

УДК 616.36-003.826

ББК 54.135

Д.Ю. ВЕНИДИКТОВА, А.В. БОРСУКОВ

К ВОПРОСУ О БИОПСИИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Ключевые слова: биопсия, референтный метод, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

Целью работы явилась оценка возможности замены биопсии печени другими методами исследования у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени. Все пациенты были обследованы по единому диагностическому алгоритму, состоящему из четырех этапов: физикальный, лабораторный, инструментальный (с использованием неинвазивной биоимпедансометрии, мультипараметрического ультразвукового исследования, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело», компьютерной и магнитно-резонансной томографии), гистологический (оценка микропрепаратов печени по шкале SAF). Пациенты были разделены на три группы с учетом результатов гистологического исследования биоптатов по шкале SAF: 1-я группа – пациенты со стеатозом печени без признаков воспаления, фиброза ($n = 56, 53,9\%$); 2-я группа – пациенты со стеатогепатитом и клинически незначимым фиброзом печени F0-F1 ($n = 30, 28,8\%$); 3-я группа – пациенты со стеатогепатитом и клинически значимым фиброзом печени F2-F3 ($n = 16, 15,4\%$). Корреляция данных гистологического исследования биоптатов печени высокая с данными ультразвуковой количественной стеатометрии печени – $r = 0,95$ (для стеатоза печени S1), $r = 0,84$ (для стеатоза печени S2), $r = 0,91$ (для стеатоза печени S3); ультразвуковой эластографии сдвиговой волной – $r = 0,84$ (для клинически незначимого фиброза печени F0-F1), $r = 0,88$ (для клинически значимого фиброза печени F2-F3). Данные, полученные с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело» количественно отражают состояние метаболического статуса пациента, могут быть оценены в динамике за счет низкой лучевой нагрузки. Таким образом, диагностический комплекс, состоящий из оценки уровня печеночных трансаминаз, мультипараметрического ультразвукового исследования и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело», оптимален для исследования пациентов, имеющих противопоказания к проведению биопсии печени или категорически отказывающихся от этого исследования. В случае согласия пациента, отсутствия противопоказаний, а также при наличии ряда диффузных заболеваний печени гистологическое исследование рекомендовано для выявления и детальной оценки дистрофических, воспалительных, склеротических, регенераторных процессов.

Актуальность. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) – термин, предложенный в качестве замены термина неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в 2020 г. на основании международного экспертного консенсусного заявления с целью акцентирования внимания клиницистов на системности и многофакторности патогенеза изменения паренхимы печени [7, 23, 24, 26]. Так, НАЖБП обнаруживается у 37,3% пациентов, обращающихся за амбулаторной помощью, при этом у 90% пациентов с НАЖБП выявляется как минимум один компонент метаболического синдрома, у 30% – все критерии диагностики метаболического синдрома [2, 8, 10, 12, 14]. Проблема диагностики МАЗБП актуальна на современном этапе развития медицины. Важность своевременного выявления, определения формы и адекватной оценки выраженности патологического процесса в печени не вызывает сомнений: она необходима для установления стадии заболевания, прогноза с учетом

возможных осложнений и своевременной коррекции тактики лечения пациентов с факторами риска.

Основными критериями выбора метода диагностики остаются высокая информативность, широкая доступность, низкая потенциальная опасность, адекватное соотношение «цена – эффективность» с учетом чувствительности и специфичности метода [1, 3, 6, 7, 13, 21]. Биопсия печени с последующим гистологическим исследованием микропрепаратов, по мнению многих авторов, остается «золотым стандартом» диагностики диффузных изменений печени в целом и МАЖБП в частности [7, 9, 17, 28, 30], а другие клиничко-лабораторно-инструментальные диагностические методы исследования не всегда в полном объеме дают характеристику патологических изменений, что ведет к снижению вероятности назначения корректного лечения. Несмотря на высокую информативность, биопсия печени имеет ряд противопоказаний (относительных и абсолютных) и ограничений, как пациенто-, так и операторозависимых [25]. Более 40% пациентов при впервые обнаруженной НАЖБП рекомендована биопсия печени с последующим гистологическим исследованием (рис. 1), однако большинство пациентов из группы риска отказываются от проведения данной манипуляции даже после мотивирующей беседы с лечащим врачом (рис. 2).

При этом постановка корректного диагноза зависит не только от врача, выполняющего манипуляцию, но и от квалификации патоморфолога, проводящего патогистологическое исследование. В связи с этим активно ведутся исследования, посвященные созданию и поиску новых диагностических технологий, которые могли бы выступать в качестве референтных методик у пациентов, проведение биопсии печени у которых затруднительно по ряду причин (табл. 1).



Рис. 1. Распределение пациентов ($n = 654$) (2014–2021 гг.) с учетом первичных рекомендаций врача-терапевта (врача общей практики/врача приемного отделения) относительно впервые выявленной неалкогольной жировой болезни печени

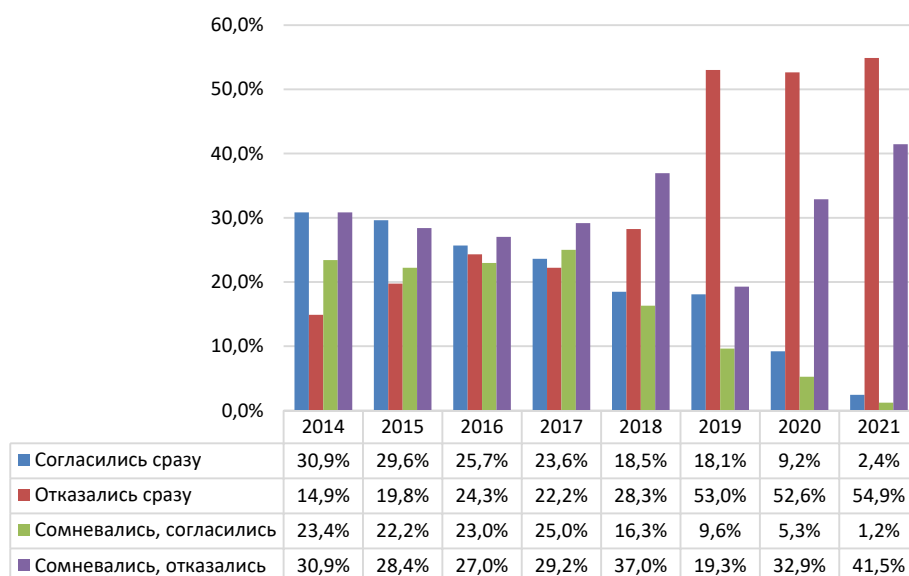


Рис. 2. Результаты опроса пациентов ($n = 654$) многопрофильного стационара (2014–2021 гг.) об их готовности к проведению биопсии печени с целью верификации метаболически ассоциированной жировой болезни печени

