fatty liver disease in lean and non-obese individuals: Current and future challenges. *Biomedicines*. 2021. Vol. 9, № 10. doi: 10.3390/biomedicines9101346,.
98. Labyed Y., Milkowski A. Novel Method for Ultrasound-Derived Fat Fraction Using an Integrated Phantom. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2020. Vol. 39, № 12. pp. 2427–2438. doi: 10.1002/jum.15364,.
99. Lawrence D. A., Oliva I. B., Israel G. M. Detection of hepatic steatosis on contrast-enhanced CT images: Diagnostic accuracy of identification of areas of presumed focal fatty sparing. *American Journal of Roentgenology*. 2012. Vol. 199, № 1. pp. 44–47. doi: 10.2214/ajr.11.7838,.
100. Lazarus J. V., Mark H. E., Anstee Q. M., Arab J. P., Batterham R. L., Castera L., Zheng M. H., та ін. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a

consensus statement. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2022. Vol. 19, № 1. pp. 60–78. doi: 10.1038/s41575-021-00523-4;subjmeta=1503,1607,228,2750,4020,478,692,700;kwrd=health+services,non-alcoholic+fatty+liver+disease,public+health.

101. Lee C. M., Yoon E. L., Nakajima A., Yoneda M., Toyoda H., Yasuda S., Lee J., Kim M., Kang B. K., Nguyen M. H., Jun D. W., Sumida Y. A Reappraisal of the Diagnostic Performance of B-Mode Ultrasonography for Mild Liver Steatosis. *American Journal of Gastroenterology*. 2023. Vol. 118, № 5. pp. 840–847. doi: 10.14309/ajg.0000000000002020,.
102. Lee H. H., Lee H. A., Kim E. J., Kim H. Y., Kim H. C., Ahn S. H., Lee H., Kim S. U. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and risk of cardiovascular disease. *Gut*. 2023. Vol. 73, № 3. pp. 533–540. doi: 10.1136/gutjnl-2023-331003.
103. Lee S. S., Park S. H. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20, № 23. pp. 7392–7402. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7392,.
104. Lekakis V., Papatheodoridis G. V. Natural history of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *European Journal of Internal Medicine*. 2024. Vol. 122. pp. 3–10. doi: 10.1016/j.ejim.2023.11.005.
105. Lemine A. S., Ahmad Z., Al-Thani N. J., Hasan A., Bhadra J. Mechanical properties of human hepatic tissues to develop liver-mimicking phantoms for medical applications. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 2023 23:2. 2023. Vol. 23, № 2. pp. 373–396. doi: 10.1007/s10237-023-01785-4.
106. Lin S. C., Heba E., Wolfson T., Ang B., Gamst A., Han A., Erdman J. W., O'Brien W. D., Andre M. P., Sirlin C. B., Loomba R. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease and quantification of liver fat using a new quantitative ultrasound technique. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015. Vol. 13, № 7. pp. 1337-1345.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2014.11.027.
107. Longo M., Meroni M., Paolini E., Erconi V., Carli F., Fortunato F., Ronchi D., Piciotti R., Sabatini S., Macchi C., Alisi A., Miele L., Soardo G., Comi G. Pietro, Valenti L., Ruscica M., Fracanzani A. L., Gastaldelli A., Dongiovanni P. TM6SF2/PNPLA3/MBOAT7 Loss-of-Function Genetic Variants Impact on NAFLD Development and Progression Both in Patients and in In Vitro Models. *Cellular and*

Molecular Gastroenterology and Hepatology. 2021. Vol. 13, № 3. p. 759. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.11.007.

108. Martin A., Hurni O., Paverd C., Hänni O., Ruby L., Frauenfelder T., Huber F. A. Depth-Dependent Variability in Ultrasound Attenuation Imaging for Hepatic Steatosis: A Pilot Study of ATI and HRI in Healthy Volunteers. *Journal of Imaging* 2025, Vol. 11, Page 229. 2025. Vol. 11, № 7. p. 229. doi: 10.3390/jimaging11070229.
109. Marunchyn N., Dynnyk B., Kobyliak N., Fedusenko A., Barannyk E. Вимір коефіцієнта затухання — новий неінвазійний метод ультразвукової діагностики стеатогепатозу. *Ендокринологія | Endokrynologia*. 2017. Vol. 22, № 2. pp. 115–120.
110. McCollough C. H., Rajiah P. S. Milestones in CT: Past, Present, and Future. *Radiology*. 2023. Vol. 309, № 1. doi: 10.1148/radiol.230803/asset/images/large/radiol.230803.fig12.jpeg.
111. Mehta S. H., Lau B., Afdhal N. H., Thomas D. L. Exceeding the limits of liver histology markers. *Journal of hepatology*. 2008. Vol. 50, № 1. p. 36. doi: 10.1016/j.jhep.2008.07.039.
112. Middleton M. S., Heba E. R., Hooker C. A., Bashir M. R., Fowler K. J., Sandrasegaran K., Brunt E. M., Kleiner D. E., Doo E., Natta M. L. Van, Lavine J. E., Neuschwander-Tetri B. A., Sanyal A., Loomba R., Sirlin C. B. Agreement Between Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction Measurements and Pathologist-assigned Steatosis Grades of Liver Biopsies from Adults with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2017. Vol. 153, № 3. p. 753. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.005.
113. Monteiro J. M., Monteiro G. M., Caroli-Bottino A., Pannain V. L. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Different Classifications Concordance and Relationship between Degrees of Morphological Features and Spectrum of the Disease. *Analytical Cellular Pathology (Amsterdam)*. 2014. Vol. 2014. p. 526979. doi: 10.1155/2014/526979.
114. Moon J. H., Kim W., Koo K., Cho N. H. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease Predicts Long-term Mortality and Cardiovascular Disease. *Gut and Liver*. 2021. Vol. 16, № 3. p. 433. doi: 10.5009/gnl210167.

