

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СМОЛЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЛОЗБЕНЕВ ФЕДОР СЕРГЕЕВИЧ

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ
ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННОГО ИЗОБРАЖЕНИЯ ПРИ
МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ,
СТРАДАЮЩИХ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Морозова Татьяна Геннадьевна

Смоленск - 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ	
1.1. Эпидемиология алкогольной болезни печени	15
1.2. История разработки и применения различных методов диагностики алко- гольной болезни печени	17
1.3. Развитие методов лучевой диагностики алкогольной болезни печени.....	21
1.3.1. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и эластография печени у пациентов с алкогольной болезнью печени.....	21
1.3.2. Рентгенологические и радиологические методы исследования печени	23
1.3.3. Мультиспиральная компьютерная томография печени у пациентов с алкогольной болезнью печени.....	24
1.3.4. Магнитно-резонансная томография печени при алкогольной болезни печени.....	26
1.4. Клинико-диагностическая роль, этапы совершенствования и патогенетическое значение диффузионно-взвешенного изображения	31
1.5. Нерешенные проблемы	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	
2.1. Общая характеристика больных	42
2.2. Методы инструментального обследования пациентов с алкогольной болезнью печени	46
2.2.1. Комплексное ультразвуковое исследование с применением клинической эластографии у пациентов с алкогольной болезнью печени	49
2.2.2. Мультиспиральная компьютерная томография у пациентов с алкогольной болезнью печени	51
2.2.3. Магнитно-резонансная томография с применением диффузионно- взвешенного изображения печени у пациентов с алкогольной болезнью печени	54

2.3. Методология проведения диффузионно-взвешенной МР-томографии печени у пациентов с алкогольной болезнью печени	59
2.4. Морфологические изменения в печени при алкогольной болезни печени.....	62
2.5. Статистические методы обработки результатов исследования.....	66
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
3.1. Результаты лучевых методов диагностики у пациентов с алкогольной болезнью печени	73
3.1.1. Анализ параметров ультразвукового исследования печени для пациентов с АБП.....	74
3.1.2. Анализ параметров клинической эластографии в сопоставлении с данными биопсии печени для пациентов с АБП	77
3.1.3. Анализ результатов МСКТ и МРТ печени у пациентов с АБП без КУ и с КУ	81
3.2. Диагностическая и прогностическая ценность диффузионно-взвешенного изображения МРТ печени для пациентов с АБП при поступлении и динамическом наблюдении.....	84
3.2.1. Анализ количественной оценки диффузионно-взвешенного изображения МРТ печени для пациентов с АБП в определении клинической формы заболевания при поступлении и динамическом наблюдении	84
3.2.2. Анализ качественной оценки диффузионно-взвешенного изображения МРТ печени для пациентов с АБП при поступлении и динамическом наблюдении	94
3.3. Клинические примеры.....	101
3.4. Разработка дифференциального алгоритма обследования пациентов с АБП с включением диффузионно-взвешенной МР-томографии.....	112
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	120
ВЫВОДЫ	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	126

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ACD – apparent diffusion coefficient

HU – единица Хаунсфилда

Rg – roentgenography

АБП – алкогольная болезнь печени

АСТ/АЛТ – аланинаминотрансфераза/аспартатаминотрансфераза

ВИ – взвешенное изображение

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

ДВИ – диффузионно-взвешенное изображение

ДЗП – диффузные заболевания печени

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии

КВ – контрастное вещество

КТ – компьютерная томография

КУ – контрастное усиление

КЭ – клиническая эластография

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОБП – органы брюшной полости

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЩФ – Щелочная фосфатаза

ЭГ – эластография

ЭД – энергетический доплер

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика поражений печени диффузного характера сохраняет свою актуальность на сегодняшнем рубеже эволюции медицинской науки и практики. Одним из важнейших направлений развития лучевой диагностики является совершенствование существующих методик, а также поиск новых методов диагностики изменений в печеночной паренхиме [95, 108, 109].

Основным фактором развития разнообразных заболеваний во всем мире является злоупотребление алкогольной продукцией. Примерно 10% летальных исходов в возрастном аспекте 15 - 49 лет обусловлено нозологическими формами алкогольной природы, это отрицательно влияет на прогресс большинства стран мира [147, 162, 174]. Статистический анализ показал, что причины, по которым происходит злоупотребление спиртными напитками, последующий риск прогрессирования поражения разнообразных внутренних органов, отмечается у каждого второго жителя России в возрасте более 18 лет [5, 6]. Заболеваемость алкоголизмом в России за 2017 год составляла 1304,6 тыс. человек, что представлено результатами официальной статистики.

Алкогольная болезнь печени (АБП) развивается у граждан, злоупотребляющих спиртными напитками в 60–100% случаев, и в 100% у лиц, страдающих алкоголизмом [3, 4, 147]. АБП – клинико-морфологическое понятие, при котором заболевание развивается как результат злоупотребления алкогольными напитками, с последующим разнообразием изменений в печеночной ткани – от процесса жировых изменений до воспалительного процесса алкогольного генеза (стеатогепатит, гепатит), приводящих к последовательному развитию фиброзных стадий, цирротической трансформации печеночной паренхимы и гепатоцеллюлярной карциноме [10, 44, 68, 118, 180]. Выделяют четыре формы диффузных заболеваний печени алкогольного генеза: стеатоз, стеатогепатит, гепатиты острого и хронического течения, цирроз печеночной паренхимы [44, 58, 218].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), дифференцируют следующие типы злоупотребления спиртными напитками: эпизодическое употребление алкогольсодержащих продуктов в значительных объемах, зависимое положение от

них, небезопасную, летальную форму обращения с напитками [25, 89]. Уровень опасности употребления спиртосодержащих напитков – это такой уровень (схема применения алкогольных напитков), при котором при условии сохранения пациентом имеющейся привычки повышает риск развития вреда здоровью пациента [57, 58, 205].

Обычная доза, рассчитанная в единице, алкоголя измеряется десятью граммами спиртового раствора в чистом виде, это приравнивается к двумстам граммам 3–5 - процентного пива, двадцати пяти граммам 40 - процентной водки, ста граммам 9–11 – процентного сухого вина, [58, 90, 249]. Употребление пациентом алкогольных напитков более одной стандартной порции в сутки повышает риск неблагоприятного прогноза, при этом безопасной дозы употребляемого алкоголя не существует [58, 78]. На начальных этапах заболевания из-за отсутствия выраженных симптомов заболевания пациенты чаще всего не подозревают о наличии нозологической формы [90, 163]. В настоящий момент экспериментальные методы комплексного лечения отмечают важность раннего обнаружения фиброзного процесса, с целью быстрого осуществления его регрессии [25, 77, 135, 221].

Базисной значение для лучевой диагностики на современном этапе, в структуре диффузной патологии печеночной ткани имеет цирроз печени алкогольного генеза [89]. Чаще всего заболеванию подвержены лица трудоспособного возраста [132, 133]. При поражении печени алкогольного характера план обследования больных, оценка прогностического течения нозологии, обусловлены характером проявления фиброза в печеночной ткани, дисбалансом циркуляции на микроуровне, воздействующее на сроки неблагоприятного течения, что влияет на последующую адекватность всех ступеней лечения, а также на вероятность возможного неблагоприятного течения [45].

Биопсия печеночной паренхимы сохраняет за собой критерии «золотого стандарта» верификации фиброзного процесса в печеночной паренхиме, она показана особенно в тех случаях, когда клинический диагноз ставится под сомнение, и позволяет уточнять тяжесть поражения, определяет прогностическое течение и план работы с пациентом [66, 89, 90, 105]. Однако биопсийная методика остается инвазивной процедурой, вызывающая болезненность, обладает возможным риском осложнений при и после ее выполнения. Также, получаемый фрагмент печеночной паренхимы не всегда

способен отразить нарушения во всей структуре печени [89]. Гистологическая характеристика особенностей фиброзного течения в тканевой структуре печени максимально обусловлена профессиональными навыками врача-гистолога [66, 180]. Биохимические признаки, включающие показатели печеночных ферментов, результаты тромбоцитарной составляющей, индекс АСТ к объему тромбоцитов – способны свидетельствовать о выраженности фиброзного процесса в паренхиме печени, но их показатели могут быть вариабельными при иных нозологиях, при нахождении больных на том или ином лечении [91, 94, 98, 159].

Эластографические методики печени являются неинвазивными, безболезненными, направлены на верификацию фиброзной составляющей в печеночной ткани, её результаты имеют высокую корреляционную связь с данными биопсии [24]. Но, к сожалению, данная опция не всегда представлена в ультразвуковом оборудовании, поэтому медицинским учреждениям требуется закупка новых аппаратов или дополнительное приобретение программного обеспечения, что несет финансовую нагрузку [24, 247].

Новые экспериментальные методы лечения подчеркнули важность раннего выявления фиброза, чтобы начать терапию и привести к регрессии фиброза [45]. Вышепредставленная сравнительная характеристика преимуществ и «слабых» сторон методов позволяет сделать вывод о том, что каждый из них направлен на решение преимущественно только одной диагностической задачи, тогда как врач лучевой диагностики получает большое количество визуальной информации, позволяющей раскрыть ответы, на те вопросы, которые поставил перед ним лечащий врач.

Следовательно, требуется такая методика, которая полноценно, без отрицательного воздействия на больного диффузными заболеваниями печени алкогольного генеза, что особенно важно, еще в доклиническом периоде, позволит устанавливать стадию нозологической формы, оценивать выраженности фиброза в ткани печени при мониторинге, способствовать оценке возможного варианта течения заболевания, развитие его осложнений, оценивать эффективность проводимой терапии, что особенно актуально в плане этиологического лечения – отказа от приема спиртных напитков [194, 196].

Диффузионно-взвешенное изображение (ДВИ) – метод МРТ, характеризующийся своей спецификой, оценивающий в тканевой составляющей двигательную активность протонов воды [2, 8, 9, 15, 215]. Измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) часто используемый количественный критерий ДВИ, позволяющий оценивать наличие воспаления, изменение перфузионных характеристик, устанавливать локальное разрушение клеточных масс. ИКД - карта предусматривает показательный подгон ДВИ по ряду величин b и применяется для численного расчета диффузионного процесса [12, 14, 175, 185]. В современных научных работах медицинского направления отмечено: при обнаружении фиброза в печеночной ткани диффузионные процессы воды лимитируются волокнами коллагена внеклеток, протеогликанами, в результате наличия фиброзного процесса ИКД уменьшается [107], то есть ДВИ может быть полезным методом для визуальной оценки фиброза в печени [16, 17, 18, 42, 84]. Использование ДВИ МРТ печени способствует получению недостающих данных о печеночной ткани, этот критерий важен в уточнении и постановке в последующем форм диффузных заболеваний печени алкогольного генеза и стадий фиброза в паренхиме [21, 27, 30, 178].

Таким образом, МРТ в режиме ДВИ печени может позволить ответить на вопросы об эффективности лечения, стадии заболевания, имеющейся клинической форме, исходе, о наличии фиброзного процесса в печеночной паренхиме у пациентов с диффузными заболеваниями печени алкогольного генеза. Метод требует внимания, совершенствования диагностических возможностей, поиске новых диффузионных показателей фиброзного процесса в паренхиме, разработке таких комплексных подходов, которые бы позволили избежать прогрессирования нозологии и развития осложнений. Вышепредставленная информация является актуальной для здравоохранения в целом и требует грамотного научного и практического подходов [40, 42, 63, 120, 144].

Степень разработанности темы исследования. Основанием для нашего диссертационного исследования является отсутствие на современном этапе развития лучевой диагностики разработанной методики ДВИ МРТ печеночной паренхимы у больных с диффузными заболеваниями печени алкогольной природы. Не в полной мере оценено значение количественных и качественных результатов ДВИ МРТ печени, нет

статистически достоверных сведений о диагностической и прогностической значимости метода в диагностике АБП. В доступных литературных источниках отсутствуют сведения об использовании диффузионной МРТ печени у пациентов с АБП. Нет информации о применении диффузионной МРТ печени в установлении клинических форм АБП. В связи с этим представляется целесообразным определить диагностическую ценность ДВИ МРТ печени для отдельных клинических форм АБП, а также получить математически точные информационные критерии о диагностической роли метода и его месте в тактике ведения больных с диффузными заболеваниями печени алкогольной этиологии.

Цель исследования состоит в оценке диагностической и прогностической значимости диффузионно-взвешенного изображения печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов, страдающих алкогольной болезнью печени.

Общая цель исследования предполагает постановку и решение следующих **задач**:

1. Оценить возможность применения методики диффузионно-взвешенного изображения печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с алкогольной болезнью печени с целью определения клинической формы заболевания.

2. Исследовать взаимосвязь измеряемого коэффициента диффузии печени и результатов эластографических методик, биопсии при прогнозировании фиброзного процесса в паренхиме.

3. Разработать критерий прогноза нарушения этиологического этапа лечения алкогольной болезни печени по данным диффузионно-взвешенного изображения, определить корреляцию с показателями биохимического анализа крови.

4. Оптимизировать диагностический алгоритм обследования пациентов с алкогольной болезнью печени с включением диффузионно-взвешенного изображения и определением его диагностической и прогностической значимости.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

1. Впервые изучена информативность ДВИ МРТ печени у пациентов, страдающих АБП.

2. Доказана диагностическая и прогностическая ценность ДВИ МРТ печени в определении прогноза клинического течения и в оценке эффективности лечения АБП.

3. Впервые прослежена динамика показателей ДВИ МРТ печени у пациентов с АБП.

4. Впервые разработан диагностический алгоритм лучевого обследования для пациентов, страдающих алкогольной болезнью печени, с использованием ДВИ МРТ печени.

Теоретическая и практическая значимость заключается в следующем:

1. В процессе проведения исследований были получены новые научные данные об оценке клинического прогноза АБП по данным ДВИ при МРТ печени, что позволило изучить взаимосвязь результатов ДВИ с клиническими проявлениями АБП.

2. Доказана диагностическая и прогностическая ценность ДВИ при МРТ печени, целесообразность применения качественных и количественных критериев ДВИ МРТ печени в алгоритме обследования больных с алкогольной болезнью печени.

3. Разработан диагностический алгоритм лучевого обследования для больных с алкогольной болезнью печени, с использованием ДВИ при МРТ печени.

4. Установлено, что преимущество ДВИ при МРТ печени у пациентов с АБП заключается в том, что при обследовании можно выявить группу риска, прогнозировать благоприятное и неблагоприятное течение заболевания. Это поможет своевременно корректировать тактику лечения, а также рекомендовать этапы наблюдения за пациентами, что уменьшит или позволит приостановить прогрессирование болезни, своевременно корректировать алгоритмы лучевых методов диагностики.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. ДВИ при МРТ печени – высокоинформативный метод дифференциальной диагностики клинических форм АБП.

2. Количественные и качественные показатели ДВИ при МРТ позволяют неинвазивно оценить эффективность проводимой терапии.

3. При нарушении режима абстиненции ДВИ при МРТ печени является методом динамического наблюдения для пациентов с АБП.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Цель представленной научной работы, исследовательские задачи, разработанные методы и новые методики, результаты диссертационной работы в полном объеме сохраняют соответствие паспорту специальности 3.1.25. – Лучевая диагностика (медицинские науки).

Личный вклад автора заключается в том, что было лично проведено исследование по всем разделам диссертации, выполнены ДВИ печени при МРТ с оценкой качественных и количественных критериев для всех клинических форм АБП, МСКТ печени, УЗИ органов брюшной полости, включающее методики ЭГ и доплеровским исследованием сосудов. Автор лично провел архивацию и запись результатов исследования на пленочных и электронных носителях информации, а затем проанализировал полученные результаты. Показатели 128 пациентов с диффузными поражениями печени алкогольного генеза были сопоставлены с результатами клинической ЭГ, МСКТ печени и клинических анализов крови.

Автор лично выполнил статистическую обработку данных, полученных проведенными методами исследования, самостоятельно подготовил статьи и тезисы по теме научной работы.

Автором выполнен анализ зарубежной и отечественной литературы по теме исследования, составлена программа исследования.

Автор лично провел анализ, обработку и описание полученных результатов исследования. Автором самостоятельно подготовлены выводы, практические рекомендации, подготовка материалов исследования к представлению работы.

Степень достоверности исследования подтверждается достаточным количеством обследованных пациентов ($n=128$) и проведенных исследований ($n=637$), возможностью воспроизведения результатов изучаемого метода (ДВИ при МРТ) у пациентов с диффузными поражениями печени алкогольной этиологии с сопоставлением результатов исследования изучаемой методики с данными референтного метода исследования, которым являлась биопсия печени.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась в оригинальной базе Microsoft Excel, при использовании программных пакетов SPSS (версия

20) и STATISTICA (версия 6.0). Анализируя материал научной работы, проводился расчёт средних величин - M , их стандартных ошибок - m , стандартных отклонений - SD и 95% доверительный интервал. Данные ИКД печени были представлены в значении медианы (Me) и 25% и 75% квартилей [$Q1$; $Q2$], максимума и минимума.

Связь работы с научными программами, планами.

Диссертационная работа была выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ государственной регистрации АААА-А19-119121090049–1).

Тема диссертации и научный руководитель утверждены на заседании ученого совета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №9 от 20.11.2019 г.).

Работа проводилась в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека», с поправками 2013 г., и положениями, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 №266 «Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации». Диссертационное исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от 11.11.2019 г.).

Апробация работы. Диссертация апробирована и рекомендована к защите Государственной аттестационной комиссией ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (протокол №8 от 10. 06. 2022 г.).

Обсуждение основных положений диссертации. Основные положения работы и ее результаты были представлены и обсуждены на Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология» (г. Москва, 2020, 2021, 2022), Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (г. Москва, 2020, 2021, 2022), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные вопросы радиационной и

экологической медицины, лучевой диагностики и терапии» (г. Гродно (Беларусь), 2020), VIII, IX, X Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (г. Смоленск 2020, 2021, 2022); научно-практической конференции с международным участием «Современная инструментальная диагностика в многопрофильном стационаре» (г. Смоленск, 2020), на II, III межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Лучевая диагностика: Смоленск – зима» (г. Смоленск, 2021, 2022), XII, XIII Международном конгрессе «Невский радиологический форум» (г. Санкт-Петербург, 2021, 2022), 26-й, 27-й, 28 -й Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2020, 2021, 2022), V и VI научно-практической конференции международным участием «Лучевая диагностика. Смоленск: конкурс молодых ученых» г. (Смоленск, 2021, 2022).

Внедрение результатов исследования. Результаты научного исследования апробированы и внедрены в диагностический алгоритм обследования в отделении «Диагностические и малоинвазивные технологии» ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска; в учебный процесс кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ДПО Смоленского государственного медицинского университета.

Публикации по теме диссертации.

По теме данного диссертационного исследования было опубликовано 34 печатные работы (15 статей, 19 тезисов), из них 6 статей в российских рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки Российской Федерации. Получено 2 патента на изобретение: 1. Морозова Т. Г., Борсуков А. В., Лозбенев Ф. С. Патент на изобретение №2741698 «Способ дифференциальной диагностики стеатоза, гепатита, цирроза алкогольного генеза»; 2. Морозова Т. Г., Лозбенев Ф. С. Патент на изобретение №2754191 «Способ определения нарушения режима абстиненции при алкогольной болезни печени». Разработано и утверждено ЦМС СГМУ 1 учебное пособие кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ДПО (Протокол №6 от 29.09.2022).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 154 страницах машинописного текста и состоит из списка сокращений и условных обозначений, введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. К диссертации

приложен список литературы (166 отечественных и 84 иностранных источника). Работа содержит 32 таблицы и 38 рисунков.

ГЛАВА 1. ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

1.1. Эпидемиология алкогольной болезни печени

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, регулярное употребление алкогольных напитков и растущее число случаев токсического поражения печени, а также высокий уровень смертности от заболеваний, вызванных употреблением спиртосодержащих напитков, стали одними из важнейших проблем современной медицины [3, 5]. АБП относится к распространенным заболеваниям в большинстве развитых стран мира [4, 5, 6]. Алкоголь является одним из основных эпидемиологических факторов хронических заболеваний печени. За последние годы во многих странах возросли уровни заболеваемости АБП и смертности от цирроза печени [3, 4]. Привычка употребления алкоголя, пол, наследственность, ожирение, генетическая предрасположенность и сопутствующие вирусные гепатиты являются экзогенными и эндогенными факторами, способствующими развитию и прогрессированию заболевания [3, 4, 29, 64].

Чаще алкогольной болезни печени подвержены до 10–25% мужчин трудоспособного возраста, реже женщины, с последующим формированием интоксикации алкогольной природы, хронического течения [3, 4, 57, 58]. В клинической практике «пристрастие к алкоголю» и «хроническая алкогольная интоксикация» являются наиболее часто употребляемыми понятиями. При этом пациенты с АБП могут страдать любой клинической формой заболевания, от стеатоза до цирроза и цирроз-рака включительно [3, 89, 157]. АБП длительно протекает бессимптомно или с незначительными клиническими проявлениями [158]. Основным триггером являются дозы алкогольных напитков, употребляемые пациентами: чем сильнее выражены повреждения печени, тем большие повреждения вызывают малые дозы алкоголя, тем самым вызывая прогрессирование заболевания [115, 151, 158].

У пациентов при отказе от постоянного регулярного применения алкогольных напитков формируется алкогольный абстинентный синдром – состояние больного, в сочетании с психосоматическими, вегетативно-неврологическими

проявлениями. При нарушении режима абстиненции даже на фоне получаемой терапии возникает ухудшение состояния больного [92, 100, 110].

Длительное и систематическое злоупотребление алкогольными напитками приводит к развитию характерных для АБП повреждений структуры паренхимы печени и ее функциональной способности. В структуре диффузных заболеваний печени клинический интерес вызывает цирротическая трансформация печени алкогольной природы [89, 158].

Важным этапом патологического действия этанола на печеночную паренхиму, оказывает его распад до ацетальдегид-содержащих компонентов, приводящих к провоспалительному механизму, токсическому воздействию на иммунную систему, обменным, внутриклеточным повреждениям, фиброгенетические изменениям структур печени [54, 95, 220, 243]. Базисом всех изменений является перекисное окисление липидов в липопротеинах и биологических мембранах кровеносного русла, характеризующееся последовательной окислительной трансформацией фосфолипидных полиненасыщенных жирных кислот. В процессе реакции создаются свободные радикалы, продукты распада молекул, способствуя вариабельному патофизиологическому воздействию [13, 54]. Избыточное окислительное действие этанола приводит к стрессорной реакции оксидативного генеза, вовлекающая молекулярную структуру воды, что приводит к дисбалансу диффузионной составляющей, способствуя метаболическим нарушениям, вызванные патофизиологическим влиянием ацетальдегид-содержащих продуктов распада [13, 54, 78]. Нарушения клинической и лабораторной картины в этот период отсутствуют, это затрудняет диагностическую составляющую на этапе доклинического проявления патологии печени [13, 54]. Этап второй включает непосредственно нарушение структуры клетки, так как происходит внедрение ацетальдегида в биологическую составляющую активного клеточного субстрата [13, 54]. Этап третий характеризуется воздействием на иммунную составляющую макроорганизма, что отражается дисбалансом мембран клеток в связи с продукцией протеид-ацетальдегида, а это вновь запускает оксидативное разрушение клеточных структур, является пусковым механизмом реакций перекисного окисления липидов [13, 54]. На завершающем этапе воздействия фиброгенетических и провоспалительных повреждений

происходит активация липоцитов, которые образуют цитокиновые клетки, способствующие воспалительной реакции, создают клеточную массу перисинусоидальных элементов Купфера и коллагеновых волокон, запускают генез цитокинов фиброзного и предиктора реакций воспаления [13, 54].

1.2. История разработки и применения различных методов диагностики алкогольной болезни печени

Клиническая картина АБП возможна без наличия (например, стеатоз) или с наличием симптоматических проявлений нозологии, включая переменные стадии проявления портальной гипертензии и наличием печёночной недостаточности [25, 90, 145].

Существуют различные методы диагностики нарушений печени при АБП, однако все они направлены на верификацию возможных изменений на провоспалительном и фиброгенетическом этапах, когда в 100% случаев имеются изменения. Кроме того, для прогнозирования длительности ремиссии АБП используют методику, включающую анализ данных анамнеза, различных субъективных прогностических факторов, которая направлена на оценку общего состояния здоровья пациента и не позволяет достоверно определить периоды отказа от алкоголя [58, 77, 237] и факты нарушения режима абстиненции [12, 81, 85, 90, 109, 250].

Для больных с АБП важным этапом являются данные анамнестического характера, характеризующие общее самочувствие наблюдаемых, оценка в необходимости допускать самостоятельно больным прием напитков, содержащих этанол, лидирующие позиции сохраняет за собой признак восприятия исследуемым ненадлежащих поведенческих реакций, изменения общего состояния. Унифицированные тесты-опросники допускают суммировать данные о наблюдаемом. Анкетирование по опроснику - тесту «CAGE» (аббревиатура составлена по ключевым словам предложенных вопросов на английском языке – Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener) - важный этап, используемый при подозрении на диффузные заболевания печени алкогольного генеза (Таблица 1).

Таблица 1. CAGE - анкетизируемый опросник [58, 158]

1	Возникало ли у Вас ощущение уменьшить количество потребления спиртосодержащих продуктов?
2	Бывает ли у Вас чувство раздражения, если окружающие говорят о Вашем избыточном количестве потребления спиртосодержащих продуктов?
3	Чувствуете ли Вы себя виноватым потребления спиртосодержащих продуктов?
4	Испытываете ли Вы сложности в пробуждении после потребления спиртосодержащих продуктов на следующий день?

Ответ «да», на один из четырех вопросов, оценивают как 1 балл; количество «два» и более балла свидетельствуют о наличии или скрываемом желании к употреблению спиртосодержащими напитками (специфичность – 91,4%, чувствительность теста – 66%) [57, 58, 59, 145].

Физикальные данные, которые бы позволили заподозрить АБП отсутствуют [58].

В биохимическом анализе крови анализируют данные ферментативной активности печеночной паренхимы: АБП характеризуется умеренным повышением печеночных трансаминаз (не превышающее 6), уровень де Ритиса, т.е. АСТ и АЛТ, их соотношение чаще всего превышает 1,5 [91, 94, 134, 158]. В сывороточном компоненте кровеносного русла значение билирубина возрастает за счёт прямого билирубина, и при холестатической форме возрастает до максимальных показателей. При алкогольном гепатите холестатической формы в несколько раз увеличивается активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), в ряде случаев влияя на уровень щелочной фосфатазы (молекулы этанола не оказывают воздействие на выработку щелочной фосфатазы) [90, 91, 94, 134, 164]. В подтверждении АБП увеличение уровня ГГТП, её уменьшение при отсутствии принятия спиртосодержащих напитков, играет важную диагностическую роль [90, 134]. В случае тяжёлого течения гепатита алкогольного генеза и при циррозе печени появляются критерии недостаточности со стороны паренхимы печени по результатам лабораторных методов исследования: снижение количества тромбоцитов, увеличение триглицеридов, увеличение показателей креатинина, дисэлектролитемия (снижение уровня магния и калия) в сыворотке крови, нарушение свертывающей системы крови ($MHO \geq 1,5$), гиперурикемия, гипераммониемия, реже – уменьшение белка,

вследствие снижения синтетической функциональной печеночной паренхимы [78, 89, 91, 94].

При развитии значительных изменений воспалительного характера в печеночной паренхиме может быть лейкоцитоз нейтрофильного характера от 15 до $20 \times 10^9/\text{л}$, реакция лейкомоидного типа, синдром ускоренного СОЭ от 40 до 50 мм/ч [88, 93]. В иммунограмме повышается концентрация сывороточного IgA [89, 90, 91].

В научных целях используют исследования таких параметров эритроцитов, как морфологические, электрофоретические и вязкоупругие. Данный метод диагностики имеет высокую специфичность – до 92,9% - и чувствительность – до 88,5%, но из-за высоких технологических требований метод не нашел применения в широкой практике [90, 94, 121]

При АБП для определения степени фиброза печени используют отдельные показатели и маркёры фиброза печени, такие как комбинированные сывороточные тесты.

Базисными критериями диагностики, используемые в практической деятельности, со значительной степенью информативности при АБП, отмечены:

– Нерасcore (определение содержания билирубина, гамма-глутаминтранспептидазы, кислоты гиалуроновой, альфа 2-макроглобулин, с учетом возрастного аспекта, половой принадлежности);

– FibroTest® (пол, возраст $\alpha 2$ -макроглобулин, ГГТП, АроА1, гаптоглобин, билирубин);

– FibroSpect® (гиалуроновая кислота, $\alpha 2$ -макроглобулин и TIMP-1);

– AshTest® (возраст, пол, АЛТ, ГГТП, $\alpha 2$ -макроглобулин, общий билирубин, АроА1, гаптоглобин с уровнем АСТ);

– Fibrometer® (возраст, показатель протромбина, количество тромбоцитов, кислота гиалуроновая, аланинтранспептидаза, $\alpha 2$ -макроглобулин, уровень мочевины);

– индекс PGAA ($\alpha 2$ -макроглобулин, ПИ, ГГТП, АроА1) [45, 90, 91, 227].

Другим методом, применяемым при диагностике АБП, является биопсия печени. Однако для применения данного метода необходимы специальная подготовка, наличие особых условий как во время проведения, так и после выполнения манипуляции, имеется высокий риск развития осложнений. Кроме того, биопсия оценивает лишь до 0,2% всей площади ткани печени. При проведении биопсии отсутствует информация о

распространении инфильтрации, её особенностях (гомогенного или гетерогенного распределения) [106, 127, 177, 197].

Основные критерии морфологических проявлений в печеночной паренхиме при АБП указаны в Таблице 2 [106, 127, 177, 214].

Таблица 2. Изменения в паренхиме печени, на основе морфологической составляющей при диффузных заболеваниях печени алкогольной этиологии

1.	Стеатоз, наиболее часто макровезикулярного характера, не часто – микро-, макровезикулярного
2.	Нарушения в печеночных клетках: баллонная и/или некротическая дистрофия, и/или апоптоз
3.	Реакции воспалительного характера, характеризующиеся инфильтратом полиморфно-клеточного нейтрофильного характера, лобулярной локализации, некрвоспалительной активностью, с включением телец Мэллори, гигантских митохондрий
4.	Лимфоцитарный флебит, перипортальный, (перивенулярный) фиброз, флебосклероз, внутрипечёночный холестаз
5.	Фиброзный процесс переменной выраженности, с возможным нарушением структур долек печёночной паренхимы и с последующей цирротической трансформацией ткани
6.	Высокий уровень отложения железа по данным окраски по Перлсу

Индикаторы цитолитического синдрома – углеводно-дефицитного трансферрина, гамма-глутамилтрансферазы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, определение в сыворотке крови концентрации алкоголя, иммуноглобулина А – указывают на нарушение абстинентного режима в первые 6–8 ч или 12–48 ч и сохраняют свою информативность при хроническом течении интоксикации алкогольного генеза, а также остром или подостром. Представленная технология не дает возможность прогнозировать последующее клиническое течения АБП. Вовремя проведенный анализ повторных эпизодов принятия спиртосодержащих напитков остается основным критерием лечебно-диагностического ведения пациентов с изучаемой нозологической формой [100, 110].

За последнее время в гепатологии разработаны новые алгоритмы обследования больных с включением множества новых методов диагностики, позволяющих составлять более информативные заключения. Все чаще в современной лучевой диагностике используются методики с отсутствием лучевой нагрузки, быстрым получением результата, обладающие свойством взаимозаменяемости и взаимодополняемости [77, 136].

1.3. Развитие методов лучевой диагностики алкогольной болезни печени

Алгоритм диагностики при патологии печени первоочередное значение имеет в дифференциальных критериях диффузных заболеваний и очаговых изменений в паренхиме, где за основу берутся данные УЗИ печеночной паренхимы с дальнейшим проведением дополнительных методов исследования [28, 73, 136, 145]. Особая роль приходится на произведение транзистентной ЭГ печени и селезенки, результаты которой позволяют прогнозировать течение заболевания [101]. На сегодняшний день основными методами лучевой диагностики АБП являются ультразвуковое исследование, клиническая ЭГ, МСКТ и МРТ [77, 132, 133, 134].

1.3.1. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости

и эластография печени у пациентов с алкогольной болезнью печени

В клинической практике в структуре методов инструментального исследования АБП значительно применяется ультразвуковой метод. УЗИ печени позволяет качественно выявить наличие стеатоза и цирроза печени, но в специфичности уступает всем остальным методикам исследования [24, 50, 65]. УЗИ является одной из самых распространенных и значимых методик, используемых в лучевой диагностике, позволяющих безопасно и быстро провести диагностику различных заболеваний, в том числе и поражения органов гепатопанкреатодуоденальной зоны [24, 65, 167]. Но только комплексное обследование позволяет установить точный окончательный диагноз [65, 176]. УЗИ брюшной полости как метод скрининга патологии печени, весьма эффективен, но различные патофизиологические особенности развития патологии поджелудочной железы и печени, такие как фиброз, некроз, жировая ткань и кальцинаты, вызывают трудности в постановке диагноза, тем самым значительно расширяя дифференциально-диагностический ряд [176, 235].

Режим цветового доплеровского картирования (ЦДК) позволил расширить диагностические возможности УЗИ, а в сочетании с режимом энергетического доплера (ЭД) предоставляет возможность проводить анализ не только медленного

характера и низкого характера поточной скорости, а также полноценный анализ патологических и физиологических изменений в печеночной паренхиме, желчных протоках, поджелудочной железе [247].

При внедрении в алгоритмы обследования диффузных заболеваний печени ультразвуковой эластометрии стала возможна объективная оценка фиброзного процесса в ткани печени [24, 101, 139, 208]. В отличие от стандартного УЗИ, эластография позволяет более точно определять размер образования, его форму, за счет своей качественной оценки, тогда как стандартное УЗИ не позволяет уточнить эластичность, оценить дифференциальные критерии доброкачественного и/или злокачественного генеза новообразований, оценить характер их роста [247]. Основное достоинство методик эластографии – это определения стадийности фиброзного процесса при диффузных патологии печеночной паренхимы любой этиологии [86, 87, 247].

Сегодня в практике врача эффективность УЗИ в диагностике патологии печени увеличилось в связи с внедрением контрастных препаратов [183]. Инновационный метод, такой как контрастное усиление (КУ) при УЗИ относится к новейшим технологиям, которая увеличила диагностическую составляющую комплексного УЗИ, позволила сопоставить результаты с данными МСКТ и МРТ, что важно для тех пациентов, у которых могут быть противопоказания к КУ при вышеупомянутых технологиях [52, 125, 183, 187]. Но высокая стоимость контрастных веществ (КВ), а также необходимость наличия в УЗ-сканере опции для проведения эхоконтрастного исследования повышает общую стоимость оборудования, необходимого для проведения исследования, тем самым ограничивая широкое применение метода бюджетными медицинскими учреждениями [125, 183, 187]. При современном оснащении лечебных учреждений, особенно многопрофильных стационаров, в нашем Смоленском регионе, несмотря на экономическую составляющую, КТ и МРТ являются более доступными, чем УЗИ с КУ, поскольку входят в обязательный диагностический минимум для пациентов гастроэнтерологического профиля.

Возможность качественной и количественной оценок позволило расширить диагностическую и прогностическую ценность эластографии, но только с позиции фиброзного процесса [247]. Для оценки клинических форм диффузной патологии печени, эффективности терапии, мониторинге за возможными лабораторными изменениями целесообразность в назначении эластографических методик отсутствует [24, 28, 233].

1.3.2. Рентгенологические и радиологические методы исследования печени

На современном этапе развития методов лучевой диагностики МСКТ, МРТ и УЗИ печени вытеснили классические методы лучевой диагностики, которые теперь являются лишь вспомогательными методиками выявления диффузных поражений печени [90, 132]. Так, при гепатитах на рентгенограммах и сцинтиграммах можно определить равномерное увеличение размеров печени; на сцинтиграммах может определяться незначительная неоднородность изображения печени в сравнении с селезеночной паренхимой, увеличение размеров селезенки. Наиболее выражены изменения тени печени при циррозе [1, 10]. При цирротическом поражении рентгенограмма отражает увеличение или уменьшение печени, неровность краев, а при прогрессировании заболевания – деформацию и увеличение правой и/или левой доли печени [95]. При выполнении сцинтиграфии с коллоидными растворами повышается радиоактивность – распад ядер. В то же время концентрация радиофармпрепарата уменьшается в участках разрастания соединительной ткани. Следовательно, определяются очаги пониженного накопления радиофармпрепарата и повышенного накопления в узлах регенерации [125].

