

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
DEPARTAMENTUL VII – MEDICINA INTERNA II

POPA I. ALEXANDRU



# TEZĂ DE DOCTORAT

## EVALUAREA MULTIPARAMETRICĂ A HEPATOPATIILOR CRONICE DIFUZE UTILIZÂND TEHNICI BAZATE PE ULTRASUNETE

REZUMAT

Conducător științific  
PROF. UNIV. DR. IOAN SPOREA

Timișoara  
2022

# CUPRINS

Lista publicațiilor .....	VI
Listă de abrevieri.....	VII
Lista figurilor .....	X
Lista tabelelor.....	XI
Mulțumiri .....	XII
INTRODUCERE	

## PARTEA GENERALĂ

ABORDĂRI ACTUALE ALE EVALUĂRII PACIENTILOR CU HEPATOPATII CRONICE DIFUZE .....	5
1. EVALUAREA FIBROZEI HEPATICE .....	5
1.1. Biopsia hepatică .....	5
1.2. Metode neinvazive de evaluare a fibrozei hepatice .....	8
1.2.1. Elastografia hepatică pe bază de ultrasunete .....	9
1.2.1.1. Elastografia de tip „shear waves” (SWE).....	10
1.2.1.1.1. Elastografia Impulsională (VCTE) .....	10
1.2.1.1.2. Elastografia de tip „point shear wave” (pSWE).....	16
1.2.1.1.3. Elastografia bidimensională de tip „shear waves” (2D-SWE).....	19
1.2.1.2. Elastografia de tip „strain” (SE).....	21
1.2.2. Elastografia RMN.....	23
1.2.3. Factori care influențează măsurătorile elastografice .....	24
2. EVALUAREA STEATOZEI HEPATICE .....	26
2.1. Cuantificarea steatozei hepatice folosind tehnici bazate pe ultrasunete .....	27
2.1.1. Ultrasonografia convențională .....	27
2.1.2. Metode semi-cantitative bazate pe ultrasunete .....	28
2.1.3. Tehnici cantitative bazate pe ultrasunete.....	29
2.1.3.1. Tehnici care estimează coeficientul de atenuare .....	29
2.1.3.1.1. Parametrul de atenuare controlată (CAP) .....	30
2.1.3.1.2. Tehnici care estimează coeficientul de atenuare incorporate în ecografe convenționale .....	32
2.1.3.2. Coeficientul de backscatter (BSC) .....	34
2.1.3.3. Imagistica parametrică ultrasonografică (Speckle Statistics).....	34
2.1.3.4. Cuantificarea vitezei sunetului .....	35
2.2. Evaluarea densității protonice de grăsime, prin utilizarea modului RMN PDFF (proton density fat fraction) și spectroscopia prin rezonanță magnetică (MRS) .....	37
3. EVALUAREA INFLAMAȚIEI HEPATICE .....	39

PARTEA SPECIALĂ .....	41
1. OBIECTIVE GENERALE .....	41
2. MATERIALE ȘI METODE .....	43
2.1. Subiecți și colectarea datelor .....	43
2.2. Ultrasonografia abdominală.....	43
2.3. Elastografia impulsională (VCTE) și parametrul de atenuare controlat (controlled attenuation parameter - CAP) .....	44
2.4. Elastografia bidimensională ShearWave PLUS (2D-SWE PLUS) .....	44
2.5. Viscositatea (Vi PLUS) .....	45
2.6. Atenuarea (Att PLUS) și viteza intrahepatică a sunetului (SSp PLUS) .....	47
2.7. Elastografia bidimensională timp-armonică (THE).....	48
2.8. Analiza statistică.....	50
3. REZULTATE .....	52
3.1. CUANTIFICAREA RIGIDITĂȚII HEPATICE CA MARKER AL FIBROZEI HEPATICE.....	52
3.1.1. Cuantificarea pe bază de ultrasunete a fibrozei utilizând un nou software, considerând elastografia impulsională ca referință la pacienții cu boli hepatice cronice difuze.....	52
3.1.1.1. Rezultate.....	53
3.1.1.2. Discuții .....	60
3.1.2. Cuantificarea rigidității hepatice ca marker al fibrozei hepatice la pacienții cu NAFLD .....	62
3.1.2.1. Rezultate.....	63
3.1.2.2. Discuții .....	68
3.1.3. Evaluarea unei tehnici de elastografie timp-armonice (THE) pentru cuantificarea fibrozei hepatice folosind elastografia impulsională ca metodă de referință .....	71
3.1.3.1. Rezultate.....	72
3.1.3.2. Discuții .....	77
3.2. Cuantificarea cu ultrasunete a steatozei hepatice.....	79
3.2.1. Cuantificarea steatozei hepatice la pacienții cu boli hepatice cronice folosind un nou software (Ssp PLUS), considerând parametrul de atenuare controlată (CAP) ca metodă de referință .....	79
3.2.1.1. Rezultate.....	80
3.2.1.2. Discuții .....	81
3.2.2. Cuantificarea steatozei hepatice (Ssp PLUS și Att PLUS) la pacienții cu NAFLD .....	83
3.2.2.1. Rezultate.....	83
3.2.2.2. Discuții .....	85
3.3. CUANTIFICAREA VISCOZITĂȚII HEPATICE.....	87
3.3.1. Evaluarea non-invazivă a viscozității hepatice într-o cohortă de subiecți sănătoși .....	87
3.3.1.1. Rezultate.....	88

3.3.1.2. Discuții .....	94
3.3.2. Cuantificarea viscozității hepatice (Vi PLUS) la pacienții cu boala ficatului gras nonalcoolic (NAFLD) .....	96
3.3.2.1. Rezultate.....	96
3.3.2.2. Discuții .....	97
3.3.3. Factorii care influențează viscozitatea (Vi PLUS) la pacienții cu boala hepatică cronică – rezultate preliminare.....	98
3.3.3.1. Rezultate.....	98
3.3.3.2. Discuții .....	101
DISCUȚII GENERALE .....	102
CONCLUZII .....	109
BIBLIOGRAFIE.....	110

# REZUMAT

## PARTEA GENERALĂ

Bolile hepatice cronice (BHC) reprezintă o problemă semnificativă de sănătate publică la nivel mondial, fiind o cauză majoră de morbiditate și mortalitate. Factorii etiologici ai BHC sunt multipli și predominanța etiologică a BHC diferă de la o zonă geografică la alta. Boala ficatului gras non-alcoolic (NAFLD), virusul hepatitei B (HBV), virusul hepatitei C (HCV) și boala hepatică asociată consumului de alcool (ALD) sunt cele mai răspândite etiologii ale BHC. Actualmente însă, NAFLD reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze de boală hepatică cronică, iar prevalența acestora este în continuă creștere la nivel mondial, ajungând la 35% în țările dezvoltate.