115. Mostovyi S., Zhaivoronok M., Safonova O. Ultrasound criteria for assessing the correction of metabolic-associated fatty liver disease and liver blood flow disorders using arginine in patients with coronary artery disease in combination with COVID-19. *GASTROENTEROLOGY*. 2024. Vol. 58, № 2. pp. 93–101. doi: 10.22141/2308-2097.58.2.2024.601.
116. Nishimura T., Tada T., Akita T., Kondo R., Suzuki Y., Imajo K., Kokubu S., Abe T., Kuroda H., Hirooka M., Hiasa Y., Nogami A., Nakajima A., Ogawa S., Toyoda H., Oeda S., Takahashi H., Eguchi Y., Sugimoto K., Yano H., Tanaka J., Moriyasu F., Kage M., Kumada T., Iijima H. Diagnostic performance of attenuation imaging versus controlled attenuation parameter for hepatic steatosis with MRI-based proton density fat fraction as the reference standard: a prospective multicenter study. *Journal of Gastroenterology*. 2025. Vol. 60, № 6. p. 727. doi: 10.1007/s00535-025-02224-0.
117. Ozturk A., Kumar V., Pierce T. T., Li Q., Baikpour M., Rosado-Mendez I., Wang M., Guo P., Schoen S., Gu Y., Dayavansha S., Grajo J. R., Samir A. E. The Future Is Beyond Bright: The Evolving Role of Quantitative US for Fatty Liver Disease. *Radiology*. 2023. Vol. 309, № 2. doi: 10.1148/radiol.223146/asset/images/large/radiol.223146.fig8.jpeg.
118. Pandey N., Hoilat G. J., John S. Liver Biopsy. *Veterinary Techniques in Llamas and Alpacas, Second Edition*. 2023. pp. 161–164. doi: 10.1002/9781119860792.ch39.
119. Park J., Lee J. M., Lee G., Jeon S. K., Joo I. Quantitative Evaluation of Hepatic Steatosis Using Advanced Imaging Techniques: Focusing on New Quantitative Ultrasound Techniques. *Korean Journal of Radiology*. 2022. Vol. 23, № 1. pp. 13–29. doi: 10.3348/kjr.2021.0112.
120. Park S., Kwon J. H., Kim S. Y., Kang J. H., Chung J. Il, Jang J. K., Jang H. Y., Shim J. H., Lee S. S., Kim K. W., Song G. W. Cutoff Values for Diagnosing Hepatic Steatosis Using Contemporary MRI-Proton Density Fat Fraction Measuring Methods. *Korean Journal of Radiology*. 2022. Vol. 23, № 12. p. 1260. doi: 10.3348/kjr.2022.0334.
121. Pecorelli A., Franceschi P., Braccischi L., Izzo F., Renzulli M., Golfieri R. MRI Appearance of Focal Lesions in Liver Iron Overload. *Diagnostics 2022, Vol. 12, Page 891*. 2022. Vol. 12, № 4. p. 891. doi: 10.3390/diagnostics12040891.

122. Petäjä E. M., Yki-Järvinen H. Definitions of Normal Liver Fat and the Association of Insulin Sensitivity with Acquired and Genetic NAFLD—A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences* 2016, Vol. 17, Page 633. 2016. Vol. 17, № 5. p. 633. doi: 10.3390/ijms17050633.
123. Petzold G., Lasser J., Rühl J., Bremer S. C. B., Knoop R. F., Ellenrieder V., Kunsch S., Neesse A. Diagnostic accuracy of B-Mode ultrasound and Hepatorenal Index for graduation of hepatic steatosis in patients with chronic liver disease. *PLOS ONE*. 2020. Vol. 15, № 5. p. e0231044. doi: 10.1371/journal.pone.0231044.
124. Pickhardt P. J., Blake G. M., Moeller A., Garrett J. W., Summers R. M. Post-contrast CT liver attenuation alone is superior to the liver–spleen difference for identifying moderate hepatic steatosis. *European Radiology*. 2024. Vol. 34, № 11. pp. 7041–7052. doi: 10.1007/s00330-024-10816-2,.
125. Pickhardt P. J., Graffy P. M., Reeder S. B., Hernando D., Li K. Quantification of liver fat content with unenhanced MDCT: Phantom and clinical correlation with MRI proton density fat fraction. *American Journal of Roentgenology*. 2018. Vol. 211, № 3. pp. W151–W157. doi: 10.2214/ajr.17.19391/asset/images/large/09_17_19391_04c.jpeg.
126. Pickhardt P. J., Park S. H., Hahn L., Lee S. G., Bae K. T., Yu E. S. Specificity of unenhanced CT for non-invasive diagnosis of hepatic steatosis: Implications for the investigation of the natural history of incidental steatosis. *European Radiology*. 2012. Vol. 22, № 5. pp. 1075–1082. doi: 10.1007/s00330-011-2349-2,.
127. Pouwels S., Sakran N., Graham Y., Leal A., Pintar T., Yang W., Kassir R., Singhal R., Mahawar K., Ramnarain D. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocrine Disorders*. 2022. Vol. 22, № 1. doi: 10.1186/s12902-022-00980-1,.
128. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *The Lancet*. 1997. Vol. 349, № 9055. pp. 825–832. doi: 10.1016/s0140-6736(96)07642-8.
129. Poynard T., Imbert-Bismut F., Munteanu M., Messous D., Myers R. P., Thabut D., Rtzio V., Mercadier A., Benhamou Y., Hainque B. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comparative Hepatology*. 2004. Vol. 3. p. 8. doi: 10.1186/1476-5926-3-8.