Таблица 1

Противопоказания к проведению биопсии печени

Относительные	Абсолютные
асцит, морбидное ожирение, предполагаемая гемангиома печени или другие сосудистые опухоли, подозрение на эхинококкоз, амилоидоз, синдром портальной гипертензии, гипербилирубинемия, хроническая сердечная недостаточность IIA, IIB	невозможность установления полноценного контакта с пациентом, отсутствие добровольного информированного согласия на проведение малоинвазивной процедуры, тенденция к повышенной кровоточивости: протромбиновое время более 4 с контрольного, МНО > 1,5, количество тромбоцитов < 56 000/мл, невозможность переливания крови, экстрапеченочная билиарная обструкция, инфекция правой плевральной полости и/или области ниже правой половины диафрагмы

Таким образом, проведение биопсии печени в большинстве случаев затрудняет как наличие противопоказаний, так и низкая комплаентность пациентов с МАЖБП на стадии стеатоза и стеатогепатита, в большинстве случаев никак не проявляющей себя клинически, в связи с чем остро встает вопрос о необходимости поиска дополнительной методики или комплекса методов, которые позволили бы без ущерба для состояния пациента с МАЖБП с высокой точностью определить стадию заболевания, а также в оптимальном случае количественно оценить выраженность стеатоза печени с целью возможности осуществления профилактических действий и прогноза дальнейшего течения патологии и развития осложнений [4, 5, 15, 16, 18–22, 27, 29–32].

Цель исследования – оценить возможность равноценной замены биопсии печени другими методами исследования у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени.

Материалы и методы исследования. На базе Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также на базе ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» города Смоленск в период 2017–2021 гг. (в течение 5 лет) было проведено исследование, в котором приняли участие 104 пациента многопрофильного стационара (гастроэнтерологического, кардиологического, пульмонологического, инфекционного, хирургического отделений), из них 56 женщин (53,84%), 48 мужчин (46,15%) в возрасте от 18 до 64 лет, средний возраст 39 лет (стандартная ошибка 1,34). Критерии включения и невключения в исследование, а также критерии исключения из исследования представлены в табл. 2.

Таблица 2

Критерии включения, невключения, исключения

Критерии включения	Критерии невключения	Критерии исключения
возраст старше 18 лет, способность самостоятельно подписать информированное согласие, окружность талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин [8], наличие не менее 2 дополнительных критериев метаболического синдрома [8], согласие на проведение биопсии печени с последующим гистологическим исследованием, согласие на проведение дополнительного клинико-лабораторно-инструментального исследования согласно дизайну исследования	неспособность пациента пройти адекватную подготовку к клинико-лабораторно-инструментальному обследованию (в том числе голодать на протяжении 4–10 ч), употребление алкоголя выше установленной нормы (>2 баллов по опроснику CAGE), установленный диагноз токсического/вирусного гепатита, цирроза печени, ХСН IIБ ФК III-IV (NYHA), активные инфекции, требующие парентерального лечения, желудочно-кишечное кровотечение, беременность	отказ от проведения биопсии печени после подписания информированного согласия, острое состояние со стороны дыхательной, нервной, сердечно-сосудистой, мочеполовой систем, затрудняющее проведение биопсии печени, собственное желание пациента быть исключенным из исследования, наступление беременности в период исследования

Все пациенты были обследованы по единому диагностическому алгоритму (в течение 30 дней от момента подписания информированного согласия), состоящему из 4 этапов. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом.

1 этап – $n = 104$ (физикальный): антропометрия (измерение роста, см, массы, кг, определение индекса массы тела, $\text{м}^2/\text{кг}$), измерение толщины жировой складки на передней брюшной стенке, см, окружности талии, см, окружности бедер, см), измерение артериального давления, мм рт. ст.

2 этап – $n = 104$ (лабораторный): общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, липидограмма, выявление нарушения толерантности к глюкозе, нарушенной гликемии натощак, оценка неинвазивных тестов (индекс ожирения печени – fatty liver index (FLI), шкала фиброза при МАЖБП – MAFLD fibrosis score (MFS), индекс фиброза-4 – fibrosis 4 (FIB-4)).

3 этап – $n = 104$ (инструментальный): неинвазивная биоимпедансометрия, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в режиме «Все тело» (при проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело» оценивали следующие показатели: общую массу тела, кг, индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$, индекс массы жира, $\text{кг}/\text{м}^2$, скорость метаболизма, ккал/день, общее количество жировой ткани, %, процентное соотношение жира в андройдной и гиноидной областях, площадь висцеральной и подкожной жировой ткани, см^2 , их массу, кг, объем, см^3 , соотношение ПКЖ (структуру абдоминального ожирения)),

ультразвуковая диагностика висцерального ожирения, ультразвуковое исследование печени (В-режим, гепаторенальный индекс, цветное доплеровское картирование, количественная стеатометрия с определением коэффициента затухания ультразвуковой волны (КЗУВ), дБ/см, эластография сдвиговой волной с определением жесткости (модуля упругости) паренхимы печени, кПа).

У части пациентов был проведен анализ компьютерных томограмм органов брюшной полости и органов грудной клетки с захватом печени в зону исследования, магнитно-резонансных томограмм органов брюшной полости ($n = 71$, 68,3% и $n = 32$, 30,7%, соответственно) – исследования проводились по назначению лечащего врача с целью уточняющей диагностики основного заболевания (оценивались признаки наличия стеатоза/цирроза печени, висцерального ожирения).

4 этап – $n = 104$ (биопсия печени): трепанобиопсия печени под ультразвуковым контролем (с использованием биопсийного пистолета и игл G22–G25) с последующим гистологическим исследованием микропрепаратов печени по шкале SAF – steatosis, activity and fibrosis (26,9% пациентов согласились на проведение манипуляции только после длительной мотивирующей беседы с врачом-исследователем, отмечен низкий уровень комплаентности). Гистологические срезы были окрашены гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону. При микроскопическом исследовании биоптатов оценивались дистрофические, воспалительные, некротические и склеротические изменения печени.

Всем пациентам, давшим согласие на проведение биопсии печени в начале исследования ($n = 104$), был предложен повтор манипуляции в динамике через 12 месяцев. Число согласных значительно снизилось ($n = 9$), причины отказа представлены на рис. 3.