Injuria hepatică, indiferent de etiologie produce o secvență de evenimente inflamatorii care duc la un status de inflamație cronică. Inflamația cronică este un proces activ responsabil de dezvoltarea fibrozei hepatice, inducând în cele din urmă alterarea ireversibilă a arhitecturii hepatice (ciroza hepatică) cu posibilitatea apariției carcinomului hepatocelular. Deoarece marchează un moment critic în evoluția BHC, fibroza hepatică este considerată ca fiind unul dintre cei mai importanți parametri de prognostic. Steatoza hepatică sau ficatul gras este, de asemenea, un factor de prognostic semnificativ asociat cu progresia BHC. În plus, nevoia de cuantificare și monitorizare a încărcării grase hepatice într-o manieră non-invazivă a crescut din cauza creșterii rapide a prevalenței obezității și a introducerii de noi posibile terapii.

Până în urma cu 15-20 de ani, biopsia hepatică a fost singura metodă pentru determinarea prezenței fibrozei hepatice, a steatozei și a inflamației. Deși rămâne metoda standard de confirmare a BHC, biopsia hepatică este o procedură invazivă cu dezavantaje bine-cunoscute, cum ar fi riscurile potențiale, costurile ridicate, erori de recoltare care pot duce la subestimarea severității leziunilor hepatice și variabilitatea inter- și intra-operator a evaluărilor histologice în rândul patologilor.

Cu toate acestea, în ultimii 20 de ani s-au înregistrat progrese semnificative în ceea ce privește evaluarea neinvazivă a pacienților cu BHC. Au fost dezvoltate mai multe tehnici elastografice bazate pe ultrasunete care evaluează proprietățile fizice ale țesutului hepatic pentru evaluarea severității BHC. În prezent, proprietățile fizice ale țesutului pot fi evaluate folosind elastografia bazată pe ultrasunete prin analizarea interacțiunilor tisulare cu energia mecanică sau acustică indusă prin stimulare externă. Tehnicile non-invazive de elastografie hepatică pe bază de ultrasunete pentru evaluarea rigidității hepatice (RH) au devenit disponibile pe scară largă. Una dintre primele și cele mai validate metode elastografice a fost elastografia impulsională (VCTE), urmată de alte tehnici, cum ar fi elastografia „point shear wave” (pSWE) și elastografia bidimensională de tip „shear wave” (2D-SWE).

Tehnicile convenționale, precum ultrasonografia abdominală standard, pot detecta acumularea difuză a grăsimilor în ficat, hiperecogenitatea și atenuarea posterioară a semnalului ecografic sunt semnele tipice ale steatozei hepatice. Indicatorii menționați mai sus au condus la dezvoltarea mai multor tehnici cantitative bazate pe ultrasunete pentru evaluarea steatozei hepatice: coeficientul de „backscatter”, coeficientul de atenuare, cuantificarea structurii acustice și cuantificarea vitezei sunetului.

Pe lângă fibroza hepatică, numeroși alți factori influențează RH. Printre aceștia, probabil cel mai important și mai dificil de evaluat este necroinflamația. Având în vedere faptul că aceste condiții coexistă frecvent, este esențial să se evalueze dacă RH crescută poate fi atribuită fibrozei sau inflamației. Dispersia undelor de forfecare (shear waves) este o metodă bazată pe ultrasunete care poate fi utilizată ca un marker indirect al vâscozității hepatice. Conform studiilor preliminare, această metodă ar putea fi utilă pentru determinarea inflamației. Astfel, odată cu dezvoltarea acestor noi tehnici, utilizând o abordare multiparametrică bazată pe ultrasunete se pot obține simultan informații importante legate de fibroză, steatoză și inflamație încă de la prima evaluare.

## PARTEA SPECIALĂ

Cercetarea prezentă a vizat evaluarea performanței tehnicilor multiparametrice recent dezvoltate pe bază de ultrasunete pentru măsurarea RH (2D-SWE PLUS), atenuarea (Att PLUS), viteza intra-hepatică a sunetului (SSp PLUS) și viscozitatea (Vi PLUS) ca markeri surrogat ai fibrozei hepatice, steatozei hepatice și respectiv necro-inflamației. Tehnicile menționate mai sus au fost încorporate în același ecograf – sistemul Supersonic MACH® 30 US (Hologic® SuperSonic® Imagine, Aix-en-Provence, Franța) și permit o cuantificare simultană a acestor parametri. RH a fost, de asemenea, evaluată folosind un sistem inovativ ce este capabil să cartografieze și să analizeze extins rigiditatea hepatică într-o manieră asemănătoare cu elastografia prin rezonanță magnetică nucleară.

### 1. OBIECTIVE GENERALE

- (1) Stabilirea fezabilității și performanței unei noi tehnici bidimensionale de elastografie de tip „shear wave” (2D-SWE PLUS) ce dispune de un nou criteriu de calitate pentru a prezice prezența și severitatea fibrozei hepatice la pacienții cu BHC variate și la pacienții cu NAFLD folosind VCTE ca metodă de referință.
- (2) De a evalua fezabilitatea, reproductibilitatea și performanța unei tehnici inovatoare bazate pe ultrasunete (THE) în stadializarea fibrozei hepatice folosind VTCE ca metoda de referință.
- (3) Stabilirea fezabilității și performanței unei noi tehnici bazate pe ultrasunete SSp PLUS pentru diagnosticarea și stadializarea steatozei hepatice la pacienții cu BHC și la pacienții cu NAFLD folosind CAP ca metoda de referință.
- (4) Determinarea fezabilității și performanței Att PLUS pentru a detecta prezența steatozei hepatice la pacienții cu BHC mixte.
- (5) Evaluarea fezabilității unei noi metode bazate pe ultrasunete în evaluarea viscozității hepatice și determinarea valorilor de referință a viscozității hepatice la subiecții sănătoși și pentru a analiza factorii care influențează aceste valori.
- (6) Analizarea factorilor care influențează măsurătorile viscozității hepatice la pacienți cu BHC.

Având în vedere că obiectivele principale ale studiilor ce compun această teză au fost cuantificarea fibrozei, steatozei și inflamației folosind tehnici cantitative multiparametrice bazate pe ultrasunete, în partea specială rezultatele au fost prezentate în trei capitole distincte: cuantificarea RH ca marker al fibrozei hepatice; cuantificarea steatozei hepatice și cuantificarea viscozității ca marker al inflamației hepatice.