130. Pray R., Riskin S. The History and Faults of the Body Mass Index and Where to Look Next: A Literature Review. *Cureus*. 2023. doi: 10.7759/cureus.48230.
131. Qadri S., Vartiainen E., Lahelma M., Porthan K., Tang A., Idilman I. S., Runge J. H., Juuti A., Penttilä A. K., Dabek J., Lehtimäki T. E., Seppänen W., Arola J., Arkkila P., Stoker J., Karcaaltincaba M., Pavlides M., Loomba R., Sirlin C. B., Tukiainen T., Yki-Järvinen H. Marked difference in liver fat measured by histology vs. magnetic resonance-proton density fat fraction: A meta-analysis. *JHEP Reports*. 2023. Vol. 6, № 1. p. 100928. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100928.
132. Quek J., Chan K. E., Wong Z. Y., Tan C., Tan B., Lim W. H., Tan D. J. H., Tang A. S. P., Tay P., Xiao J., Yong J. N., Zeng R. W., Chew N. W. S., Nah B., Kulkarni A., Siddiqui M. S., Dan Y. Y., Wong V. W. S., Sanyal A. J., Noureddin M., Muthiah M., Ng C. H. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2023. Vol. 8, № 1. pp. 20–30. doi: 10.1016/s2468-1253(22)00317-x.
133. Radiya K., Joakimsen H. L., Mikalsen K. Ø., Aahlin E. K., Lindsetmo R. O., Mortensen K. E. Performance and clinical applicability of machine learning in liver computed tomography imaging: a systematic review. *European Radiology*. 2023. Vol. 33, № 10. p. 6689. doi: 10.1007/s00330-023-09609-w.
134. Ren X., Xia S., Zhang L., Li R., Zhou W., Ji R., Zhou J., Tian J., Zhan W. Analysis of liver steatosis analysis and controlled attenuation parameter for grading liver steatosis in patients with chronic hepatitis B. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2021. Vol. 11, № 2. pp. 57178–57578. doi: 10.21037/qims-19-1091.
135. Riazi K., Azhari H., Charette J. H., Underwood F. E., King J. A., Afshar E. E., Swain M. G., Congly S. E., Kaplan G. G., Shaheen A. A. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2022. Vol. 7, № 9. pp. 851–861. doi: 10.1016/s2468-1253(22)00165-0/attachment/ff8825cf-f77c-4606-8d97-dd6f0ebdd47/mmc1.pdf.
136. Rinella M. E., Neuschwander-Tetri B. A., Siddiqui M. S., Abdelmalek M. F., Caldwell S., Barb D., Kleiner D. E., Loomba R. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2023. Vol. 77, № 5. p. 1797. doi: 10.1097/hep.0000000000000323.

137. Rinella M. E., Sookoian S. From NAFLD to MASLD: updated naming and diagnosis criteria for fatty liver disease. *Journal of Lipid Research*. 2023. Vol. 65, № 1. p. 100485. doi: 10.1016/j.jlr.2023.100485.
138. Ronaszeki A. D., Budai B. K., Csongrady B., Stollmayer R., Hagymasi K., Werling K., Fodor T., Folhoffer A., Kalina I., Győri G., Maurovich-Horvat P., Kaposi P. N. Tissue attenuation imaging and tissue scatter imaging for quantitative ultrasound evaluation of hepatic steatosis. *Medicine (United States)*. 2022. Vol. 101, № 33. p. E29708. doi: 10.1097/md.00000000000029708.
139. Ronaszeki A. D., Budai B. K., Csongrady B., Stollmayer R., Hagymasi K., Werling K., Fodor T., Folhoffer A., Kalina I., Győri G., Maurovich-Horvat P., Kaposi P. N. Tissue attenuation imaging and tissue scatter imaging for quantitative ultrasound evaluation of hepatic steatosis. *Medicine (United States)*. 2022. Vol. 101, № 33. p. E29708. doi: 10.1097/md.00000000000029708.
140. Saadeh S., Younossi Z. M., Remer E. M., Gramlich T., Ong J. P., Hurley M., Mullen K. D., Cooper J. N., Sheridan M. J. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002. Vol. 123, № 3. pp. 745–750. doi: 10.1053/gast.2002.35354.
141. Sandireddy R., Sakthivel S., Gupta P., Behari J., Tripathi M., Singh B. K. Systemic impacts of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) on heart, muscle, and kidney related diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2024. Vol. 12. p. 1433857. doi: 10.3389/fcell.2024.1433857.
142. Santoro S., Khalil M., Abdallah H., Farella I., Noto A., Dipalo G. M., Villani P., Bonfrate L., Ciaula A. Di, Portincasa P. Early and accurate diagnosis of steatotic liver by artificial intelligence (AI)-supported ultrasonography. *European Journal of Internal Medicine*. 2024. Vol. 125. pp. 57–66. doi: 10.1016/j.ejim.2024.03.004.
143. Sasso M., Beaugrand M., Ledinghen V. de, Douvin C., Marcellin P., Poupon R., Sandrin L., Miette V. Controlled attenuation parameter (CAP): A novel VCTETM guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: Preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2010. Vol. 36, № 11. pp. 1825–1835. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005.

144. Savytska M., Baka O., Manzhalii E., Kyriienko D., Falalyeyeva T., Zhayvoronok M., Kovalchuk O., Deresh N., Grygoriev F., Kobyliak N. SAT-213 Postbiotic supplementation for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Journal of Hepatology*. 2024. Vol. 80. pp. S610–S611. doi: 10.1016/s0168-8278(24)01780-x.
145. Schneider E., Remer E. M., Obuchowski N. A., McKenzie C. A., Ding X., Navaneethan S. D. Long-term inter-platform reproducibility, bias, and linearity of commercial PDFF MRI methods for fat quantification: a multi-center, multi-vendor phantom study. *European Radiology*. 2021. Vol. 31, № 10. pp. 7566–7574. doi: 10.1007/s00330-021-07851-8,.
146. Seifeldein G. S., Hassan E. A., Imam H. M., Makboul R., Idriss N. K., Gaber M. A., Elkady R. M. Quantitative MDCT and MRI assessment of hepatic steatosis in genotype 4 chronic hepatitis C patients with fibrosis. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2021. Vol. 52, № 1. pp. 1–14. doi: 10.1186/s43055-021-00590-2/figures/5.
147. Shen Q., Hao Y., Chen J., Liu Q., Jia H., Liu L. Correlation and Performance of three Ultrasound Techniques to Stage Hepatic Steatosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Current Medical Imaging*. 2024. Vol. 20. doi: 10.2174/0115734056278434231213112035.
148. Shiralkar K., Johnson S., Bluth E. I., Marshall R. H., Dornelles A., Gulotta P. M. Improved method for calculating hepatic steatosis using the hepatorenal index. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2015. Vol. 34, № 6. pp. 1051–1059. doi: 10.7863/ultra.34.6.1051,.
149. Shumbayawonda E., French M., Carolan J. E., Beyer C., Lorgelly P., Tonev D., Banerjee R., Miller M. H., Byrne C. D., Patel J., Ajaz S., Agarwal K., Backhus J., Coenraad M. J., Schaapman J. J., Fraser A., Castelo Branco M., Barclay S., Dollinger M. M., Cuthbertson D. J., Forton D., Lamb H. J. Utility and cost-effectiveness of LiverMultiScan for MASLD diagnosis: a real-world multi-national randomised clinical trial. *Communications Medicine*. 2025. Vol. 5, № 1. doi: 10.1038/s43856-025-00796-9.
150. Simon T. G., Roelstraete B., Khalili H., Hagström H., Ludvigsson J. F. Mortality in Biopsy-Confirmed Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Results From A Nationwide Cohort. *Gut*. 2020. Vol. 70, № 7. p. 1375. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322786.