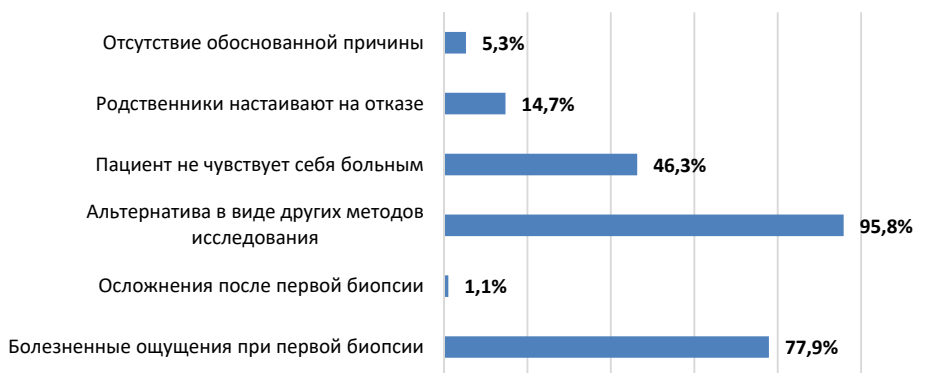


Рис. 3. Причины отказа пациентов ($n = 95$), участвующих в исследовании, от повторного проведения биопсии печени с целью верификации метаболически ассоциированной жировой болезни печени

Для исключения у пациентов, принимающих участие в исследовании, аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза печени, а также холестатического гепатита (состояний, при которых гистологическое исследование микропрепаратов печени является незаменимым), проводился междисциплинарный клинический консилиум с участием врача-гепатолога.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Microsoft Office Excel 2017. Производилось вычисление количественных

значений в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Для признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения, вычислялись медиана; минимальные и максимальные, средние значения и стандартное отклонение. Статистическую значимость исследуемых параметров оценивали по критерию Стьюдента, (различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$). Вычисление коэффициента корреляции с расчетом степени корреляционной связи с абсолютным значением $r = 1$ проводилось в рамках корреляционного анализа (исследуемых методов и признаков) [11].

Результаты исследования и их обсуждение. Пациенты, принимающие участие в исследовании, были разделены на три группы с учетом результатов гистологического исследования биоптатов печени по шкале SAF (рис. 4): 1-я группа – пациенты со стеатозом печени без признаков воспаления, фиброза ($n = 56$, 53,9%); 2-я группа – пациенты со стеатогепатитом и клинически незначимым фиброзом печени F0-F1 ($n = 30$, 28,8%); 3-я группа – пациенты со стеатогепатитом и клинически значимым фиброзом печени F2-F3 ($n = 16$, 15,4%). У 2 пациентов (1,9%) по данным гистологического исследования биоптата печени был обнаружен цирроз печени (ранее не установленный), в связи с малым количеством пациентов в этой группе анализ данных не включен в формирование выводов. Стеатоз печени был обнаружен у 102 пациентов (98%): S1 (минимально выраженный стеатоз) у 64 пациентов (62,7%), S2 (умеренно выраженный стеатоз) – у 26 (25,5%), S3 (максимально выраженный стеатоз) – у 12 пациентов (11,8%).

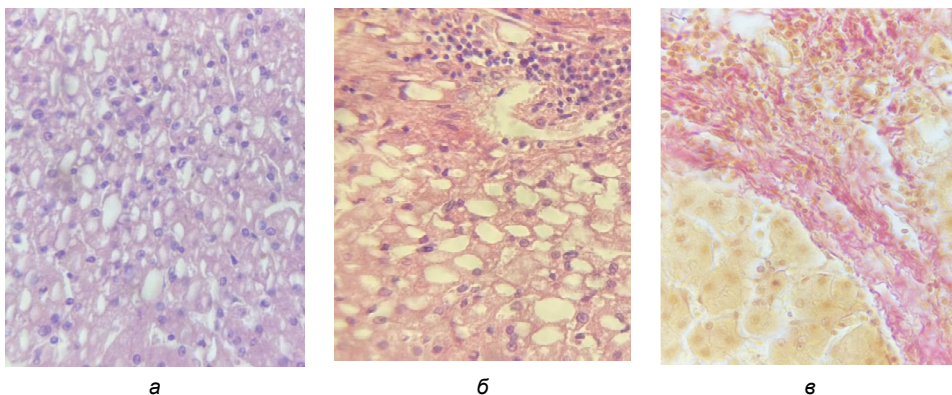


Рис. 4. Микропрепараты печени:

- а** – пациента 1-й группы (окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 40$, структура печени сохранена, гепатоциты крупные, содержат в цитоплазме оптически пустые вакуоли, ядро отнесено к периферии, по периферии печеночных долек определяются крупные жировые вакуоли, портальные тракты не расширены);
- б** – пациента 2-й группы (окраска гематоксилин-эозин, ув. $\times 40$, структура печени сохранена, гепатоциты в состоянии баллонной и гидропической дистрофии, портальные тракты утолщены, склерозированы, инфильтрированы лимфоцитами, гистиоцитами, плазмócитами с примесью сегментоядерных лейкоцитов);
- в** – пациента 3-й группы (окраска по Ван Гизону, ув. $\times 40$, структура печени нарушена, гепатоциты преимущественно крупных размеров, подверженные белковой (гидропической) и жировой дистрофии. Встречаются двухъядерные, а также многоядерные гепатоциты, участки паренхимы разделены широкими полями соединительной ткани, в соединительнотканых полях массивная инфильтрация лимфоцитами, плазмócитами, макрофагами. Участки паренхимы разделены широкими полями соединительной ткани, мостовидный фиброз)

По данным физикального метода обследования у всех пациентов ($n = 104$) подтверждено наличие метаболического синдрома (обязательное наличие 1 основного критерия и, как минимум, 2 дополнительных критерия).

При анализе показателей печеночных трансаминаз у пациентов, принимающих участие в исследовании, получены следующие результаты (рис. 5).