Таким образом, классическое рентгенологическое исследование в диагностике диффузных заболеваний печени утратило актуальность, во-первых, в силу развития более информативных методов (УЗИ, МСКТ, МРТ печени), во-вторых, вследствие невозможности с его помощью выявить основные признаки прогрессирования ДЗП: оценить наличие фиброзного процесса, риск его прогрессирования,

наличие воспалительного процесса в паренхиме, заподозрить наличие осложнений [136].

1.3.3. Мультиспиральная компьютерная томография печени у пациентов с алкогольной болезнью печени

МСКТ впервые была представлена в 1999 году как закономерный этап развития спиральной компьютерной томографии и хорошо зарекомендовала себя в качестве метода диагностики патологии печени [53, 90].

Применение КТ-диагностики всегда приводит к поиску решения нескольких проблем, возникающих при исследовании [82, 111]. Первая проблема – это необходимость получения максимального объема информации. С целью ее решения проводят многофазное исследование [53, 111, 150]. Второй проблемой является отсутствие регламентирующих документов, определяющих опасную дозу лучевой нагрузки при проведении КТ-исследований, а врач лучевой диагностики всегда должен учитывать количество проведенных исследований при мониторинге за больным, должен продумывать мероприятия, направленные на уменьшение лучевой нагрузки на больного. Одной из методик, направленных на понижение дозы облучения пациента, является уменьшение размеров области сканирования [155]. Однако в этом случае всегда существует риск потери информации, когда у пациента при неравномерной глубине вдоха может смещаться уровень диафрагмы относительно начального уровня сканирования при МСКТ-исследовании печени в разные фазы КУ, поэтому иногда возникает необходимость устанавливать стартовую линию чуть выше диафрагмы [22, 146]. Естественно, необходимо учитывать, что параметры сканирования печени и легких должны быть различными [22, 154]. МСКТ печеночной паренхимы с КУ представляет собой часто встречающийся метод диагностики, следует помнить о воздействии ионизирующего излучения, противопоказаниях к введению контрастного препарата, что становится основанием для решения вопроса о необходимости подбора других методов для установления патологии органов брюшной полости. Следует помнить, что рентгенографическая визуализация не способна оценить изменения

функционального характера в структуре печеночной ткани на стадиях раннего развития процесса [138, 156].

В большинстве случаев при жировой инфильтрации наблюдается равномерное снижение денситометрических показателей паренхимы печени [22]. Сосудистый рисунок печени четкий, сосуды имеют нормальный ход и постепенно сужаются [22, 26]. Объемного воздействия на сосуды печени не выявляется, размеры печени обычно увеличены, происходит равномерное накопление КВ [22, 125].

Печень на ранних стадиях развития цирроза может иметь при КТ-исследовании картину паренхимы без особенностей, но наличие жировой инфильтрации на фоне гепатомегалии говорит о повреждении гепатоцитов, при этом на нативных КТ-изображениях определяется неоднородность КТ-плотности паренхимы печени (может отмечаться и однородность), а показатели плотности диффузно снижены – менее +40 НУ [99, 111].

На КТ-изображениях контуры печени мелкобугристые или неравномерно дольчатые при наличии зон атрофии и регенераторных узлов [131]. Одним из часто встречающихся признаков проявления алкогольного микронодулярного цирроза является атрофия правой доли печени с гипертрофией хвостатой и левой доли. При прогрессировании цирротического процесса печень уменьшается в размерах, при этом ее структура значительно деформируется [55, 155].

На поздних стадиях цирроза печени в портокавальном пространстве и воротах печени определяются увеличенные лимфатические узлы [146, 213]. Обычно в цирротически измененной печени присутствуют узловые новообразования, представляющие собой регенераторные узлы, мелкие кисты, а также диспластические узлы, но лишь в 25% случаев визуализируются при КТ-исследовании [55, 111, 131, 138].

Диффузные поражения печени не являются показаниями к проведению МСКТ (кроме гемохроматоза). Однако возможно их обнаружение при выполнении МСКТ-исследования по поводу других заболеваний. Такие заболевания могут сопровождаться повышенной частотой ГЦР, и многофазная МСКТ должна выполняться у пациентов с повышенным содержанием α -фетопротейна печени или с сомнительными находками при УЗ-исследовании [131, 138].

1.3.4. Магнитно-резонансная томография печени при алкогольной болезни печени

Одним из современных и актуальных методов лучевой диагностики является МРТ [7, 23, 48, 148, 149]. МРТ фактически с самого начала изобретения начали использовать для диагностики заболеваний и повреждений ОБП. С развитием технического прогресса удалось продолжить разрабатывать функциональные возможности метода, а также заложить фундамент для дальнейшего перспективного совершенствования методик диагностирования патологий с помощью МРТ [11, 23, 75, 232].

Появление аппаратов мощностью 1,5 Тесла и выше, разработка различных вспомогательных датчиков и различных типов магнитных катушек, а также разработка нового быстрого и удобного для врача-диагноста программного обеспечения для анализа, оценки и обработки полученных МР-изображений позволили повысить диагностические возможности МРТ, уменьшить время проведения исследования, а также повысить точность интерпретации результатов исследований ОБП, в частности, паренхиматозных органов. За прошедшие годы метод активно интегрировался в диагностические алгоритмы обследования, позволив врачам исследовать не только структурные изменения, но и функциональные особенности пораженного органа [19, 20, 88, 229]. При МРТ получают трехмерное многоуровневое воспроизведение, при этом нет необходимости в перемещении пациента [46, 88, 212].

Основными преимуществами МРТ является полное отсутствие воздействия ионизирующего излучения на пациента при построении изображения, что в сочетании с отсутствием необходимости в специальной подготовке пациента и премедикации облегчает выполнение процедуры [48, 61, 223]. Стоит отметить, что при МРТ отсутствуют артефакты костных структур [74, 113, 117, 123].

Однако, несмотря на преимущества, МРТ имеет ряд существенных ограничений: необходимость отдельного помещения для размещения аппарата, высокая стоимость оборудования, недостаток подготовленных специалистов [48, 117]. Все эти факторы значительно влияют на доступность исследования в медицинских учреждениях. Также стоит отметить, что одним из существенных недостатков МРТ является наличие

артефактов при построении изображений в случае движения пациентов, даже при дыхании. В настоящее время для исключения артефактов используют специальной датчик дыхательной синхронизации [209, 231].

При стандартной последовательности МР-изображений используют T1- и T2-взвешенные изображения, характеризующиеся достаточно высокой разрешающей способностью данных томограмм [23, 67, 123, 248]. Однако в связи с тем, что паренхима печени интактна и имеет низкий сигнал на T1- и T2-взвешенных изображениях, диагностика изоинтенсивных и гипоинтенсивных структур, таких как фиброзные изменения паренхимы печени и различные обызвествления, существенно затруднена [61, 173]. Чаще всего для построения T1- и T2-взвешенных изображений применяются импульсные последовательности HASTE и FLASH, которые позволяют точно оценивать локализации повреждений, структуры, формы и размеры исследуемого органа [165, 170]. Однако, например, в связи с техническими ограничениями FLASH-последовательности возникают трудности в визуализации морфологических характеристик органов или образований внутри данной структуры [212, 225].

Для улучшения визуализации исследуемых органов используют КУ [72, 76, 125, 226]. Одним из самых современных и информативных методик МР-визуализации для обнаружения поражения печени и ее структурной характеристики является многофазная контрастная усиленная МРТ [72, 76, 125, 226]. Метод используют для диагностики доброкачественных и злокачественных образований, кист, диффузных заболеваний печени, сосудистых нарушений и травматических повреждений ОБП [48, 149, 229, 230, 234, 244]. Однако наравне с противопоказанием к проведению МРТ у пациентов с наличием металлических (ферромагнитных) конструкций и кардиостимуляторов, наличие заболеваний сердца, бронхиальная астма, аллергические реакции в анамнезе и гиперчувствительность к КВ делают проведение КУ МРТ некоторым пациентам невозможным [125, 226].

Методики МР-визуализации для диагностики поражений печени продолжают развиваться, требуют дальнейшего изучения и поиска новых подходов к их применению [48, 179, 230, 236].

Большинство работ в современной литературе посвящено очаговой патологии печени, дифференциальному диагнозу первичных опухолей [123]. В плане диффузной патологии печени имеются указания о жировом гепатозе и циррозе. Так, при жировой инфильтрации интенсивность сигнала часто остается неизменной или слегка повышается на T1-, а также на T2-ВИ [123]. Когда применяются магнитно-резонансные последовательности, подавляющие сигнальные характеристики от ткани жирового характера, в случае массивной жировой инфильтрации паренхимы обнаруживается умеренное или заметное снижение интенсивности сигнала от пораженной ткани [123]. При циррозе печени на T1-ВИ ворота печени могут быть интенсивными из-за жировой инфильтрации (причем у каждого пациента степень выраженности может быть разная, вплоть до отсутствия жира), фиброзные перегородки на T1- и T2-ВИ гипоинтенсивны. Следует отметить, что T2-ВИ позволяет количественно оценивать степень фиброза, но этот метод не получил распространения в повседневной клинической работе вследствие его ограниченных клинических возможностей [123]. Чтобы обеспечить выявление поражений печени, необходима оптимизация контраста этих изображений.

При развитии магнитно-резонансной томографии одной из перспективных методик диагностики является магнитно-резонансная эластография. В основе метода лежит визуализация акустических волн тканей печени. Значения печеночной плотности отображаются в эластограммах [1, 139, 233]. Магнитно-резонансная эластография оценивает плотность паренхимы печени, определяет распределение фиброзной ткани по площади печени и ее процент относительно всей массы органа, позволяет определять незначительные изменения в гепатоцитах у абсолютно здоровых пациентов [233].

Магнитно-резонансная эластография в спектральных и цифровых шкалах позволяет оценить содержание железа или жира в тканях печени и проводить неинвазивную диагностику гемохроматоза, стеатоза и новообразований печени [233].

На современном этапе диагностики патологии печеночной ткани диффузного характера проводится наработка новейших мультимодальных структурированных подходов, акцентируя внимание на критериях подбора индивидуально для больного

подходов, включающих неинвазивные технологии [77]. Высокая цена специализированной аппаратуры или коммерческие условия при исследовании в частной медицине ведет к большому различию алгоритмов обследования пациентов в зависимости от медицинской организации [77]. Подобные алгоритмы постоянно изменяются и пересматриваются в зависимости от доступности тех или иных диагностических систем и совершенствования аппаратуры [77].

Чувствительность и специфичность методов инструментальной диагностики АБП представлена в Таблице 3 [58].

Таблица 3. Чувствительность и специфичность методов инструментальной диагностики АБП при всех клинических формах

Методы ЛД	Стеатоз		Стеатогепатит		Гепатит		Цирроз	
	Чувствительность	Специфичность	Чувствительность	Специфичность	Чувствительность	Специфичность	Чувствительность	Специфичность
УЗИ	20%	30%	25%	32%	85%	35%	87%	40%
Транзиентная эластография	32%	58%	45%	61%	86%	93%	89%	95%
Эластография со сдвиговой волной	71%	62%	72%	51%	94%	93%	95%	90%
КТ	90%	86%	45%	64%	43%	65%	95%	92%
МРТ	83%	99%	81%	96%	80%	97%	81%	99%
МР-эластография	84,8%	88,9%	85,7%	89,8%	89,4%	90,3%	85,8%	88,9%

Таким образом, МРТ является одним из наиболее информативных и актуальных неинвазивных методов лучевой диагностики АБП при всех клинических формах. МРТ на равных с УЗ-методиками и КТ с КУ позволяет судить о наличии патологии паренхиматозных органов, в частности печени, следовательно, включен в стандартные алгоритмы обследования пациентов с патологией печени.

Основными возможностями МРТ являются: отсутствие ионизирующего излучения, произвольное направление срезов или сбор истинного трехмерного массива

данных, и, что наиболее важно для всех нозологий, получение морфологической, метаболической и функциональной информации.

В нашей работе мы делаем акцент на возможности применения ДВИ печени пациентам с диффузной патологией печени алкогольного генеза, поскольку данное направление до настоящего времени не разрабатывалось.

В монографии Э. Й. Руммени и соавт. (2017) отмечается, что надежность, клиническая ценность многих импульсных последовательностей, а также ДВИ еще изучается, однако уже сейчас представляются полезными для выявления злокачественных опухолей печени и послеоперационного наблюдения пациентов с таким диагнозом [123].

Авторы A. Shenoy-Bhangle, V. Baliyan, H. Kordbacheh et al. (2017) утверждают, что ДВИ – эффективная методика для выявления очаговых поражений печени и является желательным инструментом обследования пациентов, которые не могут получать внутривенный контраст [199]. У пациентов, получающих системную и местную терапию злокачественных новообразований печени, ДВИ действует как клинический инструмент для мониторинга ответа на лечение и прогноза дальнейшего течения заболевания [51, 241, 242, 245]. Однако ученые отмечают, что полезность при оценке диффузных заболеваний паренхимы печени все еще находится на исследовательском уровне и необходимы дальнейшие исследования и анализ для повышения надежности метода, поэтому ДВИ имеет определенные ограничения и остается дополнением, а не заменой обычным последовательностям [199]. В работе J. S. Song, H. S. Kwak, J. H. Yuon, G. Y. Jin (2017) указывается на измеряемый коэффициент диффузии верхних отделов брюшной полости с использованием селезенки в качестве эталонного органа, предлагая рассматривать методику как биомаркер визуализации для будущих многоцентровых продольных исследований [200].

Можно говорить о том, что литературных источниках зарубежных авторов вопросы о преимуществах ДВИ пока остаются на этапах доработки показаний к методике, разработки критериев только для очаговой патологии и неалкогольной болезни печени [191, 192]. В российских источниках ДВИ печени отводится основная роль в дифференциальной диагностике очаговой патологии [46, 80], но мы не обнаружили

информации о диагностических возможностях метода при диффузной патологии печени, тогда как в структуру всех стандартных абдоминальных МР-протоколов данная последовательность включена.

1.4. Клинико-диагностическая роль, этапы совершенствования и патогенетическое значение диффузионно-взвешенного изображения

В публикации D. Le Bihan и соавт. в 1986 г. впервые упоминается о применении ДВИ [228]. Метод рассматривался как важная диагностическая ступень в оценке поражений вещества головного мозга (ишемические инсульты, эпилепсия, травматические повреждения, деменция) и в качестве визуальной характеристики патологических изменений в иных тканевых структурах прежде, чем появятся изменения в морфологической составляющей, например, при дегенерациях межпозвонковых дисков, изменениях в почках, органах малого таза [38, 39, 43, 62, 122, 126, 140, 141]. В работах Э.Д. Акчуриной (2011), А. Qayyum (2009), S. Feuerlein и соавт. (2009), В. Tauoli и соавт. (2010), W. A. Moore и соавт (2014), С. С. Багненко и соавт. (2016) и др. уделяется внимание возможностям ДВИ в установлении переменных нозологий разнообразных органов и систем, а именно, фокальных изменений печеночной паренхимы [2, 8, 9, 20, 21, 22, 34, 35, 37, 82, 144, 239]. Важное клинико-диагностическое значение диффузионно-взвешенное изображение на первых этапах своего развития имело для нейрорадиологии [32, 33, 36, 41, 47, 97, 161]. Например, М. Р. Мадиева и соавт. (2018) [48], А. С. Какунин, А. О. Казначеев (2015) [49] в своих работах изучили развитие методов МР-диагностики, влияние артефактов, в том числе диагностические возможности использования ДВИ для оценки поражений головного мозга, однако применение методики ДВИ в диагностике диффузной патологии печени, в частности АБП, подробно рассмотренное в нашей работе, не рассматривалось.

В последнее время ДВИ включается в большинство протоколов МР-исследований многих органов и систем (например, мягких тканей, молочных желез, органов малого таза, печени, почек) [31, 34, 43, 56, 83, 96, 142, 143].

Диффузионно-взвешенная томография (DWI) представляет собой не только метод визуализации, но и метод функциональной оценки, использующий броуновское движение молекул воды [79, 116]. Особенностью МР-диффузии является возможность оценивать контрастность тканей путем измерения диффузионных свойств молекул воды в тканях. Сама диффузия выражается в измеряемом коэффициенте диффузии (ИКД); именно он отражает диффузионные свойства, которые являются уникальными для каждого типа ткани в организме человека [60, 152, 153, 166]. Наиболее часто МР-диффузия демонстрирует свою диагностическую значимость в онкологических и неонкологических приложениях, имеющихся в МРТ [70, 71, 114, 119, 124, 130, 137]. Метод обладает следующими, уже установленными положительными критериями: простота получения и воспроизведения, оценка функциональной информации, отсутствие необходимости внутривенного контрастирования, что важно для пациентов с хронической болезнью почек на любой стадии заболевания. Это способствовало растущему интересу к изучению клинических применений ДВИ.

В работе Anuradha Shenoy-Bhangle et al. (2017) отмечается, что в печени ДВИ демонстрирует широкий спектр клинических применений, начиная от выявления очаговых поражений печени и заканчивая мониторингом реакции у пациентов, проходящих последовательное наблюдение после локо-регионарной и системной терапии; ДВИ также применяется для оценки диффузных заболеваний печени, таких как неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз печени и цирроз [199]. Petra G. Kele, Eric J. van der Jagt (2010) также указывают, что наиболее распространенным применением ДВИ является поиск метастазов в печени у онкологических пациентов, а также гепатоцеллюлярной карциномы в цирротически трансформированной печени [217]. Как и предыдущие авторы, исследователи отмечают, что метод можно использовать в прогнозировании чувствительности опухоли к химиотерапии и для последующего мониторинга за больными онкологического профиля после проведенной терапии с целью исключения рецидива заболевания, причем в сравнении с другими последовательностями именно ДВИ обладает большей восприимчивостью к имеющимся изменениям [217].

Peng-Ju Xu и соавт. (2010) проводили оценку диагностической ценности ДВИ в сравнении с МРТ при использовании контрастных препаратов у больных с гепатоцеллюлярной карциномой, а также для выявления диспластических узлов при циррозе печени, на основании чего было установлено, что ДВИ дает дополнительную информацию, а в сочетании с контрастными препаратами при МРТ более информативна для гепатоцеллюлярной карциномы [184]. В работах О. Tokgoz и соавт. (2016), В. Кауа и соавт. (2014), К. Сандрасегаран и соавт. (2009) описывается применение ДВИ и ИКД в диагностике гемангиом, кист. На основании того, что чем ниже коэффициент, тем вероятнее злокачественная природа образования, авторы установили, что ИКД позволяет проводить анализ возможной этиологии: доброкачественное и/или злокачественное фокальные изменения [190, 216, 246]. Ученые отмечают, что методика является эффективной при первичной и дифференциальной диагностике, причем не требует контрастного вещества, поэтому безопасна для пациентов с хронической болезнью почек.

М.А. Gultekin и соавт. (2020), Т.Ф. Yilmaz и соавт. (2021) указывают, что значения ИКД играют потенциальную роль в дифференциации между внутripеченочной холангиокарциномой и метастазами аденокарциномы желудочно-кишечного тракта, при метастазах в печени из гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей и аденокарцином [172, 189].

Другим направлением исследований стало изучение возможностей ДВИ печени в оценке хронического заболевания печени, а именно влияния наличия и степени асцита на значения ИКД [195]. Отмечается, что нормализованный ИКД печени при хронических заболеваниях печени был значительно ниже, чем в контрольной группе, а значения ИКД снижались по мере увеличения количества асцитов, и эти взаимосвязи были статистически значимыми [195].

Интересен тот факт, что перспективы ИКД рассматриваются параллельно и для селезенки, что подтверждает интерес специалистов к применению в МР-протоколах последовательности ДВИ [222].

Х. С. Лейтан и соавт. (2017) оценивают возможности использования ДВИ для оценки фиброзного процесса, сравнивая метод с МР-эластографией [210]. Авторы

отмечают, что диагностическая точность определения стадии фиброза была значительно выше при МР-эластографии, а не при оценке ИКД, основываясь на том, что воспаление и уровень АЛТ не относились к структуре вязкостных, упругих, диффузионных составляющих [210]. Следует отметить, что обоснованы комплексные дисбалансы физических, химических структур в области с воспалительными характеристиками - дисбаланс печеночных трансаминаз, ГГТ, билирубина и т.д. – это базис, характеризующий воспалительную этиологию в печеночной паренхиме: воспаленный процесс способствует увеличению объема молекул водорода, с положительным зарядом, уменьшением пространств и рН внутри клеток и между ними, что ведет к прогрессированию кетоацидозного процесса [69]. Последний приводит к образованию массивного количества «закисленных» структур, характеризующих дисфункциональный метаболизм, так как активируется гликолиз, усиливается перикисное окисление липидов, нарушается отток из очага воспаления продуктов нормального и нарушенного обмена веществ, замедляется отток венозной крови (а поступление алкоголя в организм человека осуществляется через энтероциты тонкой кишки в портальную венозную систему, где он вызывает повышение эндотоксиальной абсорбции) и развивается стаз в зоне воспаления; происходит «истощение» щелочных буферных систем (бикарбонатной, фосфатной, белковой и других) клеток и межклеточной жидкости, которые на начальном этапе воспаления нейтрализуют избыток кислых соединений. Все представленные этапы связаны соответственно и с нарушениями диффузии, как внутриклеточной, так и внеклеточной. Следовательно, следует продолжать разрабатывать методику ДВИ в оценке фиброза печени и сопоставлять результаты с данными биохимического анализа крови. Следует отметить, что патогенетические этапы АБП характеризуются активным развитием, в связи с вовлечением звеньев иммунитета, развитием воспалительного процесса, вызванное переходными веществами обмена спирта.

S. Palmucci и соавт. (2015) указывают на перспективы оценки фиброза в печени по данным ДВИ [201], а в исследованиях Y. Ding и соавт. (2016), M. Tanaka и соавт. (2016) проводилась также оценка T1-изображения на МРТ с добавлением гадооксетиновой кислоты и ДВИ в установлении стадии фиброзного процесса в печеночной

паренхиме [182, 207]. Авторы отмечают, что в диагностике фиброзного процесса более информативна оказалась последовательность T1, но в этом случае требуется контраст, а перед гастроэнтерологом, гепатологом, врачом лучевой диагностики стоит вопрос о возможности свободного мониторинга состояния пациентов (фирма-производитель не указывает в показаниях к контрастному препарату диагностику фиброзного процесса). ДВИ всегда присутствует в МР-протоколе, поскольку, во-первых, использование КУ увеличивает экономическую составляющую, во-вторых, возможны противопоказания к применению КУ (например, при почечной недостаточности). Таким образом, значительно ограничивается возможность применения представленной авторами методики оценки фиброзного процесса. В своей статье Anuradha Shenoy-Bhangle и соавт. (2017) указывают, что необходимы дальнейшие исследования и анализ возможностей ДВИ при диффузной патологии печени для повышения надежности метода [199].

Использование диффузионной магнитно-резонансной томографии с некогерентным движением и динамической контрастной МРТ отдельно и в комбинации для диагностики цирроза печени представлено в работе J. Patel и соавт. (2010), где указывается, что точную диагностику цирроза обеспечивает только комбинация вышепредставленных методов [188]. Следует обратить внимание, что исследователями рассматривается применение данной методики диагностирования заболеваний исключительно среди пациентов с циррозом печени, без указания класса по Чайлд-Пью. У пациентов же с циррозом печени класса В и С нередко отмечается гепаторенальный синдром, который может стать одним из противопоказаний к проведению КУ, что делает невозможным использование предложенной комбинации.

Интересные результаты были получены в работе X. Цзян и соавт. (2017), посвященной стадированию фиброза печени с помощью диффузионно-взвешенной визуализации, где утверждается, что ДВИ является надежным неинвазивным методом с хорошей диагностической точностью в установлении стадийности фиброзного процесса в печеночной паренхиме и указывается на наиболее оптимальный b-фактор ($b_{\max} \geq 800$ с/мм²) при высокой напряженности поля (3,0 Тл) [224]. К сожалению, авторы не упоминают, какие именно клинические и этиологические формы диффузной патологии печени рассматривались в исследовании. Поскольку особенности гистологической

картины при разной этиологии отличаются, следует прорабатывать критерии ДВИ, разбирая каждую этиологическую форму.

R. Bülow и соавт. (2013) отмечают, что при проведении статистической обработки показателей ИКД была отмечена корреляционная связь со стадией фиброза, степенью стеатоза и уровнем железа, но затем авторы указывают, что значения ИКД смешиваются из-за жира и железа, вследствие чего у пациентов без жира или железа ИКД не позволяет адекватно определить стадию фиброза [198].

Исследование M. Франса и соавт. (2017) показало, что значения ИКД были ниже при более высоких стадиях фиброза, при более высоких степенях некрвоспалительной активности. По мнению авторов, хотя фиброз оказывает значительное влияние на ИКД, показатели недостаточно точны в установлении стадийности фиброзного процесса в печеночной паренхиме или некрвоспалительной активности при диффузных заболеваниях печени, а на значения влияли стеатоз и перегрузка железом [206]. Следует понимать, что работать с такой клинической формой, как стеатоз, необходимо, так как его раннее выявление может стать доклиническим этапом и позволит предотвратить прогрессирование диффузной патологии печени вариабельной этиологии.

Отдельное внимание в исследовании Т. И. Бешир и соавт. (2017) уделено влиянию стеатоза на показатели диффузионно-взвешенной МРТ для оценки фиброза у пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 4. Авторы установили, что у пациентов со стеатозом значения ИКД снижаются, а гистологически выявленный стеатоз печени всегда следует учитывать при работе с ДВИ [204]. В исследовании отмечается работа с гистологически верифицированными пациентами, но не разъясняется, как поступать при отказе больного от биопсии. Следовательно, мы не можем рекомендовать ДВИ всем пациентам со стеатозом, поскольку всегда требуется унификация результатов и взаимозаменяемость методов исследования.

В публикации об использовании диффузионной МРТ и микроРНК в диагностике и постановке диагноза «фиброз печени» у пациентов с хроническим гепатитом С Т. Бешир и соавт. (2019) отмечают хорошие результаты сочетания оценки ИКД и результатов микроРНК, поэтому предлагают данный метод как альтернативный

суррогатный неинвазивный диагностический инструмент для диагностики и постановки заключения «фиброзный процесс в печеночной паренхиме» [193]. Но обнаружение микроРНК доступно не всем медицинским учреждениям, так как необходимы лабораторные помещения, лабораторные реактивы и оборудование, требующий дополнительных экономических затрат. Если пациент будет маршрутизироваться в подразделение, с представленным выше оснащением, в иной регион, перед специалистом, лечащий врачом, пациентом встанет на начальном этапе проблема предварительной записи на исследование, затем временного промежутка получения результатов, все это способствует удлинению мониторинга.

Косакос Е. и соавт. (2015) изучали эффективность значений ИКД и сравнивалась с различными b-факторами в определении фиброзного процесса. Авторы указывают, что измерение значений ИКД с помощью ДВИ было эффективным для выявления фиброза печени при использовании b 1000 с/мм² [175]. Выявление и идентификация фиброза печени проводилась у пациентов с вирусными гепатитами [175].

К. Х. Ломовцева, Г. Г. Кармазановский (2018) [72] указывают, что в настоящее время широко изучается возможность МРТ с гадоксетовой кислотой в оценке степени фиброза печени. Они отмечают, что относительная контрастность паренхимы печени является более эффективным биомаркером стадирования фиброза печени, чем количественные показатели ДВИ печени при МРТ.

По данным исследований Шелкопляса Э. Н. (2013), Bruegel M., Holzapfel K., Gaa J. И и соавт. (2008), А. El-Badrawy и соавт. (2014), Kim T., Murakami T., Takahashi S., Hori M. и соавт. (1999), значительная диагностическая и прогностическая значимость ДВИ печеночной паренхимы имелась при фокальных изменениях в паренхиме, авторы указывают на возможности оценки ДВИ лишь по количественному критерию печеночной ткани (ИКД, $\times 10^{-3}$ мм²/с) [160, 181, 202, 203]. В работе нет данных о диффузионной МРТ печени при диффузных изменениях паренхимы, когда требуется количественный критерий, в сопоставлении с качественным анализом диффузии в структуре печеночной ткани.

Наша работа посвящена решению вышепредставленных проблем.

Патогенетическое обоснование применения диффузионно-взвешенного изображения печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с алкогольной болезнью печени

Несмотря на представленные возможности мониторинга за больными с патологией печеночной паренхимы, до настоящего времени отсутствуют указания на диагностическую и прогностическую значимость последовательности ДВИ при заболеваниях печени алкогольного генеза в оценке клинических форм, при использовании количественной и качественной характеристик [169, 171, 177, 186]. При АБП установление клинической формы заболевания необходимо с целью разработки корректной терапии и последующих инструментальных алгоритмов ведения пациентов [89, 90]. Важным этапом в лечении пациентов с АБП является мониторинг эффективности терапии, а первая ступень лечения – это отказ от спиртных напитков [90, 100, 110]. Игнорирование консервативной терапии больными способствует прогрессированию и развитию фиброзного компонента в структуре паренхимы, что затем приводит к цирротической трансформации ткани печени. Таким образом, так как больные с АБП не редко уклоняются от проведения биопсии, а с другой стороны, возможно наличие ограничений к ее проведению, необходим подбор методики, характеризующейся неинвазивностью, максимальной информативностью в оценке клинической формы заболевания и наличия фиброзного процесса, безопасностью и отсутствием лучевой нагрузки [136, 156]. Следовательно, диффузионная МРТ печени у больных с АБП может стать одним из лидирующих этапов инструментального мониторинга, помогающий получить данные, для динамического анализа информации о нозологии на ступенях наблюдения.

Диффузионная МРТ, технически проводится без использования гадолиний-содержащих препаратов, что имеет особое значение у исследуемых в состоянии тяжелого течения, с анамнестическими данными об аллергических проявлениях. Это обуславливает снижение денежных затрат на методику, не способствует увеличению нахождения больного в аппарате МРТ [2, 42, 125, 128, 129, 186].

Исходя из вышесказанного, патогенетические этапы диффузных заболеваний печени алкогольного генеза обуславливают, важность диффузионной МРТ печени в подтверждении клинического диагноза:

1) этанол в крови стимулирует Купферовские клетки, усиливается лейкоцитарная инфильтрация и активизируется процесс воспаления печени, то есть происходят изменения внутриклеточной, внеклеточной и внутрисосудистой диффузии;

2) раннее проведение ДВИ может предотвратить прогрессирование диффузной патологии печени и возможное формирование гепатита;

3) процесс повреждения печени начинается в зоне, расположенной вокруг центральной вены (эта область отвечает за оксигенацию крови), и метод ДВИ может определить зоны нарушенной оксигенации, например, при тяжелых гепатитах, циррозах;

4) Купферовские клетки (макрофаги в печени) также включены в процесс повреждения, продуцируя воспалительные и фиброгенетические цитокины, активизирующиеся алкоголем, то есть ДВИ дополнительно возможно использовать в диагностике фиброзного процесса в паренхиме.

1.5. Нерешенные проблемы

Диагностика АБП с помощью модификации алгоритмов ведения пациентов при применении современных лучевых методов исследования и их дополнительных опций создает принципиально новые актуальные задачи для выявления патологических изменений в печени, предоставляет возможность взаимозаменяемости методик (например, биопсии печени), что особенно актуально при динамическом наблюдении за больным, прогнозировании эффективности этиотропного и патогенетического лечения, риска неблагоприятных исходов.

Клинические формы АБП по данным объективного осмотра, лабораторных результатов, инструментальных методов (УЗИ с доплеровским исследованием сосудов, ФГДС, эластографические методики) достаточно подробно представлены в отечественных и зарубежных исследованиях, источниках литературы. Базисными акцентами для постановки диагноза «алкогольная болезнь печени», как правило, во всех источниках, остаются следующие: тест CAGE, лабораторные данные, биопсия печени, результаты эластографических методик, ультразвуковое исследование печени, с доплеровским исследованием сосудов. Однако каждый из методов имеет свои

недостатки или ограничения в применении. В тесте SAGE пациент может отказаться отвечать на вопросы или отвечать неверно. Изменения в печеночной паренхиме опережают изменения в биохимическом анализе крови, и специалист сталкивается уже с выраженными изменениями или не фиксирует их вообще. Проведение биопсии печени во многих случаях невозможно, поскольку АБП – социальная проблема, и пациенты зачастую отказываются от инвазивного вмешательства. Кроме того, метод не позволяет оценивать динамику процесса в связи с тем, что фиброзирующий процесс в паренхиме характеризуется своей неравномерностью развития. Применение эластографических методик ограничено, так как не все ультразвуковые аппараты оснащены опцией эластографии, особенно эластографией сдвиговой волной, к тому же имеются «серые зоны», не позволяющие судить о точной стадии фиброза. При УЗИ печени с доплеровским исследованием сосудов нет возможности четко разграничить стеатогепатит и гепатит, отсутствуют критерии фиброзного процесса.

Таким образом, представленные методики не дают возможности комплексной оценки проблемы, когда за одно исследование можно ответить сразу на несколько вопросов: при поступлении определить клиническую форму АБП, стадию фиброзного процесса, нарушение режима абстиненции; при мониторинге выявить положительную или отрицательную динамику на фоне проводимого лечения, причину отрицательной динамики (нарушение режима абстиненции, некорректная патогенетическая и/или симптоматическая терапия). Открытой остается проблема выбора оптимальных сроков мониторинга за пациентами с АБП исходя из имеющейся клинической формы заболевания. При обследовании всех пациентов с АБП у гастроэнтеролога, гепатолога всегда существует потребность в дополнительном критерии для выявления нарушения режима абстиненции, так как в обратной ситуации от назначенного лечения не будет эффекта, что в последующем ведет к прогрессу нозологической формы в течение 12 месяцев.

Метод диффузионной МРТ печени, даже при вышеописанных достоинствах применения, требует дополнительного изучения и анализа для пациентов с АБП. Открытым остаются вопросы выбора оптимального b-фактора для различных клинических форм заболевания, возможности клинического применения в качестве скрининга

для оценки нарушения режима абстиненции. Метод ДВИ печени при МРТ способен быть на важной ступени инструментального алгоритма, представляя собой отдельный критерий в структуре методов визуализации при АБП. Вышеописанное стало основным посылом для проведения представленной научной работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Общая характеристика больных

В диссертационном исследовании проанализированы результаты наблюдения за 128 пациентами, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении с АБП с 2019 по 2022 г. Исследуемые наблюдались и лечились (с октября 2019 г. по март 2020 г.) в отделении по профилю гастроэнтерологии ОГБУЗ «Клиническая больница №1», затем находились на амбулаторном этапе терапии (с апреля 2020 г. по март 2022 г.). Больные проходили все этапы мониторинга по приказу Министерства Здравоохранения РФ № 906н от 12 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «гастроэнтерология». Диагностический спектр методов (лабораторные, инструментальные и лучевые) проводился в соответствии с приказами Министерства здравоохранения РФ № 360 «Об утверждении перечня лучевых методов исследования» от 14 сентября 2001 г., № 560 н «Об утверждении Правил проведения рентгенологических исследований» от 9 июня 2020 г. и № 64 «Об утверждении номенклатуры клинических лабораторных исследований» от 21 февраля 2000 г. Постановка клинического диагноза проводилась по анамнестическим данным, анкеты - опросника SAGE, клиническим и лабораторным критериям. Структура пациентов была представлена 76 (59%) мужчинами и 52 (41%) женщинами. Распределение больных с учетом вариабельных форм диффузных заболеваний печени алкогольного генеза представлено в Таблице 4.

Таблица 4. Структура алкогольной болезни печени в зависимости от клинических форм

Клиническая форма АБП	Возраст (лет)	Общее количество пациентов (n=128)	
		Женщин абс., %	Мужчин абс., %
Стеатоз (n=24)	42 ± 4,7	9 (8)	15 (12)
Стеатогепатит (n=29)		13 (10)	16 (12)
Гепатит (n=51)		21 (18)	28 (22)
Цирроз (n=24):		7 (5)	17 (13)
Чайлд-Пью - класс А		2 (1)	9 (8)
Чайлд-Пью - класс В		5 (4)	6 (4)
Чайлд-Пью - класс С		0 (0)	2 (1)
Общее количество	128 (100)	76 (59)*	52 (41)*

Примечание: * p>0,05

Критерии включения пациентов в исследование:

- доказательство алкогольного генеза повреждения печеночной паренхимы по результатам анкеты - опросника CAGE, данных клинико-биохимических показателей;
- исключение повреждения печеночной паренхимы иного генеза (вирусной природы, лекарственной природы);
- употребление чистого этанола в количестве более или равно 60 г в сутки для мужского пола и более или равно 40 г в сутки для женского пола;
- возрастной аспект исследуемых - старше 18 лет.

