

# Препарат для контрастно усиленного ультразвукового исследования: новое направление в ранней диагностике ангиофросклероза у пациентов с СД второго типа на фоне неалкогольной жировой болезни печени

А. В. Борсуков, д.м.н., проф., директор<sup>1</sup>  
 О. А. Горбатенко, аспирант<sup>1</sup>  
 Д. Ю. Венидиктова, м.н.с.<sup>1</sup>  
 И. З. Пулатова, к.м.н., доцент кафедры<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет) Минздрава России, г. Смоленск

<sup>2</sup>Кафедра онкологии с курсом ультразвуковой диагностики Ташкентского института усовершенствования врачей, г. Ташкент, Узбекистан

## Drug for contrast-enhanced ultrasound examination: new dimension in early diagnosis of angionephrosclerosis in patients with type 2 diabetes on non-alcoholic fatty liver disease background

A. V. Borsukov, O. A. Gorbatenko, D. Yu. Venidiktova, I. Z. Pulatova

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia; Tashkent Institute for Advanced Medical Studies, Tashkent, Uzbekistan

### Резюме

Цель. Оценка диагностической эффективности применения эхоконтрастного препарата в выявлении ангиофросклероза у пациентов с СД второго типа на фоне неалкогольной жировой болезни печени. Материалы и методы. 26 пациентов (9 мужчин и 17 женщин; средний возраст –  $61,5 \pm 4,3$  года) с верифицированным диагнозом «СД второго типа и НАЖБП». Всем пациентам была проведена комплексная диагностика, включающая количественную ультразвуковую стеатометрию печени в рамках комбинированной эластографии с визуальной и количественной оценками коэффициента затухания ультразвуковой волны, ультразвуковое исследование почек в В-режиме с дальнейшей диагностикой сосудов в режиме доплеровского картирования с последующей оценкой. Далее проводилось контрастно усиленное ультразвуковое исследование почек с применением эхоконтрастного препарата для диагностики ангиофросклероза. МР-ангиография – референтный метод исследования. Результаты. Метод КУУЗИ почек на фоне СД второго типа и НАЖБП составил: чувствительность 92,7%, точность 90,4%. Режим ЦДК: чувствительность 66,5–81,4%, точность 58,4–73,6%. Колебание информации при ЦДК зависит от визуализации сосудов мелкого калибра. Заключение. Применение ультразвукового контрастного препарата в ранней диагностике ангиофросклероза у пациентов с СД второго типа на фоне НАЖБП безальтернативным методом визуализации с отсутствием лучевой нагрузки и нулевым уровнем нефротоксичности.

Ключевые слова: контрастно усиленное ультразвуковое исследование, ангиофросклероз, неалкогольная жировая болезнь печени.

### Summary

Objective. To evaluate the diagnostic efficiency of the contrast-enhanced third-generation agent in the detection of angionephrosclerosis in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease background. Materials and methods. 26 patients (9 men and 17 women; mean age  $61.5 \pm 4.3$  years) with a confirmed diagnosis of type 2 diabetes mellitus and NAFLD were examined. All patients underwent complex diagnostics, including: quantitative ultrasound steatometry of the liver in the framework of combined elastography with visual and quantitative assessment of the attenuation coefficient of the ultrasonic wave; ultrasound examination of the kidneys in B-mode with vascular diagnostics in the Doppler mapping mode. Also, all patients underwent contrast-enhanced ultrasound examination of the kidneys with the contrast agent for the diagnosis of angionephrosclerosis. Results. The method of CEUS of the kidneys with patients with type 2 diabetes and NAFLD has sensitivity of 92.7%, and accuracy of 90.4%. Color Doppler mode has sensitivity of 66.5–81.4%, and accuracy of 58.4–73.6%. Conclusion. The ultrasound contrast agent may be used in the early diagnosis of angionephrosclerosis in patients with type 2 diabetes and NAFLD as a non-alternative imaging method with no radiation exposure and no nephrotoxicity.

Key words: contrast-enhanced ultrasound, angionephrosclerosis, non-alcoholic fatty liver disease.