### 2. MATERIAL ȘI METODĂ

Înainte de a fi înrolați în studiile componente ale cercetării de față, toți subiecții și-au dat acordul scris pentru a fi evaluați clinic, biologic, ecografic și utilizând măsurători elastografice. Inițial toți pacienții au fost evaluați prin ecografie abdominală convențională, acordând o atenție deosebită factorilor care ar putea afecta măsurătorile RH: prezența sau absența leziunilor hepatice focale, a obstrucției biliare, a trombozei portale, a ascitei sau a insuficienței cardiace decompensate. Ulterior au fost evaluați următorii parametri:

**Elastografia impulsională (VCTE) și parametrul de atenuare controlat (controlled attenuation parameter - CAP)**

Măsurătorile VCTE cu CAP au fost efectuate folosind sistemul FibroScan® Compact 530 (EchoSens®, Paris, Franța), în cercetarea curentă fiind considerate ca metodă de referință pentru stadializarea fibrozei și pentru a diferenția între diferite grade.

#### **Elastografia bidimensională ShearWave PLUS (2D-SWE PLUS)**

Măsurătorile 2D-SWE PLUS au fost efectuate utilizând o sonda ecografică convexă C6-1X și folosind software-ul UltraFast™ disponibil pe sistemul ecografic SuperSonic Mach 30. Indicele de stabilitate (SI) este un nou criteriu de calitate implementat de SSI. Derivă din analiza stabilității temporale și spațiale a rigidității hepatice de la nivelul regiunii de interes. Un raport dintre intervalul intercuartil (IQR) pe mediană (IQR/M) mai mic de 30% și SI peste 90% au fost utilizați ca și parametri de calitate a măsurătorilor.

#### **Viscozitatea (Vi PLUS)**

Vi PLUS este o nouă tehnică care afișează date despre dispersia undelor „shear wave”. Modul Vi PLUS este disponibil simultan cu modul 2D-SWE PLUS. Regiunea de interes este duplicată atât pe harta SWE, cât și pe harta Vi PLUS, permițând cuantificarea rigidității și viscozității în același regiune de interes și în același timp. Modificările vitezei undelor „shear wave” dependente de frecvență sunt exprimate atât cantitativ în pascal-secundă (Pa·s) cât și calitativ, cartografiate sub forma unei hărți codificate în culori. Deoarece Vi PLUS și 2D-SWE PLUS sunt combinate în aceeași măsurătoare, a fost utilizat același protocol de achiziție și au fost folosite aceleași criterii de calitate.

#### **Atenuarea (Att PLUS) și viteza intrahepatică a sunetului (SSp PLUS)**

SSp PLUS este o metodă nouă care permite evaluarea vitezei de propagare a sunetului în parenchimul hepatic. Măsurătorile vitezei acustice sunt exprimate în m/s. Cu cât acumularea difuză a grăsimilor în ficat este mai mare cu atât viteza de propagare a sunetului este mai mică. Att PLUS măsoară coeficientul de atenuare a fasciculului de ultrasunete la nivelul regiunii de interes ca marker al steatozei. Valorile Att PLUS sunt exprimate în dB/cm/MHz. Metodele Att PLUS și SSp PLUS sunt disponibile în modul B, pe o imagine live, într-o singură achiziție. Valoarea mediană a cinci măsurători, cu un IQR/M sub 30%, a fost considerată ca măsurătoare validă, indicativă pentru severitatea steatozei.

#### **Elastografia bidimensională timp-armonică (THE)**

Sistemul THE (GAMPT mbH, Merseburg, Germania) utilizează o formă de undă multi-armonică, produsă de un pat cu vibrații special conceput pentru a genera unde de tip „shear-wave” în întregul țesut hepatic. Undele de tip shear-wave astfel generate au fost analizate utilizând un dispozitiv ultrasonografic (SonixMDP, Ultrasonix, Scottsdale, AZ, SUA). Acest sistem cartografiază extins rigiditatea hepatică, generând hărți elastografice codificate în culori ale întregului câmp ecografic. O regiune de interes este apoi selectată în zona cea mai omogenă a hărții. Valoarea mediană a 10 măsurători cu un IQR/M sub 30% a fost considerată ca rezultat cantitativ valid, indicativ al severității fibrozei.

#### **Analiza statistică**

În studiile care au evaluat tehnicile încorporate în dispozitivul ecografic SuperSonic Mach 30 (2D-SWE PLUS, Att PLUS, SSp PLUS și Vi PLUS) au fost utilizate pentru analiza statistică programele Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft pentru Windows) și MedCalc versiunea 19.4 (MedCalc Software Corp., Brunswick, ME, SUA), iar pentru sistemul THE a fost utilizat software-ul R versiunea 2.5.1 (R Development Core Team, Viena, Austria) și IBM SPSS Statistics versiunea 17 (IBM Statistics, Chicago, IL, SUA).

### **3. REZULTATE**

#### **3.1. CUANTIFICAREA RIGIDITĂȚII HEPATICE CA MARKER AL FIBROZEI HEPATICE**

### **3.1.1. Cuantificarea pe bază de ultrasunete a fibrozei utilizând un nou software, considerând elastografia impulsională ca referință la pacienții cu boli hepatice cronice difuze**

Primul studiu publicat, intitulat "Cuantificarea fibrozei și steatozei la pacienții cu boli hepatice cronice utilizând un nou software, considerând elastografia impulsională cu parametru de atenuare controlată ca metoda de referință", a fost un studiu prospectiv monocentric, realizat într-un centru terțiar de Gastroenterologie și Hepatologie, în perioada martie-august a anului 2020. Au fost evaluați 133 de pacienți adulți, consecutivi, cu hepatopatii cronice. Evaluarea fibrozei și a steatozei hepatice au fost efectuate folosind tehnicile 2D-SWE PLUS, SSp PLUS, metoda de referință fiind VCTE cu CAP. Următoarele valori cut-off ale VCTE au fost folosite pentru a diferenția stadiile de fibroză:  $F2 \geq 7$  kPa;  $F3 \geq 9,5$  kPa și  $F4 = 12$  kPa.

Am obținut măsurători valide ale RH la 97,7% (130/133) dintre pacienți prin VCTE și la 93,2% (124/133) prin 2D-SWE PLUS. În ceea ce privește ratele de succes tehnic, nu a existat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între VCTE și 2D-SWE PLUS ( $p = 0,076$ ).

Analiza Bland-Altman a arătat că, cu excepția persoanelor cu fibroză absentă sau ușoară (F0-1), nu există diferențe semnificative între valorile medii ale RH obținute prin 2D-SWE PLUS și VCTE.

Rezultatele analizei regresiei liniare au relevat o corelație excelentă între valorile obținute utilizând 2D-SWE PLUS și VCTE ( $r = 0,92$ ,  $R^2 = 0,85$ ,  $p < 0,001$ ).

2D-SWE a demonstrat o performanță excelentă în stadializarea fibrozei hepatice la pacienții cu BHC în comparație cu metoda de control. Valorile cut-off optime calculate pentru 2D-SWE PLUS pentru a diferenția stadiile de fibroză, bazate pe indicele Youden, au fost de 6,8 kPa pentru  $F \geq 2$  (AUROC = 0,94); 8,4 kPa pentru  $F \geq 3$  (AUROC = 0,95) și 11 kPa pentru ciroza hepatică (AUROC = 0,95).