Критерии, при наличии которых пациенты не включались в исследование:

- наличие вирусного или лекарственного повреждение печеночной ткани;
- употребление чистого этанола в количестве менее 60 г в сутки для мужского пола и менее 40 г в сутки для женского пола, а также отсутствие употребления;
- наличие клаустрофобии;
- наличие аллергических реакций в анамнезе на введение КВ при выполнении КТ и МРТ исследований.

Группа сравнения была представлена 57 пациентами с варьирующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (Таблица 5).

Таблица 5. Структура нозологических форм у больных контрольной группы (n=57)

Группы	Женщины		Мужчины		Всего		Средний возраст
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1 группа (n=24): хронический холецистит	9	47,3	15	39,4	24	42,1	39±2,3
2 группа (n=10): язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	3	15,7	7	18,4	10	17,5	41±3,2
3 группа (n=6): неспецифический язвенный колит	2	10,5	4	10,5	6	10,5	43±4,7
4 группа (n=17): хронический панкреатит	5	26,3	12	31,5	17	29,8	45±1,5
Всего	19*	100	38*	100	57	100	42±4,7

Примечание: * $p > 0,05$

При определении объема употребления напитков, содержащих этанол оценивали данные анамнеза о варианте выбора. Объем употребления алкоголя рассчитывался в соответствии с регламентирующими рекомендациями по алкогольной болезни печени - «Алкогольная болезнь печени» пересмотр от 2019 г.: 10 грамм чистого спирта равна стандартная порция (исчисляется в единице) алкоголя, это приравнивается к 25

г 40% водки, 100 грамм сухого вина крепостью от 9 до 11%, 200 грамм пива от 3 до 5% [58]. Токсичным для печени считалось количество алкоголя в сутки, для мужского пола от 40 грамм до 80 грамм этилосодержащих продуктов, для женского пола – до 20 грамм [58]. Количество больных с АБП, систематически употреблявшие спиртные напитки и эпизодически, но в объеме более 60 г чистого спирта в сутки, указано в Таблице 6.

Таблица 6. Распределение больных с алкогольной болезнью печени в зависимости от приоритета употребления спиртосодержащих напитков (n=128)

Клиническая форма	Эпизодическое употребление алкоголя		Систематическое употребление Алкоголя	
	Женщины абс., %	Мужчины абс., %	Женщины абс., %	Мужчины абс., %
Стеатоз (n=24)	2 (8)	9 (38)	7 (29)	6 (25)
Стеатогепатит (n=29)	5 (17)	7 (25)	8 (27)	9 (31)
Гепатит (n=51)	12 (24)	15 (29)	11 (22)	13 (25)
Цирроз (n=24)	4 (17)	6 (25)	3 (12)	11 (46)
Всего (n=128)	20 (16)	33 (26)	32 (25)	43 (33)

При функциональном обследовании пациентов оценивались преимущественные клинико-диагностические критерии длительного злоупотребления этанол-содержащими продуктами по критериям LeGo P. M. в усовершенствовании Жаркова О. Б., Огурцова П. П., Моисеева В. С. [58]. В Таблице 7 указаны преимущественные «стигмы алкогольного происхождения» у пациентов изучаемой группы.

Таблица 7. Базисные клинические признаки длительного злоупотребления этанол-содержащими продуктами у больных с АБП (n=128) (LeGo P. M. в усовершенствовании Жаркова О. Б., Огурцова П. П., Моисеева В. С., данные 1976 г.) [58]

Стигмы алкогольного происхождения	Алкогольный стеатоз (n=24)	Алкогольный стеатогепатит (n=29)	Алкогольный гепатит (n=51)	Алкогольный цирроз (n=24)
Контрактура Дюпюитрена	1 (0,7%)	0 (00%)	3 (2,3%)	1 (0,7%)
Повышенная/пониженная массы тела	20 (15,6%)	18 (14%)	38 (29,6%)	11 (8,5%)
Полиневропатия	2 (1,5%)	5 (3,9%)	34 (26,5%)	9 (7%)
Мышечная слабость	3 (2,3%)	2 (1,5%)	12 (9,3%)	14 (10,9%)
Покраснение лицевого покрова с расширением сети подкожных мелких сосудов (симптом «банкноты»)	2 (1,5%)	6 (4,6%)	20 (15,6%)	11 (8,5%)
Увеличение молочных желез	3 (2,2%)	2 (1,5%)	1 (0,7%)	2 (1,5%)

Гиперплазия больших слюнных желез	1 (0%)	2 (1,5%)	5 (3,9%)	3 (2,3%)
Венозное гиперемия конъюнктивы	0 (00%)	0 (00%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)
Погливість кожного покрова лица, ладоней	6 (4,6%)	8 (6,2%)	14 (10,9%)	7 (5,4%)
Увеличение печени	0 (00%)	1 (0,7%)	23 (17,9%)	8 (6,2%)
Сосудистые звездочки	0 (00%)	0 (00%)	25 (19,5%)	21 (16,4%)
Гиперемия ладоней	0 (00%)	0 (00%)	5 (3,9%)	9 (7%)
Преходящая артериальная гипертония	18 (14%)	13 (10,1%)	42 (32,8%)	19 (14,8%)
Дрожание	8 (6,2%)	15 (11,7%)	29 (22,6%)	23 (17,9%)
Следы травм, ожогов, костных переломов, отморожений	4 (3,1%)	3 (2,3%)	8 (6,2%)	6 (4,6%)
Поведенческие реакции	2 (1,5%)	1 (0,7%)	32 (25%)	18 (14%)

Исходя из данных таблицы, у 10 (7,8%) больных отмечался 1 признак хронического злоупотребления алкоголем; у 15 (11,7%) – 2 стигмы; у 21 (16,4%) – 3 стигмы; 48 (37,5%) – 6 стигм; 27 (21%) – 7 стигм; 10 (7,8%) – 8 стигм. Анализ регламентирующих рекомендаций по поражениям печени алкогольного генеза указывает, что для поиска дифференциально-диагностических критериев АБП это является недостаточным [58].

Следующим этапом исследования стала оценка общего и биохимического анализов крови (Таблица 8).

Таблица 8. Результаты общего и биохимического анализов крови у больных с диффузными заболеваниями печени алкогольного генеза (n=128)

Результаты исследования общего анализа крови				
Общий анализ крови	1 группа: стеатоз (n=24)	2 группа: стеатогепатит (n=29)	3 группа: гепатит (n=51)	4 группа: цирроз (n=24)
Эритроциты	4,34±0,48	4,52±0,12	4,36±0,68	3,53±0,24
Лейкоциты	7,56±1,39	7,48±1,01	7,43±2,76	6,16±2,63
Hb	127,76±18,14	125,81±16,12	131,56±20,16	111±16,39
Скорость оседания эритроцитов	9±1,23	10±2,15	11±2,81	16±5,82
Результаты биохимического анализа крови				
Щелочная фосфатаза	125,45±33,84	131,43±31,91	144,29±43,97	154,24±34,93
Белок общий	69,32±7,41	67,28±5,24	66,45±6,33	61,26±4,42
Гамма-глутамин транспептидаза	77,39±22,54	84,47±21,63	132,26±17,61	199,22±20,38
Общий билирубин	16,74±3,16	19,53±4,21	23,22±6,14	35,98±25,64

аланин-трансаминаза	69,78±7,53	72,26±6,47	78,63±6,11	74,32±6,54
Аспартат-трансаминаза	125,09±87,24	123,11±64,31	120,21±76,28	126,12±78,44

По результатам биохимического анализа крови критерии печеночно-клеточной недостаточности установлены в группах пациентов со стеатогепатитом, гепатитом, цирротической трансформацией печени, но достоверных межгрупповых различий не установлено; синдром холестаза отмечался достоверно выше у пациентов с цирротической трансформацией печени. Изменения общего анализа крови наблюдаются только в группе больных циррозом печени. Таким образом, лабораторные показатели крови не позволяют достоверно определить клиническую форму АБП.

2.2. Методы инструментального обследования пациентов с алкогольной болезнью печени

Пациентам, страдающим АБП, проводилось комплексное лучевое обследование, включающее в себя УЗИ ОБП (n=128) с КЭ печени (n=128) на аппарате «Digital Color Doppler Ultrasound Imaging System» (Apogree 3500, Китай), мультисрезовую спиральную компьютерную томографию печени (n=34) на аппарате «Aquilion 16» (Toshiba), МРТ печени по МР - протоколу для брюшной полости, с прицельной оценкой ДВИ печеночной паренхимы на аппарате «Vantage Titan 1,5 Тл» (Toshiba). В завершении мультимодального алгоритма лучевых исследований 89 (69%) больным назначена биопсия печеночной ткани, при мониторинге применение биопсии понадобилось 21 (16,4%) исследуемому (Таблица 9).

Таблица 9. Инструментальные методы исследования для пациентов с АБП (n=128)

Методы инструментальной диагностики	Количество пациентов	
	абс.	%
Ультразвуковое исследование ОБП с цветовым доплеровским картированием портальной системы	128	100
Клиническая эластография:		
Транзиентная эластометрия печени	84	65,6
Компрессионная эластография печени	35	27,3
Эластография сдвиговой волной печени	99	77,3
Магнитно-резонансная томография печени/с КУ	128/29	100/22,6
Диффузионно-взвешенное изображение магнитно-резонансной томографии печени	128	100
МСКТ печени/с КУ	34/11	26,5/32,3

Трепан-биопсия печени	89	69,5
-----------------------	----	------

ДВИ является стандартным режимом при МР-исследовании брюшной полости, программное оснащение нашего оборудования позволило оценить возможности всех b-факторов: 50/300/800; 100/600/1000. Это дало возможность определить наиболее информативный b-фактор в оценке МР-изображений для клинических форм АБП с последующим расчетом информативного ИКД в простпроцессинговой программе.

В ходе работы 89 (69%) пациентам с АБП с целью возможности сопоставления с данными лучевых методов исследования было проведено морфологическое и гистологическое исследование печени (трепан-биопсия с использованием иглы G 21).

Дизайн исследования включал в себя динамическое наблюдение за пациентами в течение трех лет с поэтапным проведением ряда диагностических процедур: лучевых методов исследования с обязательным включением МРТ в режиме ДВИ, УЗИ с КЭ, клиничко-лабораторных методов диагностики; в качестве референтного метода выполнялась биопсия печени.

Сроки динамического наблюдения за пациентами совпадали со сроками диспансерного наблюдения за пациентами с АБП в соответствии с Приложением № 1 к приказу от 15 марта 2022 г. № 168н «Порядок проведения диспансерного наблюдения за взрослыми», утвержденному Министерством здравоохранения Российской Федерации [112]. На рисунке 1 представлен разработанный нами дизайн исследования на каждом сроке мониторинга за пациентами с АБП в соответствии с приказом (Рисунок 1).

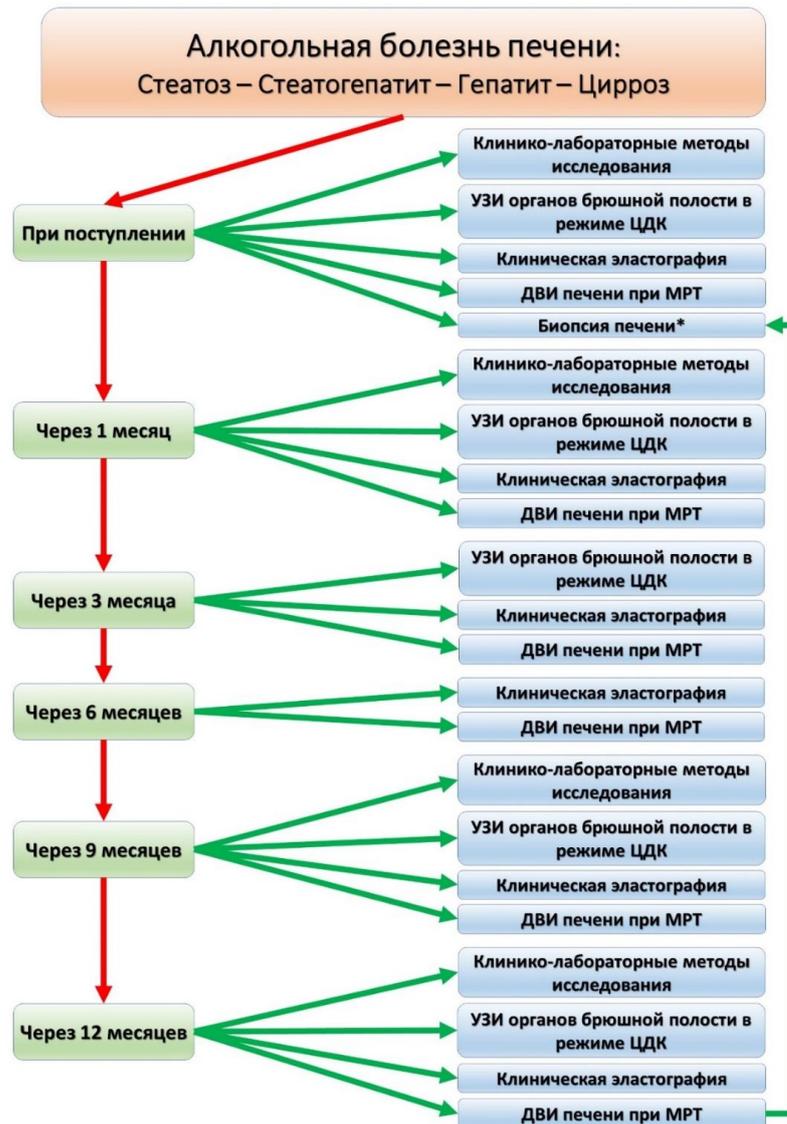


Рис. 1. Дизайн обследования пациентов с АБП с включением в алгоритм обследования ДВИ при МРТ печени (n=128)

Примечание: * при необходимости повторить биопсию через 12 месяцев.

Повторное проведение биопсии печени (n=21) было связано с отрицательной инструментальной и клинико-лабораторной динамикой, а также диагностически нечеткой картиной ДВИ печени при МРТ.

2.2.1. Комплексное ультразвуковое исследование с применением клинической эластографии у пациентов с алкогольной болезнью печени

Стандартизированное УЗИ имеет последовательный, строго определенный и методически однообразный подход в оценке основных параметров органных и сосудистых структур брюшной полости, а также количественных и качественных параметров.

В ходе нашего исследования осмотр печени выполнялся конвексным датчиком строго натоцк в горизонтальном положении пациента, на спине, в фазе спокойного дыхания и глубокого вдоха. В момент прицельного исследования проводился анализ эхогенности, эхоструктуры, звукопроводимости и общих размеров печени, выявлялось отсутствие/наличие объемных образований в изучаемых органах.

В нашем исследовании В-режим был дополнен импульсно-волновым доплеровским исследованием, которое проводилось с кратковременной задержкой дыхания при неглубоком вдохе по методу Ю. Р. Камалова [50]. Оценивались основные параметры кровотока (Рисунок 2).



а

б

Рис. 2. УЗИ ОБП с импульсно-волновым доплеровским исследованием: а – конечно-диастолическая скорость кровотока в воротной вене ($V_{\min}=24,1$ см/с); б – максимальная систолическая скорость кровотока селезеночной вены ($V_{\max}=36,2$ см/с)

После полноценного УЗИ ОБП с оценкой портального кровотока проводилась клиническая эластография для уточнения наличия фиброза печени.

Аппарат «ФиброСкан» (Echosens, Франция) позволил проводить транзистентная эластография печени. На УЗИ-аппарате «HITACHI PREIRUS» (Япония) –

компрессионная эластография с использованием линейного датчика (EUP-L52). На аппарате «Aprogee 3500» (Китай) с использованием конвексного датчика получали цветное кодирование изображения и условные единицы (у. е.). На УЗ-аппарате «АНГИОДИН-Соно/П-Ультра» (Украина), «Resona 7» (Mindray) выполнялась эластография сдвиговой волной: количественная оценка выражалась в м/с или кПа (Рисунок 3).



Рис. 3. Эластография сдвиговой волной (Mindray): SWE (11,2 кПа) – стадия фиброза F4

Современное развитие лучевой диагностики предусматривает комплексный подход при работе с пациентами: должна быть возможность применения несколько методик обследования в одном кабинете. Для реализации программы «клиническая эластография» [85, 86] модель УЗ-кабинета предусматривала на первом этапе дизайна исследования проведение максимального количества эластографических методик (Рисунок 4).



Рис. 4. Модель процедуры «клиническая эластография»: а – проведение процедуры УЗ-исследования и компрессионной ЭГ: двухоконный режим экрана (В-режим+ЭГ); б – процедура проведения транзистентной ЭГ; в – прицельная установка датчика в VI межреберье пациента для оценки правой доли печени

Исходя из вышеизложенного, можно говорить о том, что комплексное ультразвуковое исследование с применением клинической эластографии у пациентов с АБП позволяет качественно оценить степень выраженности фиброзного процесса в гепатоцитах.

2.2.2. Мультиспиральная компьютерная томография у пациентов с алкогольной болезнью печени

МСКТ выполнялось на 16-срезовом компьютерном томографе «Toshiba» (Aquilon, Япония). Томограф с 16-рядным детектором дает возможность охвата всей верхней части брюшной полости менее чем за 10 секунд.

В области сканирования находился участок на границе вертлужных впадин костей таза и верхней апертуры грудной клетки. Предварительно проводилась оценка нативного изображения (Рисунок 5).

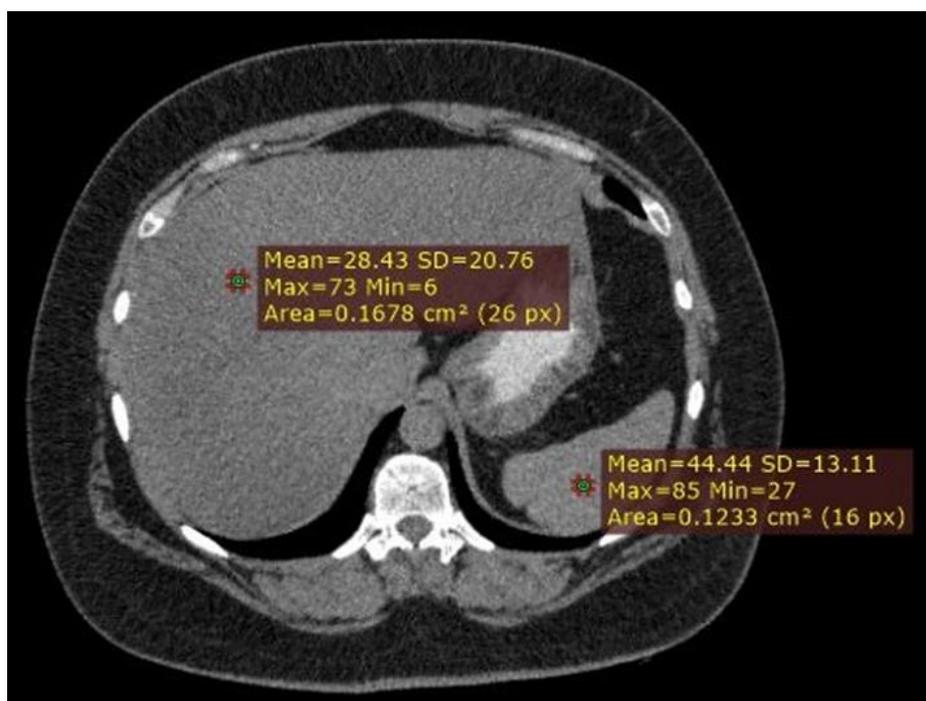


Рис. 5. Нативное МСКТ-изображение печени и селезенки у пациента с АБП 49 лет (стеатоз): аксиальный срез (плотность печени 28 HU; селезенки 44 HU)

МСКТ позволяет проводить быстрый сбор данных. В нашем исследовании КТ представляла диагностическую значимость для больных циррозом печени при наличии гиперваскулярных узлов [110]. Возможность дифференциальной диагностики без

использования внутривенного контрастирования была невозможна, поэтому данной категории больных дополнительно проводилось парентеральное введение контрастного препарата. У больных стеатозом кровеносные сосуды и очаги жировой инфильтрации выглядели гиподенсивными в отличие от нормальной неизменной паренхимы печени, что не требовало использования КУ (Рисунок 6).



Рис. 6. Компьютерная томография органов брюшной полости (аксиальный срез): гиподенсивность кровеносных сосудов у пациента 55 лет с алкогольной болезнью печени (очаговый жировой гепатоз); показатели плотности паренхимы печени (сверху – вниз): 3,8 HU, 18,3 HU, 26 HU

При отсутствии дифференциации сосудов из-за слабой жировой инфильтрации паренхимы печени использование нативной КТ было нецелесообразно.

Методология проведения компьютерной томографии органов брюшной полости заключается в следующем.

В ходе нашего исследования внутривенное болюс-трекинговое контрастирование проводилось через инжектор с использованием ультравист 350 из стандартного расчета количественной дозировки 1,5 мл на 1 кг массы пациента, скорость введения составляла 4 мл/сек. Для оценки состояния больного получали изображения в артериальной (15–20 сек.), венозной (печеночной) (50–60 сек.), нефрогенной (80 сек.) и отсроченной (6 мин.) фазах.

Во время проведения МСКТ пациент располагается горизонтально относительно ложеамента с отведенными за голову вверх руками (Рисунок 7).



Рис. 7. Положение пациента в компьютерном томографе: а – схема расположения оборудования и пациента при проведении МСКТ печени: 1 – пациент (положение строго на спине); 2 – область интереса (печень); 3 – ложеамент; 4 – сканирующее устройство гентри; б – общий вид выполнения процедуры

В момент исследования «голосовой робот», запускаемый врачом, дает команду: «Сделайте глубокий вдох и задержите дыхание». Через 10 секунд робот подает вторую команду: «Дышите». После получения нативных изображений проводится стандартная оценка плотности паренхимы печени (Рисунок 8).

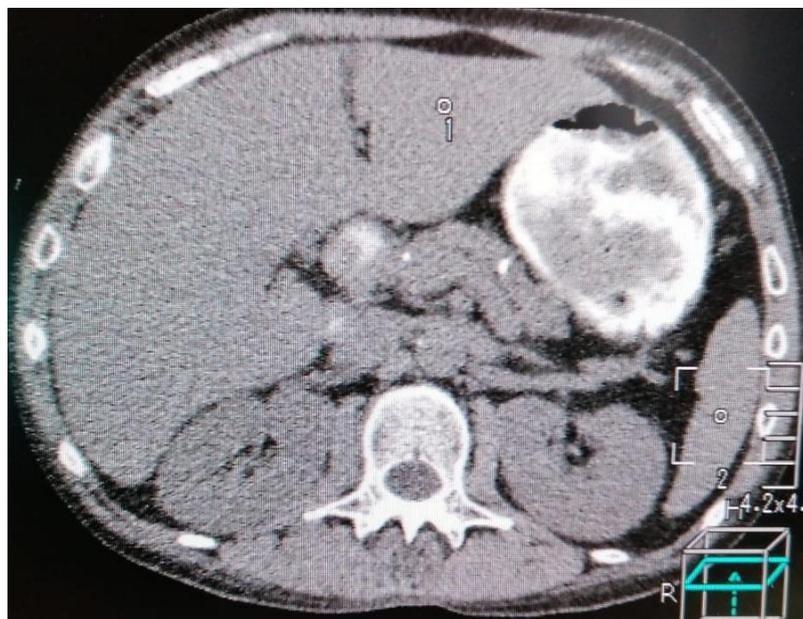


Рис. 8. Пациент Т., 46 лет, МСКТ-изображение печени (аксиальный срез)

Основными КТ-критериями жировой инфильтрации печени (стеатоза) считается [26, 55, 153] понижение показателей плотности.

К основным КТ-критериям цирроза печени относятся увеличение перипортального пространства в воротах органа спереди от правостороннего ответвления структуры правой воротной вены, при прогрессировании – увеличение хвостатой доли, атрофия правой доли печени и медиального сегмента левой доли, узловатость контуров печени. При КУ фиксируется неомогенное усиление в артериальной фазе, усиленное контрастирование воротной вены и печени, причем это мешает КТ-диагностике узлов ГЦР в поздней стадии болезни.

КТ-исследование органов брюшной полости проводилось при необходимости дифференциальной диагностики узлов регенератов при циррозе печени и гепатоцеллюлярной карциноме, и было обусловлено подозрительной УЗ-картиной, характеризующейся выраженной деформацией контура печени, невозможностью четкой визуализации наличия или отсутствия истинной капсулы узла, особенностями кровотока в «зоне интереса». Кроме того, данное обследование проводилось с позиции отсутствия или наличия иных заболеваний (острый панкреатит, объемные образования брюшной полости/метастазы). В процессе динамического наблюдения за пациентами МСКТ с КУ потребовалось 34 (25,5%) больным: 11 пациентам для диагностики узлов-регенератов при циррозе печени и диспластических процессов и 23 – для исключения другой патологии. При разнице в плотности между печенью и селезенкой в 20 единиц Хаунсфилда путем оценки регионарных сосудов портальной системы, печени и селезенки можно судить о развитии гепатита или цирроза печени. Если же у пациента в анамнезе спленэктомия, наблюдается разница в визуализационных КТ-критериях клинических форм.

2.2.3. Магнитно-резонансная томография с применением диффузионно-взвешенного изображения печени у пациентов с алкогольной болезнью печени

МРТ-исследование выполнялось на аппарате «Vantage Titan 1,5 Тл» (Toshiba) с величиной электромагнитной индукции 1,5 Тесла с использованием 16-канальной

абдоминальной катушки и специальный дыхательный датчик для синхронизации движения передней брюшной стенки, что позволяло исключать артефакты.

Пациент укладывался в томографический аппарат, располагаясь на спине; на поверхность брюшной стенки устанавливалась катушка для исследования брюшной полости, состоящая из 16-каналов. Врач лучевой диагностики или лаборант после укладки и фиксации пациента в МР-томографе проводят последовательное МР-исследование (Рисунок 9).



Рис. 9. Проведение ДВИ печени при МРТ: а – заведение пациента в МРТ; б – планирование МР-исследования врачом лучевой диагностики

В стандартный протокол исследования входили такие последовательности, как T2-ВИ, T2-FS, T1-ВИ (gradient echo out-of-phase), ДВИ (Таблица 10).

Таблица 10. Структура импульсных последовательностей, применяемых в исследовании

ИП	Плоскость	TR, мс	TE, мс	ST, мм	N	FOV, см	MTX	Длительность, мин:с
T2 Heavy (FASE)	Корональная	15000	150	6	45	43x38	256x256	0:30
T2 Heavy (FASE)	Аксиальная	15000	60	6	34	34x41	192x256	0:45
T2 (BH)	Аксиальная	2200	90	6	45	34x41	192x320	0:55
ДВИ б 50/300/800	Аксиальная	10560	100	6	27	40x41	128x112	6:21
ДВИ б 100/600/1000	Аксиальная	10560	100	6	45	40x41	128x112	6:21
T2 FS(BH)	Аксиальная	2400	102	6,	45	34x41	192x304	1:00

T1 in\out	Аксиальная	130	2,4/4,8	6	27	36x41	192x256	0:52
T1 dyn VisPrep*	Аксиальная	4,8	1,9	6	30	34x41	180x304	4:58

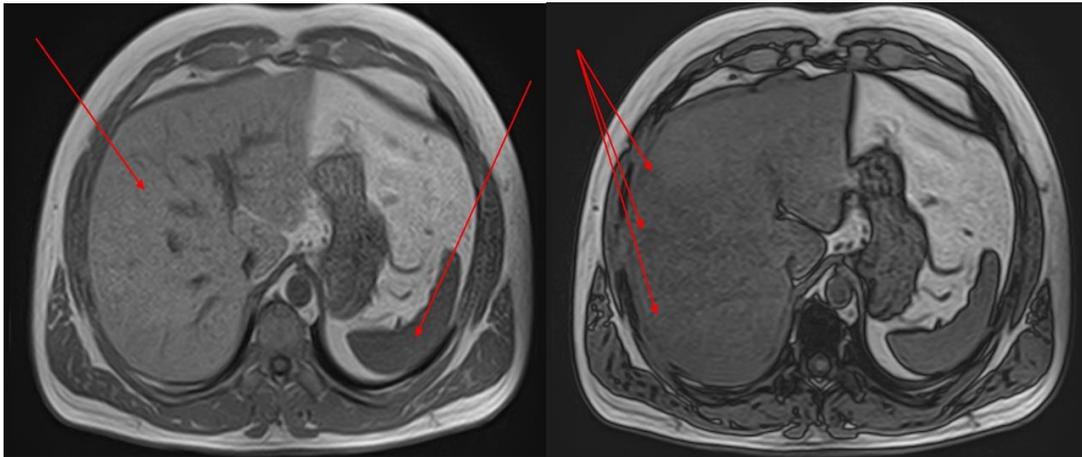
Примечание: * При выполнении исследования с КУ. ИП – импульсная последовательность, TR – время повтора, TE – время эха, ST – толщина среза, N – количество срезов, FOV- поле обзора, МТХ – матрица

Разделение пациентов группы в соответствии с диагнозами «стеатоз», «стеатогепатит», «гепатит», «цирроз» следовало провести в связи с определенными индивидуальными критериями лучевой картины печеночной паренхимы при МРТ: у многих проходящих исследование пациентов со стеатозом на T1-ВИ gradient echo out-of-phase выраженность МР-сигнала от печеночной ткани диффузно снижена, на T1-ВИ gradient echo in-phase интенсивность МР-сигнала - выше, чем от селезеночной паренхимы, на T1-ВИ, T2-ВИ сохраняется неизменный ход структур сосудов в печеночной ткани. При стеатогепатите на T1-ВИ gradient echo out-of-phase снижается выраженность МР-сигнала от печеночной ткани, отмечается долевой, сегментарный и фокальный характер, на T1-ВИ, T2-ВИ обычный ход сосудистых структур в печеночной паренхиме прослеживается иногда, в 14% случаев ход сосудистых структур деформирован. У больных гепатитом на T1-ВИ gradient echo out-of-phase отмечаются гетерогенные сигнальные характеристики от печеночной паренхимы, на T1-ВИ – множественные зоны гипоинтенсивного сигнала (фиброзный процесс) в сочетании с небольшим количеством повышенной интенсивности участков (инфильтрация жирового характера), на T2-ВИ структура печеночной паренхимы характеризуется в большинстве случаев повышенным сигналом, на T1-ВИ, T2-ВИ деформированный ход сосудов, на T2-ВИ - признаки перипортального отека (n=19), воспаление стенок желчного пузыря (n=22). У больных с цирротической трансформацией печеночной паренхимы на T1-ВИ отмечаются высоко- или низкоинтенсивные регенераторные узловые трансформации, снижение сигнальных характеристик в структуре печеночной паренхиме, на T2-ВИ – сниженного сигнала узловые регенераторные изменения, увеличение диаметра портальных сосудов (воротная, селезеночная вена).

МРТ с контрастным усилением проводилось 29 (22,6%) пациентам. Внутривенно выполнялось болюс-трекинг-контрастирование через инжектор,

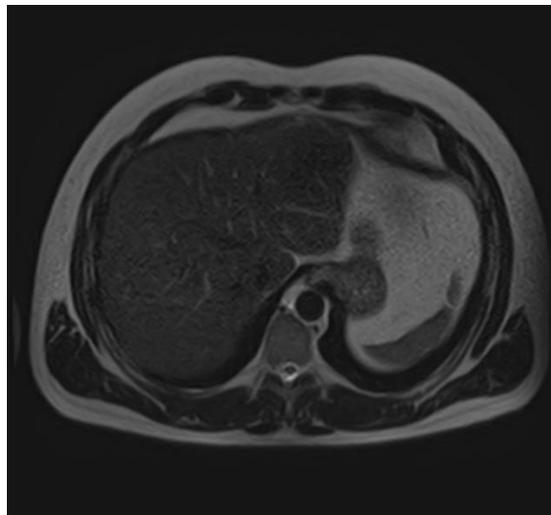
использовался гадовист в количественной дозировке 0,1 мл на 1 кг массы пациента, скорость введения составляла 2,5 мл/сек. Для оценки состояния больного получали изображения в артериальной (15–20 сек.), венозной (печеночной) (50–60 сек.), нефрогенной (80 сек.) и отсроченной (6 мин.) фазах.

Уровень взвешенности по скоростным показателям диффузии обусловлен количественным фактором b , значением протокола импульсной серии, который зависит от продолжительности, размахов диффузионных векторов и периодами паузы между ними. Следует отметить, что единица измерения b – $\text{с}/\text{мм}^2$, b – значение вектора диффузионной чувствительности, при показателях $b=0 \text{ с}/\text{мм}^2$, свободная вода, её молекулы, имеет повышенную интенсивность сигнала на T2 - взвешенном изображении. На первоначальной ступени проведения МРТ визуализируют T2-взвешенные изображения печени – время поперечной релаксации, затем T1- взвешенные изображения печени – время продольной релаксации (T1-ВИ, T2-ВИ), включая подавление сигнальных характеристик от жировой ткани (Рисунок 10).



а

б



в

Рис. 10. Пациент Д., 44 года, МРТ органов брюшной полости: а – T1-ВИ gradient echo in-phase (аксиальный срез) (указано стрелками: интенсивность МР-сигнала от печени больше, чем от селезеночной ткани); б – T1-ВИ gradient echo out-of-phase (аксиальный срез) (указано стрелками: интенсивность МР-сигнала от печени снижена диффузно); в – T2-ВИ печени (аксиальный срез): сохраняется нормальный ход сосудов в печеночной паренхиме

Особенности программного обеспечения магнитно-резонансного томографа, на котором проводились наши исследования, позволили оценить возможности всех представленных b-факторов для построения карт ИКД пациентов с АБП: b-факторы 50/300/800; 100/600/1000 (Рисунок 11).

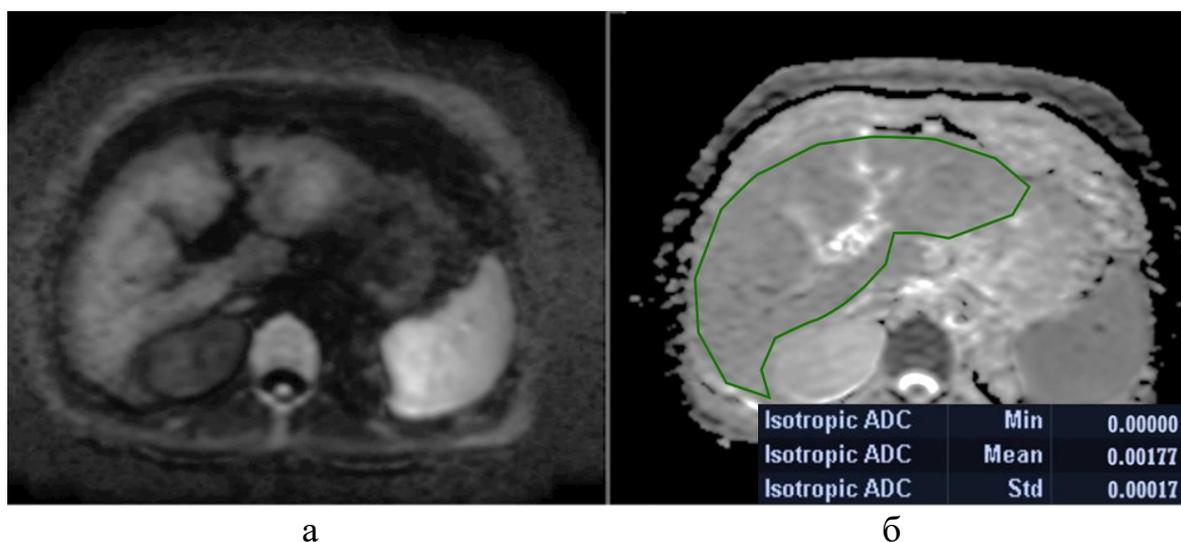


Рис. 11. Постпроцессинговая обработка МР-исследования при использовании ДВИ печени полученных изображений (b-фактор 1000): а – ДВИ печени, качественная оценка; б – количественная оценка, получение ИКД.

При проведении МРТ с ДВИ печени использовались следующие параметры: толщина среза – 6 мм, TR/TE=10560/100, размер матрицы – 128×112, количество усреднений – 3.

Таким образом, возможности применения ДВИ при МРТ печени оценивались с позиции качественной и количественной характеристик.

2.3. Методология проведения диффузионно-взвешенной МР-томографии печени у пациентов с алкогольной болезнью печени

После выполнения стандартного нативного исследования ОБП включался протокол проведения МРТ с ДВИ печени, затем выполнялась обработка полученных ДВИ (Рисунок 12).