### Актуальность

В настоящее время численность больных сахарным диабетом (СД) в возрасте от 20 до 79 лет в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в два раза и к концу 2019 года составила 463 млн человек. Около половины пациентов (232 млн) не знают о своем заболевании [1]. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, при сохранении текущих трендов урбанизации и прироста населения к 2045 году людей с диабетом будет около 700 млн человек [1, 2]. К концу 2019 года общая сумма затрат на лечение диабета достигла 760 млрд долл., это около 10% всех расходов на здравоохранение. Количество смертей по причине диабета за 2019 год насчитывает 4,2 млн, что составляет 11,3% всех смертей в мире [2]. В Российской Федерации, как и во всех странах, отмечается значимый рост распространенности СД.

По данным Федерального регистра СД в РФ на окончание 2019 года, количество человек с диабетом на тысячу человек составило 8288,5, а с недиагностированным диабетом – 53,7% [2, 3]. Одним из самых опасных последствий глобальной эпидемии СД является такое системное сосудистое осложнение, как диабетическая нефропатия. На 2019 год на территории РФ, по данным федерального регистра, число диабетических нефропатий составило 17,5% [1, 2, 3]. Именно это осложнение является основной причиной инвалидизации и смертности больных с СД второго типа [7, 8]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБ) является одной из часто встречаемых патологий печени. Высокие показатели распространенности НАЖБП отмечаются преимущественно в развитых странах. Согласно последним данным, средняя встречаемость НАЖБП составляет 22–37%. Поскольку НАЖБП и метаболический

синдром (МС) обусловлены единым патогенезом, в основе которого лежит висцеральное ожирение, клетки стимулируют выработку свободных жирных кислот. Их избыток блокирует связывание инсулина гепатоцитами, что приводит к развитию инсулинорезистентности (ИР) [5, 6]. Высокий уровень смертности и инвалидизации населения от диабетической нефропатии, в том числе у лиц активного трудоспособного возраста, требует усовершенствования методов диагностики для оценки тяжести заболевания и раннего прогнозирования риска развития хронической болезни почек [9]. Таким образом, быстрый рост в популяции числа больных со сниженной функцией почек – не узкоспециальная, а общемедицинская междисциплинарная проблема, имеющая серьезные социально-экономические последствия.

**Цель исследования:** оценка диагностической эффективности эхоконтрастного препарата в выявлении ангионефросклероза у пациентов с СД второго типа на фоне неалкогольной жировой болезни печени.

### Материалы и методы

В 2019–2020 годах на базе проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» СГМУ (г. Смоленск) было исследовано 26 пациентов многопрофильного стационара в возрасте 22–79 лет (средний возраст:  $61,5 \pm 4,3$  года), из них 9 (34,61%) мужчин и 17 (65,38%) женщин.

Критерии включения: согласие на участие в исследовании; возраст старше 18 лет; наличие жировой инфильтрации паренхимы печени, по данным количественной ультразвуковой стеатометрии с оценкой коэффициента затухания УЗ-волны в тканях (Дб/см); наличие клинически подтвержденного СД второго типа (уровень гликированного гемоглобина  $\geq 6,5\%$ ).

Все пациенты были исследованы по единому диагностическому алгоритму, который включал три этапа.

I. Количественная ультразвуковая стеатометрия печени (Aloka Hitachi Arietta 850; Hitachi Medical, Япония) в рамках комбинированной эластографии с визуальной и количественной оценкой коэффициента затухания ультразвуковой волны (дБ/см/МГц) (рис. 1).

II. Ультразвуковое исследование почек (Aloka Hitachi Arietta 850; Hitachi Medical, Япония) в В-режиме с оценкой размеров правой и левой почек (мм), эхогенности, звукопроводимости, визуализации крупных и мелких сосудов с использованием метода цветового доплеровского картирования (ЦДК) (рис. 2) Для изображения сосудов почки в режимах ЦДК использовалась индивидуальная настройка параметров для выявления доплеровских сигналов малой интенсивности. Проводилась качественная оценка кровотока почек по продольной оси. Для оценки васкуляризации паренхимы почек у пациентов с СД второго типа и НАЖБП в исследовании применялась пятибалльная шкала M. Bertolotto, усовершенствованная А. В. Борсуковым, Е. Ю. Козловой [13]. В данной шкале выделяют типы от 0 до 4 в зависимости от степени васкуляризации сосудов (норма – тип 0, усиление – тип 1, снижение минимальное – тип 2, снижение умеренное – тип 3, снижение максимальное – тип 4) (рис. 3).