### **3.1.2. Cuantificarea rigidității hepatice ca marker al fibrozei hepatice la pacienții cu boala ficatului gras nonalcoolic (NAFLD)**

Am realizat un studiu prospectiv monocentric într-o secție terțiară de gastroenterologie și hepatologie pe parcursul a patru luni (octombrie 2020 - februarie 2021). Am inclus 215 pacienți diagnosticați cu NAFLD. În aceeași sesiune, au fost efectuate măsurători multiparametrice bazate pe ultrasunete utilizând tehnicile 2D-SWE PLUS, Att PLUS, Sound Speed Plane-wave Ultrasound, Vi PLUS și folosind VCTE cu CAP ca metodă de control.

În acest studiu, am folosit următoarele valori cut-off ale măsurătorilor prin VCTE pentru stadializarea fibrozei hepatice:  $F2 \geq 8,2$  kPa,  $F3 \geq 9,7$  kPa și  $F4 = 13,6$  kPa, conform recomandărilor Eddowes et al. (2019).

Rezultate valide ale măsurătorilor RH au fost obținute la 95,8% (206/215) dintre pacienți folosind 2D-SWE PLUS. Pacienții cu măsurători invalide au avut valori semnificativ mai mari ale circumferinței abdominale și ale IMC-ului ( $\text{kg/m}^2$ ) decât cei cu rezultate valide ( $123,18 \pm 4,86$  față de  $108,74 \pm 11,30$ ,  $p < 0,0001$ , respectiv  $35,77 \pm 6,43$   $\text{kg/m}^2$  față de  $31,27 \pm 5,56$   $\text{kg/m}^2$ ,  $p = 0,01$ ). Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește fezabilitatea VCTE și 2D-SWE PLUS ( $p = 0,14$ ).

Corelația dintre valorile obținute utilizând 2D-SWE PLUS și VCTE s-a dovedit a fi excelentă ( $r = 0,89$ ,  $R^2 = 0,79$ ,  $p < 0,0001$ ).

2D-SWE PLUS a demonstrat o performanță excelentă (AUROC = 0,91) pentru identificarea fibrozei semnificative la pacienții cu NAFLD, cu o valoare cut-off optima de 7 kPa (Se = 90,9%, Sp = 91,8%, PPV = 68,2%, NPV = 98,1%).

### **3.1.3. Evaluarea unei tehnici de elastografie timp-armonic (THE) pentru cuantificarea fibrozei hepatice folosind elastografia impulsională ca metodă de referință**

Până în prezent, toate metodele de elastografie bazate pe ultrasunete măsoară rigiditatea hepatică în zone limitate care reflectă doar o mică parte din întregul organ, ceea ce poate diminua acuratețea diagnostică a elastografiei în evaluarea bolii hepatice cronice difuze. În consecință, obiectivul acestui studiu a fost de a evalua o tehnică inovatoare care utilizează un dispozitiv special conceput pentru a induce unde shear-wave în întregul parenchim hepatic.



Astfel, THE este capabilă să genereze elastograme extinse ale parenchimului hepatic. Am inclus în studiu 165 de subiecți (subiecți sănătoși și pacienți cu diferite BHC). Valorile medii ale RH evaluate prin THE subiecții sănătoși au fost semnificativ mai mari decât valorile VCTE:  $6,94 \pm 0,75$  kPa față de  $5 \pm 1,27$  kPa, ( $p < 0,0001$ ). Pentru a evita biasurile în evaluarea performanțelor THE pentru prezicerea fibrozei hepatice, am eliminat subiecții sănătoși din analizele ulterioare. Valorile RH obținute utilizând THE au fost semnificativ mai mari comparativ cu cele obținute utilizând VCTE la indivizii cu F0 - F1 ( $p < 0,0001$ ), dar mai mici comparativ cu cele obținute utilizând VCTE la cirofici ( $p < 0,0001$ ).

S-a constatat o corelație robustă, semnificativă ( $r = 0,82$ ) între valorile RH obținute prin utilizarea VCTE și THE,  $p < 0,0001$ .

Cea mai bună performanță a THE a fost obținută pentru identificarea cirozei hepatice, cu o valoare a AUROC de 0,90 (95 % CI 0,82 - 0,93) și a scăzut ușor pentru fibroză semnificativă. Pentru fibroza semnificativă ( $\geq F2$ ), valoarea cut-off optimă obținută a fost de 7,58 kPa, NPV = 76,7 %, PPV = 82,9 %, Se = 81,8 %, Sp = 77,9 %.

În analiza univariată, valorile ridicate ale GGT ( $p=0,002$ ), ALP ( $p=0,04$ ), AST ( $p=0,0004$ ), vârsta peste 60 de ani ( $p<0,0001$ ) și sexul feminin ( $p<0,0001$ ) au fost factori care au influențat valorile THE.

Am observat o reproductibilitate excelentă inter- și intra-observator a THE. Acordul general inter-observator între examinatori novice vs. expert în elastografie vs. expert în ultrasonografie, a fost excelent: 0,94.

## **3.2. CUANTIFICAREA STEATOZEI HEPATICE**

### **3.2.1. Cuantificarea steatozei hepatice la pacienții cu boli hepatice cronice folosind un nou software (Ssp PLUS), considerând parametrul de atenuare controlată (CAP) ca metodă de referință**

O parte importantă a studiului "Cuantificarea prin ultrasunete a fibrozei și steatozei cu un nou software, considerând elastografia impulsională ca metoda referință la pacienții cu boli hepatice cronice" și-a propus să analizeze performanța unei noi tehnici bazate pe ultrasunete în detectarea steatozei hepatice folosind CAP ca metodă de control. Pentru a discrimina prezența vs. absența steatozei, am folosit valoarea de 274 dB/m pentru CAP, recomandată de Eddowes et al. (2019). Conform acestei evaluări, 75,4% (92) din pacienții din lotul studiat au avut steatoză.

Analiza regresiei liniare a demonstrat o corelație puternică între valorile obținute utilizând SSp PLUS și CAP ( $r = -0,70$ ,  $R^2 = 0,50$ ,  $p < 0,001$ ).