В оценке результатов диффузии печеночной ткани анализировался b-фактор 100/600/1000, с получением количественного (ИКД $\times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$) и качественного критериев: черное картирование (низкий сигнал) – отсутствуют признаки ограничения диффузии, белое картирование (высокий сигнал) – присутствуют признаки ограничения диффузии.

В работе использовался следующий методологический подход к анализу диффузионной МРТ паренхимы печени в диагностике форм диффузных заболеваний печени алкогольной природы.

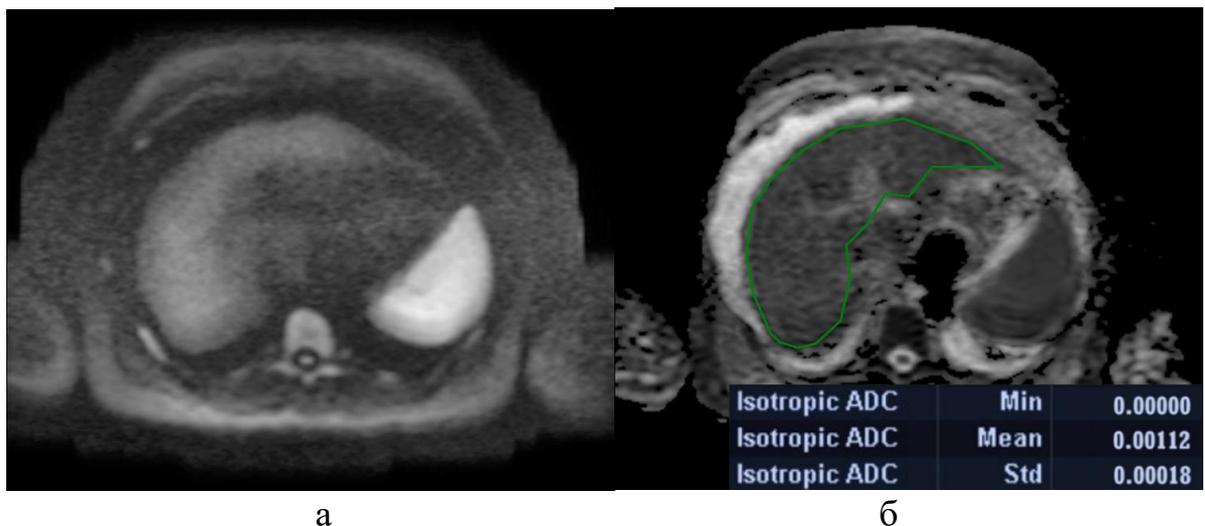


Рис. 12. Пациент Т., 46 лет, МРТ органов брюшной полости: а – ДВИ печени, аксиальный срез (b-фактор 1000); б – ИКД печени, аксиальный срез (b-фактор 1000)

При поступлении пациента в стационар с предварительным клиническим диагнозом выполняется трансабдоминальное УЗИ печени и МРТ в режиме ДВИ печени, позволяющие уточнить клиническую форму АБП.

В начале процедуры оценивают режимы T2- и T1-ВИ печени, затем проводится МРТ с ДВИ печени. По специальной постпроцессинговой программе проводят анализ качественной оценки ДВИ и количественной оценки ИКД печени

(патент № 2741698 «Способ дифференциальной диагностики стеатоза, гепатита, цирроза алкогольного генеза»; авторы: Т. Г. Морозова, А. В. Борсуков, Ф. С. Лозбенев) [103].

На первом этапе анализируется качественный параметр ДВИ печени путем сопоставления ДВИ с картой ИКД. Если на картине ДВИ представлена белая цветовая гамма в паренхиме (локально или диффузно), а на изображении ИКД эти зоны черные, то это свидетельствует об ограничении диффузии. Если визуальный ряд противоположен, то делается вывод об отсутствии ограничения диффузии. Наличие ограничения диффузии в паренхиме печени свидетельствует о той или иной клинической форме АБП.

Второй этап предусматривал: с помощью специальной постпроцессинговой обработки в программном обеспечении магнитно-резонансного томографа проводится анализ количественной оценки ИКД путем маркирования печени с последующим получением количественного результата (Рисунок 13).

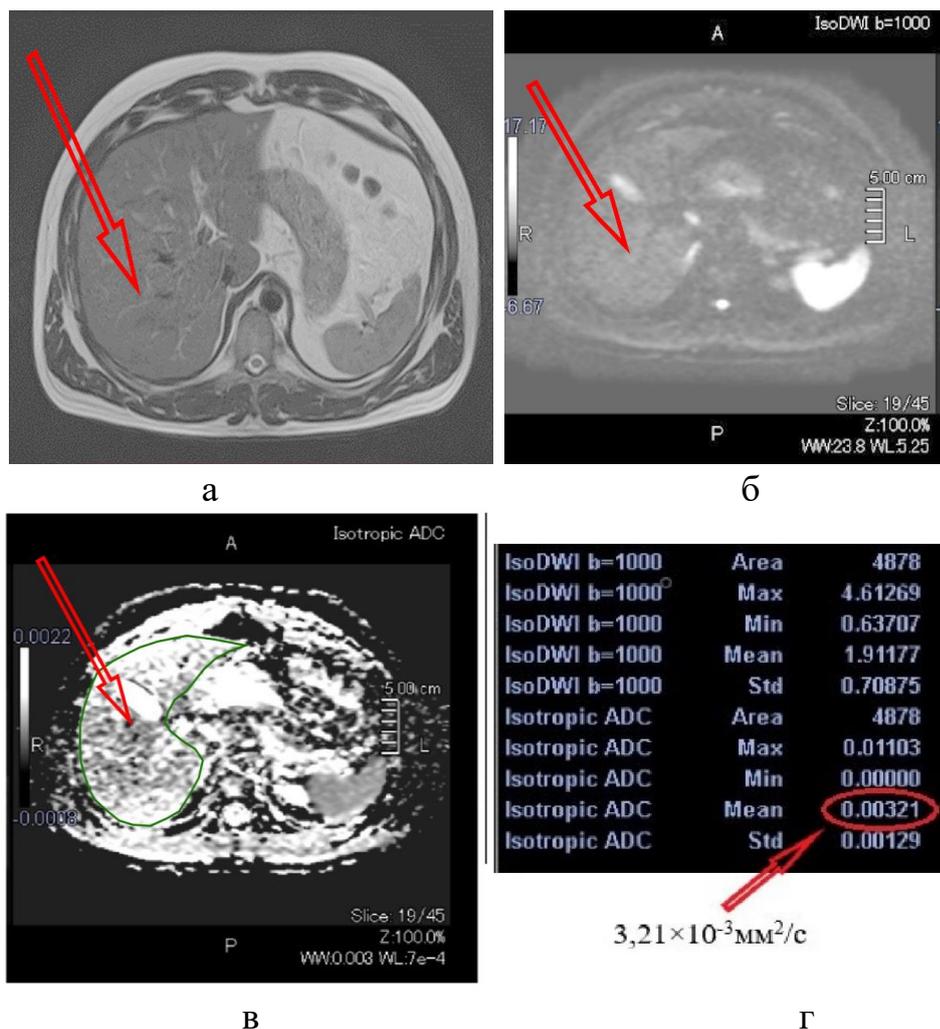


Рис. 13. Пациент Д., 49 лет; алкогольная болезнь печени (стеатоз): а – Т2-ВИ (аксиальный срез), зоны гипоинтенсивного сигнала в паренхиме печени; б – последовательность ДВИ печени, b-фактор 1000 (низкий сигнал – нет ограничения диффузии); в – карта ИКД печени (низкий сигнал – нет ограничения диффузии); г – коэффициент диффузии $3,21 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$

Для уточнения показателя ИКД у пациентов с АБП для сравнения была дополнительно набрана контрольная группа абсолютно здоровых людей (n=10) (Таблица 11).

Таблица 11. ИКД печеночной паренхимы ($10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) у больных с диффузными заболеваниями печени алкогольной этиологии при госпитализации (n=128), в контрольной группе I с другой патологией желудочно-кишечного тракта (n=57) и в контрольной группе II (абсолютно здоровые) (n=10) ($M \pm m$)

Группы исследования	ИКД ($10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$)
Стеатоз (n=24)	2,67 [2,62; 2,90] $\times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$
Стеатогепатит (n=29)	2,15 [2,10; 2,20] $\times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$
Гепатит (n=51)	1,75 [1,73; 1,80] $\times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$
Цирроз (n=24)	1,18 [1,15; 1,31] $\times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$
Группа контроля I (n=57)	3,71 [3,61; 3,80] $\times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$
Группа контроля II (n=10)	3,73 [3,69; 3,83] $\times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$

Таким образом, ИКД может указать на клинической форму АБП. С этой целью данные об отсутствии или наличии ограничения диффузии сопоставляются с результатами биохимического анализа крови и информацией об употреблении спиртных напитков, что более подробно рассматривается в третьей главе.

Для диагностики нарушения режима абстиненции при АБП по данным качественной оценки диффузионной МРТ был разработан следующий методологический подход.

Нарушение режима абстиненции всегда уточняется только при мониторинге за больными с целью оценки эффективности этиологического лечения (отказа от спиртных напитков) и является необходимым для любой клинической формы АБП.

После получения ДВИ печени по постпроцессинговой программе на рабочей станции томографа проводят анализ качественной оценки ДВИ печени. По результатам исследования определяют, нарушен или не нарушен режим абстиненции (патент № 2754191 «Способ определения нарушения режима абстиненции при алкогольной болезни печени»; авторы: Т. Г. Морозова, Ф. С. Лозбенев) [104]. Белая цветовая гамма

на карте ДВИ является признаком ограничения диффузии, черная цветовая гамма – признак отсутствия ограничения диффузии. Ограничение диффузии и свидетельствует о нарушении режима абстиненции, следовательно на фоне терапии диффузионная МРТ печеночной паренхимы позволит прогнозировать состояние невоздержания от алкоголя при АБП, игнорирование этапов консервативного лечения.

Данные показатели играют важную роль при мониторинге за больными. Нередко больные на фоне получаемой терапии нарушают режим лечения, тайно употребляя спиртные напитки, что должно учитываться в тактике ведения пациента. В нашем регионе, к сожалению, не все лаборатории многопрофильных стационаров оснащены необходимым оборудованием для оценки углеводдефицитного трансферрина – это прерогатива наркологических диспансеров. Более того, информативность его возрастает у пациентов при приеме спиртных напитков более 2 недель, поэтому одноразовый прием алкоголя не изменит уровень показателя. Биохимический анализ крови на гамма-глутаминтранспептидазу является неспецифичным, а использование методики диффузионной МРТ печеночной паренхимы позволяет заподозрить нарушение режима абстиненции.

Таким образом, предлагаемый способ выявления фактов нарушения режима абстиненции может широко применяться в лечебном учреждении благодаря своей доступности и эффективности.

2.4. Морфологические изменения в печени при алкогольной болезни печени

Для постановки точного диагноза при заболеваниях печени традиционно используется анализ морфологических изменений, которые позволяет выявить биопсия печени.

Как уже упоминалось, биопсия в ходе нашего исследования была проведена 89 (69%) пациентам, 21 больному (16,4%) инвазивное вмешательство потребовалось дважды.

Методика проведения биопсии печени включает в себя следующие этапы.

При отсутствии противопоказаний пациенты подписывают информированное согласие на проведение процедуры.

Пункционная биопсия печени проводится по методу Менгини с использованием иглы типа Менгини, Tru-cut, Сильвермана, иглы ручного применения типа Ata-cut диаметром от 14 до 18 G и биопсийного пистолета (Рисунок. 14). Пациент укладывается строго на спину, правая рука находится под головой. Под контролем УЗИ (после предварительной дезинфекции и анестезии) вводится пункционная игла в зону интереса, врач проводит аспирационные движения поршнем, затем удаляет иглу. Полученный биоптат отправляют на цитологическое и гистологическое исследование (Рисунок 15).



а



б

Рис. 14. Инструменты для проведения биопсии печени при ультразвуковой навигации: а – набор инструментов для ручной пункции с иглами Менгини, Ван-Сильвермана, с режущими краями и стопором типа Tru-cut, с иглой ручного применения по типу Ata-cut; б – биопсийный пистолет для пункции иглой Tru-cut

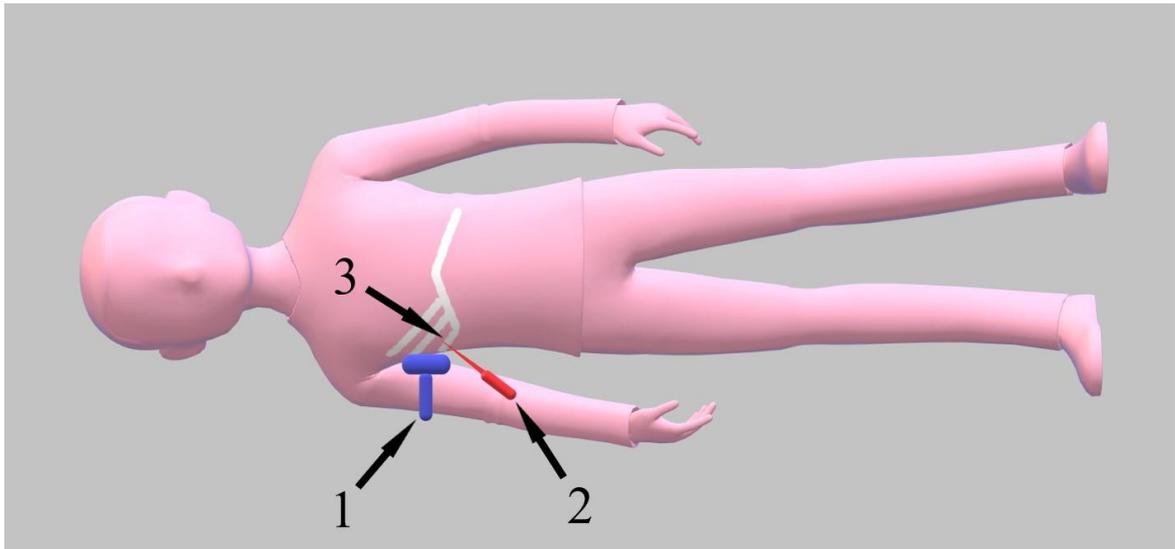


Рис. 15. Схема расположения пациента и оборудования при проведении биопсии печени: 1 – ультразвуковой датчик; 2 – шприц с биопсийной иглой; 3 – X-межреберье

Морфологическая характеристика алкогольной болезни печени проявляется в нескольких формах.

При стеатозе жир накапливается в центролобулярной зоне и имеет смешанную макро- и микровезикулярную или макровезикулярную структуру (Рисунок 16).

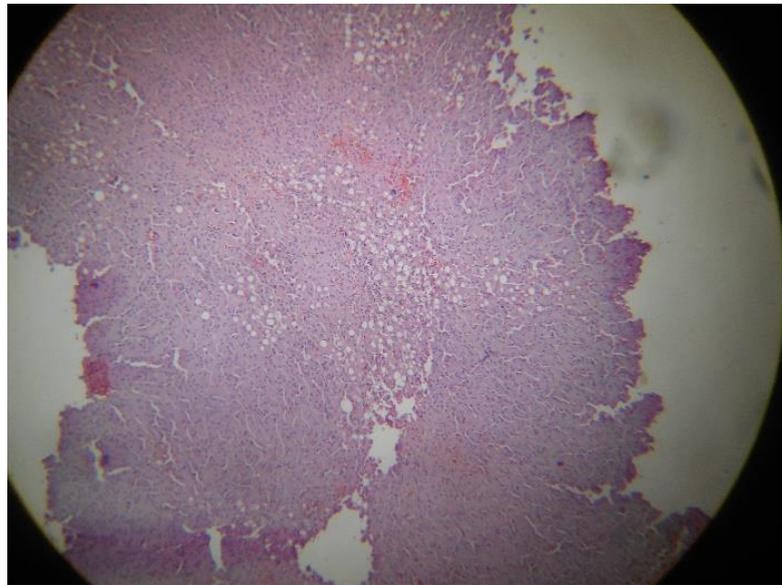


Рис. 16. Гистологический материал паренхимы печени при стеатозе; окраска гематоксилин-эозином x200: очаговый жировой гепатоз

При стеатогепатите, кроме признаков, характерных для стеатоза, определяются изменения, свойственные для повреждения и омертвления гепатоцитов. Внутри долек

появляются полиморфноядерные и мононуклеарные лейкоциты как маркер воспалительного процесса; в портальных трактах или дольках могут появляться липогранулемы (Рисунок 17).

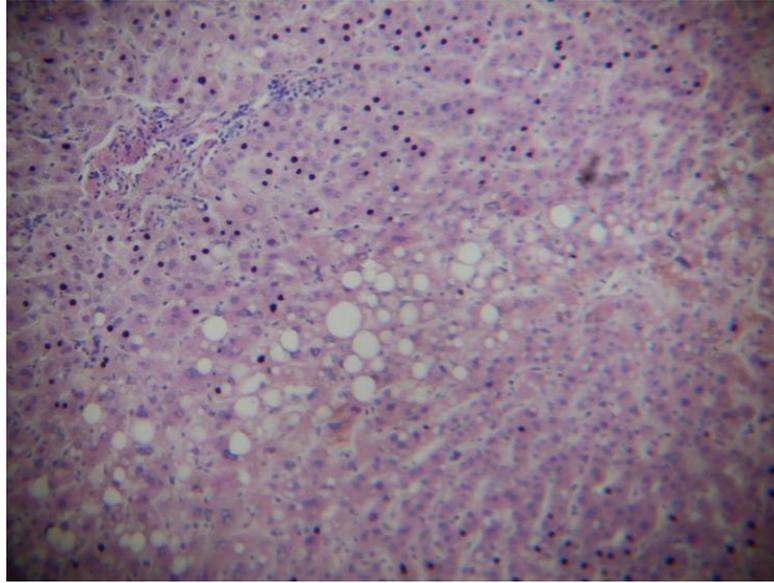


Рис. 17. Гистологический материал паренхимы печени при стеатогепатите; окраска гематоксилин-эозином x200: очаговый жировой гепатоз, слабовыраженный фиброз

При алкогольном гепатите гистологически обнаруживается фиброз (перивенулярный, центрлобулярный и пересинусоидный), формируется канальцевый холестаз, реже мостовидный фиброз с реактивными изменениями канальцев (Рисунок 18).

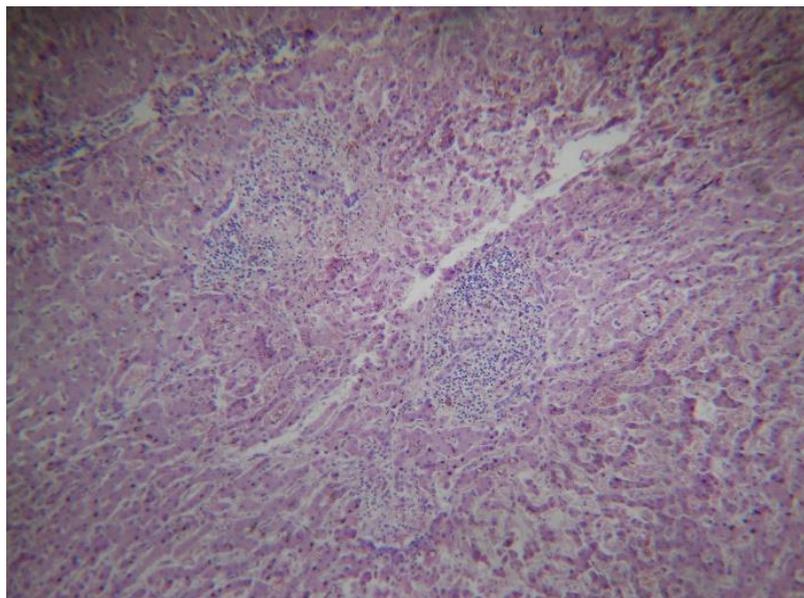


Рис. 18. Гистологический материал паренхимы печени при гепатите; окраска гематоксилин-эозином x200: портальные тракты с лимфогистиоцитарной инфильтрацией

При алкогольном циррозе печени, который обычно бывает смешанным, макронодулярным, микронодулярным, отмечается развитие стеатоза и перисинусоидного фиброза. В регенераторных цирротических узлах может содержаться гемосидерин, цитоплазматические гранулы α 1-антитрипсина, гранулы соединений меди (Рисунок 19).

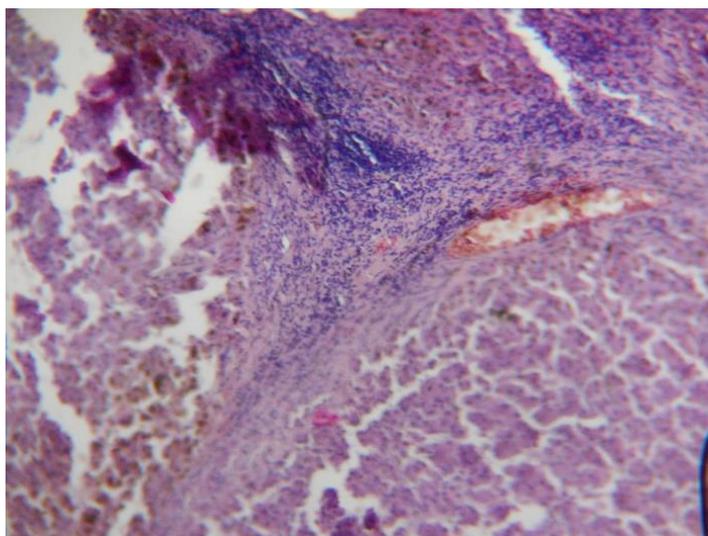


Рис. 19. Гистологический материал паренхимы печени при циррозе; окраска гематоксилин-эозином x200: формирующиеся узел-регенерат на фоне соединительной ткани

Общие требования к проведению биопсии постоянно меняются в связи с постоянным расширением возможностей и развитием современных технологий и зависят от доступности оборудования и клинических ситуаций. Существенную роль играет оценка рисков для проведения манипуляции, являющейся инвазивной, к тому же болезненной для пациента. Но исследование по-прежнему «золотым стандартом» в диагностике морфологических изменений паренхимы печени.

2.5. Статистические методы обработки результатов исследования

При решении поставленных нами задач применениями следующие способы анализа полученных в процессе работы данных: статистическая оценка параметров

распределения; проверка статистических гипотез; статистическое моделирование. Для статистического анализа применялись статистические пакеты STATISTICA (версия 6.0) и SPSS (версия 20). Обработка данных проводилась методами описательной статистики и сравнения выборок с применением непараметрических критериев.

Проверка на нормальность признака и выбор методов анализа в дальнейшем проводилась тестами Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и построением графиков нормального распределения. В ходе исследования проверялись следующие гипотезы: H_0 – распределение в совокупности не соответствует нормальному распределению на уровне значимости $p < 0,05$; H_1 – распределение в совокупности соответствует нормальному распределению на уровне значимости $p < 0,05$. Для подтверждения статистически значимых данных количественной оценки диффузионной МРТ печени для пациентов с АБП применяли медиану и 25% и 75% квартили, минимум и максимум.

При статистической обработке результатов анализировали математическую дисперсию по Фридману, оценивали корреляционную составляющую (коэффициенты корреляции Спирмена, Пирсона), с просчётом локальных связей, использовали многомерный анализ математической регрессии - пошаговая логистическая регрессия. Случайность встречи признака для индивидуального испытуемого определялась с помощью бинарной логистической регрессии. Логистическая регрессия использовалась для оценки воздействия количественных или качественных факторов. Анализ гипотезы на соответствие полученных результатов проводился при помощи определения чувствительности и специфичности. Данная проверка характеризовалась методом логистической регрессии, позволяла построить ROC-кривую и провести расчет площади под линией – AUROC, это позволило оценить чувствительности и специфичности и, соответственно, диагностическую и прогностическую значимость, разрабатываемых критериев инструментальных методов диагностики, критериев диффузионной МРТ печеночной паренхимы.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мониторинг за 128 пациентами проводилось в течение трех лет, в период с 2019 по 2022 г., во время стационарного и амбулаторного лечения в гастроэнтерологическом отделении в структуре ОГБУЗ «Клиническая больница №1» города Смоленска. Больным проводилась терапия диффузных заболеваний печени алкогольной этиологии. Среди обследованных – 76 (59%) мужчин и 52 (41%) женщины, средний возраст пациентов составил $42,3 \pm 4,7$ года.

Первоначально клинический диагноз устанавливался по анамнестическим критериям больного, анкеты - опросника CAGE, результатов клинического и лабораторного исследования. Для стандартизации алгоритма ведения пациентов с АБП по данным ДВИ печени МРТ с целью последующего диагностирования и прогнозирования течения заболевания обследование участников в течение первого года наблюдения было осуществлено многократно (до 7 раз). В последующем вопрос о кратности наблюдения решался индивидуально для каждого пациента. На протяжении трех лет распределение клинических форм АБП в зависимости от пола было равномерным ($p > 0,05$) (Рисунок 20).

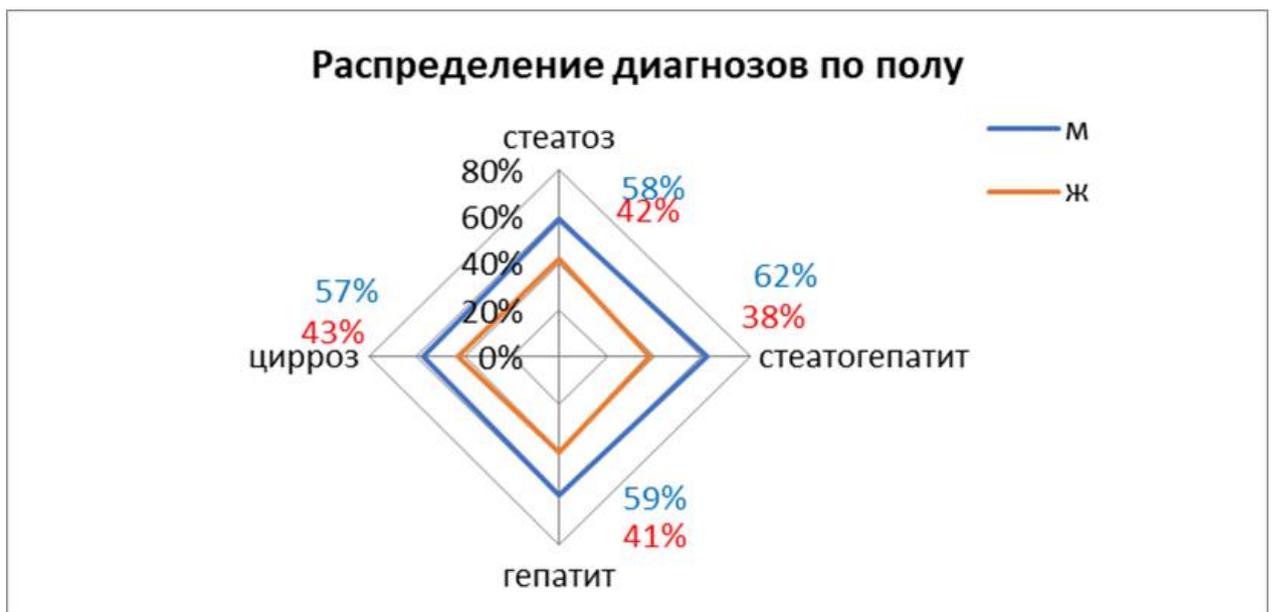


Рис. 20. Структура распределения пациентов с АБП по клиническим формам в зависимости от пола на протяжении трех лет динамического наблюдения (n=128)

С той же целью стандартизации алгоритма ведения пациентов с АБП по данным диффузионной МРТ печени набор основной группы проводился равномерно для каждой клинической формы (Рисунок 21).



Рис. 21. Распределение пациентов с АБП по клиническим формам (n=128)

При всех клинических формах АБП при поступлении изменения в биохимическом анализе крови наблюдались у 101 (78,9%) пациента, встречались одинаково часто у мужчин (n=60) и женщин (n=41), сохранялись через три года динамического наблюдения в 14,8% (n=19) случаев ($p>0,05$) (Рисунок 22).



Рис. 22. Результаты основных показателей биохимического анализа крови (выше нормальных значений) в момент поступления и мониторинга за больными с АБП (n=101)

При подробном анализе биохимических маркеров у 27 (26,7%) пациентов с АБП (стеатоз (n=11), стеатогепатит (n=9), гепатит (n=7)) было отмечено, что при поступлении, независимо от изменений в данных клинко-инструментальных исследований, биохимические показатели сохранялись в пределах нормы (Рисунок 23).

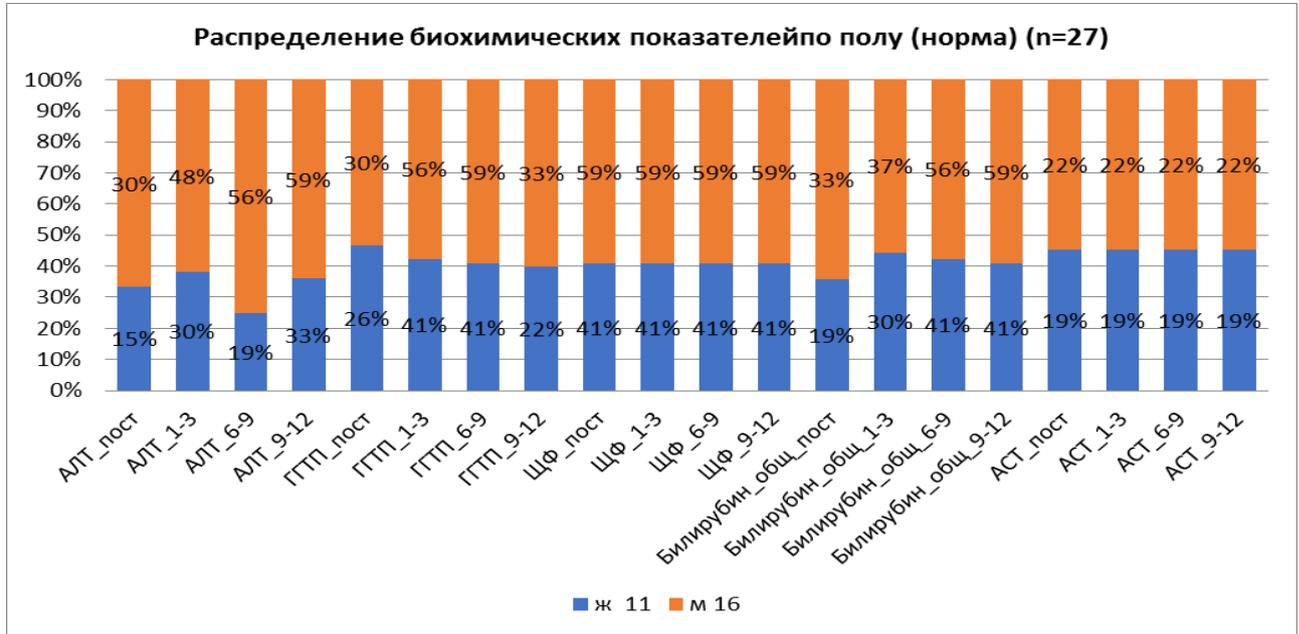


Рис. 23. Результаты основных показателей биохимического анализа крови в пределах нормы в момент поступления и мониторинг за больными с АБП (n=27)

Таким образом, возможности результатов биохимического анализа крови ограничиваются диагностированием уже имеющихся изменений в структуре паренхимы печени. Кроме того, с помощью данного анализа невозможно прогнозировать развитие заболевания, установить клиническую форму АБП, определить факт употребления спиртных напитков, если пациент его отрицает (тест CAGE был отрицателен у 78 (60,9%) больных). Диагностическая и прогностическая значимость биохимического анализа крови для пациентов с АБП – AUROC 0,716 (95% ДИ, 0,645–0779), теста CAGE – AUROC 0,719 (95% ДИ, 0,671–0751) (Рисунок 24). Следовательно, врачу требуются дополнительные методы исследования.

В 89,8% (n=115) случаев при мониторинге за больными с АБП в течение трех лет была диагностирована положительная динамика, причем у 69 (60%) больных – в виде перехода заболевания из одной клинической формы в другую: 48 (41,7%) больным гепатитом был впоследствии поставлен диагноз «стеатогепатит», 21 (18,2%) больному стеатогепатитом – диагноз «стеатоз», 5 (3,9%) больных полностью выздоровели. В

6,3% (n=8) случаев наблюдалась отрицательная динамика в виде прогрессирования хронического гепатита (n=6) и перехода в цирроз печени (n=2).

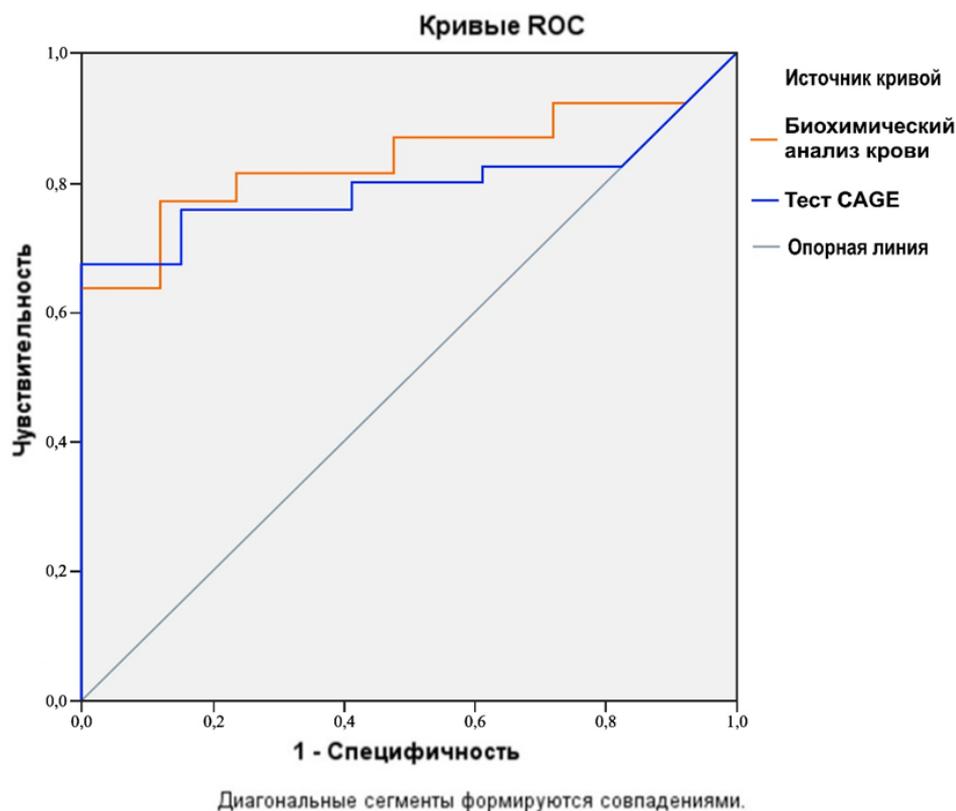


Рис. 24. Диагностическая и прогностическая значимость биохимического анализа крови и теста CAGE для пациентов с АБП

Причиной отрицательной динамики в основной группе (n=8) были следующие факторы: у 6 (75%) исследуемых – несоблюдение режима абстиненции, у 2 (25%) – наличие декомпенсированной формы цирротической трансформации печеночной ткани, стадия по Чайлд-Пью - класс С. Следует отметить, что при использовании в алгоритме ведения пациентов с АБП ДВИ печени при МРТ уже на первом году динамического наблюдения за пациентами была возможность прогнозировать неблагоприятное течение заболевания в 85,9% (n=110).

Биопсия печеночной ткани сделана 89 (69,5%) исследуемым, показаниями к которой стало: дифференциальная диагностика регенераторных узловых образований в структуре паренхимы и неопластических трансформаций при циррозе, для уточнения данных методик эластографии при определении фиброзных изменений в ткани печени (Таблица 12).

Таким образом, в структуре клинических форм АБП при поступлении наиболее часто встречались пациенты с F2- и F3-стадиями фиброза печени, что свидетельствовало о наличии у больных хронических процессов в печеночной паренхиме. Это в последующем может создавать трудности в лечении представленной категории больных.