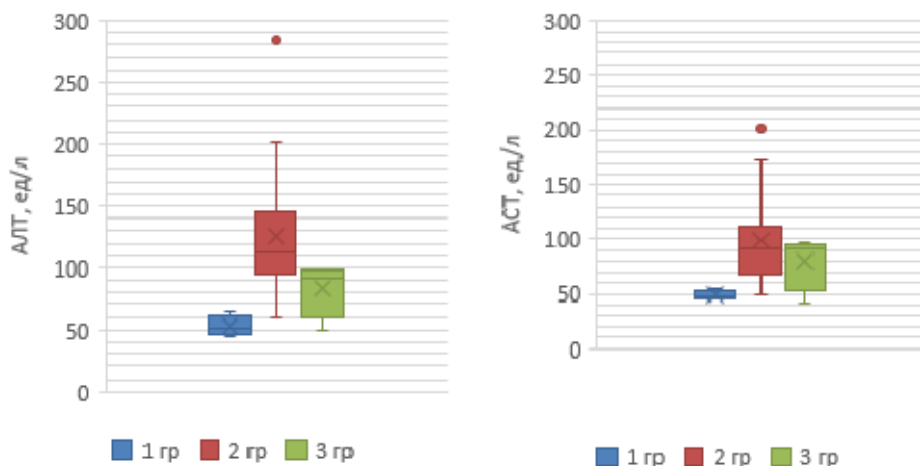


Рис. 5. Распределение показателей биохимического анализа крови: АЛТ (а) и АСТ (б) у пациентов основных исследуемых групп 1–3

В 1-й группе – у пациентов со стеатозом печени без признаков воспаления, фиброза по данным гистологического исследования выявлено 5 случаев повышения уровня печеночных трансаминаз (8,92%); во 2-й группе – среди пациентов со стеатогепатитом и клинически незначимым фиброзом печени выявлено 26 случаев ферментемии (86,6%), в 3-й группе – у пациентов со стеатогепатитом и клинически значимым фиброзом печени – 4 случая (25%). У всех пациентов, у которых обнаружили повышенные показатели ферментов АСТ и АЛТ ($n = 35$), их величина соответствовала выраженности активности воспалительного процесса, оцененной по шкале SAF при гистологическом исследовании.

Изменения в липидограмме (повышение уровня липопротеидов низкой плотности ($n = 101$, 97%), триглицеридов ($n = 102$, 98%), холестерина ($n = 99$, 95%), понижение уровня липопротеидов высокой плотности ($n = 100$, 96%) свидетельствуют о наличии у исследуемых пациентов метаболического синдрома. У 76 (73%) пациентов обнаружен сахарный диабет (у 8 пациентов (7,69%) – впервые выявленный).

Индекс ожирения печени (FLI) в пределах 30–60 (результат сомнительный, возможно, имеется стеатоз, необходимы дополнительные методы исследования) установлен у 18 пациентов (17,3%), в пределах 60–100 (стеатоз печени подтвержден) – у 86 пациентов (82,7%).

Индекс фиброза печени при МАЖБП (MFS) стратифицирует степень фиброза печени. Индекс $< -1,455$ (отсутствие фиброза печени) установлен у 58 пациентов (55,77%), в пределах от $-1,455$ до $0,675$ (результат сомнительный, возможно, имеется фиброз, необходимы дополнительные методы диагностики) –

у 37 пациентов (35,58%), индекс $> 0,675$ (клинически значимый фиброз печени) установлен у 9 пациентов (8,65%).

Индекс фиброза-4 (FIB-4) $< 1,30$ (клинически незначимый фиброз печени F0-F1) установлен у 39 пациентов (37,5%), индекс $> 2,67$ (клинически значимый фиброз печени F2-F3) установлен у 8 пациентов (7,69%).

Распределение пациентов с учетом отсутствия, наличия избыточной массы тела, ожирения с использованием клинического и инструментального обследования представлено на рис. 6.

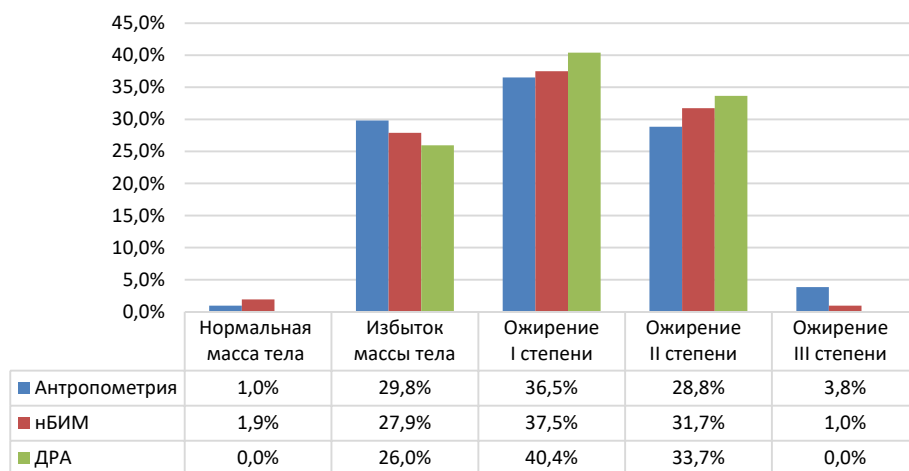


Рис. 6. Распределение пациентов с учетом отсутствия/наличия избытка массы тела, ожирения по данным антропометрии (с определением индекса массы тела), неинвазивной биоимпедансометрии (нБИМ), двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело» (ДРА)

Полученные данные соответствуют тенденции соответствия выраженности стеатоза печени уровню избыточной массы жира/степени ожирения – чем больше жировой массы у пациента определяется по данным антропометрии, неинвазивной биоимпедансометрии, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело», тем более высокая степень стеатоза обнаруживается при гистологическом исследовании биоптата печени (у 98 пациентов, 94,23%). С учетом низкой лучевой нагрузки (в среднем, 0,03 мЗв) и множества количественных параметров, отражающих метаболический статус пациента (рис. 7), этот метод может быть использован как для выявления, так и для динамического мониторинга компонентов метаболического синдрома у пациентов с МАЖБП.

Корреляция данных используемых методов исследования с данными гистологического исследования биоптатов печени: ультразвуковое исследование в В-режиме – $r = 0,68$ (качественная оценка наличия и степени выраженности стеатоза печени), оценка гепаторенального индекса – $r = 0,76$ (полуколичественная оценка стеатоза печени, более высокие показатели корреляции у пациентов без патологии почек; при патологии почек могут наблюдаться ложноположительные и ложноотрицательные результаты), цветовое доплеровское картирование – $r = 0,79$ (применимо для оценки портальной гипертензии у пациентов 3-й группы с клинически значимым фиброзом печени). У 94 пациентов (90%)

обнаружены ультразвуковые признаки висцерального ожирения (толщина слоя висцерального жира > 30 мм, измеренного на уровне тела позвонка L4).