Valoarea cut-off optimă a SSp PLUS bazată pe indicele Youden pentru estimarea prezenței steatozei hepatice a fost de  $\leq 1537$  (AUROC = 0,82, Se = 75%, Sp = 83,3 %, NPV = 53,1%, PPV = 93,2%)

### **3.2.2. Cuantificarea steatozei hepatice (Ssp PLUS și Att PLUS) la pacienții cu boala ficatului gras nonalcoolic (NAFLD)**

Fiind cea mai frecventă boală hepatică în țările dezvoltate, cu o prevalență de până la 35%, NAFLD a devenit o problemă de sănătate publică. Evaluarea steatozei hepatice este un pas esențial la pacienții cu NAFLD, iar o parte importantă a studiului "Cuantificarea fibrozei, steatozei și a viscozității hepatice utilizând tehnici multiparametrice bazate pe ultrasunete la pacienții cu boală hepatică non-alcoolică" a urmărit să analizeze fezabilitatea și performanța celor două noi metode (SSp PLUS și Att PLUS) pentru prezicerea prezenței steatozei hepatice, într-o cohortă de pacienți cu NAFLD, folosind CAP ca metodă de control. În acest studiu, pentru diferențierea între diferitele stadii ale steatozei hepatice, au fost utilizate valorile cut-off recomandate de Petroff et al. (2021): S1: 294 dB/m, S2: 310 dB/m și, respectiv, S3: 331 dB/m. Valoarea cut-off de 310 dB/m a CAP a fost considerată sugestivă pentru steatoza semnificativă (S2-S3).

Am obținut măsurători valide ale steatozei hepatice la 98,1% (211/215) dintre pacienți prin utilizarea Att PLUS și SSp PLUS. Nu am constatat diferențe semnificative între fezabilitatea CAP și Att/SSp PLUS ( $p = 0,98$ ).

Valorile obținute prin utilizarea SSp PLUS s-au corelat mai puternic cu valorile CAP decât cele obținute prin utilizarea Att PLUS: ( $r = -0,74$ ,  $p < 0,001$ ) vs. ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,001$ ). Valoarea cut-off optimă a Att PLUS pentru prezicerea steatozei moderat-severe (S2-S3) a fost de 0,5 dB/cm/MHz (AUROC = 0,72). Valoarea cut-off optimă a SSp PLUS pentru estimarea steatozei moderat-severe (S2-S3) a fost de  $<1524$  m/s (AUROC = 0,88).

Am folosit analiza statistică univariată și multivariată pentru a evalua asocierea dintre valorile SSp PLUS și următorii parametri: ALT, AST, trigliceride, colesterol, IMC, circumferință abdominală, valorile Att PLUS și valorile CAP. Analiza univariată a demonstrat că circumferința abdominală ( $p < 0,001$ ), IMC ( $p = 0,002$ ), valorile Att PLUS ( $p < 0,001$ ) și valorile CAP ( $p < 0,001$ ) au fost asociate independent cu valorile SSp PLUS.

Analiza regresiei multivariate a arătat că numai valorile CAP ( $p < 0,001$ ) și circumferința abdominală ( $p < 0,001$ ) au fost asociate independent cu valorile SSp PLUS.

Pacienții cu diabet zaharat ( $n = 56$ ) au avut valori medii ale SSp PLUS semnificativ mai mici decât cei fără ( $1510,3 \pm 25,1$  m/s față de  $1529,7 \pm 28,4$  m/s,  $p < 0,0001$ ). Cu toate acestea, nu au fost identificate diferențe semnificative în ceea ce privește valorile medii ale SSp PLUS între participanții cu hipertensiune arterială ( $n = 128$ ) și cei fără ( $1522,9 \pm 28,5$  m/s față de  $1526,7 \pm 29,3$  m/s,  $p = 0,358$ ).

### **3.3. CUANTIFICAREA VISCOZITĂȚII HEPATICE**

#### **3.3.1. Evaluarea non-invazivă a viscozității hepatice într-o cohortă de subiecți sănătoși**

Acest studiu a urmărit să evalueze intervalul normal de valori ale viscozității hepatice la subiecții sănătoși și să analizeze factorii care le influențează. 131 de subiecți consecutivi cu ficat sănătos au fost incluși în acest studiu monocentric prospectiv, care a fost efectuat într-un centru terțiar de gastroenterologie și hepatologie între octombrie 2019 și octombrie 2021.

Măsurători valide au fost obținute în 93,9% (123/131) dintre subiecți folosind 2D-SWE și Vi PLUS. Valorile medii ale circumferinței abdominale ale pacienților cu măsurători invalide au fost semnificativ mai mari decât ale celor cu măsurători valide ( $95,7 \pm 56,26$  cm față de  $84,70 \pm 12,06$  cm,  $p = 0,0115$ ), în timp ce nu au existat diferențe semnificative între valorile medii ale IMC ( $25,35 \pm 2,73$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $24,02 \pm 3,40$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,2410$ ).

Valori medii ale Vi PLUS obținute în cohorta de subiecții sănătoși ( $n = 123$ ) au fost de  $1,57 \pm 0,20$  Pa·s la femei și  $1,62 \pm 0,21$  Pa·s la bărbați ( $p = 0,1872$ ). Valorile medii ale Vi PLUS au crescut cu fiecare deceniu de vârstă. Toate celelalte subgrupuri aveau valori medii semnificativ mai mari decât subgrupul de vârstă 18-30 de ani.

Conform IMC (kg/m<sup>2</sup>), 73/123 (59,4%) subiecții aveau o greutate normală [ $\text{IMC (kg/m}^2\text{)} < 25$ ], în timp ce 50/123 (40,6%) erau supraponderali [ $25 \leq \text{IMC (kg/m}^2\text{)} < 30$ ]. Subiecții cu greutate normală au avut valori medii ale Vi PLUS semnificativ mai mici ( $1,53 \pm 0,19$  Pa·s) decât subiecții supraponderali ( $1,67 \pm 0,19$  Pa·s) ( $p = 0,0001$ ).

În analiza de regresie univariată, următorii parametri au fost asociați cu valorile Vi PLUS: circumferința abdominală ( $p < 0,001$ ), IMC ( $p < 0,001$ ), vârsta ( $p < 0,001$ ), valorile RH evaluate prin 2D-SWE ( $p < 0,001$ ) și valorile RH prin VCTE ( $p < 0,001$ ). Analiza regresiei multivariate a arătat că modelul care a inclus IMC ( $p = 0,0023$ ), vârsta ( $p = 0,0043$ ) și valorile RH prin 2D-SWE ( $p < 0,0001$ ) au fost asociate cu valorile Vi PLUS. De asemenea, la subiecții normali am observat o corelație moderată între valorile Vi PLUS și valorile RH obținute prin 2D-SWE ( $r = 0,66$ ,  $p < 0,0001$ ).

#### **3.3.2. Cuantificarea viscozității hepatice (Vi PLUS) la pacienții boala ficatului gras nonalcoolic (NAFLD)**

Din cauza diferențelor semnificative de prognostic, este esențială diferențierea dintre steatoza simplă și steatohepatită (NASH) la persoanele cu NAFLD. Prin urmare, o componentă a studiului "Cuantificarea fibrozei hepatice, a steatozei și a vâscozității folosind tehnici multiparametrice bazate pe ultrasunete la pacienții cu boală hepatică non-alcoolică" a urmărit să evalueze prin Vi PLUS viscozitatea hepatică la pacienții cu NAFLD (ca marker surogat al inflamației) și să analizeze factorii care influențează aceste măsurători.