III. Контрастно усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) почек в соответствии с европейскими рекомендациями для клинической практики по контрастно усиленному ультразвуковому исследованию [13].

КУУЗИ почек проводили на УЗ-аппарате Aloka Hitachi Arietta 850 (Hitachi Medical, Япония) в режиме с низкоамплитудным механическим индексом 0,06 и конвексным датчиком 3–6 МГц. Для проведения настоящего исследования использовался эхоконтрастный препарат SonoVue (Bracco Swiss, Швейцария). Данный препарат представляет собой лиофилизированный порошок гексафторида серы (1,5 мг), который необходимо растворить в 5,0 мл растворителя

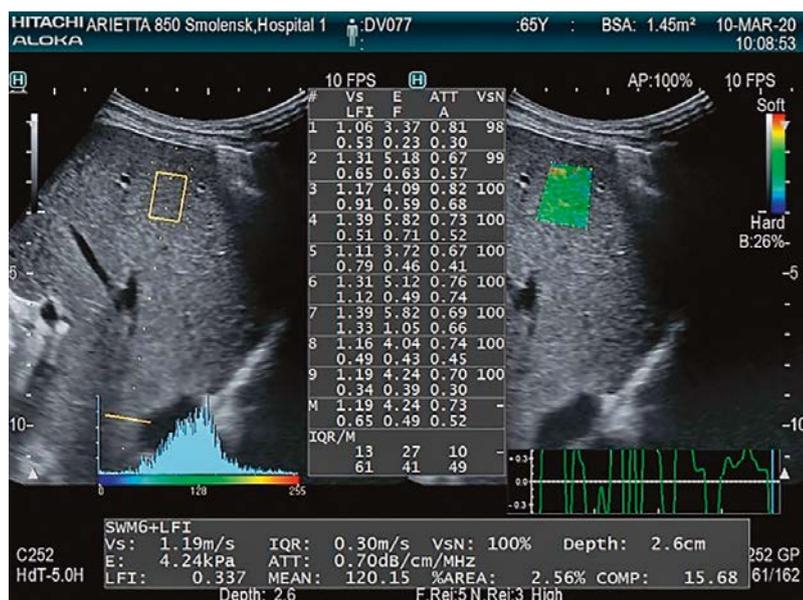


Рисунок 1. Combi-Elasto печени с определением: фиброза (F = 0–1), активности процесса (A = 0–1) и стеатоза (S = 3) печени.

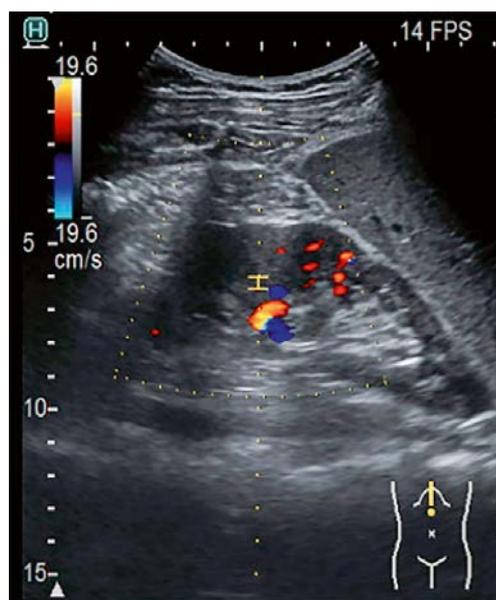


Рисунок 2. Ультразвуковое исследование сосудов правой почки с умеренной гипоперфузией (цветовое доплеровское картирование). Тип 4 по пятибалльной шкале M. Bertolotto.