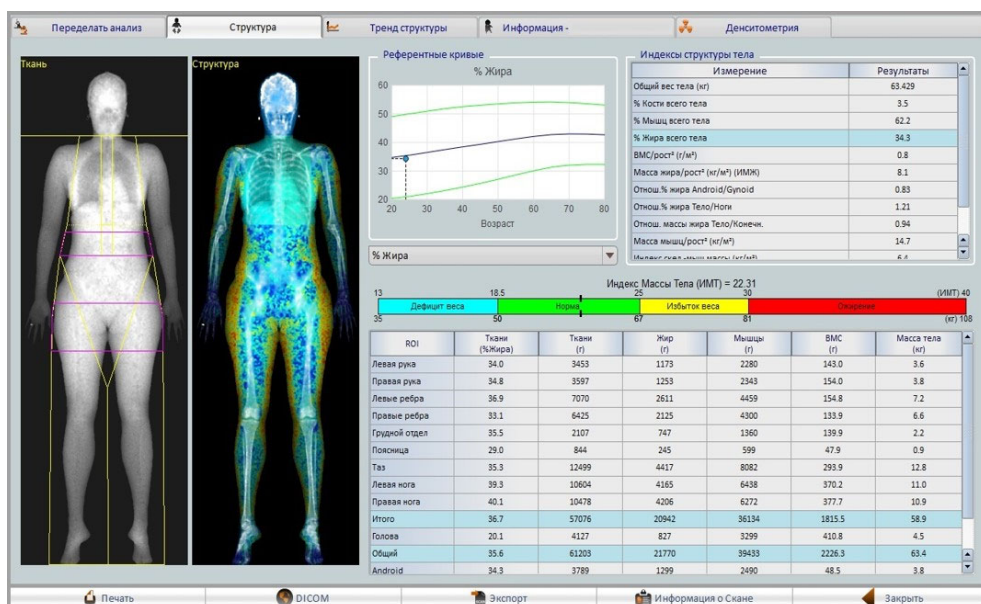


Рис. 7. Стандартное окно данных, получаемых при проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело»

Пример получаемого изображения при использовании количественного ультразвукового метода оценки стеатоза печени представлен на рис. 8.

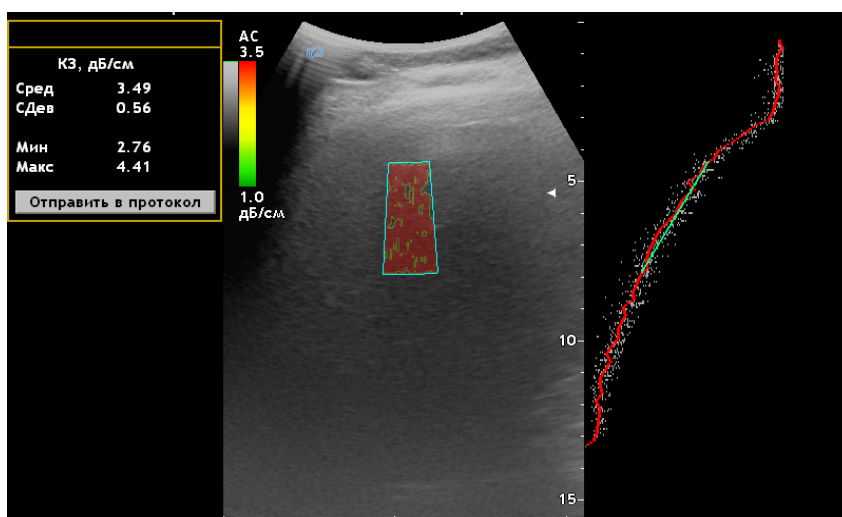


Рис. 8. Стандартное окно данных, получаемых при количественной ультразвуковой стеатометрии – коэффициент затухания ультразвуковой волны 3.49 ± 0.56 дБ/см, соответствует выраженному стеатозу печени S3

Корреляция данных используемых методов исследования с данными гистологического исследования биоптатов печени высокая: ультразвуковая количественная стеатометрия – $r = 0,95$ (для стеатоза печени S1), $r = 0,84$ (для стеатоза печени S2), $r = 0,91$ (для стеатоза печени S3); ультразвуковая эластография сдвиговой волной – $r = 0,84$ (для клинически незначимого фиброза печени F0-F1), $r = 0,88$ (для клинически значимого фиброза печени F2-F3).

С учетом возможности получения конкретных количественных показателей (табл. 3, 4), безвредности, относительной доступности экспертного ультразвукового оборудования с режимами ультразвуковой стеатометрии и двухмерной ультразвуковой эластографии сдвиговой волной в федеральных округах, низкой операторозависимости при соблюдении правил, методики выполнения исследования, высокого уровня корреляции с данными гистологического исследования микропрепаратов печени эти методы могут быть рекомендованы в качестве замены у пациентов, которым противопоказана биопсия печени, которые категорически отказываются от проведения манипуляции и которым требуется длительный динамический мониторинг состояния паренхимы печени (например, на фоне немедикаментозного и/или медикаментозного, хирургического лечения).

Таблица 3

**Результаты количественной ультразвуковой стеатометрии печени
у пациентов основных групп 1–3**

Исследуемая группа пациентов	Стеатоз печени								
	минимально выраженный (S1)			умеренно выраженный (S2)			максимально выраженный (S3)		
	КЗУВ, дБ/см	количество пациентов		КЗУВ, дБ/см	количество пациентов		КЗУВ, дБ/см	количество пациентов	
		абс.	%		абс.	%		абс.	%
1-я (n = 56)	2,21±0,07	55	98,21	2,61	1	1,79	–	0	0
2-я (n = 30)	2,27±0,05	9	30	2,59±0,054	17	56,67	3,12±0,056	4	13,33
3-я (n = 16)	2,28±0,06	3	15,79	2,56±0,061	4	25	2,98±0,053	9	56,25

Таблица 4

**Результаты двухмерной ультразвуковой эластографии сдвиговых волн печени
у пациентов основных групп 2-3**

Иссле- дуемая группа пациен- тов	Стадия фиброза печени														
	F0			F1			F2			F3			F4		
	МУ, кПА	количе- ство пациен- тов		МУ, кПА	количе- ство пациен- тов		МУ, кПА	количе- ство пациен- тов		МУ, кПА	количе- ство пациен- тов		МУ, кПА	количе- ство пациен- тов	
		абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%
2-я (n = 30)	5,34	1	3,33	5,7±0,92	25	83,33	7,4±0,86	4	13,33	–	0	0	–	0	0
3-я (n = 16)	–	0	0	6,1	2	12,5	7,5±0,72	7	43,75	8,4±0,88	5	31,25	11,2/13,4	2	12,5

Примечание. МУ – модуль упругости.