Analiza statistică univariată și multivariată au fost utilizate pentru a investiga relațiile dintre valorile Vi PLUS și următorii parametri: circumferința abdominală, IMC, ALT, AST,

valorile RH obținute prin VCTE și valorile RH obținute prin 2D-SWE PLUS. Analiza regresiei univariate a arătat o asociere independentă între măsurătorile Vi PLUS și valorile RH obținute folosind ambele tehnici, 2D-SWE PLUS și VCTE ( $p < 0.001$ ), IMC ( $p < 0.001$ ), circumferința abdominală ( $p < 0.001$ ). AST ( $p = 0,62$ ) și ALT ( $p = 0,49$ ) nu au fost corelate statistic cu valorile Vi PLUS obținute la pacienții cu NAFLD. În analiza de regresie multivariată, IMC ( $p < 0.0001$ ) și valorile 2D-SWE PLUS ( $p < 0.0001$ ) au fost asociate independent cu valorile Vi PLUS.

### **3.3.3. Factorii care influențează viscozitatea (Vi PLUS) la pacienții cu boala hepatică cronică – rezultate preliminare**

Acest studiu a avut ca scop evaluarea viscozității hepatice și analiza factorilor care influențează măsurătorile Vi PLUS într-o cohortă numeroasă de pacienți cu BHC. Au fost incluși 668 de pacienți care s-au adresat departamentului nostru în vederea evaluării fibrozei hepatice. Măsurători valide ale viscozității hepatice au fost obținute la 93,5% (625/668) dintre subiecții incluși folosind Vi PLUS.

Valorile medii Vi PLUS au fost mai mari la pacienții cu BHC decât valorile obținute în studiul anterior în care au fost analizați subiecți sănătoși (1,59 Pa·s), independent de etiologie. Valorile medii Vi PLUS au fost semnificativ mai mari la pacienții cu ALD (2,80 Pa·s) în comparație cu pacienții cu HCV (2,14 Pa·s,  $p < 0,0001$ ), HBV (1,84 Pa·s,  $p < 0,0001$ ), NAFLD (1,97 Pa·s,  $p < 0,0001$ ), etiologie mixtă (2,37 Pa·s,  $p = 0,0327$ ). Nu am constatat diferențe semnificative între valorile medii Vi PLUS la pacienții ALD în comparație cu cele cu AH ( $p = 0,1209$ ). Valorile medii Vi PLUS au fost semnificativ mai mari la pacienții cu HCV în comparație cu pacienții HBV ( $p = 0,0001$ ) și NAFLD ( $p = 0,011$ ). Nu am constatat diferențe semnificative între valorile obținute la pacienții HBV și NAFLD ( $p = 0,0615$ ). Valori semnificativ mai mari au fost, de asemenea, găsite la pacienții cu etiologie mixtă în comparație cu cei cu HBV ( $p < 0.0001$ ) și NAFLD ( $p = 0.0001$ ).

În analiza de regresie univariată, măsurătorile Vi PLUS au fost asociate independent cu: valorile RH obținute prin 2D-SWE ( $p < 0.001$ ) și VCTE ( $p < 0.001$ ), IMC ( $p < 0.001$ ), circumferința abdominală ( $p < 0.001$ ), vârsta ( $p < 0.001$ ), AST ( $p < 0.001$ ), ALT ( $p = 0.009$ ), prezența diabetului zaharat ( $p < 0.0001$ ) și prezența hipertensiunii arteriale ( $p < 0.001$ ). În analiza regresiei multiple, modelul care include: circumferința abdominală ( $p < 0,0001$ ), valorile AST ( $p = 0,0338$ ), RH prin 2D-SWE ( $p < 0,0001$ ) și VCTE ( $p = 0,0009$ ), a fost asociat cu măsurătorile Vi PLUS.

## **4. DISCUȚII**

**Fibroza hepatică** s-a dovedit a fi cel mai important factor de prognostic la pacienții cu BHC. Biopsia hepatică este încă considerată standardul de aur pentru evaluarea fibrozei hepatice. Cu toate acestea, din cauza invazivității sale și dezavantajelor sale bine cunoscute, dezvoltarea tehnicilor cantitative neinvazive pentru evaluarea fibrozei hepatice este de mare importanță.

Prima întrebare la care trebuie să răspundă această cercetare se referă la fezabilitatea și performanța unui nou software de elastografie ce dispune de un nou criteriu de calitate (indicele de stabilitate) în evaluarea fibrozei la pacienții cu diferite BHC. Pentru a realiza acest lucru, am efectuat două studii: primul a vizat evaluarea fibrozei și steatozei folosind două noi tehnici bazate pe ultrasunete într-o cohortă de pacienți cu BHC mixte, iar al doilea a vizat evaluarea unei cohorte de pacienți cu NAFLD folosind o abordare multiparametrică bazată pe ultrasunete.

Numeroase studii au demonstrat eficacitatea vechii tehnici 2D-SWE dezvoltate de SSI în evaluarea fibrozei hepatice, dar niciunul nu a aplicat criteriul de calitate nou introdus, indicele de stabilitate (SI). Cu toate acestea, prin ridicarea standardului de calitate, introducerea unui nou parametru, deși conferă rezultate mai sigure, poate reduce fezabilitatea unei metode. În primele două studii publicate în timpul cercetării noastre, rezultatele au arătat că utilizarea tehnicii 2D-SWE, cu noul criteriu de calitate, are un fezabilitate excelentă de 95,8% (206/215) la pacienții cu NAFLD și de 93,2% (124/133) la pacienții cu BHC mixte. Studiile indică faptul că tehnica anterioară 2D-SWE, care nu avea noul parametru de calitate, a avut un nivel similar de fezabilitate, ce a variat între 90 și 98 la sută.

Studiul în care a fost analizată o cohortă de pacienți cu BHC mixte a evidențiat o corelație excelentă între măsurătorile RH obținute utilizând 2D-SWE PLUS și VCTE ( $r = 0,92$ ). Valorile cut-off optime ale 2D-SWE PLUS au fost: 6,8 kPa pentru  $F \geq 2$ , 8,4 kPa pentru  $F \geq 3$  și 11 kPa pentru F4. Valorile cut-off estimate sunt foarte precise pentru detectarea în F2 (PPV = 88,7%) și excluderea F4 (NPV = 98%), similar cu constatările altor studii publicate anterior. În studiul în care am analizat o cohortă de pacienți cu NAFLD, analiza regresiei liniare a arătat o corelație excelentă între valorile RH obținute prin 2D-SWE PLUS și VCTE ( $r = 0,89$ ). În acest studiu, valoarea cut-off a 2D-SWE PLUS calculată pentru fibroza semnificativă ( $F \geq 2$ ), folosind VCTE ca referință a fost de 7 kPa.