0,9%-го раствора натрия хлорида. Перед началом каждого исследования всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование почек для определения органической патологии и в дальнейшем стратегии формата проведения КУУЗИ почек (правой или левой). Свежеприготовленный раствор вводили внутривенно струйно через локтевую вену (*v. ulnaris*), используя двухпортовый периферический венозный катетер G19 (диаметр 0,9 мм). Для достижения более стремительного результата болюсного введения эхоконтраста дополнительно вводили 5,0 мл 0,9%-го раствора натрия хлорида. Во время исследования оценивали качественные показатели – однородность и неоднородность контрастирования, симметричность накопления эхоконтрастного препарата в корковом и мозговом слоях, однородность и неоднородность вымывания эхоконтрастного препарата, симметричность и асимметричность вымывания контрастного препарата. Также данные показатели можно просмотреть в режиме офлайн путем анализа записанных ранее видеопетель. После окончания исследования оценивались количественные показатели КУУЗИ путем построения кривых «интенсивность – время» для оценки накопления (*wash-in*) / вымывания контрастного препарата (*wash-out*), где анализировали начало артериальной и венозной фаз (*рис. 4*). По завершении исследования оценивали качественные показатели КУУЗИ путем построения кривых для оценки накопления (*wash-in*) / вымывания контрастного препарата (*wash-out*). Были проанализированы кортикомедуллярная (артериальная) и паренхиматозная (венозная) фазы контрастирования. На основании результатов, полученных после проведения КУУЗИ почек, пациенты были разделены на две группы: 1-ю – пациенты с НАЖБП и СД второго типа с наличием ангиофросклероза; 2-ю – с наличием НАЖБП и СД второго типа без ангиофросклероза (*рис. 5*). Пациенты обеих групп получали по 2,5 мл эхоконтрастного препарата (*табл. 1*).

МР-ангиография, проведенная на магнитно-резонансном томографе Vantage Titan (1,5 Тл), в данном исследовании являлась референтным методом, биопсия почек не проводилась.

## Результаты

Доплерографическое исследование почек у пациентов с СД второго типа на фоне НАЖБП способно оценить как макрососудистые изменения, так и микроциркуляторное русло почек. Определяли базисные типы интратрениального кровотока: 0 – нормальный кровоток, 2 – усиление кровотока, 2–4 – снижение кровотока (*табл. 2*).

Анализ проведенного исследования показал вариации снижения внутривисочечного кровотока у пациентов с СД второго типа на фоне НАЖБП. У основной массы паци-

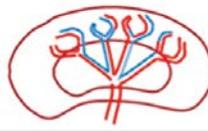
Тип	Схема	Характеристика
Тип 0		В норме прослеживаются все сосуды почечного синуса и не менее 90% структур паренхиматозного слоя почки (общая почечная артерия, сегментарные, междольковые, дуговые, междольковые)
Тип 1		При исследовании в режиме Gain определяются общая почечная артерия, сегментарные; междольковые артерии сосудистого русла четко не оцениваются из-за слияния цветовых зон в одну цветовую зону с разнонаправленным турбулентным кровотоком
Тип 2		Минимальное снижение характеризуется визуализацией общей почечной артерии, сегментарных, междольковых и частично дуговых (до 50% всех дуговых сосудов, междольковые не определяются)
Тип 3		При умеренном снижении прослеживается общая почечная артерия; сегментарные, частично междольковые (до 50% долевые), дуговые, междольковые не определяются
Тип 4		При максимальном снижении определяются общая почечная артерия, частично сегментарные; междольковые, дуговые, междольковые не определяются

Рисунок 3. Полуколичественная оценка визуализации мелких сосудов почек (классификация по пятибалльной шкале М. Bertolotto, усовершенствованная А. В. Борсуковым, Е. Ю. Козловой) [13, 15].