151. Sirli R., Sporea I. Controlled Attenuation Parameter for Quantification of Steatosis: Which Cut-Offs to Use? *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2021. Vol. 2021. p. 6662760. doi: 10.1155/2021/6662760.
152. Smith-Bindman R., Moghadassi M., Wilson N., Nelson T. R., Boone J. M., Cagnon C. H., Gould R., Hall D. J., Krishnam M., Lamba R., McNitt-Gray M., Seibert A., Miglioretti D. L. Radiation doses in consecutive ct examinations from five university of California medical centers¹. *Radiology*. 2015. Vol. 277, № 1. pp. 134–141. doi: 10.1148/radiol.2015142728/asset/images/large/radiol.2015142728.tbl3.jpeg.
153. Smith-Bindman R., Wang Y., Chu P., Chung R., Einstein A. J., Balcombe J., Cocker M., Das M., Delman B. N., Flynn M., Gould R., Lee R. K., Yellen-Nelson T., Schindera S., Seibert A., Starkey J., Suntharalingam S., Wetter A., Wildberger J. E., Miglioretti D. L. International variation in radiation dose for computed tomography examinations: prospective cohort study. *BMJ*. 2019. Vol. 364. doi: 10.1136/bmj.k4931.
154. Sneller M. H., Boer N. de, Everaars S., Schuurmans M., Guloksuz S., Cahn W., Luykx J. J. Clinical, Biochemical and Genetic Variables Associated With Metabolic Syndrome in Patients With Schizophrenia Spectrum Disorders Using Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*. 2021. Vol. 12. p. 625935. doi: 10.3389/fpsy.2021.625935/xml.
155. Srigandan S., Zelesco M., Abbott S., Welman C. J. Correlation between hepatorenal index and attenuation imaging for assessing hepatic steatosis. *Australasian Journal of Ultrasound in Medicine*. 2022. Vol. 25, № 3. p. 107. doi: 10.1002/ajum.12297.
156. Stahlschmidt F. L., Tafarel J. R., Martinez Menini-Stahlschmidt C., Pellegrino Baena C. Hepatorenal index for grading liver steatosis with concomitant fibrosis. 2021. doi: 10.1371/journal.pone.0246837.
157. Starekova J., Hernando D., Pickhardt P. J., Reeder S. B. Quantification of liver fat content with CT and MRI: State of the art. *Radiology*. 2021. Vol. 301, № 2. pp. 250–262. doi: 10.1148/radiol.2021204288,.
158. Starekova J., Hernando D., Pickhardt P. J., Reeder S. B. Quantification of Liver Fat Content with CT and MRI: State of the Art. *Radiology*. 2021. Vol. 301, № 2. p. 250. doi: 10.1148/radiol.2021204288.

159. Strauss S., Gavish E., Gottlieb P., Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *American Journal of Roentgenology*. 2007. Vol. 189, № 6. p. 1449. doi: 10.2214/ajr.07.2123/asset/images/12_07_2123_01c.jpeg.
160. Sumida Y., Nakajima A., Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2014. Vol. 20, № 2. p. 475. doi: 10.3748/wjg.v20.i2.475.
161. Tacke F., Horn P., Wai-Sun Wong V., Ratziu V., Bugianesi E., Francque S., Zelber-Sagi S., Valenti L., Roden M., Schick F., Yki-Järvinen H., Gastaldelli A., Vettor R., Frühbeck G., Dicker D. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Journal of Hepatology*. 2024. Vol. 81, № 3. pp. 492–542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031/asset/e92e5b46-7955-4358-85ec-34b4a3822047/main.assets/gr2.jpg.
162. Takahashi Y., Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2014. Vol. 20, № 42. p. 15539. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15539.
163. Tamaki N., Kimura T., Wakabayashi S. I., Umemura T., Izumi N., Loomba R., Kurosaki M. Cardiometabolic criteria as predictors and treatment targets of liver-related events and cardiovascular events in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2024. Vol. 60, № 8. pp. 1033–1041. doi: 10.1111/apt.18205.
164. Tan Z. X., Mehta B., Kusel K., Seow J., Zelesco M., Abbott S., Simons R., Boardman G., Welman C. J., Ayonrinde O. T. Hepatic steatosis: Qualitative and quantitative sonographic assessment in comparison to histology. *Australasian Journal of Ultrasound in Medicine*. 2024. Vol. 27, № 3. pp. 179–188. doi: 10.1002/ajum.12381.
165. Tanpowpong N., Panichyawat S. Comparison of sonographic hepatorenal ratio and the degree of hepatic steatosis in magnetic resonance imaging-proton density fat fraction. *Journal of Ultrasonography*. 2020. Vol. 20, № 82. p. e169. doi: 10.15557/jou.2020.0028.

166. Tantu M. T., Farhana F. Z., Haque F., Koo K. M., Qiao L., Ross A. G., Muhammad &, Shiddiky J. A. Pathophysiology, noninvasive diagnostics and emerging personalized treatments for metabolic associated liver diseases. *npj Gut and Liver* 2025 2:1. 2025. Vol. 2, № 1. pp. 1–15. doi: 10.1038/s44355-025-00030-2.
167. Targher G., Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2007. Vol. 191, № 2. pp. 235–240. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.08.021.
168. Targher G., Byrne C. D., Tilg H. MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications. *Gut*. 2024. Vol. 73, № 4. pp. 691–702. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330595.
169. Teng M. L. P., Ng C. H., Huang D. Q., Chan K. E., Tan D. J. H., Lim W. H., Yang J. D., Tan E., Muthiah M. D. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2022. Vol. 29, № Suppl. p. S32. doi: 10.3350/cmh.2022.0365.
170. Timaná J., Chahuara H., Basavarajappa L., Basarab A., Hoyt K., Lavarello R. Simultaneous imaging of ultrasonic relative backscatter and attenuation coefficients for quantitative liver steatosis assessment. *Scientific Reports*. 2023. Vol. 13, № 1. pp. 1–10. doi: 10.1038/s41598-023-33964-9;subjmeta=166,25,3927,639,766,985;kwrd=acoustics,biomedical+engineering.
171. Wang M., Tang S., Li G., Huang Z., Mo S., Yang K., Chen J., Du B., Xu J., Ding Z., Dong F. 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 Gastroenterology*. 2024. Vol. 24, № 1. p. 81. doi: 10.1186/s12876-024-03160-8.
172. Wang Y., Song S. J., Jiang Y., Lai J. C. T., Wong G. L. H., Wong V. W. S., Yip T. C. F. Role of noninvasive tests in the prognostication of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2024. Vol. 31, № Suppl. p. S51. doi: 10.3350/cmh.2024.0246.
173. Webb M., Yeshua H., Zelber-Sagi S., Santo E., Brazowski E., Halpern Z., Oren R. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. *American Journal of Roentgenology*. 2009. Vol. 192, № 4. pp. 909–914. doi: 10.2214/ajr.07.4016/asset/images/04_07_4016_04.jpeg.