Таблица 12. Распределение пациентов с АБП в зависимости от стадии фиброзного процесса (шкала METAVIR) (n=89)

Клинические формы АБП	Стадия по METAVIR по выраженности и характеру фиброза				
	F0	F1	F2	F3	F4
Стеатоз (n=5)	5 (100%)	-	-	-	-
Стеатогепатит (n=17)	2 (11,7%)	6 (35,4%)	9 (52,9%)	-	-
Гепатит(n=58)	-	-	27 (46,5%)	31 (53,5%)	-
Цирроз (n=9)	-	-	-	1 (11,1%)	8 (88,9%)
Всего (n=89)	7 (7,9%)	6 (6,8%)	36 (40,5%)	32 (35,9%)	8 (8,9%)

В ходе исследования проводилась оценка диагностической и прогностической значимости биопсии при АБП в оценке фиброзного процесса и прогнозировании течения заболевания (Рисунок 25).

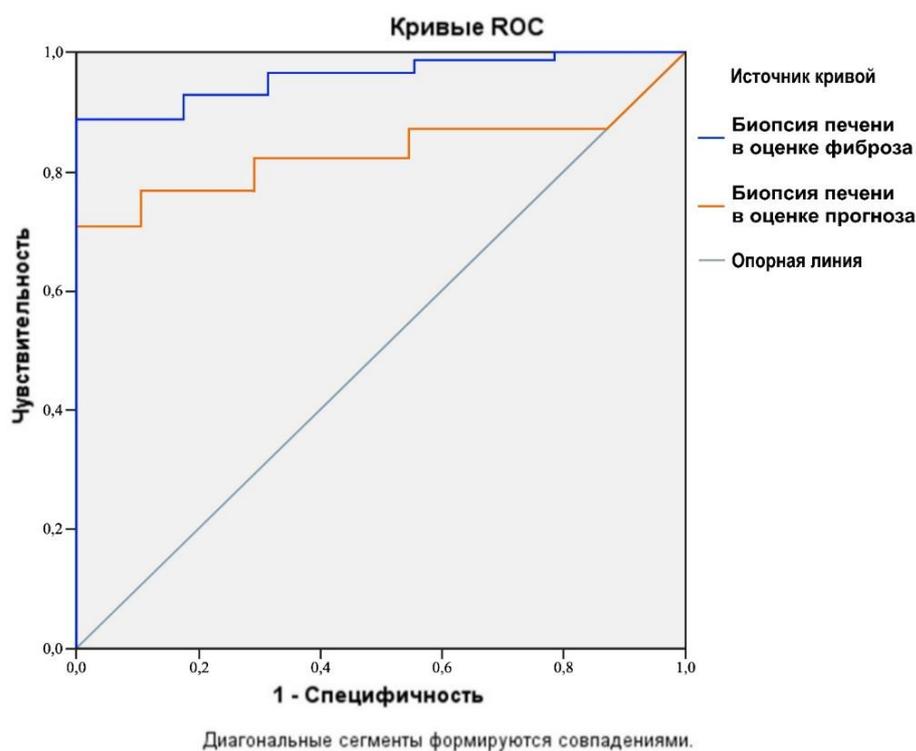


Рис. 25. Диагностическая и прогностическая значимость биопсии печени в оценке фиброзного процесса в паренхиме печени и в прогнозировании течения АБП

При анализе результатов биопсии печени у больных с АБП определено, что исследование обладает значительной диагностической и прогностической значимостью в определении фиброза печеночной паренхимы (AUROC 0,998 (95% ДИ, 0,989–1,000)), но диагностическая значимость ниже в прогнозировании течения заболевания, результаты биопсии невозможно рассматривать в качестве предиктора неблагоприятного прогноза и для оценки эффективности проводимого лечения (AUROC 0,801 (95% ДИ, 0,783–0,815)).

3.1. Результаты лучевых методов диагностики у пациентов с алкогольной болезнью печени

В каждом этапе (при госпитализации, спустя 1, 2, 3, 6, 9, 12 месяцев) пациентам с АБП проводились все сравниваемые инструментальные методики (УЗИ ОБП с доплеровским исследованием сосудов, клиническая эластография). Индивидуально для каждого больного решался вопрос использования референтного метода, в случае невозможности его применения клиническая форма АБП устанавливалась по данным комплексного анализа последовательностей МР-исследования, КТ печени, УЗИ, лабораторных данных, результатов объективного обследования. После этого предусматривалось решение консилиума врачей (врач лучевой диагностики, врач-гепатолог/гастроэнтеролог) о кратности наблюдения пациентов, сроки которой совпадали со сроками наблюдения пациентов с ДЗП. В эти сроки с целью определения диагностической и прогностической значимости разрабатываемого алгоритма для пациентов с АБП проводилось ДВИ печени при МРТ.

Анализ динамического наблюдения позволил проводить лучевой алгоритм исследования с включением диффузионной МРТ при АБП для раннего выявления, диагностики заболевания, что позволяло обеспечивать раннее начало лечения пациентов и снижение смертности, так как в течение всего периода наблюдения не было зафиксировано ни одного летального исхода. Преимущества лучевого скрининга дополнительно выражается в том, что он позволяет выявлять заболевания в их ранних, бессимптомных стадиях, на которых лечение более эффективно и позволяет заподозрить пациентов с нарушением режима абстиненции, для последующей коррекции лечения. В

нашей работе это выражалось в положительной клинико-лабораторной динамике у 115 больных, причем у 69 (60%) больных – в виде перехода одной клинической формы заболевания в другую: 48 (41,7%) больны гепатитом в последующем был поставлен диагноз «стеатогепатит», у 21 (18,2%) больного стеатогепатит перешел в стеатоз, 5 (3,9%) пациентов полностью выздоровели.

3.1.1. Анализ параметров ультразвукового исследования печени для пациентов с АБП

При мониторинге за больными с АБП были проанализированы основные УЗ-параметры ОБП, результаты доплеровского исследования сосудов больных (Таблица 13).

Таблица 13. Результаты УЗИ ОБП для пациентов основной группы (n=128) и группы сравнения (n=57)

Клинические формы ДЗП	УЗ-параметры в В-режиме для пациентов основной группы (n=128)								
	П С С	В С П	П С С	Д и а м е	Д л и	Ш и р и н а	Д и а м е т р	Д о с т о	К о л
Стеатоз (n=24)	149,4 ±7,8*	169,5± 7,9*	92,9±8 ,3*	7±1,5	101± 2,3	37±2,5	5±2,4	<0,05*	24
Стеатогепатит (n=29)	153,8 ±6,5*	169,3± 9,1*	95,7±6 ,8*	8±1,3	117± 1,5	43±5,6	7±4,1	<0,05*	29
Гепатит (n=51)	162,9 ±5,5*	170,2± 8,3*	100,2± 9,4*	10±2,3	119± 3,1	52±3,4	8±1,6	<0,05*	51
Цирроз (n=24)	179,7 ±9,2*	173,3± 8,1*	102,6± 7,5*	11±2,3	119± 3,4	60±1,3	8±2,9	<0,05*	24
Клинические формы ДЗП	УЗ-параметры доплеровского исследования кровотока для пациентов основной группы (n=128)								
	D вв (мм)	Vmax (см/с)	Vmin (см/с)	Q вв (мл/м)	Dсв (мм)	Vmax са (см/с)	Vmin са (см/с)	Q са (мл/м)	кол-во в группе
Стеатоз (n=24)	9±1,2	6±2,2	3±1,4	15±1,3	5±2,1	25±1,3	37±1,3	17±1,2	27
Стеатогепатит (n=29)	8±2,1	29±1,6	5±1,6	18±1,4	5±2,4	24±1,5	39±2,2	16±1,5	29
Гепатит (n=51)	10,3± 1,4	17±3,3	5±1,8	18±1,8	4±1,5	23±1,1	48±1,5	42±1,2	48
Цирроз (n=24)	12,1± 2,3	12±1,3	4±2,2	19±2,8	9±1,3	22±1,4	50±1,6	19±1,2	21

Примечание: *статистически значимые отличия при p<0,05

На основании УЗ-картины в В-режиме установлено, что нормальные УЗ-параметры имели 47 (36,7%) больных с АБП, со стороны кровотока изменения

отсутствовали у 64 (50%) исследуемых. Таким образом, оценить клиническую форму АБП печени по данным В-режима и доплеровского исследования сосудов невозможно.

При проведении доплеровского исследования сосудов были определены наиболее информативные для клинических форм АБП показатели: Q воротной вены для стеатоза; V max, V min, Q воротной вены для стеатоза и стеатогепатита; Q ca и Vmin селезеночной артерии для гепатита (Рисунок 26).

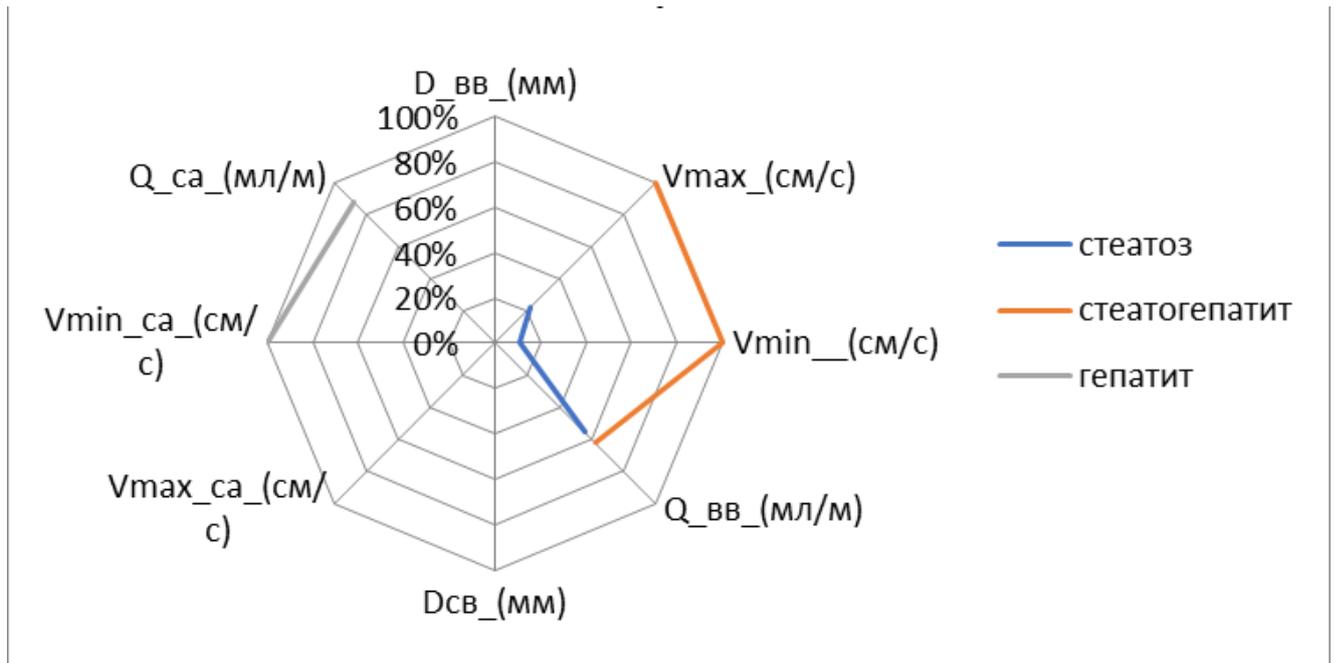


Рис. 26. Информативные УЗ-параметры доплеровского исследования сосудов портальной системы для пациентов с АБП (n=128)

Для всех клинических форм АБП была проведена оценка диагностической значимости УЗИ с доплеровским исследованием сосудов (Рисунок 27).

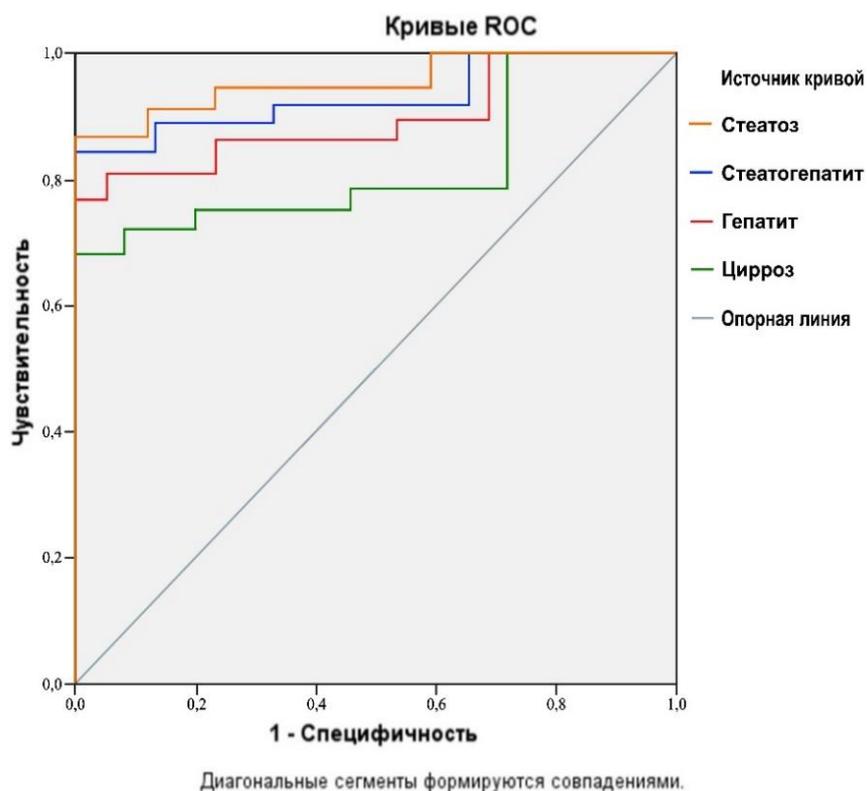


Рис. 27. Диагностическая и прогностическая значимость УЗИ ОБП с доплеровским исследованием сосудов для пациентов с АБП (n=128)

Таким образом, выявлена диагностическая и прогностическая значимость УЗИ ОБП с доплеровским исследованием сосудов у пациентов с АБП в оценке нарушений в структуре печени и сосудистом русле была следующей: при стеатозе – AUROC=0,801 (95% ДИ 0,715–0,816), стеатогепатите – AUROC=0,893 (95% ДИ 0,854–0,901), гепатите – AUROC=0,866 (95% ДИ 0,811–0,873), циррозе – AUROC=0,792 (95% ДИ 0,725–0,806). В прогнозе этиологического фактора ДЗП, эффективности лечения диагностическая и прогностическая значимость УЗИ выглядит следующим образом: при стеатозе – AUROC=0,713 (95% ДИ 0,702–0,735), стеатогепатите – AUROC=0,715 (95% ДИ 0,701–0,724), гепатите – AUROC=0,790 (95% ДИ 0,734–0,799), циррозе печени – AUROC=0,785 (95% ДИ 0,729–0,809).

3.1.2. Анализ параметров клинической эластографии в сопоставлении с данными биопсии печени для пациентов с АБП

Клиническая эластография печени была проведена 121 (91,3%) пациенту с АБП (Рисунок 28).

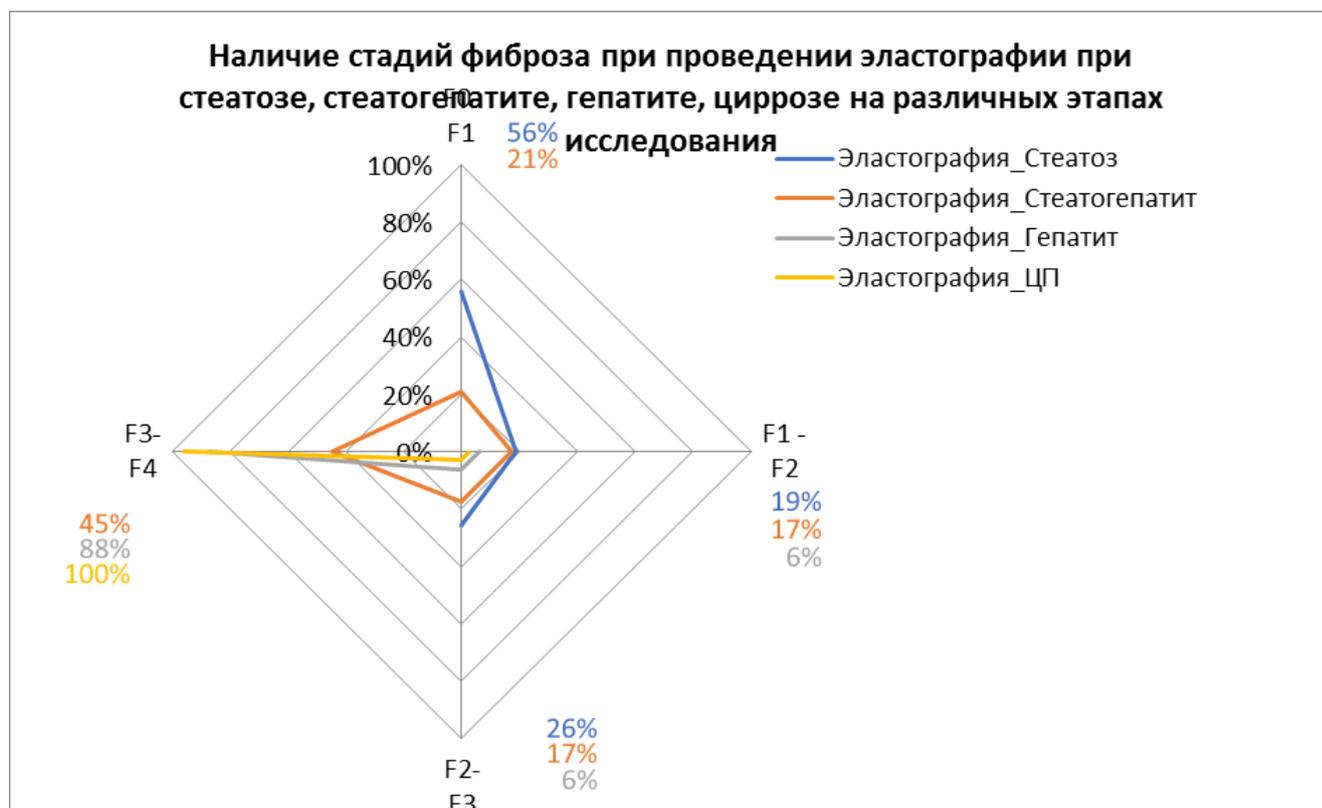


Рис. 28. Результаты динамического эластографического мониторинга печени у пациентов с АБП (n=121)

На протяжении трех лет было установлено, что оценка стадий фиброзного процесса была нецелесообразна у больных со стеатозом, стеатогепатитом, гепатитом, циррозом при нарушениях в биохимическом анализе крови, так как отмечалась значительная корреляция с показателями клинической эластографии ($r=0,889$). При динамическом наблюдении за пациентами отмечалась нормализация биохимических показателей (отсутствие синдрома холестаза, синдрома цитолиза, проявлений печеночно-клеточной недостаточности), у 80 (62,5%) исследуемых показатели эластографии соответственно имели положительную динамику ($r=0,883$) (Таблица 14).

Таблица 14. Данные клинической эластографии у больных с АБП при поступлении в стационар и мониторинге (n=121)

Клинические формы АБП	Общее кол-во пациентов (абс., %)	Клиническая эластография при госпитализации в стационар (n=121)			
		F0–F1	F1–F2	F2–F3	F3–F4
Стеатоз	27 (22,3%)	15 (55,6%)	5 (18,5%)	7 (25,9%)	-
Стеатогепатит	29 (23,9%)	6 (20,7%)	5 (17,2%)	5 (17,2%)	13 (44,9%)
Гепатит	48 (39,7%)	-	3 (6,2%)	3 (6,2%)	42 (87,6%)
Цирроз печени	17 (14,1%)	-	-	-	17 (100%)
Клинические формы АБП	Общее кол-во пациентов (абс., %)	Клиническая эластография при мониторинге (n=121)			
		F0–F1	F1–F2	F2–F3	F3–F4
Стеатоз	27 (22,3%)	21 (77,8%)	6 (22,2%)	-	-
Стеатогепатит	29 (23,9%)	10 (34,5%)	16 (55,2%)	3 (10,3%)	-
Гепатит	48 (39,7%)	2 (4,2%)	42 (87,5%)	3 (6,3%)	1 (2%)
Цирроз печени	17 (14,1%)	-	-	-	17 (100%)

Исходя из данных эластографических методик (клиническая эластография) подтверждалась необратимость цирроза печени. Использование метода целесообразно для данной группы пациентов после нормализации биохимического анализа крови. Диагностическая и прогностическая значимость клинической эластографии для клинических форм диффузных заболеваний печени алкогольного генеза представлена в Таблице 15.

Таблица 15. Диагностическая и прогностическая ценность клинической эластографии у больных с диффузными поражениями печени алкогольной этиологии (n=121)

Клиническая форма АБП	Диагностическая и прогностическая значимость клинической эластографии при госпитализации в стационар				
	Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая знч.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Стеатоз (n=27)	0,368	0,109	0,244	0,154	0,582
Стеатогепатит (n=29)	0,500	0,135	1,000	0,236	0,764

Гепатит (n=48)	0,398	0,166	0,502	0,072	0,724
Цирроз (n=17)	0,499	0,389	0,543	0,135	0,856
Клиническая форма АБП	Диагностическая и прогностическая значимость клинической эластографии при мониторинге				
	Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая знч.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Стеатоз (n=27)	0,869	0,111	1,000	0,845	0,901
Стеатогепатит (n=29)	0,905	0,101	1,000	0,893	0,917
Гепатит (n=48)	0,987	0,109	0,910	0,981	0,997
Цирроз (n=17)	0,993	0,213	1,000	0,982	0,998

Следовательно, оценивая данные проведенного анализа ROC-исследования, была выявлена низкая площадь под кривой при всех клинических формах АБП при поступлении больных в лечебное учреждение, что свидетельствует о низкой чувствительности и специфичности в оценке фиброзного процесса эластографическими методиками. Следовательно, возможности клинической эластографии для больных с диффузными заболеваниями печени алкогольной этиологии сводятся к рациональному применению лишь при мониторинге за больным. Подтверждение клинической формы алкогольной природы (стеатоз, стеатогепатит, гепатит) при госпитализации пациента в отделение гастроэнтерологического профиля и оценка возможного последующего исхода нозологии при использовании эластографических методик не может быть осуществлено.

Проведен анализ данных биопсийного материала печеночной паренхимы у 89 (69,5%) пациентов (Таблица 16).

Таблица 16. Анализ данных биопсийного материала печени у больных с диффузной патологией печени алкогольного генеза при госпитализации и мониторинге (n=89)

Клинические формы АБП	Общее кол-во пациентов (абс., %)	Биопсия печени при поступлении (n=53)				
		F0	F1	F2	F3	F4
Стеатоз	11 (20,7%)	3 (27,3%)	8 (72,3%)	-	-	-
Стеатогепатит	9 (17%)	-	2 (22,2%)	7 (77,8%)	-	-

Гепатит	30 (56,6%)	-	-	26 (86,7%)	4 (13,3%)	-
Цирроз	3 (5,6%)	-	-	-	1 (33,3%)	2 (66,7%)
Клинические формы АБП	Общее кол-во пациентов (абс., %)	Биопсия печени при динамическом наблюдении (n=21)				
		F0	F1	F2	F3	F4
Стеатоз	5 (13,8%)	4 (80%)	1 (20%)	-	-	-
Стеатогепатит	11 (30,6%)	9 (81,8%)	2 (18,2%)	-	-	-
Гепатит	19 (52,8%)	-	6 (31,6%)	11 (57,8%)	2 (10,6%)	-
Цирроз	1 (2,8%)	-	-	-	-	1 (100%)

При мониторинге за больными с диффузными заболеваниями печени алкогольного генеза определена значительная корреляция данных биопсийного материала печеночной паренхимы и методик эластографии ($r=0,885$).

По итогам представленных данных рассчитывали диагностическую и прогностическую роль биопсии печеночной паренхимы при всех изучаемых формах диффузных заболеваний печени алкогольной природы при госпитализации и мониторинге (Таблица 17).

Таблица 17. Диагностическая и прогностическая роль биопсии печеночной паренхимы у пациентов с диффузными заболеваниями печени алкогольной этиологии (n=89)

Клиническая форма АБП	Диагностическая и прогностическая значимость биопсии печени при госпитализации в стационар				
	Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая знч.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Стеатоз	0,968	0,100	0,135	0,943	0,986
Стеатогепатит	0,971	0,118	1,000	0,953	0,982
Гепатит	0,989	0,172	0,617	0,975	0,991
Цирроз	0,913	0,414	0,942	0,902	0,925
Клиническая форма АБП	Диагностическая и прогностическая значимость биопсии печени при мониторинге				
	Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая знч.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Стеатоз	0,981	0,102	1,000	0,932	0,989
Стеатогепатит	0,983	0,113	1,000	0,979	0,903
Гепатит	0,993	0,126	0,877	0,981	0,998
Цирроз	0,998	0,317	1,000	0,991	0,999

Как видим, биопсия печеночной паренхимы сохраняет значительную диагностическую и прогностическую роль в определении фиброзной стадии при всех

строках мониторинга за больными с диффузными заболеваниями печени алкогольной этиологии с АБП, с переменными формами нозологии.

Анализируя данные, было установлено: по результатам эластографических методик отсутствует возможность подтверждения формы поражений печеночной паренхимы алкогольной этиологии, а уточнение фиброзной стадии в печеночной ткани заключается в получении критериев пограничного характера. Биопсия печеночной паренхимы помогает в постановке стадии фиброзного процесса и уточнении формы поражений печеночной ткани алкогольной природы, но является инвазивным вмешательством, больные часто отказываются, следует помнить о возможных неблагоприятных исходах. Так, в исследуемой группе у 3 (3,4%) из 89 больных в течение трех недель наблюдалась гиперемия кожного покрова в месте введения биопсийной иглы, у 2 (2,2%) – в течение одного месяца (со слов пациентов) сохранялся болевой синдром в месте введения биопсийной иглы, 1 (1,1%) предъявлял жалобы на дискомфорт в месте проекции печени в течение 7 месяцев.

3.1.3. Анализ результатов МСКТ и МРТ печени у пациентов с АБП без КУ и с КУ

Мультиспиральная компьютерная томография печени была проведена 34 (26,5%) пациентам с АБП, из них с КУ 11 (32,3%) исследуемым. МРТ печени применялось при обследовании всех (n=128) пациентов, из них с КУ 29 (22,6%) больным. В Таблице 18 представлены результаты МСКТ печени у пациентов с АБП.

Таблица 18. Результаты МСКТ печени у пациентов с АБП (n=34)

Клиническая форма АБП	МСКТ-признаки печени при АБП				
	Гепатомегалия	Зоны неизменной плотности	Снижение плотности печени	Уплотнение перипортальной клетчатки	Узлы в паренхиме печени
Стеатоз (n=12)	1 (8,3%)	7 (58,3%)	5 (41,7%)	1 (8,3%)	-
Стеатогепатит (n=9)	4 (44,4%)	3 (33,3%)	7 (77,8%)	5 (55,6%)	-
Гепатит (n=10)	2 (20%)	-	10 (100%)	7 (70%)	-
Цирроз (n=3)	2 (66,7%)	-	1 (33,3%)	-	2 (66,7%)

Дополнительно у 23 (68%) пациентов отмечалась закругленность контуров печени, у 14 (41%) – изоденсивность сосудов относительно паренхимы печени, у 8 (24%) – гиперденсивность сосудов относительно паренхимы. При внутривенном КУ патологического накопления в паренхиме печени выявлено не было, но у пациентов, страдающих стеатозом, были выявлены следующие особенности: у 5 (42%) после КУ отмечалась жировая инфильтрация, что проявлялось повышением плотности, но в сравнении с паравертебральными мышцами она оставалась ниже; у 2 (17%) в портальной фазе плотность печени была ниже плотности паренхимы селезенки более 20 НУ. У 1 (33%) больного циррозом печени дополнительно визуализировалась атрофия левой доли печени и гетерогенная жировая инфильтрация, узловатость контуров. У 2 (67%) исследуемых с циррозом печени (по данным предварительного УЗИ печени) визуализируемые узлы накапливали КВ как окружающая паренхима, незначительная гиперденсивность была отмечена только у 1 (33%) пациента.

У 9 (26,5%) исследуемых отмечались признаки портальной гипертензии: гепатомегалия (n=7), спленомегалия (n=5), расширение воротной и селезеночной вен (n=9), асцит (n=3), извитость хода селезеночной вены (n=4). При КУ в нашем исследовании у 1 пациента были выявлены признаки открытия коллатерального кровотока в пищеводных венах: утолщение стенок пищеводно-желудочного сегмента и контрастирование вен.

Таким образом, полученные при проведении МСКТ результаты свидетельствуют о том, что у пациентов со стеатозом, стеатогепатитом, гепатитом встречаются неспецифические признаки, не позволяющие судить о стадии фиброза в печени, вероятных изменениях со стороны биохимического анализа крови, прогнозировать нарушение режима абстиненции. Учитывая необходимость динамического наблюдения за больными с АБП, применение МСКТ печени представляется нецелесообразным, так как лучевая нагрузка ограничивает использование метода для оценки отдаленных результатов лечения.

МРТ печени было проведено всем исследуемым пациентам с АБП. Результаты исследования представлены в Таблице 19, где через маркер «флеш» указано количество пациентов, у которых отмечалось наличие того или иного признака.

Таблица 19. Результаты МР – исследования печеночной паренхимы у больных с диффузными заболеваниями печени алкогольной природы (n=128)

Клиническая форма АБП	МР – признаки печеночной паренхимы при АБП				
	Гипоинтенсивный МР-сигнала на T1-ВИ opposite-phase	Гипоинтенсивный МР-сигнала на T2-ВИ/изоинтенсивный	Гиперинтенсивный МР-сигнала на T2-ВИ	Гиперинтенсивный МР-сигнала на T1-ВИ /изоинтенсивный	Сосуды не деформированы/деформированы
Стеатоз (n=24)	22 (91,7%)	-	2 (8,3%)	-	24 (100%) /-
Стеатогепатит (n=29)	24 (82,7%)	-	5 (17,3%)	-	27 (93,1%) / 2(6,9%)
Гепатит (n=51)	31 (60,7%)	-	47 (92,1%)	3 (5,8%) / 1 (1,9%)	39 (76,5%) / 12 (23,5%)
Цирроз (n=24)	-	15 (62,5%) / -	-	9 (37,5%) / -	- /24 (100%)

Дополнительно у 10 (7,8%) исследуемых в хвостатой доле печени и перипортальной зоне отмечались зоны фокальной гиперинтенсивности в режимах T1- и T2-ВИ, что было характерно для фокальной жировой инфильтрации. Внутривенное КУ при МРТ было проведено 29 (22,6%) пациентам: перипортальное накопление КВ отмечалось у 4 (13,8%) больных стеатогепатитом, у 13 (44,8%) больных гепатитом. У 9 (31%) больных стеатозом накопление КВ было менее выражено, чем в окружающей паренхиме. У 15 (63%) накопление КВ не отличалось от нормальной паренхимы печени. У 3 (10,4%) больных циррозом печени происходило равномерное накопление КВ. Следовательно, на T2-ВИ умеренное повышение интенсивности сигнала, свидетельствующее об умеренном отеке паренхимы, встречалось в основном в группе больных гепатитом, а гипоинтенсивный сигнал на T1-ВИ out phase, который расценивался как проявление стеатоза, более чем в 50 % случаев встречался у больных стеатозом, стеатогепатитом и гепатитом. При использовании КУ специфических признаков клинических форм выявлено не было.

Признаки портальной гипертензии отмечались у 35 (27%) пациентов. К ним относятся гепатомегалия (n=26), спленомегалия (n=21), расширение воротной и селезеночной вен (n=35), асцит (n=17), извитость хода селезеночной вены (n=13). При КУ в нашем исследовании признаков открытия коллатерального кровотока (желудочно-

селезеночные, селезеночно-почечные, забрюшинные коллатерали) не установлено.

Следовательно, прогнозировать клиническую форму только по данным стандартных ВИ при МРТ печени затруднительно, МРТ малочувствительна к изменениям содержания жира в печени.

3.2. Диагностическая и прогностическая ценность диффузионно-взвешенного изображения МРТ печени для пациентов с АБП при поступлении и динамическом наблюдении

При оценке диагностической и прогностической роли диффузионной МРТ печеночной паренхимы у больных с диффузными заболеваниями печени алкогольной природы на первом этапе диффузионные данные сравнивались с результатами УЗИ с доплеровским исследованием ОБП и сосудов, эластографическими методиками и биопсийным материалом печеночной паренхимы. Исследование являлось проспективным когортным (популяционным), выделенная когорта пациентов наблюдалась в течение одного года для определения клинической формы АБП. Из одной и той же совокупности в соответствии с поставленным клиническим диагнозом были независимо подобраны группы пациентов с целью последующего определения диагностической и прогностической значимости критериев (количественных и качественных) ДВИ печени. Пациенты наблюдались на протяжении трех лет, что позволило определить роль ДВИ при МРТ печени в мониторинге состояния больных АБП и её место в диагностическом алгоритме.

3.2.1. Анализ количественной оценки диффузионно-взвешенного изображения МРТ печени для пациентов с АБП в определении клинической формы заболевания при поступлении и динамическом наблюдении

Первый этап оценки показателей ДВИ печени предусматривал определение клинической формы АБП. Были оценены количественные результаты диффузионной МРТ печеночной паренхимы при госпитализации в стационар для всех форм заболеваний печеночной ткани диффузного характера, алкогольной этиологии с получением медиан, квартилей [Q1; Q2], минимума и максимума (Таблица 20).

Таблица 20. Данные ИКД печеночной паренхимы ($10^{-3}\text{мм}^2/\text{с}$) при МРТ у больных с диффузными заболеваниями печени алкогольной этиологии при госпитализации ($n=128$), в контрольной группе I ($n=57$) и контрольной группе II (абсолютно здоровые) ($n=10$)

Клиническая форма АБП	Кол-во пациентов, n (%)	Показатели ИКД печени		
		Me [Q1; Q2]	Min	Max
Стеатоз	24 (18,7)	2,67 */** [2,62; 2,90]	2,56	3,00
Стеатогепатит	29 (22,7%)	2,15*/** [2,10; 2,20]	2,08	2,96
Гепатит	51 (39,9)	1,75*/** [1,73; 1,80]	1,68	2,78
Цирроз	24 (18,7)	1,18*/** [1,15; 1,31]	1,01	2,80
Группа контроля I	57 (100%)	3,71 [3,61; 3,80]	3,51	4,10
Группа контроля II (абсолютно здоровые)	10 (100%)	3,73 [3,69; 3,83]	3,50	4,11

Примечание: * – статистически значимые различия с контрольной группой $p < 0,05$; ** – статистически значимые внутригрупповые различия $p < 0,05$

Данные, представленные в таблице 20, свидетельствуют о том, что значения ИКД при диффузных поражениях печени статистически меньше, чем в контрольных группах, а при внутригрупповом анализе было выявлено, что показатели ИКД печени позволяют прогнозировать клиническую форму АБП. Кроме того, анализируя результаты диффузии, можно говорить о значимом снижении показателя с более выраженным поражением печеночной ткани.

Для пациентов из группы сравнения ($n=57$) был определен критерий нормальных показателей ИКД (Таблица 21).

Таблица 21. Результаты ИКД ($\times 10^{-3}\text{мм}^2/\text{с}$) в контрольной группе пациентов ($n=57$)

Группа заболеваний	Мужской пол		Женский пол		Всего	ИКД***
	n*	возраст**	n*	возраст**		
Хронический холецистит	15	41 \pm 2,8	9	37 \pm 3,6	24	3,67 [3,69; 3,89]
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	7	41,9 \pm 4,9	3	44,3 \pm 3,8	10	3,73 [3,69; 3,79]
Неспецифический язвенный колит	4	48,2 \pm 4,6	2	42,6 \pm 4,5	6	3,68 [3,65; 3,79]
Хронический панкреатит	12	42,1 \pm 4,3	5	45,8 \pm 3,9	17	3,70 [3,63; 3,78]
Всего	38	44,2 \pm 5,1	15	43,6 \pm 4,3	57	3,71 [3,61; 3,80]

Примечание: * – отсутствуют статистически значимые внутригрупповые различия по полу ($p > 0,05$); ** – отсутствуют статистически значимые внутригрупповые различия по возрасту ($p > 0,05$); *** – отсутствуют статистически значимые внутригрупповые различия по данным ИКД ($p > 0,05$);

Было установлено, что ИКД для пациентов с другой патологией желудочно-кишечного тракта составляет $3,71 [3,61; 3,80] \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$. При сборе анамнеза в данной группе исключался прием спиртных напитков в течение одного года. Ограничение диффузии при диффузионной МРТ установлено у 11 (19,3%) исследуемых, этот критерий совпадал с нарушениями в биохимической составляющей крови (цитоллиз, холестаз). В остальных случаях, например, при снижении железосвязывающей способности крови, гипопротениемии, нарушении электролитного баланса (n=41), отмечалось отсутствие ограничения диффузии; в 5 (8,7%) случаях отсутствовали изменения в лабораторных показателях.