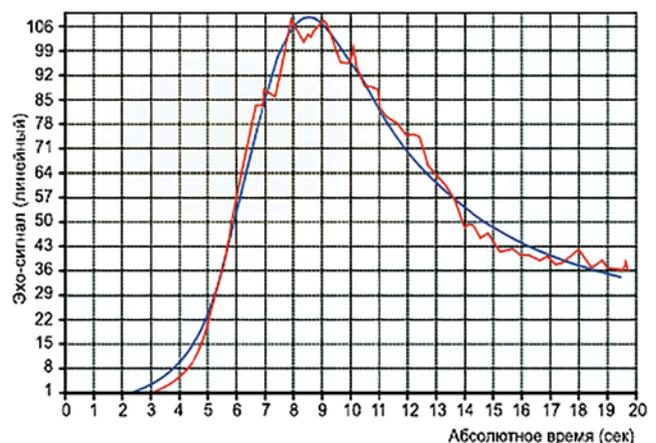


Рисунок 4. КУУЗИ почек. Кривая «интенсивность – время». Кривая создается на основе динамических изменений усредненных значений интенсивности в зоне интереса и определяется вручную. Время отображается в секундах по оси абсцисс, а среднее значение эхо-сигнала (относительные единицы) – по шкале ординат [14].

ентов с неизменными показателями кровотока по ЦДК (тип 0 – 42,9%; тип 1 – 27,6%) на момент исследования не было клинических жалоб. Отсутствуют достоверные различия интратрениального кровотока, относящиеся к типу

Таблица 1  
Распределение больных основных групп по возрасту и полу

Группы	Женщин		Мужчин		Всего		Средний возраст, лет
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	
1	5	29,4	2	22,22	7	26,92	64,5 ± 1,5
2	12	70,58	7	77,78	19	73,07	68,7 ± 1,8
Всего	17	65,38	9	34,61	26	100,00	61,4 ± 2,3

Таблица 2  
**Результаты частоты встречаемости различных видов кровотока, по данным цветового доплеровского картирования, у пациентов с СД второго типа на фоне НАЖБП (в баллах)**

Количество исследуемых пациентов с СД второго типа и НАЖБП (всего)	Типы кровотока по пятибалльной шкале M. Bertolotto				
	Тип 0, %	Тип 1, %	Тип 2, %	Тип 3, %	Тип 4, %
26	42,9	27,6	16,8	8,8	3,9

Таблица 3  
**Количественные усредненные показатели контрастно-усиленного ультразвукового исследования почек у пациентов с СД второго типа на фоне НАЖБП**

Показатель	Группы	
	1-я (n = 7)	2-я (n = 19)
Начало артериальной фазы, ТОА, с	27,56 ± 1,30	12,61 ± 1,10
Время достижения максимальной интенсивности накопления контрастного препарата, ТТР, с	39,10 ± 1,10	16,87 ± 1,20
Максимальная интенсивность накопления контрастного препарата, PI, с	64,77 ± 1,40	100,29 ± 0,80
Время полувыведения контрастного препарата, НТWO, с	86,50 ± 1,10	85,21 ± 0,90

0 и типу 1. У пациентов с начальными изменениями внутривисцерального кровотока, характеризующимися снижением визуализации общей почечной артерии, сегментарных и частично долевых, по данным ЦДК, также отсутствовали

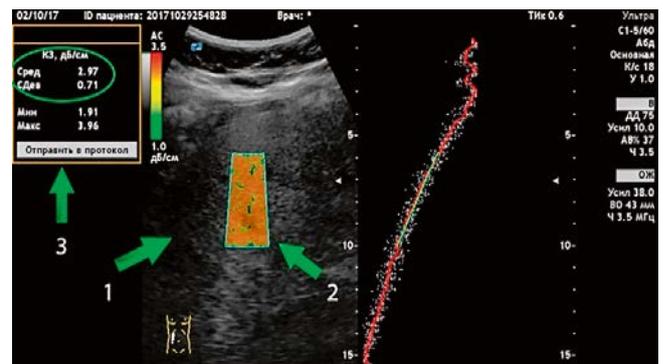
клинические жалобы и были отнесены к типу 2 (16,8%). Пациенты, у которых при ЦДК не были визуализированы дуговые и междольковые артерии, находились в стадии субкомпенсации СД второго типа и состояли на учете в эндокринологическом отделении, определены к типу 3 (8,8%). Максимальное снижение почечного кровотока было выявлено у пациентов в терминальной стадии с почечной недостаточностью, проходящих лечение в гемодиализе (тип 4 – 3,9%).