Până în prezent, toate tehnicile de elastografie bazate pe ultrasunete măsoară elasticitatea hepatică în zone de dimensiuni mici, care reprezintă doar o fracțiune din întregul parenchim hepatic, ceea ce poate limita acuratețea diagnostică a elastografiei în evaluarea bolii hepatice cronice difuze. Prin urmare, o componentă a cercetării mele și-a propus să evalueze o nouă tehnică inovatoare de elastografie armonică temporală (THE). Aceasta tehnica utilizează un dispozitiv de vibrație extern integrat în patul pacientului, ce generează unde de tip shear wave în întregul parenchim hepatic. THE cartografiază arii extinse ale țesutului hepatic în mod similar cu elastografia RMN. Rezultatele au arătat o corelație directă, semnificativă și puternică ( $r = 0,82$ ) între RH evaluată prin VCTE și THE,  $p < 0,0001$ . Valoarea AUROC a fost cea mai mare pentru F4 - 0,90, subliniind valoarea metodei THE în diagnosticul cirozei hepatice. Metoda a arătat, de asemenea, o bună reproductibilitate intra-, inter-observator și o fezabilitate excelentă. Cu toate acestea, pe lângă punctele sale forte, această metodă necesită echipamente suplimentare care sunt destul de complexe, dificil de utilizat și consumatoare de timp. Prin urmare, rolul acestei metode în practica clinică obișnuită este momentan limitat.

**Steatoza hepatică** sau ficatul gras este, de asemenea, un factor de prognostic semnificativ asociat cu progresia BHC. Din cauza răspândirii rapide a pandemiei de obezitate și a apariției diferitelor terapii pentru pacienții cu NAFLD, diagnosticarea timpurie a steatozei hepatice a devenit esențială pentru prevenirea progresiei. Biopsia hepatică este standardul de aur pentru evaluarea steatozei hepatice. Cu toate acestea, este de înțeles că, în cazul unei boli endemice, nu toți pacienții cu NAFLD sau suspectați de NAFLD pot fi supuși biopsiei hepatice și cu siguranță, nu în mod repetat pe parcursul monitorizării. Prin urmare, au fost dezvoltate mai multe tehnici imagistice non-invasive bazate pe ultrasunete pentru evaluarea steatozei hepatice. CAP a devenit cea mai utilizată tehnică pentru evaluarea cantitativă a steatozei hepatice și a fost caracterizată ca o tehnică precisă pentru detectarea și clasificarea steatozei hepatice. În ultimii ani, mai mulți producători de sisteme ecografice au încorporat software-uri capabile să cuantifice steatoza hepatică.

În prezenta cercetare, au fost analizate două noi tehnici care utilizează principii fizice diferite: Att PLUS și SSp PLUS. Att PLUS, care utilizează coeficientul de atenuare pentru a evalua steatoza hepatică, a avut o fezabilitate excelentă de 98,1% și s-a corelat moderat cu metoda de control utilizată în studiul nostru:  $r = 0,46$ . Au fost publicate mai multe studii care au analizat diferite tehnici care utilizează coeficientul de atenuare pentru cuantificarea steatozei, implementate în alte sisteme ecografice. Valorile obținute cu ajutorul ATI implementat de Canon și UGAP implementat de către GE au fost puternic corelate cu metodele de control utilizate ( $r = 0,75$  și  $r = 0,81$ ). Jeon et al. (2021) a arătat că TAI implementat de Samsung a fost, de asemenea, semnificativ corelat cu metoda de referință ( $r = 0,65$ ). Valorile obținute utilizând ATT dezvoltat de Hitachi, totuși, s-au corelat moderat cu metoda de referință:  $r = 0,50$ . Rezultatele studiului nostru arată că Att PLUS s-a corelat moderat cu metoda de referință utilizată ( $r = 0,45$ ), asemănător cu ATT.

SSp PLUS a fost a doua metodă de evaluare a steatozei hepatice analizată în cercetarea noastră. SSp PLUS cuantifică steatoza hepatică prin estimarea vitezei intrahepatice a sunetului, exploatând o proprietate fizică diferită a ultrasunetelor decât abordările descrise anterior. Un studiu publicat de Diguardi et al. (2019) a evaluat capacitatea unei metode concept similare care estimează viteza intrahepatică a sunetului pentru a evalua steatoza hepatică. S-a observat o corelație puternică ( $R^2 = 0,73$ ) între valorile vitezei sunetului și metoda de control folosită. Valoarea cut-off de 1,537 mm/s a avut o sensibilitate de 80% și o specificitate de 85,7% pentru detectarea steatozei (S1-S3).

Am analizat fezabilitatea și performanța SSp PLUS prin intermediul a două studii. În primul studiu ce a evaluat o cohortă de pacienți cu BHC mixte, a fost evidențiată o corelație puternică între valorile SSp PLUS și metoda de control utilizată ( $r = -0,70$ ). Valoarea cut-off optimă a SSp PLUS pentru estimarea prezenței steatozei hepatice ( $S > 1$ ) a fost de 1537 m/s (AUROC - 0,82), cu o sensibilitate și specificitate de 75% și respectiv 83,3%. Al doilea studiu a evaluat performanța și fezabilitatea SSp PLUS într-o cohortă de pacienți cu NAFLD. SSp PLUS a avut o fezabilitate excelentă de 98,1%. Valorile SSp PLUS s-au corelat puternic cu metoda de control ( $r = -0,74$ ). Valoarea cut-off optimă a SSp pentru detectarea steatozei hepatice moderat-severe ( $S > 2$ ) a fost de 1524 m/s (AUROC 0,88), cu o sensibilitate de 75,5 % și o specificitate de 93,4 %.

În ceea ce privește cuantificarea steatozei, cercetările noastre au arătat că, dintre tehnicile analizate, SSp PLUS a avut o mai bună performanță în identificarea și stadializarea steatozei hepatice, demonstrând o corelație mai puternică cu metoda de control.

Așa cum a fost menționat anterior, RH este un marker al fibrozei hepatice recunoscut pe scară largă. Cu toate acestea, nivelul inflamației hepatice poate avea un efect semnificativ asupra vitezei undelor de tip „shear wave”, ducând la creșterea RH. În plus, determinarea nivelului inflamației este crucială în anumite condiții patologice. Datorită diferențelor substanțiale de prognostic, este esențial să se facă diferența între steatoza simplă și steatohepatita (NASH) la pacienții cu NAFLD. Mai multe studii au demonstrat că RH a scăzut semnificativ la pacienții cu ALD după încetarea consumului de alcool, în timp ce stadiul fibrozei hepatice evaluat prin biopsie hepatică a rămas în mare parte neschimbat. RH, de asemenea, scade la pacienții HCV care au obținut un răspuns viral susținut. Același tipar al dinamicii a fost observat la pacienții cu HBV la care a fost inițiată terapia antivirală. Aceste rezultate sugerează faptul că inflamația este un factor major care contribuie la rigiditate hepatică în plus față de fibroză. Atunci când se evaluează rezultatele elastografice, este esențial să se facă diferența între componenta inflamatorie și fibroză. Pentru a depăși această limitare, producătorii de sisteme ecografice au dezvoltat noi parametri de evaluare a inflamației.