При унификации диффузионной МРТ печени при её диффузной патологии алкогольного генеза, данные соотнесены с результатами эластографических методик и биопсийного материала печеночной паренхимы (n=89) (Таблица 22).

Таблица 22. Анализ ИКД печеночной паренхимы с результатами клинической эластографии и биопсийного материала печеночной паренхимы у больных с диффузными заболеваниями печени алкогольной этиологии (n=89)

Клинический диагноз АБП	Результаты ИКД*/**		Клиническая эластография*	Гистологическое исследование**
	Абсолютные значения ИКД (x10 ⁻³ мм ² /с)	Относительные значения ИКД		
Стеатоз (n=16)	2,67 [2,62; 2,90]	2,7	Стадия фиброзного процесса F0–F1	Жировая инфильтрация (F0)
Стеатогепатит (n=20)	2,15 [2,10; 2,20]	2,2	Стадия фиброзного процесса F1–F2	Жировая инфильтрация в сочетании с умеренным фиброзом (F0/F1)
Гепатит (n=49)	1,75 [1,73; 1,80]	1,8	Стадия фиброзного процесса F2–F3	Умеренный или выраженный фиброз (F1/F2/F3)
Цирроз (n=4)	1,18 [1,15; 1,31]	1,2	Стадия фиброзного процесса F4	Цирроз (F4)
Группа контроля (n=57)	3,71 [3,61; 3,80]	4,0	F0	-

Примечание: * – r=0,873; ** – r=0,715

Таким образом, ИКД при госпитализации больных и наблюдении (через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев) имел значительную корреляцию с эластографическими методиками

($r=0,873$), среднюю - с данными биопсийного материала печеночной паренхимы ($r=0,715$).

Диагностическая и прогностическая значимость ИКД печеночной ткани у больных с диффузными заболеваниями печени алкогольной этиологии при госпитализации составила – AUROC=0,908 (95% ДИ 0,875–0,911).

В Таблице 23 представлен ИКД печеночной паренхимы при мониторинге за больными при всех формах диффузных заболеваний печени алкогольного генеза. Анализ включал в себя выяснение вида распределения данных ДВИ при МРТ, получение значений медиан, нижнего и верхнего квартилей, минимума и максимума.

Таблица 23. Результаты ИКД ($\times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$) печеночной паренхимы при мониторинге за больными с диффузными заболеваниями печени алкогольного генеза (n=128)

Клиническая форма АБП	Кол-во пациентов, n (%)	Показатели ИКД печени		
		Ме [Q1; Q2]	Min	Max
ИКД при МРТ, стеатоз через 1–3 мес.	27	2,68 [2,62; 2,94]	2,56	3,01
ИКД при МРТ, стеатоз через 6–9 мес.	27	2,69 [2,61; 2,98]	2,56	3,04
ИКД при МРТ, стеатоз через 9–12 мес.	27	2,93 [2,90; 2,95]*	2,58	3,02
ИКД при МРТ, стеатогепатит через 1–3 мес.	29	2,19 [2,16; 2,93]	2,08	3,02
ИКД при МРТ, стеатогепатит через 6–9 мес.	29	2,21 [2,17; 2,93]	2,09	3,01
ИКД при МРТ – стеатогепатит через 9–12 мес.	29	2,94 [2,89; 2,96]*	2,45	3,02
ИКД при МРТ, гепатит через 1–3 мес.	48	1,75 [1,73; 2,90]	0,00	2,97
ИКД при МРТ, гепатит через 6–9 мес.	48	2,87 [1,78; 2,92]*	1,68	3,01
ИКД при МРТ, гепатит через 9–12 мес.	48	2,94 [2,90; 2,98]	1,68	3,03
ИКД при МРТ, цирроз печени через 1–3 мес.	21	1,25 [1,17; 1,40]	1,06	2,90
ИКД при МРТ, цирроз печени через 6–9 мес.	21	1,28 [1,18; 2,88]	1,01	2,97
ИКД при МРТ, цирроз печени через 9–12 мес.	21	2,90 [1,90; 2,91]*	1,24	2,99

Примечание: * - статистически значимые внутригрупповые различия $p < 0,05$

Следующим этапом работы стало определение сроков мониторинга состояния больных. Для этого различия в количественной оценке ДВИ при МРТ печени устанавливались по результатам критерия Бонферрони. Распределение количественного

признака ДВИ печени МРТ у пациентов со стеатозом на разных этапах исследования представлено в Таблице 24.

Таблица 24. Результаты критерия Бонферрони для пациентов со стеатозом алкогольного генеза при обосновании сроков мониторинга по результатам диффузионной МРТ печеночной паренхимы (n=24)

Кол-во сроков мониторинга	Крит. Бонферрони; перем. ДВИ Вероятности для апостер. критериев Ошибка: Внутр. MS=0,01401, cc=78,000				
	ДВИ	{1} 2,7333	{2} 2,7674	{3} 2,7881	{4} 2,9219
1	ДВИ МРТ, стеатоз при поступлении		1,000000	0,557159	0,000001
2	ДВИ МРТ, стеатоз 1–3 мес.	1,000000		1,000000	0,000046
3	ДВИ МРТ, стеатоз 6–9 мес.	0,557159	1,000000		0,000505
4	ДВИ МРТ, стеатоз 9–12 мес.	0,000001	0,000046	0,000505	

Данные, представленные в таблице, дают основание считать статистически незначимыми изменения в результатах обследования пациентов при поступлении, через 1–3 и через 6–9 месяцев. Различия в полученных результатах проявляются только спустя 9-месячный срок от проведенной терапии.

Распределение количественного признака ДВИ МРТ у пациентов со стеатогепатитом на разных этапах исследования представлено в Таблице 29.

Таблица 25. Результаты критерия Бонферрони для пациентов со стеатогепатитом алкогольного генеза при обосновании сроков мониторинга по результатам диффузионной МРТ печеночной паренхимы (n=29)

Кол-во сроков мониторинга	Крит. Бонферрони; перем. ДВИ Вероятности для апостер. Критериев Ошибка: Внутр. MS=0,07391. cc=84,000				
	ДВИ	{1} 2,2986	{2} 2,4814	{3} 2,5369	{4} 2,9286
1	ДВИ МРТ, стеатогепатит при поступлении		0,73578	0,007570	0,000000
2	ДВИ МРТ, стеатогепатит через 1–3 мес.	0,073578		1,000000	0,000000
3	ДВИ МРТ, стеатогепатит через 6–9 мес.	0,007570	1,000000		0,000003
4	ДВИ МРТ, стеатогепатит через 9–12 мес.	0,000000	0,000000	0,000003	

Результаты анализа позволяют утверждать, что при поступлении, спустя от 1 до 3 месяцев от проведенной терапии изменения в результатах исследования являются статистически незначимыми, различия проявляются спустя 6 – месячный срок от начала терапии.

Распределение количественного признака диффузионная МРТ печеночной паренхимы у пациентов гепатитом на разных этапах исследования представлено в Таблице 26.

Таблица 26. Результаты критерия Бонферрони для пациентов с гепатитом алкогольного генеза при обосновании сроков мониторинга по результатам диффузионной МРТ печеночной паренхимы (n=51)

Кол-во сроков мониторинга	Крит. Бонферрони; перем. ДВИ Вероятности для апостер. критериев Ошибка: Внутр. MS=0,22298. cc=141,00				
	ДВИ	{1} 1,8225	{2} 2,0919	{3} 2,3990	{4} 2,8215
1	ДВИ МРТ, гепатит при поступлении		0,035516	0,000000	0,000000
2	ДВИ МРТ, гепатит через 1–3 мес.	0,035516		0,010663	0,000000
3	ДВИ МРТ, гепатит через 6–9 мес.	0,000000	0,010663		0,000136
4	ДВИ МРТ, гепатит через 9–12 мес.	0,000000	0,000000	0,000136	

Таким образом, статистически значимыми являются результаты исследования на каждом этапе мониторинга состояния больных.

Распределение количественного признака ДВИ МРТ у больных циррозом печени на разных этапах исследования указано в Таблице 27.

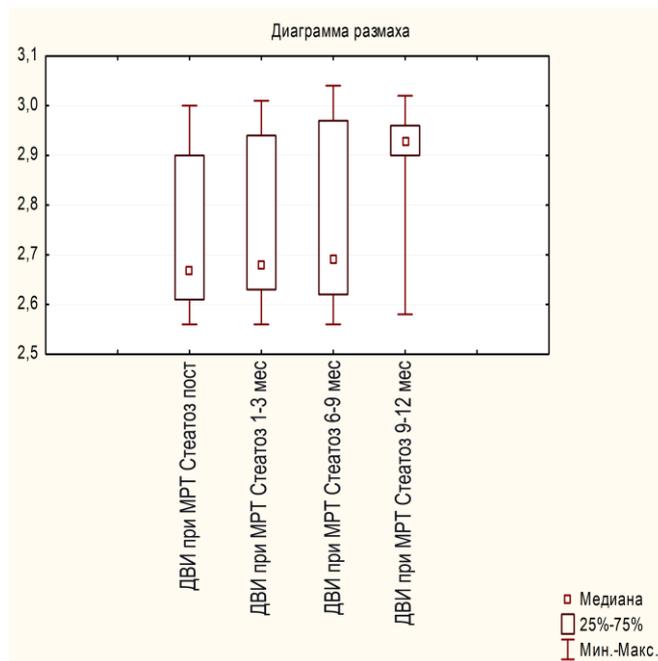
Таблица 27. Результаты критерия Бонферрони для пациентов с циррозом алкогольного генеза при обосновании сроков мониторинга по результатам диффузионной МРТ паренхимы печени (n=24)

Кол-во сроков мониторинга	Крит. Бонферрони; перем. ДВИ Вероятности для апостер. критериев Ошибка: Внутр. MS=0,50816. cc=60,000				
	ДВИ	{1} 1,2695	{2} 1,5848	{3} 1,8519	{4} 2,5090
1	ДВИ МРТ, цирроз при поступлении		0,942366	0,62099	0,000003

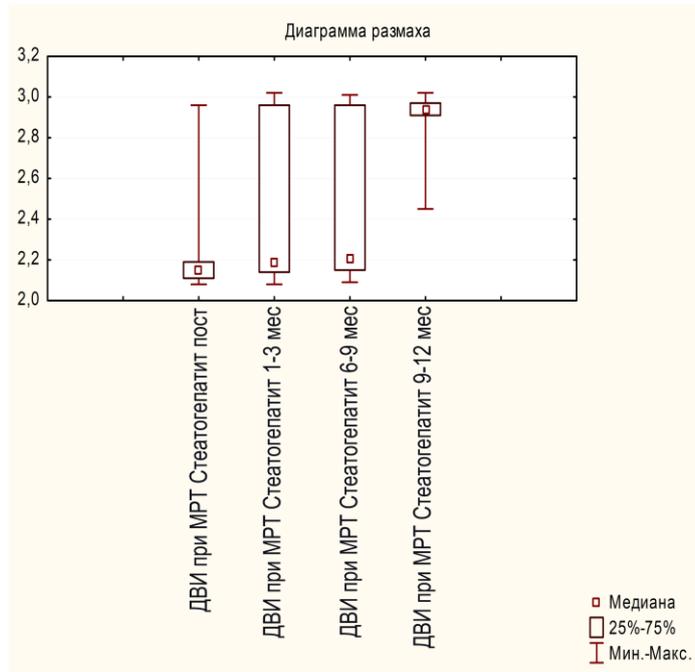
2	ДВИ МРТ, цирроз через 1–3 мес.	0,942366		1,000000	0,000536
3	ДВИ МРТ, цирроз через 6–9 мес.	0,062099	1,000000		0,024445
4	ДВИ МРТ, цирроз через 9–12 мес.	0,000003	0,000536	0,024445	

Как видим, при поступлении, через 1–3 и через 6–9 месяцев изменения в результатах исследования остаются статистически незначимыми, различия в полученных результатах проявляются спустя 9-месячный срок проводимой терапии.

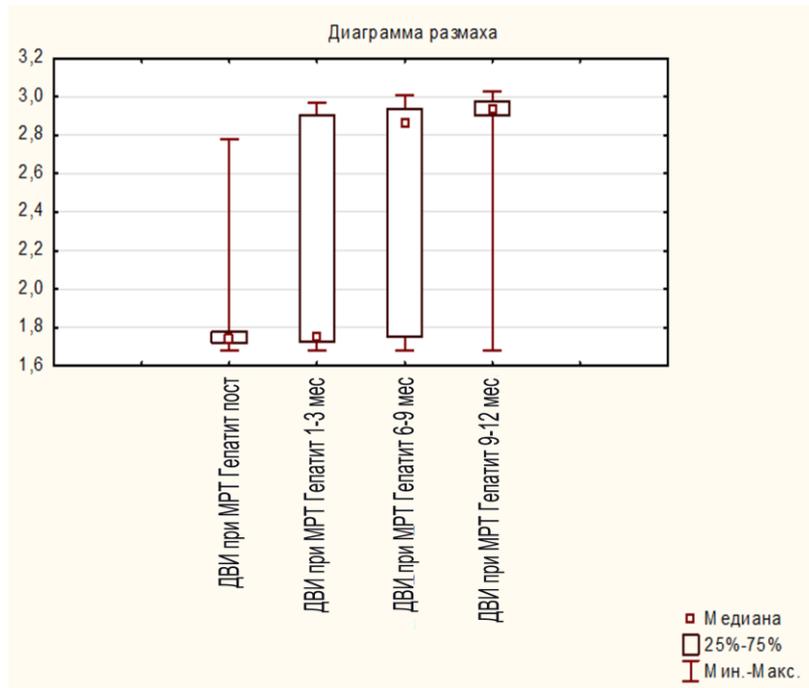
Для оценки общей картины ИКД при мониторинге за больными с диффузной патологии печени алкогольного генеза, варибельными формами представлены сводные диаграммы (Рисунок 29).



а



б



в

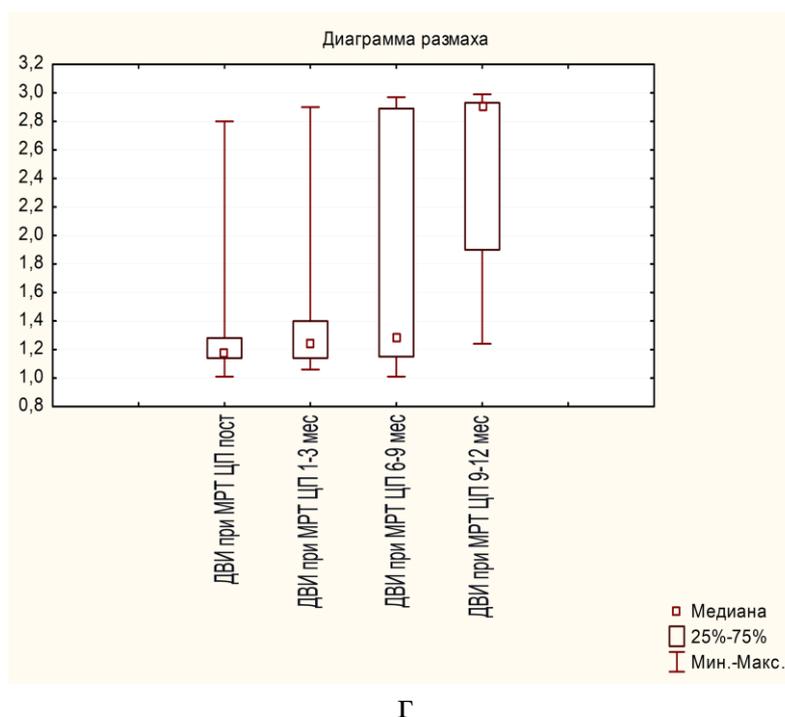


Рис. 29. Диаграммы ИКД МРТ печеночной паренхимы при мониторинге за больными с диффузными заболеваниями печени алкогольной этиологии: а – стеатоз (n=24); б – стеатогепатит (n=29); в – гепатит (n=51); г – цирроз (n=24)

При стеатозе статистически значимые отличия показателей ИКД были зафиксированы через 9 месяцев после начала терапии. При стеатогепатите также через 9 месяцев, однако кратность наблюдения в этом случае должна быть увеличена в связи с появлением значительного разброса показателей через 3 и 6 месяцев. Однако в связи с отсутствием динамики рекомендован ДВИ-контроль через 6 месяцев. При гепатите статистически значимые показатели отмечаются через 6 месяцев, однако разброс показателей ИКД начинается спустя 3-месячный срок проводимой терапии, поэтому в течение первого года наблюдения пациентам рекомендован ДВИ-контроль каждые 3 месяца. При циррозе значимые показатели ИКД наблюдались через 9 месяцев.

Результаты ИКД были сопоставлены с данными биохимического анализа крови. У 101 (78,9%) исследуемого регистрировались нарушения в биохимической составляющей крови и снижение ИКД ($r=0,884$). При мониторинге за больными сохранение изменений отмечено через 1–3 месяца у 94 (73,4%) пациентов, через 3–6 месяцев – у 72 (56,3%), через 9–12 месяцев – у 54 (42,1%) (Рисунок 30). Исследование показало, что при нарушении режима абстиненции ИКД снижается ($r=0,817$) и происходит ограничение диффузии ($r=0,889$).

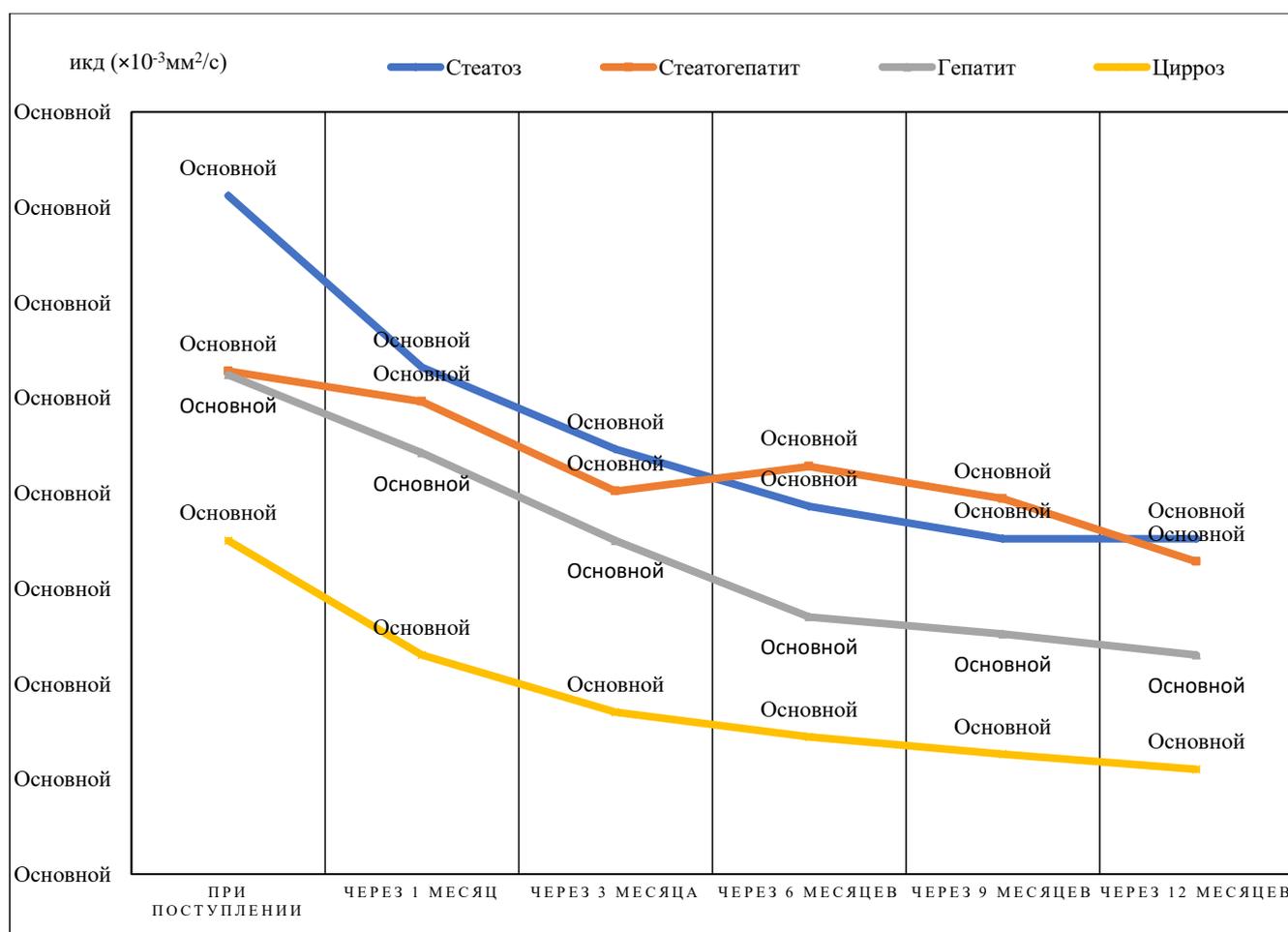


Рис. 30. Результаты мониторинга за больными по ИКД печени при неблагоприятном течении (n=54) (r=0,884)

У 119 (92,9%) пациентов при поступлении наблюдалось ограничение диффузии и уменьшение ИКД. Была проведена корректировка лечения (гепатопротективная терапия, дезинтоксикация организма, назначение ферментов) и отмечено, что спустя 1, 3 месяца у 31 (24,2%) из 119 пациентов наблюдалась нормализация характеристик ДВИ – $3,71[3,51; 3,81] \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$. Однако только у 7 (22,5%) больных она сопровождалась нормализацией биохимического анализа крови. Через 6–9 месяцев после начала терапии у 21 (17,6%) из 119 исследуемых отмечалась нормализация характеристик ДВИ и биохимического анализа крови, у 12 (10,1%) пациентов нормализация была зафиксирована через 9–12 месяцев (Рисунок 31).

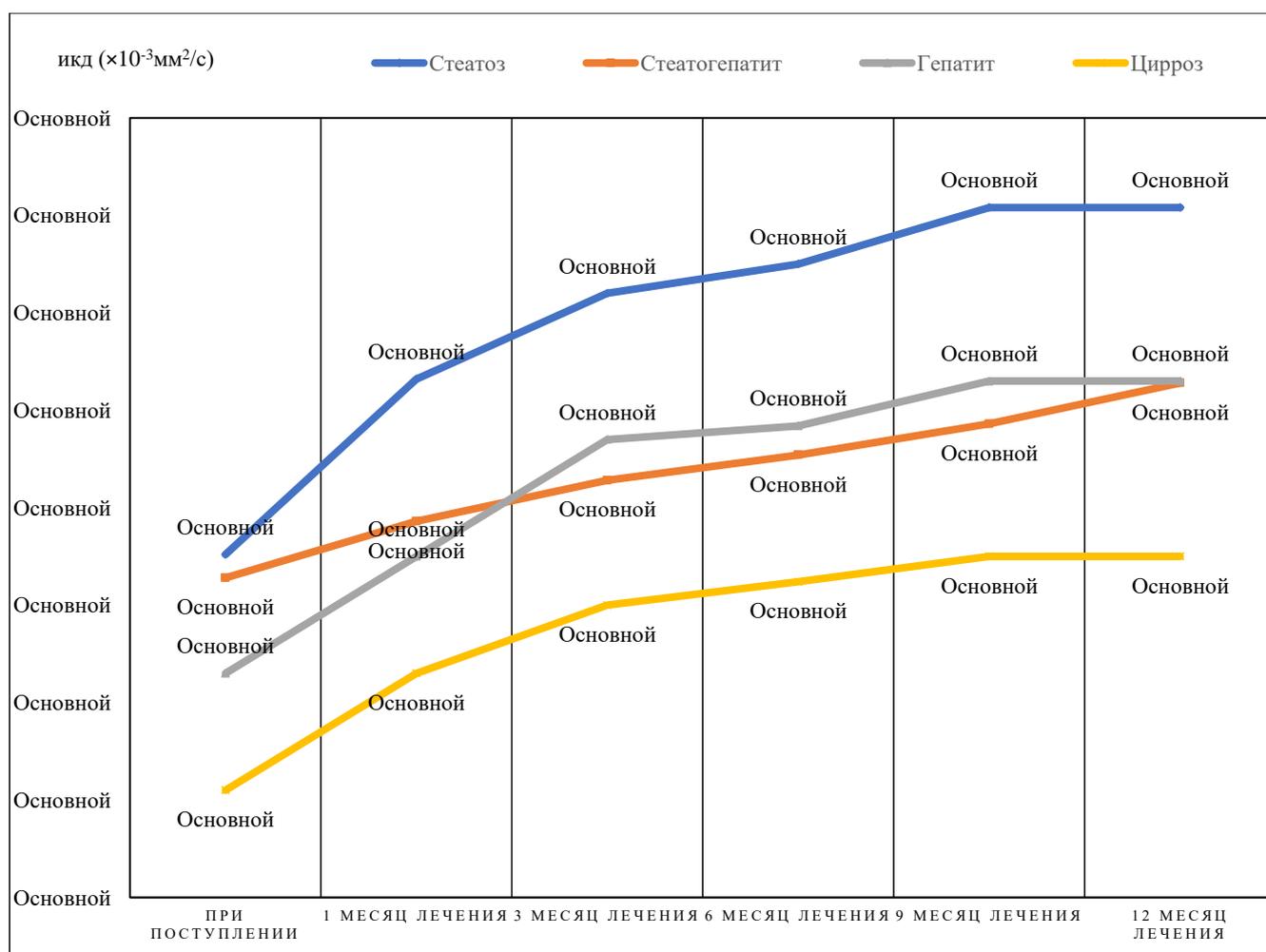


Рис. 31. Результаты мониторинга за больными по ИКД печени при благоприятном течении ($n=74$) ($r=0,885$)

Следует указать, что при диффузных заболеваниях печени алкогольной этиологии независимо от того, наблюдается ограничение диффузии или нет по ДВИ, ИКД печеночной паренхимы коррелировал с имеющимися клиническими формами ($r=0,925$). В нашем исследовании у 3,9% ($n=5$) исследуемых было отмечено полное клиническое выздоровление: по данным ДВИ нет ограничения диффузии, ИКД $4,1 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$.

3.2.2. Анализ качественной оценки диффузионно-взвешенного изображения МРТ печени для пациентов с АБП при поступлении и динамическом наблюдении

В работе проводилась оценка диагностических возможностей качественной характеристики диффузионной МРТ печеночной паренхимы у больных с диффузными

заболеваниями печени алкогольной этиологии при госпитализации при всех клинических формах: анализировалась карта ДВИ и карта ИКД печеночной ткани, на основании которых судили об ограничении диффузии – есть/нет. (Таблица 28).

Таблица 28. Результаты качественной характеристики диффузионной МРТ печеночной паренхимы у больных с диффузными заболеваниями печени алкогольной этиологии (n=128)

Клиническая форма АБП	T1-ВИ out-of-phase	T2-ВИ	Диффузионная МРТ (характеристика качественная)*	
			ограничение диффузии -нет (абс.,%)	ограничение диффузии -есть (абс.,%)
Стеатоз (n=24)	Сигнал низкий	Сигнал высокий	3 (12,5)	21 (87,5)
Стеатогепатит (n=29)	Сигнал низкий	Сигнал высокий/ промежуточный	2 (6,9)	27 (93,1)
Гепатит (n=51)	Сигнал низкий /высокий	Сигнал высокий/ промежуточный	3 (5,9)	48 (96,1)
Цирроз (n=24)	Сигнал высокий	Сигнал низкий	1 (4,2)	23 (95,8)
Всего (n=128)			9 (7)	119 (93)

Примечание: * – p>0,05

Как видим, данные качественной оценки диффузионной МРТ печени являются недостоверными в определении форм диффузных заболеваний печени алкогольного генеза при поступлении ($r=0,783$).

При анализе качественных показателей диффузионной МРТ печеночной паренхимы при госпитализации и мониторинге за больными стеатозом, стеатогепатитом, гепатитом, циррозом алкогольного генеза с целью стандартизации методики сопоставлялись результаты количественной и качественной оценок. Независимо от клинической формы АБП качественную оценку ДВИ характеризует наличие ограничения диффузии или же отсутствие такого ограничения. Для подтверждения прогностической значимости качественной оценки проводилось отслеживание результатов ДВИ исследуемых при госпитализации, спустя 1, 3, 6, 9, 12 месяцев от начала лечения (Таблица 29).

Таблица 29. Результаты динамического наблюдения за пациентами по данным качественной характеристики диффузионной МРТ печеночной паренхимы для больных с диффузными заболеваниями печени алкогольной этиологии

Качественная характеристика ДВИ МРТ печеночной паренхимы	Сроки мониторинга				Общее кол-во в группе
	Пост.	1–3 мес.	6–9 мес.	9–12 мес.	
	Кол-во пациентов (абс., %)				
Ограничение диффузии, стеатоз	21 (87,5)	13 (54,2)	5 (20,8)	2 (8,3)	24
Ограничение диффузии, стеатогепатит	27 (93,1)	25 (86,2)	25 (86,2)	23 (79,3)	29
Ограничение диффузии, гепатит	48 (13)	28 (54,9)	16 (31,4)	10 (19,6)	51
Ограничение диффузии, цирроз	23 (13)	22 (91,7)	21 (87,5)	20 (83,3)	24
Нет ограничения диффузии, стеатоз	3 (12,5)	11 (45,8)	19 (79,2)	22 (91,7)	24
Нет ограничения диффузии, стеатогепатит	2 (6,9)	4 (13,8)	4 (13,8)	6 (20,7)	29
Нет ограничения диффузии, гепатит	3 (5,9)	23 (45,1)	35 (68,6)	41 (80,4)	51
Нет ограничения диффузии, цирроз	1 (4,2)	2 (8,3)	3 (12,5)	4 (16,7)	24

На Рисунке 32 продемонстрировано, как часто встречается ограничение диффузии при МРТ печеночной паренхимы.



Рис. 32. Результаты мониторинга за больными с диффузными заболеваниями печени алкогольной этиологии, при ограничении диффузии в режиме ДВИ (n=128)

На основании вышепредставленных данных было установлено, что более чем у 50% исследуемых при всех клинических формах АБП после получения патогенетической терапии сохранялось ограничение диффузии печени в режиме ДВИ при МРТ.

Результаты качественной оценки ДВИ печени пациентов с АБП были сопоставлены с данными биохимического анализа крови, на основании чего был сделан вывод о высокой корреляционной взаимосвязи: «ограничение диффузии печени=синдром цитолиза и /или синдром холестаза» (Таблица 30).

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что у пациентов при поступлении нарушения в биохимической составляющей крови совпадало с ограничением диффузии более чем в 50% случаев ($r=0,884$), однако у 18 (15%) исследуемых ограничение диффузии не сопровождалось изменениями в биохимическом анализе крови. При динамическом наблюдении за пациентами при отсутствии нормализации результатов биохимического анализа крови, сохранении ограничения диффузии в режиме ДВИ печени проводилась коррекция патогенетической терапии, пациент приглашался на повторное исследование: у 88 (68,7%) больных из 128 через 1, 3 месяца процесс сохранялся без динамики; через 6–9 месяцев – у 67 (52,3%) без динамики, через 9–12 месяцев – у 55 (42,9%).

В процессе динамического наблюдения пациент через месяц приглашался на повторное исследование: при сохраняющихся изменениях в биохимическом исследовании крови, наличии ограничения диффузии печеночной паренхимы патогенетическое лечение подвергалось корректировке. В нашем исследовании без динамики процесс сохранялся у 19 из 128 больных. При дополнительном опросе этих пациентов, их родственников был установлен режим нарушения абстиненции.

Таблица 30. Оценка биохимического мониторинга у больных с диффузными заболеваниями печени алкогольного генеза (цитолитический и/или холестатический синдромы) и качественной характеристики диффузионной МРТ печеночной паренхимы

Клиническая форма АБП	Биохимический мониторинг (нарушений нет / нарушения есть)				Всего
	Пост.	1–3 мес.	6–9 мес.	9–12 мес.	
	Кол-во пациентов (абс.)				
Стеатоз	19/5	18/6	22/2	24/0	24
Стеатогепатит	8/21	10/19	12/17	15/14	29
Гепатит	0/51	6/45	19/32	31/20	51
Цирроз печени	0/24	0/24	3/21	4/20	24

Качественная характеристика диффузионной МРТ печеночной ткани	Мониторинг по данным качественной оценки диффузионной МРТ (ограничения диффузии - нет / ограничение диффузии - есть)				Всего
	Пост.	1–3 мес.	6–9 мес.	9–12 мес.	
	Кол-во пациентов (абс.)				
Стеатоз	3/21	11/13	19/5	22/2	24
Стеатогепатит	2/27	4/25	4/25	6/23	29
Гепатит	3/48	23/28	35/16	41/10	51
Цирроз печени	1/23	2/22	3/21	4/20	24

Ограничение диффузии в печени по данным диффузионной МРТ спустя 3 месяца мониторинга отмечалось у 5 (3,9%) исследуемых из 128, но нарушений в биохимической составляющей крови не отмечалось. Спустя месяц мониторинга за пациентами из данной группы установлен цитолитический синдром. При сборе анамнеза больные указали на продолжение употребления спиртосодержащих напитков в течение всего мониторинга. Необходимо отметить, что у 2 (1,5%) больных с декомпенсированной формой цирроза печени (по Чайлд-Пью класс С) даже при отсутствии употребления спиртных напитков сохранялось ограничение диффузии.

Сравнили данные качественного критерия ДВИ МРТ печеночной паренхимы с результатами ответа на опросник CAGE, сведениями из данных анамнеза со слов больных и близких, что указало на значительную корреляционную составляющую ограничения диффузии в печеночной ткани и продолжающегося употребления спиртосодержащих напитков ($r=0,901$). Диагностическая и прогностическая роль представленных клинических возможностей ДВИ МРТ печени у больных диффузными заболеваниями печени алкогольной этиологии при госпитализации – AUROC=0,844 (95% ДИ 0,801–0,869). Диагностическая и прогностическая роль качественного критерия ДВИ МРТ печени отмечалась для каждой всех клинической формы диффузных заболеваний печени алкогольной этиологии (Таблица 31).

Таблица 31. Диагностическая и прогностическая роль качественной характеристики ДВИ МРТ печеночной паренхимы у больных с диффузными поражениями печени алкогольной природы в оценке нарушения режима абстиненции (n=95)

Клиническая форма алкогольной болезни печени	Диагностическая и прогностическая роль качественного критерия ДВИ МРТ печеночной паренхимы при госпитализации				
	Область	Ошибка стандартная	Значимость асимптотическая	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Стеатоз	0,973	0,100	0,423	0,965	0,989

Стеатогепатит	0,981	0,136	1,000	0,976	0,987
Гепатит	0,985	0,173	1,000	0,981	0,991
Цирроз	0,982	0,117	0,992	0,959	0,906
Клиническая форма алкогольной болезни печени	Диагностическая и прогностическая роль качественного критерия ДВИ МРТ печеночной паренхимы при мониторинге				
	Область	Ошибка стандартная	Значимость асимптотическая	Асимптотический 95% доверительный интервал	
Нижняя граница				Верхняя граница	
Стеатоз	0,988	0,113	1,000	0,978	0,991
Стеатогепатит	0,984	0,128	1,000	0,989	0,918
Гепатит	0,995	0,110	0,914	0,949	0,997
Цирроз	0,994	0,102	1,000	0,957	0,998

Оценка качественного критерия диффузионной МРТ печеночной паренхимы не имела разницы в средних рангах, медианах. Разница в частотном распределении - случайно, следовательно, это подтверждает диагностическую и прогностическую роль диффузионной МРТ печеночной паренхимы в постановке клинического диагноза у больных с диффузными заболеваниями печени алкогольной этиологии. Таким образом, качественная оценка ДВИ МРТ печени сохраняет значительную диагностическую и прогностическую роль на всех этапах мониторинга для больных с АБП, с целью обнаружения признаков нарушения режима абстиненции – вновь начатого употребления спиртосодержащих напитков.

Важной составляющей исследования стала задача определения наиболее информативного b-фактора. Как показал анализ результатов обследования пациентов с АБП, b-фактор 50/100/300, представленный фирмой-производителем в используемом нами оборудовании, характеризуется пониженной чувствительностью, что обусловлено плохим качеством визуальной картины, в отсутствии динамики процесса до назначаемой терапии и после, у всей группы больных, была возможность оценить лишь количественный показатель, это увеличивало время исследование, так как требовало подбор b-фактора для получения информации о качественном критерии. Поэтому нами в Таблице 32 указана диагностическая и прогностическая роль b-фактора 600/800/1000.