Количественные показатели, полученные по результатам КУУЗИ почек у пациентов исследуемых групп при введении 2,5 мл эхоконтрастного препарата SonoVue (Bracco Swiss, Швейцария), представлены в таблице 3:

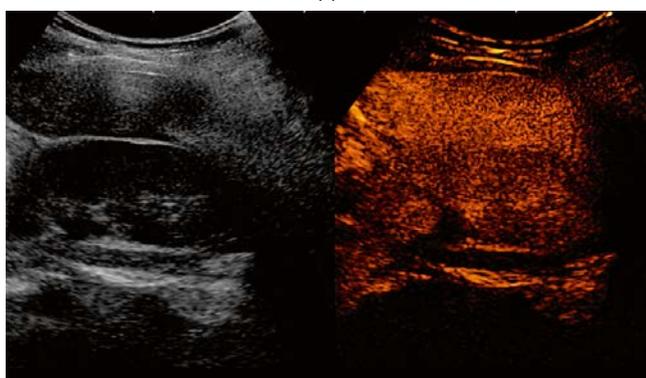
У пациентов группы 1 с НАЖБП и СД второго типа с наличием ангиофосклероза время начала артериальной фазы в 2,18 раза замедлено по сравнению с пациентами группы 2 с НАЖБП и СД второго типа без ангиофосклероза. Время достижения максимальной интенсивности накопления контрастного препарата у пациентов группы 1 в 2,3 раза медленнее, чем у пациентов группы 2. Максимальная интенсивность накопления контрастного препарата в 1,5 раза медленнее, чем у пациентов группы 2. Время полувыведения контрастного препарата практически одинаково у пациентов обеих клинических групп. Данные показатели логичны, поскольку основной патофизиологический механизм прогрессирования ХБП основан на увеличении уровня капиллярного давления в клубочках в результате повы-



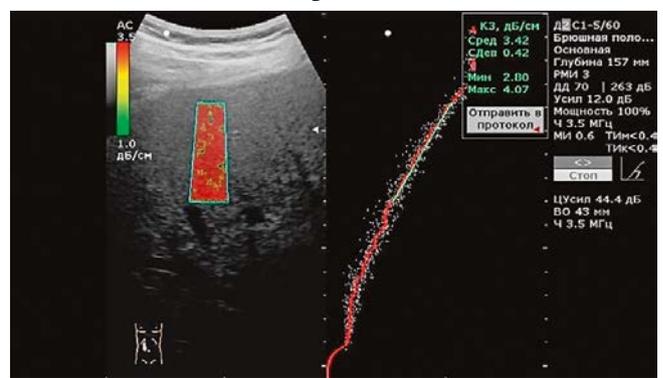
А



Б



В



Г

Рисунок 5. КУУЗИ почек с использованием УЗ-метода количественного определения стеатоза печени путем определения коэффициента затухания УЗ-волны (дБ/см). А – пациентка Р., 44 года, с СД второго типа и подтвержденным НАЖБП без наличия ангиофосклероза; Б – стеатоз печени S3 – коэффициент затухания 2,97 ± 0,71 дБ/см (стрелками указаны: 1 – паренхима печени, 2 – зона интереса, 3 – окно показателей); В – пациентка М., 56 лет, с СД второго типа, подтвержденным НАЖБП и выявленным ангиофосклерозом; Д – стеатоз печени S3 – коэффициент затухания 3,42 ± 0,42 дБ/см.

шения системного давления крови, расширения афферентных и сужения эфферентных артериол. По мнению A. James Sheiman, это влечет формирование ангионепросклероза [16].

Качественные показатели, полученные по результатам КУУЗИ почек у пациентов исследуемых групп при введении 2,5 мл эхоконтрастного препарата SonoVue (Bracco Swiss, Швейцария), представлены на рис. 5.