174. Welman C. J., Saunders J., Zelesco M., Abbott S., Boardman G., Ayonrinde O. T. Hepatic steatosis: Ultrasound assessment using attenuation imaging (ATI) with liver biopsy correlation. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. 2023. Vol. 67, № 1. pp. 45–53. doi: 10.1111/1754-9485.13412,.
175. Wibulpolprasert P., Subpinyo B., Chirnakorn S., Shantavasinkul P. C., Putadechakum S., Phongkitkarun S., Sritara C., Angkathunyakul N., Sumritpradit P. Correlation between magnetic resonance imaging proton density fat fraction (MRI-PDFF) and liver biopsy to assess hepatic steatosis in obesity. *Scientific Reports*. 2024. Vol. 14, № 1. pp. 1–10. doi: 10.1038/s41598-024-57324-3;subjmeta=308,692,699;kwrd=diseases,medical+research.
176. Williams D. M., Nagaraj J., Stephens J. W., Min T. The Use of Non-invasive Biomarkers to Screen for Advanced Fibrosis Associated with Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease in People with Type 2 Diabetes: A Narrative Review. *touchREVIEWS in Endocrinology*. 2025. Vol. 21, № 1. doi: 10.17925/ee.2025.21.1.4.
177. Wong V. W. S., Ekstedt M., Wong G. L. H., Hagström H. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD. *Journal of Hepatology*. 2023. Vol. 79, № 3. pp. 842–852. doi: 10.1016/j.jhep.2023.04.036.
178. World Health Organization. Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation. *WHO Technical Report Series*. 2000. Vol. 894.
179. Wu S., Pan J., Song M., Zhao Y. C., Chen W., Huang H., Zhu Y., Chen F. Performance of Magnetic Resonance Imaging and Ultrasound for Identifying the Different Degrees of Hepatic Steatosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Academic Radiology*. 2025. doi: 10.1016/j.acra.2025.03.008.
180. Xi B., Zong X., Kelishadi R., Litwin M., Hong Y. M., Poh B. K., Steffen L. M., Galcheva S. V., Herter-Aeberli I., Nawarycz T., Krzywińska-Wiewiorowska M., Khadilkar A., Schmidt M. D., Neuhauser H., Schienkiewitz A., Kułaga Z., Kim H. S., Stawińska-Witoszyńska B., Motlagh M. E., Ruzita A. T., Iotova V. M., Grajda A., Ismail M. N., Krzyżaniak A., Heshmat R., Stratev V., Rózdżyńska-Świątkowska A., Ardalan G., Qorbani M., Świąder-Leśniak A., Ostrowska-Nawarycz L., Yotov Y., Ekbote V., Khadilkar V., Venn A. J., Dwyer T., Zhao M., Magnussen C. G., Bovet P. International Waist Circumference Percentile Cutoffs for Central Obesity in Children

and Adolescents Aged 6 to 18 Years. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019. Vol. 105, № 4. p. e1569. doi: 10.1210/clinem/dgz195.

181. Yanai H., Adachi H., Hakoshima M., Iida S., Katsuyama H. Metabolic-Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease—Its Pathophysiology, Association with Atherosclerosis and Cardiovascular Disease, and Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, № 20. p. 15473. doi: 10.3390/ijms242015473.
182. Ye Q., Zou B., Yeo Y. H., Li J., Huang D. Q., Wu Y., Yang H., Liu C., Kam L. Y., Tan X. X. E., Chien N., Trinh S., Henry L., Stave C. D., Hosaka T., Cheung R. C., Nguyen M. H. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2020. Vol. 5, № 8. pp. 739–752. doi: 10.1016/s2468-1253(20)30077-7.
183. Yeom S. K., Lee C. H., Cha S. H., Park C. M. Prediction of liver cirrhosis, using diagnostic imaging tools. *World Journal of Hepatology*. 2015. Vol. 7, № 17. p. 2069. doi: 10.4254/wjh.v7.i17.2069.
184. Yin C., Zhang H., Du J., Zhu Y., Zhu H., Yue H. Artificial intelligence in imaging for liver disease diagnosis. *Frontiers in Medicine*. 2025. Vol. 12. p. 1591523. doi: 10.3389/fmed.2025.1591523/reference.
185. Yoneda M., Yamamoto T., Honda Y., Imajo K., Ogawa Y., Kessoku T., Kobayashi T., Nogami A., Higurashi T., Kato S., Hosono K., Saito S., Nakajima A. Risk of cardiovascular disease in patients with fatty liver disease as defined from the metabolic dysfunction associated fatty liver disease or nonalcoholic fatty liver disease point of view: a retrospective nationwide claims database study in Japan. *Journal of Gastroenterology*. 2021. Vol. 56, № 11. pp. 1022–1032. doi: 10.1007/s00535-021-01828-6.
186. Yoo J., Joo I., Jeon S. K., Park J., Cho E. J. Three-dimensional organ segmentation-derived CT attenuation parameters for assessing hepatic steatosis in chronic hepatitis B patients. *Scientific Reports* 2025 15:1. 2025. Vol. 15, № 1. pp. 1–9. doi: 10.1038/s41598-025-96053-z.
187. Yoo J., Lee J. M., Joo I., Lee D. H., Yoon J. H., Kang H. J., Ahn S. J. Reproducibility of ultrasound attenuation imaging for the noninvasive evaluation of

hepatic steatosis. *Ultrasonography*. 2019. Vol. 39, № 2. p. 121. doi: 10.14366/usg.19034.