Таблица 32. Диагностическая и прогностическая роль b-фактора для больных с диффузными заболеваниями печени алкогольной этиологии (n=128)

Диагностическая и прогностическая роль b-фактора 600
--

Клиническая форма АБП	Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая знч.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Стеатоз (n=27)	0,241	0,093	0,251	0,154	0,275
Стеатогепатит (n=29)	0,257	0,051	0,302	0,214	0,317
Гепатит (n=48)	0,393	0,032	0,401	0,245	0,415
Цирроз (n=17)	0,417	0,010	0,421	0,323	0,452
Диагностическая и прогностическая роль b-фактора 800					
Клиническая форма АБП	Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая знч.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Стеатоз (n=27)	0,932	0,110	1,000	0,899	0,956
Стеатогепатит (n=29)	0,947	0,108	1,000	0,925	0,966
Гепатит (n=48)	0,959	0,119	0,978	0,948	0,997
Цирроз (n=17)	0,967	0,115	1,000	0,982	0,998
Диагностическая и прогностическая роль b-фактора 1000					
Клиническая форма АБП	Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая знч.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Стеатоз (n=27)	0,934	0,109	1,000	0,901	0,959
Стеатогепатит (n=29)	0,949	0,103	1,000	0,933	0,958
Гепатит (n=48)	0,968	0,112	1,000	0,952	0,998
Цирроз (n=17)	0,992	0,100	1,000	0,991	1,000

На основании данных, представленных в таблице, можно сделать вывод, что для обследования стеатозом, стеатогепатитом, гепатитом целесообразно использовать b-фактор 800 с/мм², а для больных циррозом – b-фактор 1000 с/мм². Полученные результаты связаны с особенностями МР-томографа и не предусматривают использование таких критериев на томографах других фирм-производителей.

Таким образом, изучение диагностической и прогностической роли ДВИ МРТ печеночной паренхимы показало, что методику возможно использовать для пациентов с АБП с целью определения клинической формы изучаемой нозологии и неинвазивной оценки фиброзной стадии в печеночной паренхиме в момент поступления и динамического наблюдения, а также с целью прогнозирования нарушений тканей печени, выявления фактов нарушения режима абстиненции.

3.3. Клинические примеры

Пример №1. Больной С., 59 лет (Рисунок 33). Госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение ОГБУЗ «Клиническая больница №1» 13 октября 2019 года с диагнозом «хронической гепатит легкой степени тяжести». В анамнезе – периодическое злоупотребление алкоголем.

Объективное обследование: цвет кожи - телесный, хрипы отсутствуют, белый налет на поверхности языка, везикулярное дыхание в легких; ритмичные тоны сердечной мышцы. Пальпаторно - передняя брюшная стенка мягкая, отмечается боль в области эпигатрия. Правая и левая доли печени по краю реберной дуги.

Инфицирования гепатотропными вирусами не установлено: (HBsAg, antiHCVAg отр.).

Ультразвуковое исследование печени с режимом эластографии (эластография сдвиговой волной). Заключение: ультразвуковые признаки изменений диффузного характера в печеночной паренхиме (инфильтрация жирового характера); 5,92 кПа – F1-стадия фиброза (Рисунок 33 а).

МРТ печени с режимом ДВИ: МР – признаки изменений диффузного характера в печеночной паренхиме (Рисунок 34 б), качественная характеристика – ограничение диффузии (Рисунок 33 в); ИКД=2,59×10⁻³мм²/с (норма 3,71 [3,61; 3,80] ×10⁻³мм²/с, нет ограничения диффузии) (Рисунок 33 г). Заключение: МР-признаки стеатоза.

Спустя 10 дней пребывания в стационаре пациента стали беспокоить боли в животе опоясывающего характера, синдром холестаза в биохимическом анализе крови. Было рекомендовано проведение МСКТ ОБП для исключения панкреатита (ранее в проведенном МР-исследовании не было указаний на признаки острого панкреатита).

МСКТ ОБП: плотность паренхимы печени 45 ЕН – КТ-признаки гепатомегалии, изменений диффузного характера в печеночной паренхиме (жировой гепатоз); КТ-признаков острого панкреатита не выявлено (Рисунок 33 д).

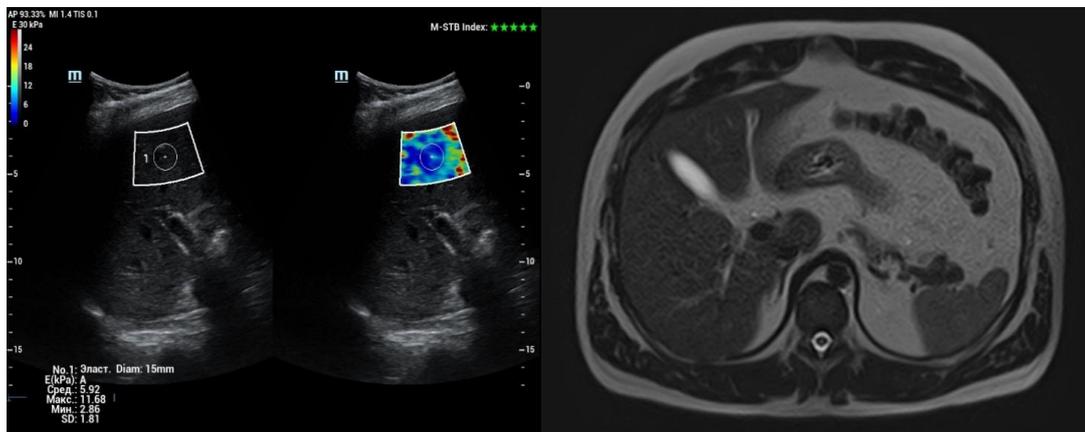
Гистологическое исследование биоптата печени: жировая инфильтрация (Рисунок 33 е).

Пациенту был поставлен клинический диагноз: стеатоз. Было назначено лечение гепатопротекторами, антибактериальная и дезинтоксикационная терапия, после выписки из стационара рекомендовалось соблюдение режима абстиненции.

Отдаленные результаты через 1 месяц.

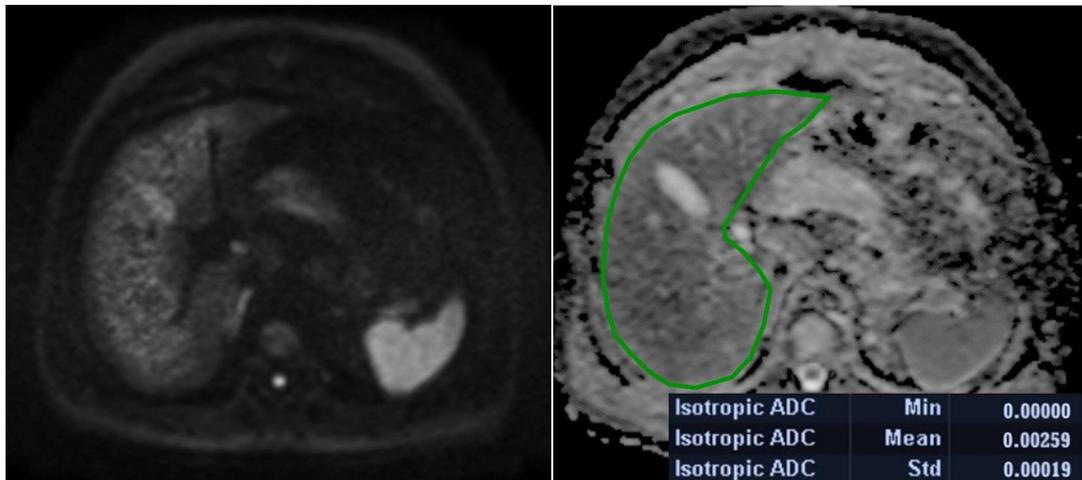
Биохимические тесты: соотношения АлАт/АсАт<1, ГГТ/АлАт<1, что соответствует норме.

ДВИ МРТ печени: качественный критерий - отсутствие ограничения диффузии ИКД= $2,64 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ (Рисунки 33 ж, 33 з). Заключение: МР-признаков нарушения режима абстиненции нет.



а

б



в

г

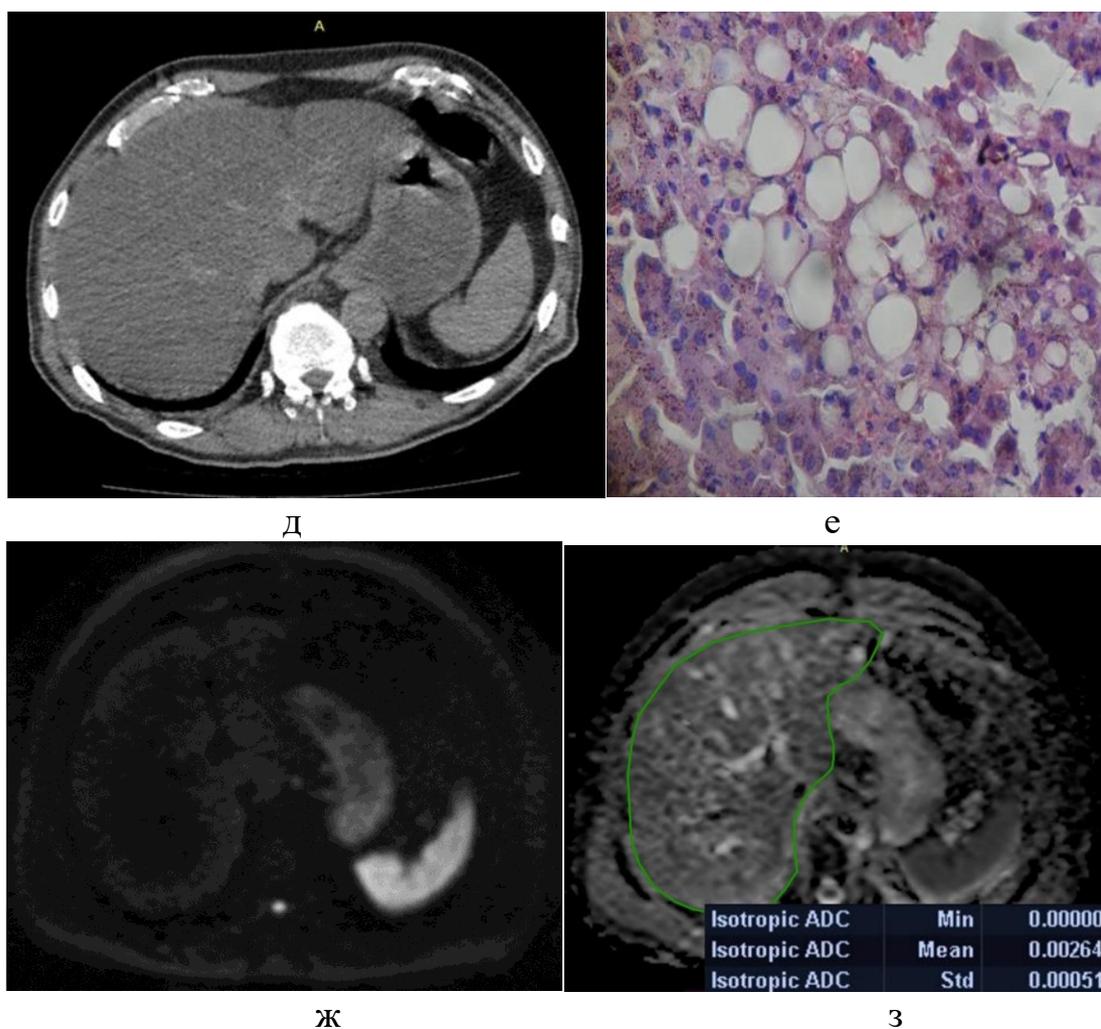


Рисунок 33. Больной С., 59 лет. АБП (стеатоз): а – УЗИ ОБП с режимом эластографии (сдвиговой волной); б – МРТ ОБП, Т2-ВИ (аксиальный срез); в, ж – ДВИ печени; г, з – ИКД печени; д – КТ ОБП (нативное исследование, аксиальный срез); е – гистологический материал печени (окраска г.-э., х200): жировые вакуоли

Пример №2. Больная Л., 47 лет (Рисунок 34).

Поступила в отделение гастроэнтерологического профиля ОГБУЗ «Клиническая больница №1» 23 декабря 2019 года с клиническим диагнозом: Основной -стеатогепатит, вероятнее алкогольного генеза. Конкурирующая нозология: острый холецистит. При сборе анамнеза отмечает принятие спиртосодержащих напитков на протяжении трехлетнего периода, последние 12 месяцев отрицает злоупотребление спиртосодержащими напитками.

Объективное обследование: кожа бледного оттенка, налет на спинке языка, прослушивается везикулярный характер дыхания, хрипы отсутствуют. Определяется ритмичность тонов сердца, звучного характера. Передняя брюшная стенка мягкая,

пальпаторно - болезненность в области правого подреберья. Размеры печени не увеличена, пальпаторно в месте проекции болезненности не отмечается.

Признаков наличия гепатотропных вирусов не отмечено: HBsAg, antiHCVAg отрицательно.

Результаты биохимического анализа крови: показатели АЛТ/АСТ<1, ГГТ/АЛТ>1, увеличение общего билирубина, уровня щелочной фосфатазы (371,2 нмоль/сл), что соответствует холестатическому синдрому, характерному для острого холецистита.

Ультразвуковое исследование печеночной ткани с эластографией (сдвиговой волной). Заключение: Увеличение печени в размерах. Ультразвуковые признаки изменений печеночной паренхимы диффузного характера. Стенки желчного пузыря утолщены, нарушение оттока желчи из него; 8,23 кПа – F2-стадия фиброза (Рисунок 34 а).

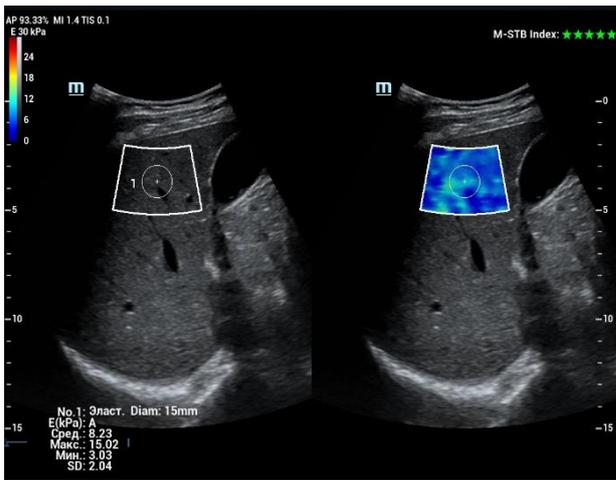
ДВИ МРТ печени: гепатомегалия; качественная характеристика ДВИ – есть ограничение диффузии; ИКД=2,01×10⁻³мм²/с. (Рисунки 34 б, 34 в, 34 г). Заключение: МР-признаки стеатогепатита. МР-признаки нарушения режима абстиненции.

Гистологическое исследование биоптата печени: жировая инфильтрация: стеатогепатит (Рисунок 34 д).

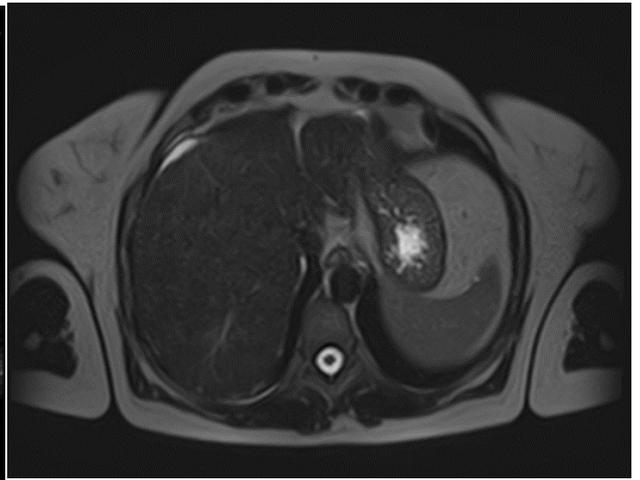
На основании полученных данных был выставлен окончательный диагноз: АБП (стеатогепатит). Острый холецистит. Пациентке назначена терапия.

Результаты динамического наблюдения при госпитализации спустя 1, 3 месяца при гепатопротективной, дезинтоксикационной и антибактериальной терапии.

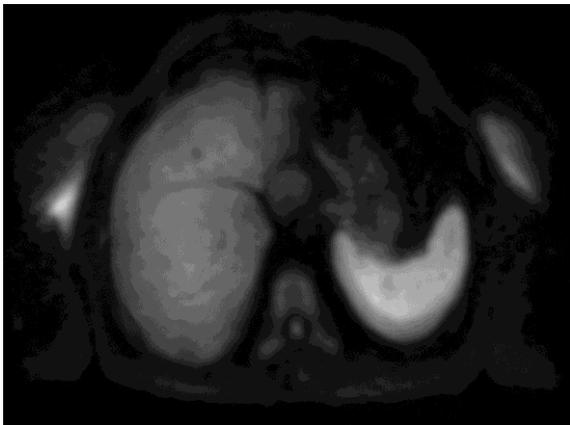
ДВИ МРТ печени: качественный критерий – отсутствует ограничение диффузии, ИКД 2,15×10⁻³мм²/с. (Рисунки 34 е, 34 ж). Заключение: МР-признаков нарушения режима абстиненции нет.



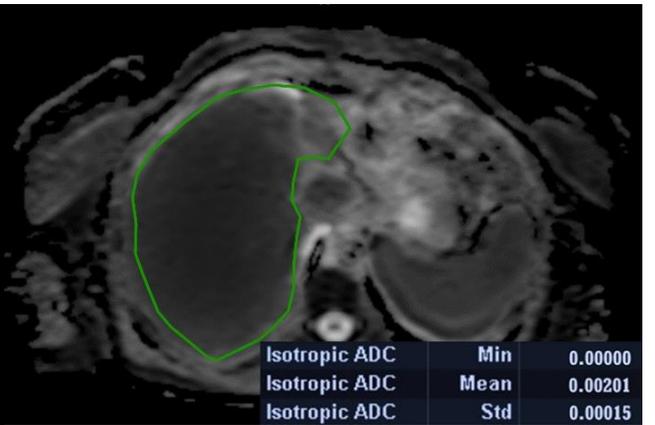
а



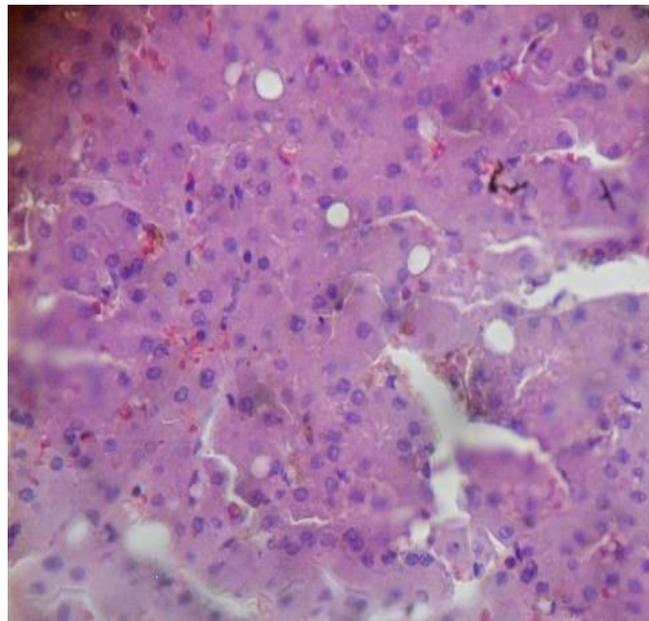
б



в



г



д

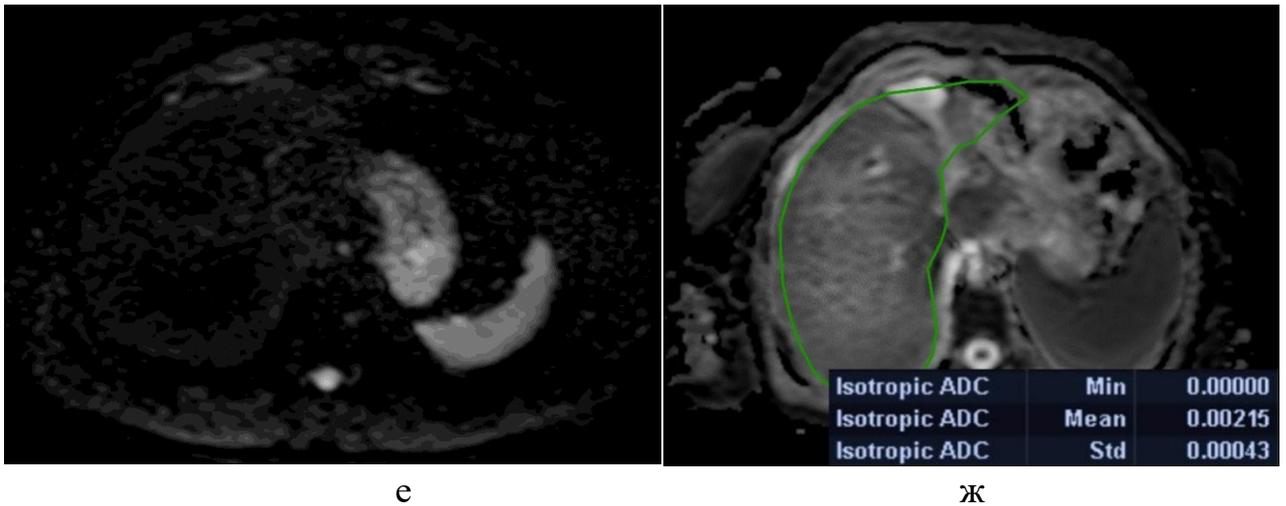


Рис. 34. Больная М., 49 лет. АБП (стеатогепатит): а – УЗИ ОБП с режимом эластографии (сдвиговой волной); б – МРТ ОБП, T2-ВИ (аксиальный срез); в, е – ДВИ печени; г, ж – ИКД печени; д – гистологический материал печени (окраска г.-э., x200): жировые вакуоли, фиброзные волокна

Пример №3. Больной В., 53 года (Рисунок 35).

Поступил в отделение ОГБУЗ «Клиническая больница №1» гастроэнтерологического профиля 20 января 2020 года с диагнозом «язвенная болезнь желудка в стадии обострения». Фон: нарушение толерантности к глюкозе. В анамнезе – злоупотребление алкоголем 15 лет назад, при сборе анамнеза не указывает на употребление спиртосодержащими напитками.

Объективное обследование: кожа имеет телесный оттенок, отмечается белый налет на поверхности языка, при аускультации везикулярное дыхание определяется, хрипы отсутствуют, ритмичность сердечных тонов, некоторая приглушенность. Пальпаторно передняя брюшная стенка мягкая, отмечается болезненность в эпигастрии, зоне подреберья справа. Правая и левая доли печени - по краю реберной дуги.

Данных за гепатотропные вирусы в лабораторных методах не обнаружено: (HBsAg, antiHCVAg отрицательно).

Результаты биохимического анализа крови: соотношение АЛТ к АСТ менее 1, ГГТ к АЛТ менее 1, показатели билирубина, уровень щелочной фосфатазы – без изменений.

Ультразвуковое исследование печеночной ткани с эластографией (сдвиговой волной). Заключение: Ультразвуковые признаки изменений печеночной паренхимы и

поджелудочной железы диффузного характера; 11,9 кПа – F3-стадия фиброза (Рисунок 35 а).

При госпитализации пациента беспокоили опоясывающие боли в области живота. Рекомендовано МСКТ ОБП.

МСКТ ОБП. Заключение: КТ-признаки гепатомегалии, гетерогенности паренхимы печени за счет жировой инфильтрации (гипоинтенсивные зоны), расширение воротной вены (Рисунок 35 б).

МРТ с ДВИ печени: гепатомегалия, снижение интенсивности МР-сигнала от паренхимы печени (Рисунок 35 в), качественная характеристика – ограничение диффузии (Рисунок 35 г), количественная оценка ИКД= $1,72 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$. Заключение: МР-признаки гепатита. МР-признаки нарушения режима абстиненции.

Гистологическое исследование биоптата печени: жировая инфильтрация, фиброз, картина соответствует гепатиту (Рисунок 35 д).

Был поставлен клинический диагноз: гепатит.

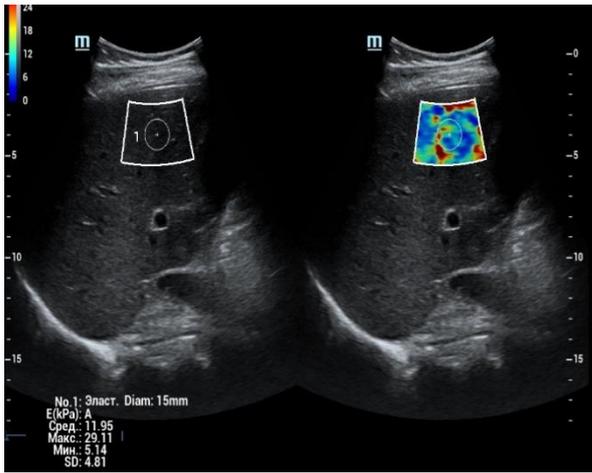
Результаты динамического наблюдения спустя полгода:

ДВИ МРТ печени: качественный критерий – отмечается ограничение диффузии, ИКД= $1,64 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ (Рисунки 35 е, 35 ж). Заключение: МР-признаки нарушения режима абстиненции.

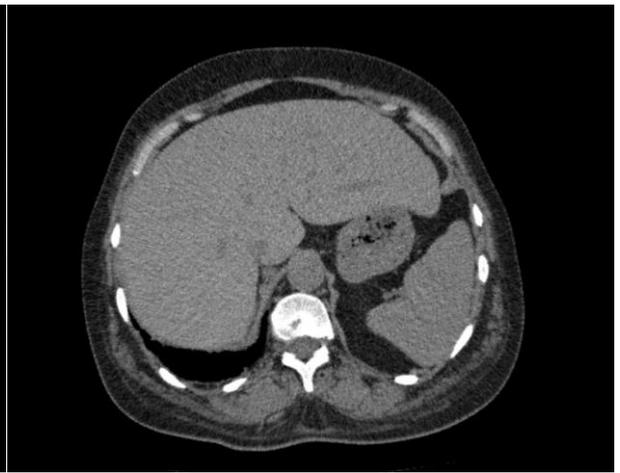
Результаты биохимического анализа крови: соотношения АлАт/АсАт >1 , ГГТ/АлАт >1 – синдром цитолиза.

При подробном расспросе родственников и в беседе с больным было выявлено употребление пациентом алкоголя (выходя на прогулку, просил родных приносить спиртные напитки).

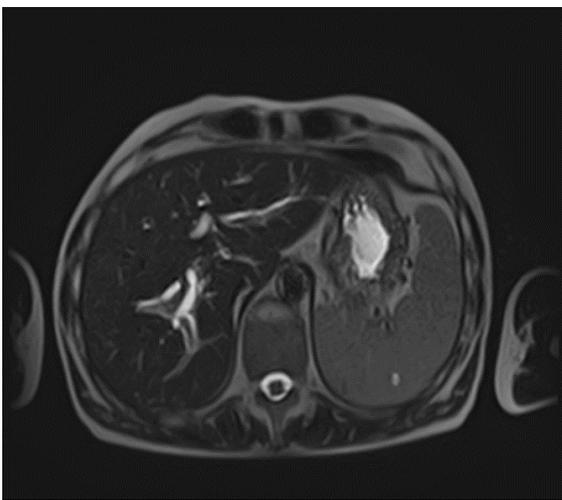
Проведена последующая коррекция лечения пациента, сформулирован окончательный диагноз.



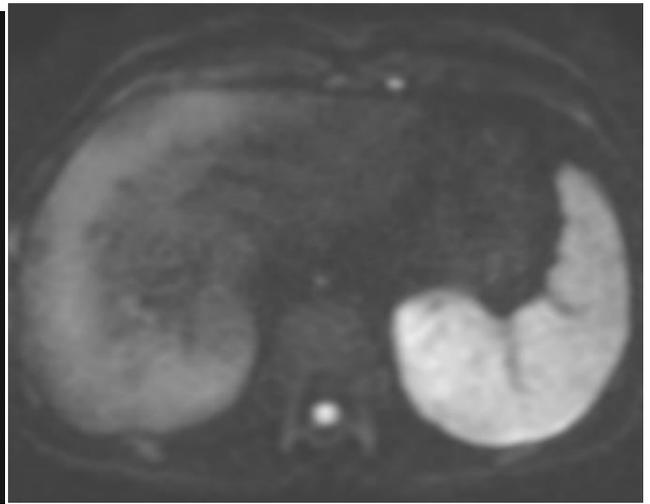
а



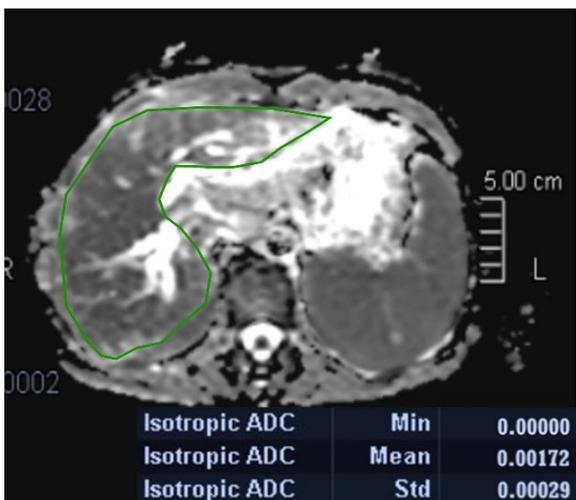
б



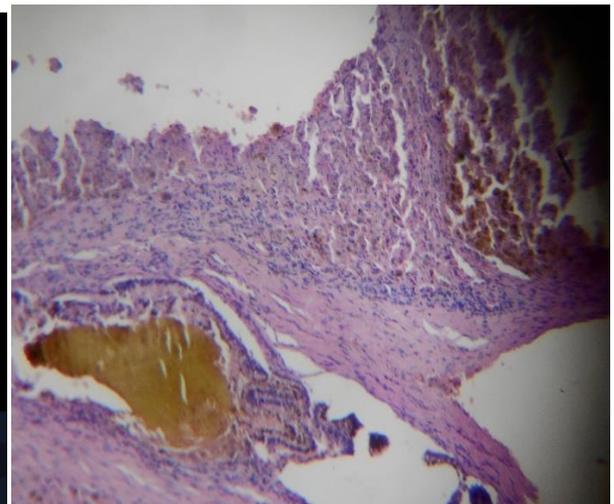
в



г



г



д

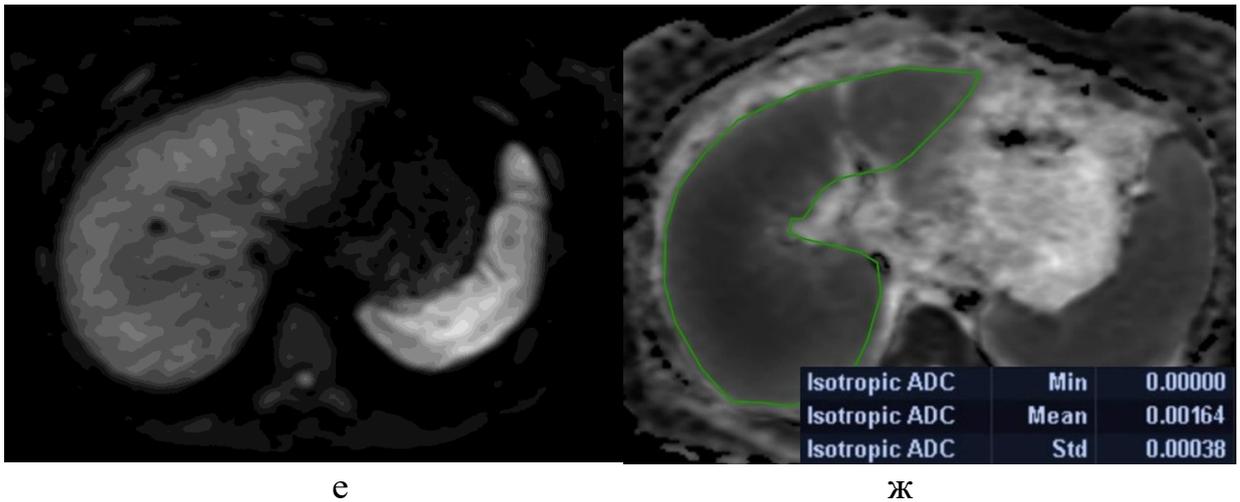


Рис. 35. Больной В., 53 года. АБП (гепатит): а – УЗИ ОБП с режимом эластографии (сдвиговой волной); б – КТ ОБП, нативное исследование (аксиальный срез); в – МРТ ОБП, T2-ВИ (аксиальный срез); в, е – ДВИ печени; г, ж – ИКД печени; д – гистологический материал печени (окраска г.-э., x200): фиброзные волокна, признаки холестаза

Пример №4. Больной Г., 64 года (Рисунок 36).

Поступил 2 марта 2020 года, в отделение гастроэнтерологического профиля ОГБУЗ «Клиническая больница №1» с основным клиническим диагнозом: Цирроз печени алкогольного генеза, по критериям Чайлд – Пью - класс В. По данным анамнеза употребляет спиртосодержащие напитки на протяжении двенадцатилетнего периода, на момент поступления информацию о продолжающемся злоупотреблении отрицает.

Объективное обследование: кожа – бледного характера, налет белого оттенка на поверхности языка, при аускультации отмечается ослабленное везикулярное дыхание, отсутствие хрипов, ритмичность тонов сердечной мышцы, их приглушенность. Поверхность передней брюшной стенки - мягкая, пальпаторно - указывает на боль в области правого подреберья, эпигастрии. Правая доля печени определяется из-под правого края реберной дуги на 1,5 см; пальпаторно край характеризуется бугристостью, отмечается болезненность.

Данных за гепатотропные вирусы в лабораторных методах не обнаружено: (HBsAg, antiHCVAg отрицательно).

Результаты биохимического анализа крови: соотношение АЛТ к АСТ более 1, соотношение ГГТ к АЛТ более 1, уровень общего, непрямого билирубин выше нормы, показатель щелочной фосфатазы 361 нмоль/сл.

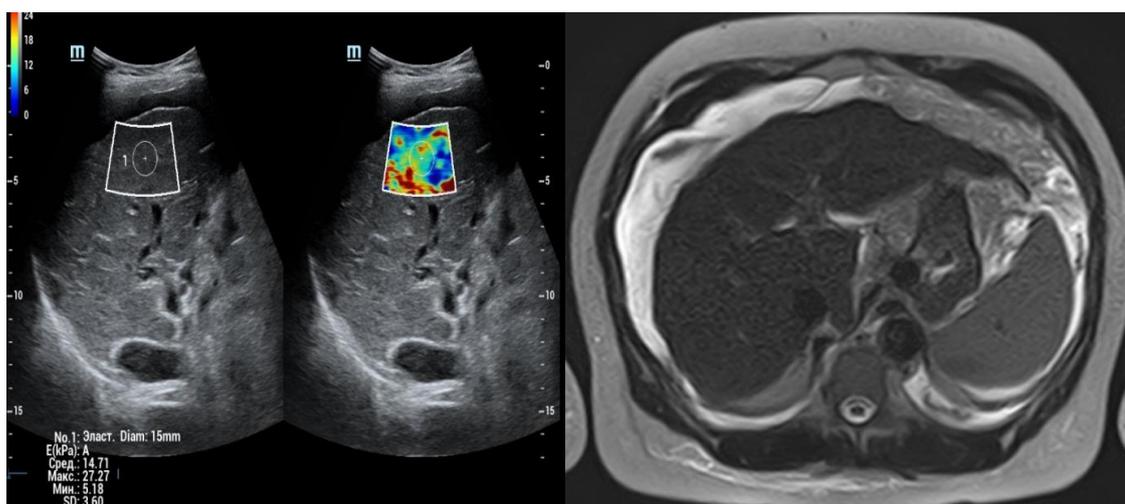
Ультразвуковое исследование печеночной ткани с эластографией (сдвиговой волной). Заключение: жидкость в брюшной полости (умеренное количество). Увеличение печени в размерах. Значительно выраженные изменения диффузного характера в печеночной паренхиме. Диаметр воротной вены - расширен. Увеличенные лимфатические узлы в месте проекции ворот печени; 14, 7 кПа – F4-стадия фиброзного процесса (Рисунок 36 а).