Метод МР-ангиографии составил чувствительность (93%), точность (90%). Метод КУУЗИ почек на фоне СД второго типа и НАЖБП составил: чувствительность 83–92%, точность 84–90%. Режим ЦДК – чувствительность 66,5–81,4%, точность 58,4–73,6%. Колебание информации зависит от визуализации сосудов мелкого калибра.

## Обсуждение

Эпидемиологические и патофизиологические данные свидетельствуют о плотной взаимосвязи между наличием и тяжестью НАЖБ и наличием и стадией ХБП [10]. По результатам исследования G. Targher и соавт. (2010) была выявлена корреляция между снижением скорости клубочковой фильтрации и альбуминурией и выраженностью гистологического анализа у пациентов с установленной НАЖБП. Объективные данные показывают, что НАЖБП влияет на прогрессирование ХБП с последующим развитием ангионепросклероза [11]. Обсуждая реальность взаимосвязи между ХБП на фоне СД второго типа и НАЖБП, до настоящего времени нет точного ответа на этот вопрос. Метаболический синдром, базисными критериями которого являются инсулинорезистентность и абдоминальное ожирение, могут являться триггерными механизмами формирования ХБП у пациентов с НАЖБП [12]. При разборе патофизиологической основы данных патологий такие параметры, как эктопическое отложение жира, вызывающее окислительный стресс, воспалительные реакции, нарушение клеточного метаболизма стимулируют прогрессирование заболевания как печени, так и почек. Следствием осознанности патофизиологических платформ должен стать оптимальных выбор диагностических исследований. С учетом общей распространенности НАЖБП и ХБП и их влияния на прогноз пациента, стратегия снижения заболеваемости и развития осложнений на сегодняшний день является важным приоритетом в медицине. Важно понимать, что в настоящее время контрастно усиленное ультразвуковое исследование является единственным неионизирующим методом визуализации, который не является гепато- и нефротоксичным, тогда как компьютерная томография и магнитно-резонансная томография несут в себе известные профили риска. Более того, при КТ больной получает значительную дозу облучения, что актуально для пациентов молодого возраста, поскольку накопленные дозы несут риск развития злокачественных новообразований. Препарат SonoVue (Bracco Swiss, Швейцария) разрешен к использованию на территории Российской Федерации. Его использование одобрено Европейским медицинским агентством в 2001 году. Благодаря

возможности оценивать характер и время контрастирования сосудов очень малого калибра почек КУУЗИ с применением контрастного препарата становится безальтернативным методом в диагностике развития ХБП на фоне СД второго типа и НАЖБП, что значимо для своевременной ранней диагностики пациентов с данной патологией [13].

## Выводы

Применение ультразвукового контрастного препарата в ранней диагностике ангионепросклероза у пациентов с СД второго типа на фоне НАЖБП является безальтернативным методом визуализации с отсутствием лучевой нагрузки и нулевым уровнем нефротоксичности.