188. Yoo J., Min Lee J., Joo I., Ho Lee D., Hee Yoon J., Kang H.-J., Joa Ahn S. Reproducibility of ultrasound attenuation imaging for the noninvasive evaluation of hepatic steatosis. *Ultrasonography*. 2020. Vol. 39, № 2. doi: 10.14366/usg.19034.
189. Young S., Tariq R., Provenza J., Satapathy S. K., Faisal K., Choudhry A., Friedman S. L., Singal A. K. Prevalence and Profile of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology Communications*. 2020. Vol. 4, № 7. pp. 953–972. doi: 10.1002/hep4.1519,.
190. Younossi Z., Anstee Q. M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M., George J., Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2018. Vol. 15, № 1. pp. 11–20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109,.
191. Younossi Z. M., Golabi P., Paik J. M., Henry A., Dongen C. Van, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023. Vol. 77, № 4. pp. 1335–1347. doi: 10.1097/hep.0000000000000004.
192. Zeng K. Y., Bao W. Y. G., Wang Y. H., Liao M., Yang J., Huang J. Y., Lu Q. Non-invasive evaluation of liver steatosis with imaging modalities: New techniques and applications. <http://www.wjgnet.com/>. 2023. Vol. 29, № 17. pp. 2534–2550. doi: 10.3748/wjg.v29.i17.2534.
193. Zhaivoronok M. M., Dynnyk O. B. Multiparametric ultrasound steatometry in hepatic steatosis: a literature review and own data. *Current Aspects of Military Medicine*. 2025. Vol. 32, № 1. pp. 171–194. doi: 10.32751/2310-4910-2025-32-1-14.
194. Zhaivoronok M., Dynnyk O., Deresh N., Abenavoli L., Kobyliak N. Accuracy of the hepatorenal index with additional standardized acoustic depth assessment for steatotic liver disease diagnosis. *WFUMB Ultrasound Open*. 2025. Vol. 3, № 2. p. 100083. doi: 10.1016/j.wfumbo.2025.100083.
195. Zhaivoronok M., Dynnyk O., Deresh N., Nosenko T., Kobyliak N. Accuracy of attenuation coefficient measurement (ACM) for hepatic steatosis: comparison with MRI proton density fat fraction (MRI-PDFF) and chemical fat analysis using multimodal liver fat phantoms. *Frontiers in Medicine*. 2025. Vol. 12. p. 1698952. doi: 10.3389/fmed.2025.1698952.

196. Zhaivoronok M., Dynnyk O., Livkutnyk O., Yerokhovych V., Yuzvenko V., Serednia I., Melnychenko Y., Kobylak N. Inter- and Intraobserver variability of attenuation coefficient measurement in innovative ultrasound diagnosis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a cross-sectional study. *Frontiers in Medicine*. 2025. Vol. 12. p. 1457960. doi: 10.3389/fmed.2025.1457960/bibtex.
197. Zhang J. Z., Cai J. J., Yu Y., She Z. G., Li H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Update on the Diagnosis. *Gene Expression*. 2019. Vol. 19, № 3. p. 187. doi: 10.3727/105221619x15553433838609.
198. Zhang Y., Fowler K. J., Hamilton G., Cui J. Y., Sy E. Z., Balanay M., Hooker J. C., Szeverenyi N., Sirlin C. B. Liver fat imaging—a clinical overview of ultrasound, CT, and MR imaging. *The British Journal of Radiology*. 2018. Vol. 91, № 1089. p. 20170959. doi: 10.1259/bjr.20170959.
199. Zhang Y. X., Feng Y. P., You C. L., Zhang L. Y. The diagnostic value of MRI-PDFF in hepatic steatosis of patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterology*. 2025. Vol. 25, № 1. p. 451. doi: 10.1186/s12876-025-04017-4.
200. Zhang Z., Weiss J., Taron J., Zeleznik R., Lu M. T., Hugo ;, Aerts J. W. L., Aerts H. Deep Learning-based Assessment of Hepatic Steatosis on chest CT. 2022.
201. Zhao D., Zheng X., Wang L., Xie Y., Chen Y., Zhang Y. Overlap prevalence and interaction effect of cardiometabolic risk factors for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Nutrition and Metabolism* . 2025. Vol. 22, № 1. pp. 1–10. doi: 10.1186/s12986-025-00903-6/tables/3.
202. Zhao K., Zhang H., Ding W., Yu X., Hou Y., Liu X., Li X., Wang X. Adipokines regulate the development and progression of MASLD through organellar oxidative stress. *Hepatology Communications*. 2025. Vol. 9, № 2. doi: 10.1097/hc9.0000000000000639.
203. Zhao R., Hamilton G., Brittain J. H., Reeder S. B., Hernando D. Design and Evaluation of Quantitative MRI Phantoms to Mimic the Simultaneous Presence of Fat, Iron, and Fibrosis in the Liver. *Magnetic resonance in medicine*. 2020. Vol. 85, № 2. p. 734. doi: 10.1002/mrm.28452.
204. Zhao Y., Jia M., Zhang C., Feng X., Chen J., Li Q., Zhang Y., Xu W., Dong Y., Jiang Y., Liu Y., Huang P. Reproducibility of ultrasound-guided attenuation parameter (UGAP) to the noninvasive evaluation of hepatic steatosis. *Scientific*

Reports. 2022. Vol. 12, № 1. pp. 1–10. doi: 10.1038/s41598-022-06879-0;subjmeta=692,699,700;kwrd=diseases,health+care.