Несоответствие данных ультразвуковой эластографии сдвиговой волной данным гистологического исследования биоптатов печени по шкале SAF во 2-й группе наблюдалось у 4 пациентов (13,33%), в 3-й группе – у 2 пациентов (12,5%).

У 68 пациентов (95,77% из $n = 71$) при компьютерной томографии обнаружены признаки висцерального ожирения (площадь жировой ткани $> 110 \text{ см}^2$ у женщин, $> 131 \text{ см}^2$ у мужчин в сагиттальной плоскости на уровне тел позвонков L4-L5), а также количественные признаки стеатоза печени у 62 пациентов (87,32%), плотность печени менее 40 единиц Хаунсфилда (36 пациентов из 1-й исследуемой группы, 22 пациента – из 2-й, 10 – из 3-й). Использование компьютерной томографии может быть рассмотрено в качестве альтернативы гистологического исследования микропрепаратов печени в случае необходимости проведения этого исследования по ряду других показаний, определенных лечащим врачом. Применение данного метода исключительно для оценки стеатоза печени у пациентов с МАЖБП нерационально ввиду высокой лучевой нагрузки (в среднем, от 6 мЗв).

У 30 пациентов (93,75% из $n = 32$) обнаружены признаки висцерального ожирения (площадь жировой ткани $> 132 \text{ см}^2$ в сагиттальной плоскости на уровне тел позвонков L4-L5), у 22 пациентов (68,75%) при оценке интенсивности паренхимы печени в фазах in-phase, opp-phase выявлен стеатоз печени (18 пациентов из 1-й исследуемой группы, 4 пациента – из 2-й). Использование магнитно-резонансной томографии без дополнительного программного обеспечения и без возможности проведения магнитно-резонансной спектроскопии, эластографии не может рассматриваться в качестве метода рутинной диагностики МАЖБП ввиду отсутствия количественных показателей патологического процесса, невозможности проведения динамического мониторинга ввиду повышенной нагрузки на данный вид обследования со стороны специализированных отделений (неврологического, онкологического, гинекологического, других профилей).

Соотношение площади висцерального жира прямо пропорционально соответствует структуре абдоминального ожирения, полученного с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело».

Выводы. 1. У пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени, которые отказываются от биопсии печени с последующим гистологическим исследованием по шкале SAF или которым она противопоказана, данная манипуляция может быть заменена комплексом лабораторно-инструментальных процедур, состоящим из оценки уровня печеночных трансаминаз, мультипараметрического ультразвукового исследования (с использованием количественной стеатометрии печени и двухмерной эластографии сдвиговой волной) и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело». Данный подход позволяет повысить комплаентность пациента к длительному динамическому мониторингу и адекватно охватить все клинико-морфологические стадии заболевания с учетом наличия объективного количественного описания патологического процесса.

2. С учетом широкого спектра объективной информации, получаемой при гистологическом исследовании (выявление и оценка выраженности дистрофических, воспалительных, склеротических, регенераторных процессов), выполнение биопсии рекомендовано у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени, согласных на проведение манипуляции и не имеющих к ней противопоказаний.

3. Для снижения риска некорректной диагностики, оценки прогноза и назначения лечения у пациентов со стеатозом печени на фоне аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза, холестатического гепатита рекомендована

биопсия печени даже при низкой комплаентности пациента ввиду невозможности полноценной комплексной клинико-лабораторно-инструментальной диагностики всех морфологических изменений в печени.

Литература

1. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Современные возможности неинвазивного прогноза фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018. № 3. С. 19–24.
2. Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени – взаимосвязи с метаболическим синдромом // Русский медицинский журнал. 2018. Т. 26, № 1-1. С. 34–40.
3. Борсуков А.В., Вендиктова Д.Ю. Оценка сравнительной эффективности методов инструментальной диагностики стеатоза печени у пациентов с метаболическим синдромом // Практическая медицина. 2018. Т. 16, № 2. С. 16–21.
4. Борсуков А.В., Буеверов А.О., Тиханкова А.В. Контраст-усиленное ультразвуковое исследование при диффузных заболеваниях печени / ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО СГМУ. Смоленск, 2020. 35 с.
5. Гончар А.П., Гомболевский В.А., Елизаров А.Б., Кульберг Н.С., Кляшторный В.Г., Чернина В.Ю., Босин В.Ю., Морозов С.П. Сравнительный анализ плотности печени по данным КТ и низкодозной КТ органов грудной клетки // Медицинская визуализация. 2020. Т. 24, № 1. С. 39–47.
6. Дуданова О.П., Шиповская А.А., Курбатова И.В. Маркеры печеночно-клеточного повреждения и воспаления при ранней форме неалкогольной жировой болезни печени // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017. № 3. С. 16–20.
7. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26, № 2. С. 24–42.
8. Клинические рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом Министерства Здравоохранения Российской Федерации. М., 2013. 43 с.
9. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. № 1. С. 4–52.
10. Маршалко Д.В., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: коморбидность, клиническое значение и методы диагностики фиброза печени // *Juvenis scientia*. 2018. № 2. С. 14–17.
11. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 384 с.
12. Шиповская А.А., Дуданова О.П., Курбатова И.В. Клиническое значение инсулинорезистентности у недиабетических пациентов с ранними формами неалкогольной жировой болезни печени // Терапевтический архив. 2018. Т. 90, № 8. С. 63–68.
13. Щёктова А.П., Булатова И.А., Щёкотов И.В. Неинвазивные лабораторные тесты диагностики фиброза печени // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 1. С. 60–68.
14. Al-Sofiani M.E., Ganji S.S., Kalyani R.R. Body composition changes in diabetes and aging. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2019, vol. 33, no. 6, pp. 451–459.
15. Ballestri S., Tana C., Girolama M., et al. Semi-quantitative Ultrasonographic Evaluation of NAFLD. *Current pharmaceutical design*, 2020, vol. 26, no. 32, pp. 3915–3927.
16. Bartlett J.D., Hatfies M., Parker B.B. et al. DXA-derived estimates of energy balance and its relationship with changes in body composition across a season in team sport athletes. *European journal of sport science*, 2019, vol. 20, no. 7, pp. 859–867.
17. Bedossa P. Current histological classification of NAFLD: strength and limitations. *International*, 2013, vol. 7, no. 2, pp. 765–770.
18. Borkan G.A., Gerzof S.G., Robbins A.H. et al. Assessment of abdominal fat content by computed tomography. *The American journal of clinical nutrition*, 1982, vol. 36, no. 1, pp. 172–177.
19. Bredella M.A., Ghomi R.H., Thomas B.J., et al. Comparison of DXA and CT in the assessment of body composition in premenopausal women with obesity and anorexia nervosa. *Obesity*, 2010, vol. 18, no. 11, pp. 2227–2233.
20. Brodie D., Vicki M.S., Hutcheon R. Body composition measurement: a review of hydrodensitometry, anthropometry, and impedance methods. *Nutrition*, 1998, vol. 14, no. 3, pp. 296–310.
21. Celsa C. Biochemical Biomarkers of NAFLD/NASH. *NAFLD and NASH Springer*, 2020, pp. 89–114.
22. Crabtree C.D. Quantification of Human Central Adipose Tissue Depots: An Anatomically Matched Comparison Between DXA and MRI. *Tomography*, 2019, vol. 5, no. 4, pp. 358–366.
23. Eslam M., Newsome P.N., Anstee Q.M. et al. A new definition for metabolic associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*, 2020, pp. 202–209.