## Список литературы

1. International Diabetes Federation, 2019. Режим доступа: <https://www.idf.org/>
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). М.; 2019. С. 104–109.
3. Практические рекомендации KDIGO по диагностике, профилактике и лечению минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек (ХБП-МКН). Краткое изложение рекомендаций. Нефрология 2011; 15(1): С. 88–95.
4. Zobair M., Aaron B. Koenig, Dinan Abdelatif, et al. Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease – Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. *Hepatology*, 2016, No. 64 (1), P. 73–84.
5. Борсуков А.В., Вендиктова Д.Ю. Ультразвуковая диагностика стеатоза печени: разработка новой методики количественной оценки патологического процесса. // Медицинский алфавит. 2017. 19. С. 47–51.
6. Тиханкова А.В., Борсуков А.В., Буеверов А.О., и др. Усовершенствованная методика контрастно-усиленного ультразвукового исследования при хронических вирусных гепатитах. // Клиническая практика. 2019. Т. 10. № 1. С. 4–9. DOI: 10.17816/clinpract1014-9.
7. Solovev Ya.A., Mišina L.A., Mitkova M.D. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in differential diagnosis of benign and malignant renal tumors. // *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2018. No. 4. P. 46–64.
8. Sidhu P. S., Cantisani V., Dietrich C. F., Gilja O. H., Saffojou A., Bartels E., Bertolotto M., Calliada F., Clevert D. A., Cosgrove D., Deganello A., D'Onofrio M., Drudi F. M., Freeman S., Harvey C., Jansen C., Jung E. M., Klausner A. S., Lassau N., Meloni M. F., Leen E., Nicolau C., Nolsoe C., Piscaglia F., Prada F., Prosch H., Radzina M., Savelli L., Weskott H. P., Wijkstra H. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: update 2017 (long version). // *Ultraschall Med*. 2018. V. 39. No. 2. P. e2–e44. DOI: 10.1055/a-0586–1107.
9. Claudon M., Dietrich C. F., Choi B. I., Cosgrove D. O., Kudo M., Nolsoe C. P., Piscaglia F., Wilson S. R., Barr R. G., Chammas M. C., Chaubal N. G., Chen M. H., Clevert D. A., Correas J. M., Ding H., Forsberg F., Fowlkes J. B., Gibson R. N., Goldberg B. B., Lassau N., Leen E. L., Mattrey R. F., Moriyasu F., Solbiati L., Weskott H. P., Xu H. X. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. // *Ultraschall Med*. 2013. V. 34. No. 1. P. 11–29. DOI: 10.1055/s-0032–1325499.
10. Targher G., Bertolini L., Rodella S., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated
11. retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*, 2008, No. 51, P. 444–450.
12. Targher G., Chonchol M., Bertolini L., et al. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2010, No. 5, P. 2166–2171.
13. Sit D., Kadiroglu A. K., Kayabasi H., Yilmaz M. E. The prevalence of insulin resistance in nondiabetic nonobese patients with chronic kidney disease. *Adv. Ther.*, 2000, No. 23 (6), P. 988–998.
14. Козлова Е.Ю. Особенности структурно-функционального состояния почек у детей подросткового возраста с ожирением: дис... канд. мед. наук: 14.01.08. Смолен. гос. мед. университет, Смоленск, 2018, 147 с.
15. Sidhu P. S., Cantisani V., Dietrich C. F., Gilja O. H., Saffojou A., Bartels E., Bertolotto M., Calliada F., Clevert D. A., Cosgrove D., Deganello A., D'Onofrio M., Drudi F. M., Freeman S., Harvey C., Jansen C., Jung E. M., Klausner A. S., Lassau N., Meloni M. F., Leen E., Nicolau C., Nolsoe C., Piscaglia F., Prada F., Prosch H., Radzina M., Savelli L., Weskott H. P., Wijkstra H. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: update 2017 (long version). // *Ultraschall Med*. 2018. V. 39. No. 2. P. e2–e44. DOI: 10.1055/a-0586–1107.
16. Bertolotto M. Color Doppler sonographic appearance of renal perforating vessels in subjects with normal and impaired renal function [Text] / M. Bertolotto, E. Quata, G. Galli et al. // *Journal of Clinical Ultrasound*. 2000. Vol. 28, No. 6. P. 267–276.
17. James A. Sheiman, Патофизиология почки. / Пер. с англ. М.: Издательство БИНОМ, С. 2019, 192.

**Для цитирования:** Борсуков А.В., Горбатенко О.А., Вендиктова Д.Ю., Пулатова И.З. Препарат для контрастно усиленного ультразвукового исследования: новое направление в ранней диагностике ангионепросклероза у пациентов с СД второго типа на фоне неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский алфавит*. 2020; (30): 37–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-37-41>.

**For citation:** Borsukov A. V., Gorbatenko O. A., Venidiktova D. Yu., Pulatova I. Z. Drug for contrast-enhanced ultrasound examination: new dimension in early diagnosis of angioneurosis in patients with type 2 diabetes on non-alcoholic fatty liver disease background. *Medical alphabet*. 2020; (30): 37–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-37-41>.