Un astfel de parametru este Vi PLUS, o tehnică imagistică bazată pe dispersia undelor „shear wave”, care este considerată ca un surogat pentru necroinflamație. O parte importantă a cercetării noastre a urmărit să evalueze acest nou parametru: am analizat fezabilitatea metodei, valorile de referință la persoanele sănătoase precum și factorii care influențează valorile obținute. Folosind aceleași criterii de calitate ca și în cazul 2D-SWE, Vi PLUS a avut o fezabilitate excelentă de 93,9%. Subiecții sănătoși au avut o valoare medie a vâscozității de 1,59 Pa·s. Prin urmare, un rezultat Vi PLUS de aproximativ 1,59 Pa·s indică prezența unui ficat sănătos, fără fibroză și inflamație. Valorile medii ale Vi PLUS au crescut odată cu vârsta, dar nu au fost afectate de sex. Indiferent de etiologia BHC, valorile vâscozității obținute de la pacienții cu BHC au fost semnificativ mai mari decât cele din cohorta sănătoasă. Pacienții cu ALD au avut cele mai mari valori (2,8 Pa·s), ceea ce se poate datora inflamației semnificative și a congestiei observate la pacienții cu consum activ de alcool. Analiza de regresie univariată arată că RH are un efect puternic și semnificativ asupra valorilor vâscozității. De asemenea, un IMC ridicat pare a fi asociat cu valori ridicate ale vâscozității. O situație specială a fost observată în cazul transaminazelor. În cohorta de pacienți cu BHC mixte, nivelul ridicat al transaminazelor a influențat rezultatele Vi Plus, însă acest lucru nu a fost observat în cohorta de pacienți cu NAFLD. Pentru a înțelege mai bine diferenții factori care afectează vâscozitatea hepatică, sunt necesare cercetări suplimentare asupra pacienților cu hepatopatii cronice, folosind biopsia hepatică ca standard de referință.

Implementarea tehnicilor menționate mai sus în cadrul aceluiași dispozitiv ecografic permite evaluarea multiparametrică simultană a fibrozei, steatozei și inflamației la pacienții cu BHC. Pacienții cu NAFLD sau cei suspectați de NAFLD ar putea beneficia cel mai mult de această abordare multiparametrică bazată pe ultrasunete. Evaluarea steatozei este primul pas esențial în stabilirea diagnosticului NAFLD. Ecografia standard este o metodă excelentă de diagnostic a pacienților cu steatoză moderată, cu toate acestea, tehnicile cantitative pot îmbunătăți detectarea steatozei ușoare. Diferențierea steatozei simple de steatohepatită cu necroinflamație (NASH) este un pas suplimentar important. În cele din urmă, fiind cel mai semnificativ factor de prognostic, fibroza trebuie evaluată și monitorizată în acest grup de pacienți. În cercetările mele, toate metodele analizate au fost caracterizate de o fezabilitate

excelentă, 2D-SWE și SSp PLUS s-au dovedit utile pentru a evalua și a stadializa fibroza hepatică și steatoza în cohorta NAFLD. În ceea ce privește Vi PLUS, sunt necesare studii suplimentare pentru a stabili utilitatea acestei metode în diferențierea NASH de steatoza simplă.

Diagnosticul precoce al BHC permite inițierea unor măsuri specifice pentru îmbunătățirea supraviețuirii. Astfel, recent, au fost luate în considerare mai multe abordări legate de screening-ul populației. În ceea ce privește screeningul BHC, recomandările ghidurilor sunt încă în dezbatere. Asociațiile europene pentru studiul ficatului, diabetului și obezității recomandă screening-ul steatozei hepatice la populațiile cu risc, folosind ultrasonografia convențională. Mai mult decât atât, în populațiile cu risc fibroza hepatică trebuie să fie, de asemenea evaluată. VCTE sau biomarkerii serici sunt validați și acceptați pe scară largă pentru screening-ul fibrozei. Cu toate acestea, tehnicile neinvazive bazate pe ultrasunete au o sensibilitate și o specificitate mai mare pentru detectarea steatozei decât ultrasonografia convențională și o sensibilitate și specificitate similară cu a VCTE pentru detectarea fibrozei. Având avantajul evaluării simultane a fibrozei și steatozei, această abordare multiparametrică dinamică, neiradiantă, ieftină și ușor tolerată de pacienți ar putea fi utilizată pentru screening-ul pacienților cu risc. Astfel, la contactul inițial cu pacientul, după câteva minute de examinare, medicul examinator poate obține informații valoroase despre structura hepatică, gradul de fibroză, steatoză și inflamație hepatică.

Dezvoltarea viitoare a acestor tehnici multiparametrice și implementarea lor în practica clinică va oferi un beneficiu semnificativ nu numai medicilor hepatologi, cât și medicilor de familie și tuturor medicilor care efectuează ecografie abdominală.

## 5. CONCLUZII

- (1) Noua tehnică bidimensională de elastografie (2D-SWE PLUS) ce dispune de un nou criteriu de calitate (SI) s-a dovedit a fi o metodă extrem de fezabilă, cu performanțe excelente în diagnosticarea și stadializarea fibrozei hepatice.
- (2) THE a demonstrat o fezabilitate și o reproductibilitate excelentă, utilă mai ales în diagnosticarea cirozei hepatice.
- (3) SSp PLUS s-a dovedit a fi o metodă extrem de fezabilă, cu performanțe bune în detectarea prezenței steatozei hepatice și în detectarea steatozei moderat-severe.
- (4) Att PLUS a demonstrat o fezabilitate excelentă, cu toate acestea, performanța SSp PLUS a fost mai bună decât a Att PLUS în identificarea și stadializarea steatozei hepatice, demonstrând o corelație mai puternică cu metoda de control.
- (5) Vi PLUS s-a dovedit a fi o metodă extrem de fezabilă. Viscositatea medie a ficatului la subiecții sănătoși a fost de 1,59 Pa·s.
- (6) Indiferent de etiologia BHC, valorile viscozității obținute în această categorie de pacienți au fost semnificativ mai mari decât cele obținute în cohorta de subiecți sănătoși. RH are un efect puternic și semnificativ asupra valorilor viscozității.
- (7) Evaluarea multiparametrică bazată pe ultrasunete a pacienților cu NAFLD permite identificarea și stadializarea fibrozei prin evaluarea RH folosind 2D-SWE PLUS; steatozei hepatice folosind Att PLUS și SSp PLUS; și a viscozității hepatice folosind Vi PLUS.