24. Eslam M., Sanyal A.J., George J. MAFLD: a consensus driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2020, p. 1999–2014.
25. Falck-Ytter Y., McCullough A.J., Cadranet J.F. et al. The risks of percutaneous liver biopsy. *Journal of Hepatology*, 2001, vol. 33, no. 1, pp. 764–764.
26. Fouad Y., Waked I., Bollipo S. et al. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver International*, 2020, vol. 40, no. 6, pp. 1254–1261.
27. Gadekar T. Correlation of visceral body fat with waist-hip ratio, waist circumference and body mass index in healthy adults: A cross sectional study. *Medical Journal Armed Forces India*, 2020, vol. 76, no. 1, pp. 41–46.
28. Gerhardt F. Biopsy rate and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2020, pp. 1–6.
29. Graffy P.M., Pickhardt P.J. Quantification of hepatic and visceral fat by CT and MR imaging: relevance to the obesity epidemic, metabolic syndrome and NAFLD. *The British journal of radiology*, 2016, vol. 89, no. 1062, pp. 1–10.
30. Gunn N., Shiffman M.L. The use of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease: when to biopsy and in whom. *Clinics in Liver Disease*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 109–119.
31. Huwart L., Sempoux C., Vicaud E. et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology*, 2008, vol. 135, pp. 32–40.
32. Karlas T. Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and 1 H-MR spectroscopy. *PloS one*, 2014, vol. 9, no. 3, pp. 91–98.

ВЕНИДИКТОВА ДАРЬЯ ЮРЬЕВНА – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», Смоленский государственный медицинский университет, Россия, Смоленск (daria@venidiktova.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5497-1476>).

БОРСУКОВ АЛЕКСЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, директор, Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», Смоленский государственный медицинский университет, Россия, Смоленск (bor55@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>).

Daria Yu. VENIDIKTOVA, Alexey V. BORSUKOV

ON THE ISSUE OF LIVER BIOPSY IN PATIENTS WITH METABOLICALLY ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE

Key words: biopsy, reference method, metabolically associated fatty liver disease.

The aim of the work was to evaluate the possibility of replacing liver biopsy with other methods of examination in patients with metabolically associated fatty liver disease. All patients were examined according to a single diagnostic algorithm consisting of four stages: physical, laboratory, instrumental (using non-invasive bioimpedansometry, multiparametric ultrasound examination, dual-energy X-ray absorptiometry in the "Whole body" mode, computer and magnetic resonance imaging), histological (evaluation of liver micropreparations on the SAF scale). The patients were divided into three groups, taking into account the results of histological examination of biopsies on the SAF scale: group 1 – patients with hepatic steatosis without signs of inflammation, fibrosis (n = 56, 53.9%); group 2 – patients with steatohepatitis and clinically insignificant hepatic fibrosis F0-F1 (n = 30, 28.8%); group 3 – patients with steatohepatitis and clinically significant liver fibrosis F2-F3 (n = 16, 15.4%). The correlation of findings obtained by the histological examination of liver biopsies and the data of ultrasound quantitative liver steatometry is high – r = 0.95 (for liver steatosis S1), r = 0.84 (for liver steatosis S2), r = 0.91 (for liver steatosis S3); ultrasonic shear wave elastography – r = 0.84 (for clinically insignificant liver fibrosis F0-F1), r = 0.88 (for clinically significant liver fibrosis F2-F3). The data obtained using dual-energy X-ray absorptiometry in the "Whole Body" mode quantitatively reflect the state of the patient's metabolic status, they can be evaluated in dynamics due to low radiation load. Thus, the diagnostic complex consisting of assessing the level of hepatic transaminases, multiparametric ultrasound examination and dual-energy X-ray absorptiometry in the "Whole body" mode is optimal to examine the patients who have contraindications to liver biopsy or completely refuse to pass this study. In case of the patient's consent, absence of contraindications, as well as in the presence of a number of diffuse liver diseases, histological examination is recommended to identify and to assess in detail the dystrophic, inflammatory, sclerotic, regenerative processes.