205. Zhao Y. Z., Zhou J. L., Liu J. Q., Bai D. M., Zhou S. M., Gan Y. G., Cao W. G., Cheng S. M., Wang M. Z., Gao F. Q. Accuracy of multi-echo Dixon sequence in quantification of hepatic steatosis in Chinese children and adolescents. *World Journal of Gastroenterology*. 2019. Vol. 25, № 12. p. 1513. doi: 10.3748/wjg.v25.i12.1513.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Zhaivoronok M, Dynnyk O, Livkutnyk O, Yerokhovych V, Yuzvenko V, Serednia I, Melnychenko Y, Kobyliak N. Inter- and Intraobserver variability of attenuation coefficient measurement in innovative ultrasound diagnosis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a cross-sectional study. *Front. Med.* 2025; 12: 1457960. doi: 10.3389/fmed.2025.1457960 (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.) (**Scopus, Q1**).
2. Zhaivoronok M., Dynnyk O., Deresh N., Nosenko T., Kobyliak N. Accuracy of attenuation coefficient measurement (ACM) for hepatic steatosis: comparison with MRI proton density fat fraction (MRI-PDFF) and chemical fat analysis using multimodal liver fat phantoms. *Front. Med.* 2025; 12: 1698952. doi: 10.3389/fmed.2025.1698952. (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.) (**Scopus, Q1**).
3. Zhaivoronok M., Dynnyk O., Deresh N., Abenavoli L., Kobyliak N. Accuracy of the hepatorenal index with additional standardized acoustic depth assessment for steatotic liver disease diagnosis. *WFUMB Ultrasound Open.* 2025; 2: 100083. doi: 10.1016/j.wfumbo.2025.100083. (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.) (**Scopus, Q4**).
4. Мостовий С.Є., Жайворонок М.М., Сафонова О.М. Ультразвукові критерії оцінки корекції метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки і порушень печінкового кровотоку за допомогою аргініну у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з коронавірусною хворобою.

Гастроентерологія. 2024; 58 (2): 93-101. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.2.2024.60>. (Особистий внесок: обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.) (**Scopus, Q4**).

5. Жайворонок М.М., Мостовий С.Є., Сафонова О.М. Вплив стеатозу печінки на тяжкість перебігу COVID-19 у хворих на хронічний коронарний синдром. Гастроентерологія. 2025; 59(1): 30-36. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.1.2025.659>. (Особистий внесок: аналіз літератури, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.) (**Scopus, Q4**).
6. Жайворонок М.М., Федусенко О.А. Кореляція між гепаторенальним індексом та коефіцієнтом згасання ультразвуку для оцінки стеатозу печінки. Radiation diagnostics and radiation therapy. 2024; 15(1): 35-42. DOI: <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2024-1-4> (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
7. Жайворонок М.М., Динник О.Б. Мультипараметрична ультразвукова стеатометрія при стеатозі печінки. Огляд літератури та власні дані. Сучасні аспекти військової медицини. 2025; 32 (1): 171-194. DOI: <https://doi.org/10.32751/2310-4910-2025-32-1-14> (Особистий внесок: аналіз літератури, аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Dynnyk O., Marunchyn. N., Zakrevska. S., Oraevska. I., Kovalerenko L., Zhaivoronok M. Population Ultrasoud (Pop-US) by the attenuation coefficient measurement for screening non-alcoholic fatty liver disease. Ultrasound in Medicine and Biology. 2022; 48 (Suppl. 1): S11. [https://www.umbjournal.org/article/S0301-5629\(22\)00196-X/abstract](https://www.umbjournal.org/article/S0301-5629(22)00196-X/abstract) (Особистий внесок: аналіз літератури, аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)

2. Динник О. Б, Жайворонок М.М., Кобиляк Н.М. Ультразвуковий скринінг неалкогольної жирової хвороби печінки інноваційним методом вимірювання коефіцієнта затухання для первинної пухлинної ланки. Українські медичні вісті. 2022; 14 (3-4): 74-75. (Особистий внесок: обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
3. Коваль О.В., Жайворонок М.М. Визначення коефіцієнта затухання ультразвуку для діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки. Тези за матеріалами: XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (24-25 листопада 2022 р., м. Запоріжжя). – Запоріжжя, 2022. – С. 85-86. (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
4. Dynnyk O., Zhaivoronok M., Mostovyi S. Multiparametric ultrasound diagnosis of fatty liver disease as a pathological continuum. Elevent International Conference on Radiation, Natural Sciences, Medicine, Ingeniering, Technology and Ecology, Herceg Novi, Montenegro, June 19-23, 2023. Book of Abstracts. P. 111. <https://doi.org/10.21175/rad.abstr.book.2023.21>. (Особистий внесок: аналіз літератури, аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
5. Жайворонок М.М., Дереш Н.В., Кобиляк Н.М., Щербіна О.В. Мультимодальна променева діагностика стеатозу печінки. Тези 9 Національного конгресу з міжнародною участю «Радіологія в Україні», м. Київ, 19 – 21 жовтня 2023 р. (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
6. Zhaivoronok M, Dynnyk O, Livkutnyk O, Yerokhovych V, Yuzvenko V, Serednia I, Melnychenko Y, Kobyliak N. Evaluation of intra- and interobserver

variability attenuation coefficient measurement (ACM) for the assessment of hepatic steatosis. In: 34th EUROSON Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB); 2023 May 25–27; Riga, Latvia. p. 72 (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)

7. Dynnyk O, Fedusenko O, Zhaivoronok M, Kobyliak N, Zakrevska S, Oraevska I. Terminology of multiparametric ultrasound (MP-US) of chronic diffuse liver diseases (CDLD). In: 34th EUROSON Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB); 2023 May 25–27; Riga, Latvia. p. 74. (Особистий внесок: аналіз літератури, участь у написанні та підготовці до друку.)
8. Dynnyk O, Zhaivoronok M, Deresh N, Kobyliak N. Quantification of hepatic steatosis with a novel attenuation coefficient measurement (ACM): preliminary findings on diagnostic accuracy. In: 35th EUROSON Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB); 2024 Nov 9–11; Naples, Italy. (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
9. Zhaivoronok M, Dynnyk O, Deresh N, Kobyliak N. Accuracy of hepatorenal index with additional standardized acoustic depth assessment for steatotic liver disease diagnosis. In: 35th EUROSON Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB); 2024 Nov 9–11; Naples, Italy. (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
10. Savytska M., Baka O., Manzhali E., Kyriienko D., Falalyeyeva T., Zhaivoronok M., Kovalchuk O., Deresh N., Grygoriev F., Kobyliak N. SAT-213 Postbiotic supplementation for metabolic dysfunction-associated steatotic

liver disease. Journal of Hepatology. 2024. Vol. 80. pp. S610–S611.
(Особистий внесок: набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу.)