References

1. Ahmedov V.A., Gaus O.V. *Sovremennye vozmozhnosti neinvazivnogo prognoza fibroza pecheni u patsientov s nealkogol'noi zhirovoy bolezn'iu pecheni* [Modern possibilities of noninvasive prognosis of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease]. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*, 2018, no. 3, pp. 19–24.
2. Babenko A.Yu., Laevskaya M.Yu. *Nealkogol'naia zhirovaia bolezn' pecheni–vzaimosvyazi s metabolicheskim sindromom* [Non-alcoholic fatty liver disease – interrelations with metabolic syndrome]. *Russkii meditsinskii zhurnal*, 2018, vol. 26, no. 1-1, pp. 34–40.
3. Borsukov A.V., Venidiktova D.Yu. *Otsenka sravnitel'noi effektivnosti metodov instrumental'noi diagnostiki steatoza pecheni u patsientov s metabolicheskim sindromom* [Evaluation of the comparative effectiveness of methods of instrumental diagnosis of liver steatosis in patients with metabolic syndrome]. *Prakticheskaya meditsina*, 2018, vol. 16, no. 2, pp. 16–21.
4. Borsukov A.V., Bueverov A.O., Tikhankova A.V. *Kontrast-usilennoe ul'trazvukovoe issledovanie pri diffuznykh zabolevaniyakh pecheni* [Contrast-enhanced ultrasound examination in diffuse liver diseases]. Smolensk, 2020, 35 p.
5. Gonchar A.P., Gomboleviskii V.A., Elizarov A.B. *Sravnitel'nyi analiz plotnosti pecheni po dannym KT i nizkodoznoi KT organov grudnoi kletki* [Comparative analysis of liver density according to CT and low-dose CT of the chest organs]. *Meditsinskaya vizualizatsiya*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 39–47.
6. Dudanova O.P., Shipovskaya A.A., Kurbatova I.V. *Markery pechenochno-kletochного povrezhdeniya i vospaleniya pri rannei forme nealkogol'noi zhirovoy bolezn'i pecheni* [Markers of hepatic cell damage and inflammation in the early form of non-alcoholic fatty liver disease]. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*, 2017, no. 3, pp. 16–20.
7. Ivashkin V.T. et al. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noi zhirovoy bolezn'i pecheni Rossiiskogo obshchestva po izucheniyu pecheni i Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii* [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2016, vol. 26, no. 2, pp. 24–42.
8. *Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s metabolicheskim sindromom Ministerstva Zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii* [Clinical guidelines for the management of patients with metabolic syndrome of the Ministry of Health of the Russian Federation]. Moscow, 2013, 43 p.
9. Lazebnik L.B. et al. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni u vzroslykh: klinika, diagnostika, lechenie. Rekomendatsii dlya terapevtov, tret'ya versiya*. [Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists, the third version]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2021, no. 1, pp. 4–52.
10. Marshalko D.V., Pchelin I.Yu., Shishkin A.N. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni: komorbidnost', klinicheskoe znachenie i metody diagnostiki fibroza pecheni* [Nonalcoholic fatty liver disease: comorbidity, clinical significance and methods of diagnosis of liver fibrosis]. *Juvenis scientia*, 2018, no. 2, pp. 14–17.
11. Trukhacheva N.V. *Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneniem paketa Statistica* [Mathematical statistics in biomedical research using the Statistica package]. Moscow, 2012, 384 p.
12. Shipovskaya A.A., Dudanova O.P., Kurbatova I.V. *Klinicheskoe znachenie insulinorezistentnosti u nediabeticheskikh patsientov s rannimi formami nealkogol'noy zhirovoy bolezn'i pecheni* [Clinical significance of insulin resistance in nondiabetic patients with early forms of non-alcoholic fatty liver disease]. *Terapevticheskii arkhiv*, 2018, vol. 90, no. 8, pp. 63–68.
13. Shheketova A.P., Bulatova I.A., Shekotov I.V. *Neinvazivnye laboratornye testy diagnostiki fibroza pecheni* [Noninvasive laboratory tests for the diagnosis of liver fibrosis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2017, no. 1, pp. 60–68.
14. Al-Sofiani M.E., Ganji S.S., Kalyani R.R. Body composition changes in diabetes and aging. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2019, vol. 33, no. 6, pp. 451–459.
15. Ballestri S., Tana C., Girolama M., et al. Semi-quantitative Ultrasonographic Evaluation of NAFLD. *Current pharmaceutical design*, 2020, vol. 26, no. 32, pp. 3915–3927.
16. Bartlett J.D., Hatfiels M., Parker B.B. et al. DXA-derived estimates of energy balance and its relationship with changes in body composition across a season in team sport athletes. *European journal of sport science*, 2019, vol. 20, no. 7, pp. 859–867.
17. Bedossa P. Current histological classification of NAFLD: strength and limitations. *International*, 2013, vol. 7, no. 2, pp. 765–770.
18. Borkan G.A., Gerzof S.G., Robbins A.H. et al. Assessment of abdominal fat content by computed tomography. *The American journal of clinical nutrition*, 1982, vol. 36, no. 1, pp. 172–177.
19. Bredella M.A., Ghomi R.H., Thomas B.J., et al. Comparison of DXA and CT in the assessment of body composition in premenopausal women with obesity and anorexia nervosa. *Obesity*, 2010, vol. 18, no. 11, pp. 2227–2233.

20. Brodie D., Vicki M.S., Hutcheon R. Body composition measurement: a review of hydrodensitometry, anthropometry, and impedance methods. *Nutrition*, 1998, vol. 14, no. 3, pp. 296–310.
21. Celsa C. Biochemical Biomarkers of NAFLD/NASH. *NAFLD and NASH Springer*, 2020, pp. 89–114.
22. Crabtree C.D. Quantification of Human Central Adipose Tissue Depots: An Anatomically Matched Comparison Between DXA and MRI. *Tomography*, 2019, vol. 5, no. 4, pp. 358–366.
23. Eslam M., Newsome P.N., Anstee Q.M., et al. A new definition for metabolic associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*, 2020, pp. 202–209.
24. Eslam M., Sanyal A.J., George J. MAFLD: a consensus driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2020, p. 1999–2014.
25. Falck-Ytter Y., McCullough A.J., Cadanel J.F., et al. The risks of percutaneous liver biopsy. *Journal of Hepatology*, 2001, vol. 33, no. 1, pp. 764–764.
26. Fouad Y., Waked I., Bollipo S., et al. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver International*, 2020, vol. 40, no. 6, pp. 1254–1261.
27. Gadekar T. Correlation of visceral body fat with waist–hip ratio, waist circumference and body mass index in healthy adults: A cross sectional study. *Medical Journal Armed Forces India*, 2020, vol. 76, no. 1, pp. 41–46.
28. Gerhardt F. Biopsy rate and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2020, pp. 1–6.
29. Graffy P.M., Pickhardt P.J. Quantification of hepatic and visceral fat by CT and MR imaging: relevance to the obesity epidemic, metabolic syndrome and NAFLD. *The British journal of radiology*, 2016, vol. 89, no. 1062, pp. 1–10.
30. Gunn N., Shiffman M.L. The use of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease: when to biopsy and in whom. *Clinics in Liver Disease*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 109–119.
31. Huwart L., Sempoux C., Vicaud E. et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology*, 2008, vol. 135, pp. 32–40.
32. Karlas T. Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and 1 H-MR spectroscopy. *PloS one*, 2014, vol. 9, no. 3, pp. 91–98.

DARIA Yu. VENIDIKTOVA – Candidate of Medical Sciences, Senior Scientist, Fundamental Research Laboratory «Diagnostic Research and Minimally Invasive Techniques», Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia (daria@venidiktova.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5497-1476>).

ALEXEY V. BORSUKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Fundamental Research Laboratory «Diagnostic Research and Minimally Invasive Techniques», Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia (bor55@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>).

Формат цитирования: Вендиктова Д.Ю., Борсуков А.В. К вопросу о биопсии печени у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. – 2022. – № 4. – С. 12–26. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/4/2>. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-4-12-26.