11. Dynnyk O, Zhaivoronok M, Deresh N, Nosenko T, Kobyliak N. Steatophantom for comparison of the attenuation coefficient with MRI and chemical analysis of fat content (Abstract O-23-3). In: 20th World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Congress (WFUMB 2025); 2025 May 29–Jun 1; Kyoto, Japan (Особистий внесок: аналіз літератури, набір клінічного матеріалу, обробка отриманих даних та аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
12. Dynnyk O, Zhaivoronok M, Karpenko L, Yerokhovych V, Yuzvenko V, Serednia I, Melnychenko Y, Kobyliak N. Feasibility of hepatic steatosis screening by attenuation coefficient measurement as POCUS (Abstract DP-1331). In: 20th World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Congress (WFUMB 2025); 2025 May 29–Jun 1; Kyoto, Japan. (Особистий внесок: аналіз літератури, участь у написанні та підготовці до друку.)

***Наукові праці, які додатково відображають наукові результати
дисертації***

1. Динник О.Б., Жайворонок М.М., Дереш Н.В., Пушкаренко О.А., Фейса С.В., Кобиляк Н.М. Інноваційна ультразвукова діагностика на ключових етапах повного подолання метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки. Огляд літератури та власні дані. Радіологічний вісник. 2025; 1-2: 39-46. (Особистий внесок: аналіз літератури, аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)
2. Динник О.Б., Жайворонок М.М., Дереш Н.В., Пушкаренко О.А., Фейса С.В., Кобиляк Н.М. Інноваційна ультразвукова діагностика на ключових етапах повного подолання метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби

печінки. Огляд літератури та власні дані. Медичний ринок. 2025 (осінь): 9-14. (Особистий внесок: аналіз літератури, аналіз матеріалу, участь у написанні та підготовці до друку.)

ДОДАТОК Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Закордонні науково-практичні конгреси, симпозіуми і конференції:

1. Zhaivoronok M.M. Ultrasound screening of liver steatosis by innovative method of the attenuation coefficient (ACM) steatometry – European Congress of Radiology (ECR), Vienna, Austria, 1–5 March 2023.
2. Zhaivoronok M. Population Ultrasound (Pop-US) by the attenuation coefficient measurement for screening non-alcoholic fatty liver disease – The 18th World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Congress, Timisoara, Romania, May 25–28, 2022.
3. Zhaivoronok M.M. Terminology of multiparametric ultrasound (mp-US) of chronic diffuse liver diseases (CDLD) – EUROSON 2023 Congress, Riga, Latvia, May 25–27, 2023.
4. Zhaivoronok M.M. Evaluation of intra- and interobserver variability of attenuation coefficient measurement (ACM) for assessment of hepatic steatosis – EUROSON 2023 Congress, Riga, Latvia, May 25–27, 2023.
5. Zhaivoronok M.M. Multiparametric ultrasound diagnosis of fatty liver disease as a pathological continuum – 11th International Conference on Radiation, Natural Sciences, Medicine, Engineering, Technology and Ecology, Herceg Novi, Montenegro, June 19–23, 2023.
6. Zhaivoronok M.M. Quantification of hepatic steatosis with a novel attenuation coefficient measurement (ACM): preliminary findings on diagnostic accuracy – EUROSON 2024 Congress, Naples, Italy, November 9–11, 2024.
7. Zhaivoronok M.M. Accuracy of hepatorenal index with additional standardized acoustic depth assessment for steatotic liver disease diagnosis – EUROSON 2024 Congress, Naples, Italy, November 9–11, 2024.

8. Zhaivoronok M.M. Steatophantom for comparison of the attenuation coefficient with MRI and chemical analysis of fat content – WFUMB 2025 Congress, Kyoto, Japan, May 29–June 1, 2025.
9. Zhaivoronok M.M. Feasibility of hepatic steatosis screening by attenuation coefficient measurement as POCUS – WFUMB 2025 Congress, Kyoto, Japan, May 29–June 1, 2025.

***Науково-практичні конгреси, симпозіуми і конференції
з міжнародною участю:***

1. Жайворонок М.М. Ультразвуковий скринінг неалкогольної жирової хвороби печінки інноваційним методом вимірювання коефіцієнта згасання – XIX Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств (СФУЛТ), м. Ужгород, 27–29 жовтня 2022 р.
2. Жайворонок М.М. Мультиmodalьна діагностика жирової хвороби печінки – IX Національний конгрес з міжнародною участю «Радіологія в Україні 2023», м. Київ, 19–21 жовтня 2023 р.
3. Жайворонок М.М. Кількісна оцінка гепатостеатозу за допомогою нового показника коефіцієнта згасання (АСМ): попередні результати щодо діагностичної точності – X ювілейний національний конгрес з міжнародною участю «Радіологія в Україні 2025», м. Київ, 11 вересня 2025 р.

Науково-практичні конференції державного рівня:

1. Жайворонок М.М. Променева діагностика жирової хвороби печінки – Фахова школа «Променева діагностика в онкології», присвячена Міжнародному дню радіології (8.11.2022 р.), м. Яремче, 4 листопада 2022 р.
2. Жайворонок М.М. Жирова хвороба. Мультиmodalьна стеатометрія – Фахова школа «Променева діагностика патології шлунково-кишкового тракту та черевної порожнини», м. Яремче, 10–11 листопада 2023 р.

3. Жайворонок М.М. Мультипараметрична діагностика жирової хвороби печінки – Конференція в рамках виставки Public Health «Мультидисциплінарний підхід в ультразвуковій діагностиці», м. Київ, 4–5 жовтня 2023 р.
4. Жайворонок М.М. Мультипараметрична ультразвукова стеатометрія – Майстер-клас у рамках виставки Public Health «Відповідь ультразвукової діагностики на виклики сьогодення», м. Київ, 2–4 жовтня 2024 р.
5. Жайворонок М.М. Визначення коефіцієнта згасання ультразвуку для діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки – XVI Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини», м. Запоріжжя, 24–25 листопада 2022 р.
6. Жайворонок М.М. Вплив стеатозу печінки на тяжкість перебігу COVID-19 у хворих на хронічний коронарний синдром: результати комп'ютерної томографії грудної клітки. – Науково-практична конференція «Організаційно-прикладні аспекти клінічної та профілактичної медицини в умовах сучасних викликів і загроз: проблеми та перспективи інноваційного розвитку»; 30–31 жовтня 2024 р; Київ, Україна.
7. Жайворонок М.М. Кореляція між коефіцієнтом згасання ультразвуку та магнітно-резонансною томографією методом оцінки фракції жиру за протонною щільністю для оцінки стеатозу печінки при МАСХП – Науково-практична конференція молодих вчених «Young Science 6.0», м. Київ, 15 травня 2025 р.