ДВИ МРТ печеночной паренхимы: жидкость в брюшной полости (умеренное количество), структура печеночной паренхимы цирротически трансформирована (Рисунок 36 б), диаметр портальной вены увеличен, качественный критерий – есть ограничение диффузии (Рисунок 36 в); ИКД=0,93×10⁻³мм²/с (Рисунок 36 г). Заключение: МР-признаки цирротической трансформации печеночной паренхимы, жидкость в брюшной полости; МР-признаки нарушения режима абстиненции.

Гистологическое исследование биоптата печени: средне-узловой цирроз печени (Рисунок 36 д).

Результаты динамического наблюдения на стационарном этапе лечения спустя полгода проведенной гепатопротективной, дезинтоксикационной и антибактериальной терапии:

ДВИ МРТ печени: качественный критерий – отсутствуют признаки ограничения диффузии, ИКД=1,17×10⁻³мм²/с (Рисунки 36 е, 36 ж). Заключение: МР-признаков нарушения режима абстиненции нет.



а

б

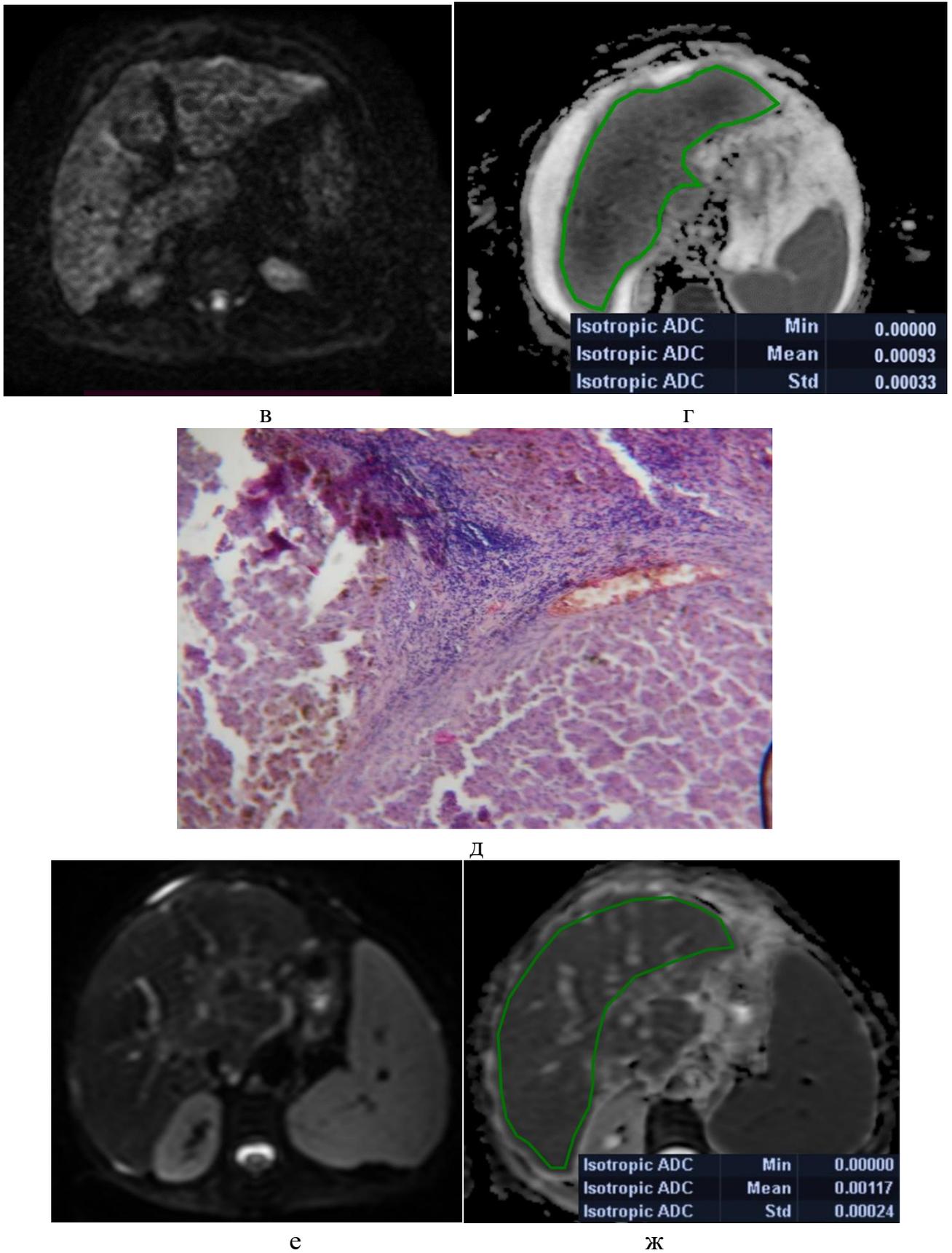


Рис. 36. Больной П., 64 года. АБП (цирроз): а – УЗИ ОБП с режимом эластографии (сдвиговой волной); б – МРТ ОБП, T2-ВИ (аксиальный срез); в, е – ДВИ печени; г, ж – ИКД печени; д – гистологический материал печени (окраска г.-э., x200) – узлы-регенераты при средне-узловом циррозе печени

3.4. Разработка дифференциального алгоритма обследования пациентов с АБП с включением диффузионно-взвешенной МР-томографии

Период наблюдения за пациентами позволил установить диагностическую и прогностическую роль диффузионной МРТ печени у больных с диффузными заболеваниями печени алкогольного генеза. При госпитализации пациентов в отделение гастроэнтерологического профиля роль качественной оценки – AUROC=0,844 (95% ДИ 0,801–0,869), значение количественного критерия – AUROC=0,908 (95% ДИ 0,875–0,911); при мониторинге роль качественной оценки – AUROC=0,939 (95% ДИ 0,901–0,955), значение количественного критерия – AUROC=0,919 (95% ДИ 0,871–0,931) (Рисунок 37).

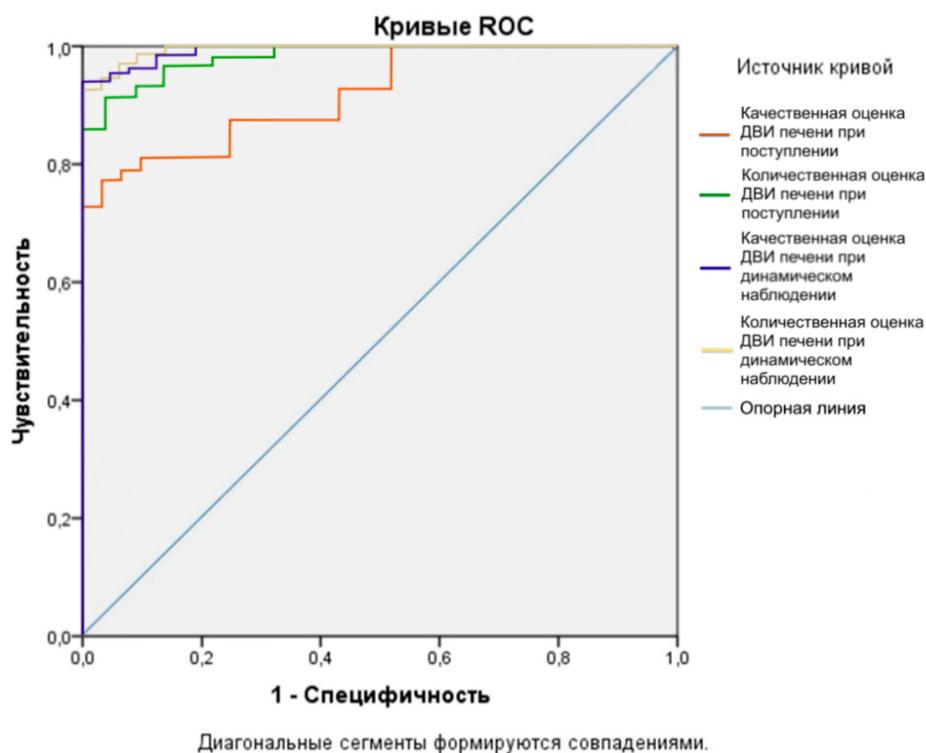


Рис. 37. Диагностическая и прогностическая ценность качественной и количественной оценок диффузионной МРТ печени

Представленные данные подтверждают отличное качество диагностической и прогностической значимости диффузионной МРТ печени для больных с диффузными заболеваниями печени алкогольного генеза при госпитализации и мониторинге.

Предотвращение развития, прогрессирования АБП остается одной из важнейших задач практического здравоохранения. Учитывая неблагоприятное влияние этанола на макроорганизм (прогрессирование и развитие фиброза печени, развитие цирроза с возможным переходом в ГЦК, портальная гипертензия, кровотечения, гепаторенальный синдром, печеночная энцефалопатия и др.), сохраняющуюся высокую распространенность представленной нозологической формы, необходимо разработать строгие критерии мониторинга за состоянием печени, использовать скрининговые методы, особенно на фоне выявленных ранее изменений. В обязательный диагностический минимум оказания помощи взрослому населению, определенный Приложением № 1 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 168н от 15 марта 2022 г. «Порядок проведения диспансерного наблюдения за взрослыми», не входит проведение диффузионной МРТ для больных с диффузной патологией печени.

С учетом полученных в ходе нашей работы результатов нами был разработан алгоритм ведения пациентов с АБП (Рисунок 38).

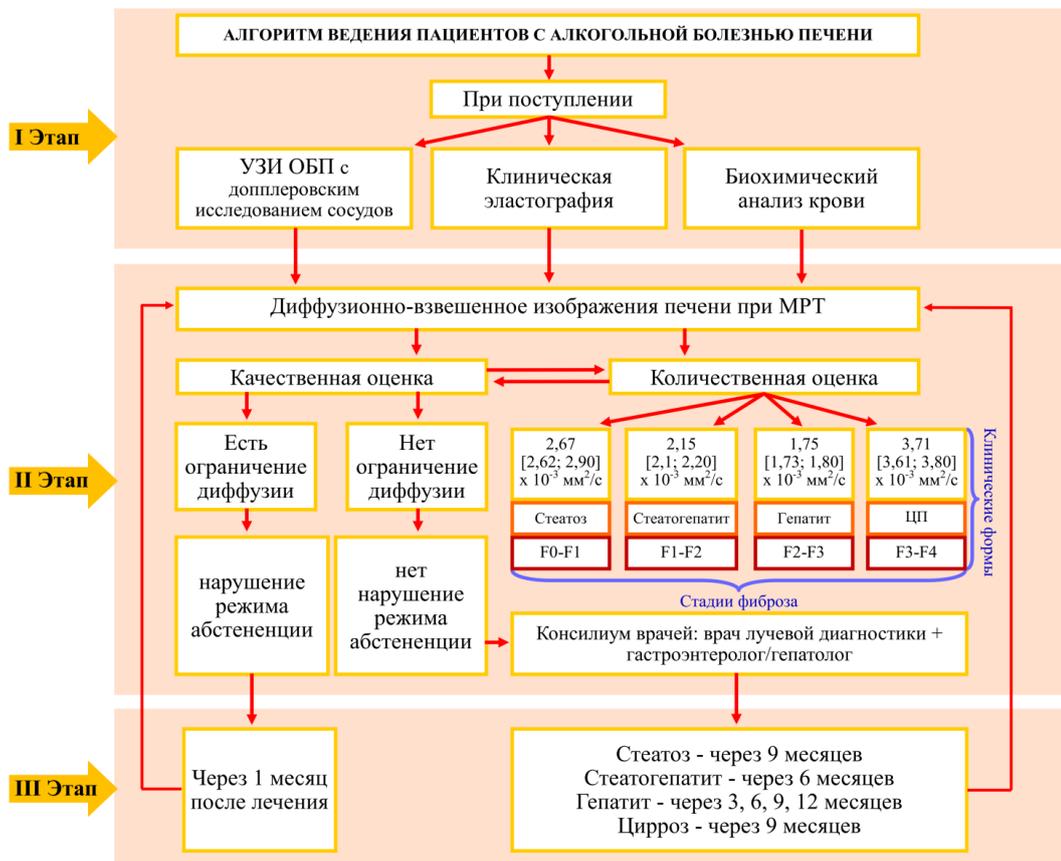


Рис. 38. Алгоритм ведения пациентов с АБП при использовании ДВИ при МРТ

Разработанный алгоритм ведения пациентов с АБП при включении ДВИ МРТ предусматривал комплексную оценку (качественная и количественная оценка) по представленным методологическим подходам, с установленными этапами мониторинга для разных форм диффузных заболеваний печени алкогольного генеза. На основании разработанной тактики ведения при госпитализации пациенту с АБП на I этапе проводится УЗИ с доплеровским исследованием сосудов с целью оценки портальной гемодинамики, наличия признаков портальной гипертензии. Кроме того, при обследовании для оценки стадии поражения печени применялись эластографические методики, проводился биохимический анализ крови. Наше исследование показало, что результаты биохимического анализа крови и эластографии имеют низкую корреляционную связь. Опора только на данные этих исследований может привести к ложноположительным результатам в оценке фиброзного процесса, поскольку даже при наличии воспалительных изменений в ткани печени показатели эластографии могут быть высокими [86, 87].

Независимо от полученных результатов, на II этапе мониторинга пациенты нуждаются в проведении качественной оценки ДВИ печени. Ограничение диффузии в паренхиме и изменения в биохимическом анализе крови в виде синдромов цитолиза и холестаза подтверждают употребление спиртных напитков (при исключении предварительно другой этиологии).

Всем пациентам с ограничением диффузии требуется динамический мониторинг спустя 1 месяц после комплексной терапии (этиологическое (исключить прием этанола) патогенетической, симптоматической). Таким образом, врач получает возможность своевременной коррекции терапии; всем больным оценивают ИКД печеночной паренхимы, с целью подтверждения клинической формы АБП, установке фиброзной стадии в паренхиме. При мониторинге за больными в течение трехлетнего срока отмечена значительная корреляция ИКД и результатом эластографических методик ($r=0,873$). Консилиум врачей, представленный врачом лучевой диагностики, гастроэнтерологом или гепатологом, согласовывает сроки динамического наблюдения за больным, но только если установлен критерий отсутствия ограничения диффузии, в обратном случае – через 1 месяц.

Представленный клинико-инструментальный подход не предусматривает проведение биопсии печеночной паренхимы (за исключением больных, у которых имеются сомнительные данные при проведении других методов исследования относительно ГЦК).

Представленный нами алгоритм играет важное значение для практического здравоохранения, так как позволяет предотвратить развитие заболевания, что особенно актуально для больных на доклинической стадии, свести к минимуму развитие осложнений. Таким образом, врачом выполняется первостепенная задача – профилактическая направленность медицинской помощи, что особенно актуально для пациентов, скрывающих употребление спиртных напитков, самостоятельно прерывающих лечение.

В последующем сроки мониторинга по результатам диффузионной МРТ печени решались индивидуально для каждого пациента.

Полученные в ходе нашей работы результаты свидетельствуют о необходимости внесения изменений в действующие стандарты оказания диагностической помощи пациентам с АБП.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Алкогольная болезнь печени (АБП) в практике гастроэнтеролога, гепатолога часто встречающееся заболевание. Патогенетические звенья алкогольного повреждения печеночной ткани требуют последующего изучения и определения тех критериев, которые будут препятствовать дальнейшему развитию нозологии. Специалистам известно, что на течение, возможное прогрессирование патологии печени, влияет не только этанол и реакции происходящие на фоне него в макроорганизме, но и масса сопутствующих заболеваний, половая принадлежность, социо-генетические факторы [3]. Остается открытым вопрос развития гепатита и цирроза в одной группе больных, а другая группа пациентов может остаться с клинической формой стеатоза на протяжении длительного периода времени. Современные технологии способны создавать диагностические и прогностические модели заболевания, основываясь на молекулярно-генетических и метаболических аспектах строго индивидуально для каждого больного, существуют направления лечения, основанные на патогенетических подходах [3].

В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов и др. (2017) [59] в своей работе указывают, что МРТ, КТ и УЗИ являются наиболее подходящими методами в диагностическом алгоритме ведения пациентов с АБП, также говорится о наибольшей надежности МРТ и магнитно-резонансной спектроскопии в диагностике преобладания стеатоза печени. Вместе с тем авторы отмечают, что применение данных методов исследования еще в разработке, они нуждаются в дальнейшем изучении. В их работе нет никаких сведений о применении диффузионной МРТ печеночной паренхимы для подтверждения переменных форм диффузных заболеваний печени алкогольной этиологии, таких как стеатоз, стеатогепатит, гепатит и цирроз печени.

Е. А. Кулебина, А. Н. Сурков, О. В. Усольцева (2020) [68] в своей работе, посвященной неинвазивным методам исследования фиброза печени, говорят о том, что методика ДВИ при МРТ чаще используется для диагностики поражений печени онкологического профиля. Также указывается, что диффузионно-взвешенная МРТ имеет ряд ограничений в визуализации фиброза печени в связи с влиянием стеатоза печени и в зависимости от качества получаемых изображений, обусловленного возможным

движением пациентов при выполнении исследования. Авторы подчеркивают, что учеными ведутся попытки оценки зависимости ИКД от степени выраженности фиброзного процесса.

В работе А. А. Усановой и соавт. (2019) [133] уделяется внимание лабораторным методам диагностики фиброзного процесса и клинических форм АПБ, использованию данных биопсии печени, эластографии и УЗИ печени. Указывается, что МРТ является наиболее чувствительным методом для определения фиброза печени, но авторами не приводятся клинические примеры, не описывается спецификация методик и применение ДВИ печени в диагностике клинических форм заболевания и степени выраженности фиброзного процесса в тканях печени, что подробно обсуждается в нашей работе.

С целью совершенствования алгоритма ведения пациентов с АБП нами было предложено включение в обследование ДВИ печени. Это позволило разработать критерии МР-диффузии для одной этиологической формы патологии печени. Совершенствованию мониторинга состояния больных с изучаемой нозологической формой способствовало определение места ДВИ в алгоритме обследования: врач лучевой диагностики и лечащий врач имели возможность в получении максимальной информации о клинической форме АБП, могли выявлять наличие фиброзного процесса, оценивать эффективность назначаемого лечения и своевременно корректировать его. Работа оказалась особенно актуальной для пациентов на доклинических стадиях заболевания. Кроме того, исследование позволило выявлять группы больных, продолжающих злоупотреблять спиртными напитками. Мы можем говорить о новизне нашего исследования, поскольку, проанализировав российские и зарубежные источники, мы не обнаружили информации об эффективности ДВИ печени при АБП с позиций разработанных нами критериев.

В нашем исследовании анализ данных ДВИ при МРТ при заболеваниях печени алкогольного генеза у 128 пациентов показал преимущества использования данного метода перед другими объективными лабораторными и инструментальными методиками. Несмотря на то, что биохимический анализ крови, УЗИ, эластография входят в обязательный диагностический минимум, в нашем исследовании установлено, что их

диагностическая и прогностическая значимость не превышала AUROC 0,7–0,8. ДВИ при МРТ оказалось более информативным для пациентов с АБП: AUROC более 0,9.

В ходе представленного нами исследования у 89 пациентов определена значительная корреляция количественных критериев диффузии с эластографическими методиками ($r=0,873$) и средняя корреляция с результатами биопсийного материала печеночной паренхимы ($r=0,715$). Данный факт для гастроэнтеролога, гепатолога может служить обоснованием взаимозаменяемости методов в случае отсутствия опции эластографии в УЗ-оборудовании. Средняя корреляционная связь показателей ДВИ печени с результатами биопсии свидетельствует, на наш взгляд, о том, что биопсия остается «золотым стандартом», но особенности пациентов с АБП, отказ больных от процедуры, риски развития осложнений ограничивают применение инвазивного метода. Более того, данные ДВИ при МРТ могут давать прежде всего прогноз развития фиброзного процесса.

ИКД (количественный критерий) печени позволил определить пороги отсечения, которые дают возможность судить о клинической форме заболевания: стеатоз – 2,67 [2,62; 2,90]; стеатогепатит – 2,15 [2,10; 2,20]; гепатит – 1,75 [1,73; 1,80]; цирроз – 1,18 [1,15; 1,31]. В группе контроля ИКД составил 3,71 [3,61; 3,80].

Мониторинг за больными установил статистически значимые внутригрупповые различия ($p<0,05$). Статистически значимые отличия показателей ИКД в разные периоды наблюдения позволили установить сроки повторного обследования пациентов. При стеатозе повторное исследование рекомендуется спустя 9 месяцев от назначенной терапии. При стеатогепатите значимые отличия показателей наблюдаются также через 9 месяцев, однако кратность наблюдения должна быть увеличена в связи с появлением значительного разброса показателей через 3 и 6 месяцев; в связи с отсутствием динамики рекомендован ДВИ-контроль через 6 месяцев. При гепатите повторное обследование необходимо через 6 месяцев, однако разброс показателей ИКД начинается с третьего месяца, поэтому в течение первого года рекомендован ДВИ-контроль каждые 3 месяца. При циррозе повторное МРТ с режимом ДВИ проводится спустя 9 месяцев от назначенной терапии.

Нами были проанализированы возможности качественной характеристики ДВИ МРТ печени и было установлено, что изменения в биохимическом анализе крови коррелировали с ограничением диффузии более чем в 50% случаев ($r=0,884$), дополнительно отмечена корреляция признака ограничения диффузии в паренхиме печени и продолжающегося приема спиртных напитков ($r=0,901$). Следовательно, имеется возможность использования ДВИ как скринингового метода диагностики и прогнозирования нарушений в структуре печени.

Исследование позволило определить этапы проведения ДВИ при МРТ печени. ИКД рекомендуется использовать до проведения лечения для диагностики клинической формы заболевания. Качественную оценку – для подтверждения приема спиртных напитков, прогнозирования изменений в биохимическом анализе крови, для коррекции этапа этиологического лечения (исключение спиртных напитков), коррекции патогенетической терапии в процессе мониторинга состояния больных. Фиксацию ИКД – для последующего выявления наличия или отсутствия фиброза.

В ходе работы установлена диагностическая и прогностическая роль диффузии МРТ печеночной паренхимы у пациентов с диффузными заболеваниями печени алкогольной этиологии. При госпитализации больного роль качественного критерия составила $AUROC=0,844$ (95% ДИ 0,801–0,869), количественного – $AUROC=0,908$ (95% ДИ 0,875–0,911). При мониторинге за больными роль качественной оценки – $AUROC=0,939$ (95% ДИ 0,901–0,955), количественного критерия – $AUROC=0,919$ (95% ДИ 0,871–0,931).

Наша научная работа показывает необходимость включения диффузионной МРТ печени в структуру клинико-инструментального обследования и наблюдения за больными с диффузными заболеваниями печени алкогольной этиологии при госпитализации и мониторинге, для подтверждения и уточнения клинических форм заболевания, выявления особенностей течения болезни и возможного прогрессирования процесса для принятия решения о лечебной тактике и своевременной ее коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании представлены возможности применения ДВИ МРТ печеночной паренхимы больным, с диффузными заболеваниями печени алкогольной этиологии.

А. П. Гончар и соавт. (2020) [22], И. И. Жирков и соавт. (2021) [134] в своих исследованиях указывают, что основными методами диагностики, применяемыми для оценки состояния паренхимы печени, являются УЗИ печени, КТ печени, МРТ печени. В работе делается акцент на перспективность КТ-денситометрии, но нет данных о применении ДВИ печени в диагностике диффузных поражений паренхимы печени. В нашей работе в полной мере раскрыты возможности применения ДВИ при МРТ для выявления диффузной патологии печени, требующие комплексного диагностического подхода с оценкой количественной и качественной характеристик ДВИ печени. Нами оценена роль использования диффузионной МРТ печеночной паренхимы в постановке клинических форм заболеваний печени алкогольного генеза, что дало возможность прогнозировать переход одной формы заболевания в другую, оценить эффективность получаемого пациентом лечения.

Min Ki Shin и соавт. (2019) [219] указывают, что диффузия в печеночной паренхиме характеризуется значительной чувствительностью (98%), специфичностью (93%) и точностью (95%) у больных с диффузной патологией ткани печени. К сожалению, исследователи останавливаются в работе на применении лишь количественного критерия диффузии в печеночной паренхиме, отсутствуют уточнения о диагностической и прогностической роли ДВИ при алкогольной, неалкогольной и вирусной природе, нет сопоставлений с данными клинических и лабораторных методик обследования, что остается важным этапом обследования всех больных с диффузной патологией печеночной паренхимы. В нашей работе сопоставляются данные ДВИ печени и клинико-лабораторные показатели, что дает возможность рассматривать представленный метод в качестве инструмента динамического наблюдения за пациентами, прогнозирования течения АБП.

Рядом авторов указывается, что диагностика АБП должна быть комплексной и основываться на определении хронической алкогольной интоксикации путем установления факта систематического злоупотребления алкогольными напитками путем применения опросников типа «AUDIT» [92, 118]. В нашей работе рассмотрено применение диффузионной МРТ печеночной паренхимы в качестве профилактической методики в оценке этапа этиологического лечения, то есть отказа пациента от приема спиртных напитков.

Наши результаты в оценке возможностей ДВИ в выявлении фиброзного процесса совпадают с исследованиями Xiao-Bei Wang и соавт. (2020) [176], но в указанной работе нет данных о точных порогах отсечения ИКД для оценки выраженности фиброзного процесса в паренхиме печени, что подробно изложено в нашей работе.

Нами доказана эффективность применения ДВИ при МРТ в диагностике диффузной патологии печени (АБП), разработаны комплексные критерии оценки ДВИ печени, позволяющие неинвазивно заподозрить степень выраженности фиброзного процесса в гепатоцитах, установить клиническую форму АБП без применения контрастных препаратов. Все полученные результаты основывались на анализе морфологического материала 89 больных. Наше исследование требовало гистологического подтверждения в связи с тем, что Г. Г. Кармазановский (2019) [53] в своей работе использует комплексный подход применения МРТ с гепатоспецифическими контрастными препаратами и МРТ в режиме ДВИ печени, утверждая, что данный подход является наиболее современным методом прижизненной неинвазивной диагностики изучения морфологии и физиологии нормальных и патологических процессов в печени и гепатопанкреатодуоденальной зоны. В представленной нами работе вышеописанный алгоритм сокращается за счет исключения применения КВ, следовательно, снижает стоимость обследования.

В ходе работы была проанализирована прогностическая и диагностическая роль ДВИ МРТ печеночной паренхимы при госпитализации в стационар и мониторинге за больными с диффузными заболеваниями печени алкогольной этиологии. В нашем наблюдении отмечено: при госпитализации больного в лечебное учреждение, отделение гастроэнтерологического профиля, в течение месяца наблюдения отсутствует

необходимость в проведении эластографических методик, поскольку они не всегда выявляют воспалительные изменения в паренхиме печени, следовательно, возможно получение ложноположительных результатов. При отсутствии ограничения диффузии через месяц вопрос проведения эластографии решается индивидуально (в случае оснащения лечебного учреждения данной опцией в УЗ-оборудовании).

В современных источниках литературы нет подробных указаний о возможностях ДВИ при МРТ для обследования пациентов с АБП. В новейших диагностических алгоритмах по установлению алкогольного повреждения паренхимы печени у больных преимущественно изучают данные обследования психического и неврологического состояний, проводят анализ тестирования, лабораторных сведений. Базовое инструментальное исследование представлено биопсией печеночной паренхимы. Развитие высокотехнологичных методов исследования способствует их активному внедрению, минимизируя инвазивные вмешательства. Перспективы развития ДВИ печени при МРТ во многом обусловлены необходимостью разработки более совершенных протоколов сбора МР-данных, оптимизацией программного обеспечения для количественного и качественного анализа полученных результатов, внедрением новых критериев оценки ДВИ при АБП, с расширением инструментального алгоритма ведения пациентов с АБП.

Обобщив полученные результаты, нами было сделано заключение: результаты ДВИ МРТ печени у пациентов с АБП позволяют определять клиническую форму, стадию фиброза, оценивать критерии эффективности этиологического и патогенетического лечения. В работе сопоставлены результаты клинической эластографии, биопсии печени, результаты биохимического анализа крови с данными ДВИ при МРТ печени. Это позволило выявить корреляционную взаимосвязь стадии фиброзного процесса, морфологических изменений, количественных показателей ДВИ и биохимического анализа крови для оценки эффективности терапии. При сопоставлении с результатами УЗИ ОБП, доплеровского исследования сосудов, клинической эластографии была доказана необходимость комплексного обследования пациентов с включением ДВИ при МРТ печени для пациентов с АБП.

На основании полученных данных ДВИ при МРТ печени нами были разработаны практические рекомендации по срокам мониторинга за больными при каждой клинической формы АБП, обоснована целесообразность использования качественной и/или количественной оценок ДВИ индивидуально для каждого пациента с АБП.

Таким образом, включение ДВИ при МРТ печени в комплексный алгоритм ведения пациентов с АБП способствовало бы более точному выявлению клинической формы, стадии фиброза, своевременной коррекции лечения.

ДВИ при МРТ печени для пациентов с АБП является взаимозаменяемым и/или дополнительным методом обследования, особенно при наличии противопоказаний к проведению биопсии печени и/или отказе пациента от процедуры.

ВЫВОДЫ

1. Количественные показатели ДВИ МРТ печени позволяют установить клиническую форму алкогольной болезни печени: измеряемый коэффициент диффузии при стеатозе составляет $2,67 [2,62; 2,90] \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$, при стеатогепатите – $2,15 [2,10; 2,20] \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$, при гепатите – $1,75 [1,73; 1,80] \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$, при циррозе – $1,18 [1,15; 1,31] \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ (AUROC 0,985, (95% ДИ 0,945–0,912)).

2. Отмечается высокая корреляционная связь измеряемого коэффициента диффузии печени при МРТ и результатов клинической эластографии ($r=0,873$); средняя корреляционная связь ИКД и биопсии печени ($r=0,715$).

3. Качественные показатели ДВИ МРТ печени (есть/нет ограничение диффузии) позволяют устанавливать факт нарушения режима абстиненции пациентами, страдающими любой клинической формой алкогольной болезни печени (AUROC 0,997, (95% ДИ 0,973–0,998)).

4. У пациентов с АБП отмечается высокая корреляционная связь уменьшения показателей ИКД печени и отрицательной клинико-лабораторной динамики ($r=0,884$), увеличения показателей ИКД печени и положительной клинико-лабораторной динамики ($r=0,885$).

5. При поступлении и динамическом наблюдении за пациентами с АБП установлена высокая диагностическая и прогностическая значимость ДВИ МРТ печени у пациентов с АБП (AUROC=0,893 (95% ДИ 0,869–0,957), AUROC=0,921 (95% ДИ 0,907–0,968) соответственно).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано проведение качественной оценки ДВИ при МРТ печени пациентам с АБП при поступлении и спустя месяц после начала лечения при ограничении диффузии; количественной оценки – при поступлении, при отсутствии ограничения диффузии через 9 месяцев при стеатозе и циррозе, через 6 месяцев при стеатогепатите, через 3, 6, 9, 12 месяцев при гепатите.

2. Количественную оценку ДВИ МРТ печени у пациентов с АБП следует проводить для определения клинической формы заболевания и неинвазивной оценки стадии фиброзного процесса в паренхиме печени при поступлении и динамическом наблюдении, особенно в случае наличия противопоказаний к биопсии печени (патент на изобретение № 2741698, бюллетень №4 от 28. 01. 2021 г.).

3. Качественную оценку ДВИ МРТ печени у пациентов с АБП рекомендуется проводить для выявления факта нарушения режима абстиненции при поступлении и динамическом наблюдении: «ограничение диффузии=нарушение режима абстиненции», «нет ограничения диффузии=нет нарушения режима абстиненции» (патент на изобретение № 2754191, бюллетень №25 от 30. 08. 21 г.).

4. В качестве критериев эффективности лечения АБП следует считать увеличение показателей ИКД при каждой клинической форме АБП, результаты которого свидетельствуют о нормализации биохимического анализа крови, обратимости стадий фиброза (по данным биопсии и эластографии печени), для циррозов – о переходе в компенсированную форму по Чайлд-Пью.

5. При проведении МРТ печени с режимом ДВИ пациентам со стеатозом, стеатогепатитом, гепатитом должен быть использован b-фактор 800 с/мм^2 , пациентам с циррозом – b-фактор 1000 с/мм^2 .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автоматическое пакетное определение рентгеновской плотности печени для выявления субклинических заболеваний печени / Н. С. Кульберг, А. Б. Елизаров, В. П. Новик [и др.] // Радиология – практика. – 2020. – №3 (81). – С. 50–61.
2. Акчурина, Э. Д. Диффузионно-взвешенные изображения в комплексной лучевой диагностике очаговых поражений печени: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Акчурина Эльвира Дамировна. – Москва, 2011. – 113 с.
3. Алкогольная болезнь печени – ключевые вопросы эпидемиологии и патогенеза заболевания / Т. М. Шукевич, Т. Е. Помыткина, К. Б. Мозес [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2020. – Т. 19, – № 1. – С. 5–10.
4. Алкогольная болезнь печени с позиций современной медицины: учебно-методическое пособие для врачей / И. В. Маев, Д. Н. Андреев, Д. Т. Дичева, Е. И. Кузнецова. – Москва: Прима Принт, 2017. – 60 с.
5. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых / Л. Б. Лазебник, Е. В. Голованова, Л. В. Тарасова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 2 (174). – С. 4–28.
6. Алкогольная болезнь печени. Современные рекомендации по диагностике и лечению российского общества по изучению печени (2017) и американской ассоциации по изучению болезней печени (2019) / Е. В. Лузина, Н. В. Ларева, А. А. Жилина [и др.] // VIII съезд терапевтов Забайкальского края: сборник научных трудов. – Чита, 2020. – С. 46–49.
7. Багненко, С. С. Комплексное магнитно-резонансное исследование в выявлении и дифференциальной диагностике очаговых поражений печени: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.13 / Багненко Сергей Сергеевич. – Санкт-Петербург, 2014. – 47 с.
8. Багненко, С. С. Магнитно-резонансная диффузия в диагностике очаговых образований печени / С. С. Багненко, Г. Е. Труфанов // Военно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 335, № 2. – С. 59–61.
9. Багненко, С. С. Труфанов Г. Е. МРТ-диагностика очаговых заболеваний печени / С. С. Багненко, Г. Е. Труфанов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 128 с.

10. Балукова, Е. В. Поражение печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического): от этиологической гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов / Е. В. Балукова // Русский медицинский журнал. Медицинской обозрение. – 2018. – № 1 (1). – С. 35–40.

11. Берген, Т. А. Прогностическая значимость магнитно-резонансной томографии при онкологических заболеваниях органов таза у женщин: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.13 / Берген Татьяна Андреевна. – Санкт-Петербург, 2020. – 211 с.

12. Бывальцев, В. А. Возможности диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в диагностике опухолей спинного мозга / В. А. Бывальцев, И. А. Степанов, А. И. Кичигин // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – Т. 99, № 2. – С. 101–107.

13. Владимиров, Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков, Г. М. Франк. – Москва: Наука, 1972. – 252 с.

14. Возможности диффузионно-взвешенной МРТ в дифференциальной диагностике степени злокачественности менингиом головного мозга / В. А. Бывальцев, И. А. Степанов, А. И. Кичигин, С. Л. Антипина // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 19–26.

15. Возможности диффузионно-взвешенных последовательностей МРТ в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии больных раком яичников / А. Е. Солопова, С. К. Терновой, А. Д. Макацария, С. Н. Гуров // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 68–80.

16. Возможности диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в определении реабилитационного потенциала острого периода ишемического инсульта / А. А. Кулеш, В. Е. Дробаха, К. В. Собянин [и др.] // Российский неврологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 23–33.

17. Возможности диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в прогнозировании эффективности предоперационной химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки / Н. А. Рубцова, К. Б. Пузаков, Д. В. Сидоров, И. В. Дрошнева // Высокотехнологическая медицина. – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 38–45.

18. Возможности магнитно-резонансной томографии с использованием диффузионно-взвешенных изображений в диагностике очаговых поражений печени / С. С. Багненко, И. С. Железняк, И. В. Бойков [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 338, № 11. – С. 40–44.
19. Возможности магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике очаговых образований печени / Е. Л. Белоусова, Г. Г. Кармазановский, В. А. Кубышкин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2015. – № 7. – С. 78–84.
20. Возможности магнитно-резонансной томографии с парамагнитным усилением в проспективной оценке атеросклеротического процесса в динамике терапии аторвастатином на примере сонных артерий / Е. Э. Бобрикова, А. С. Максимова, П. И. Лукьяненко [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 96–101.
21. Возможности и роль диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в оценке эффективности противоопухолевого лечения пациенток с метастатическим поражением печени при раке молочной железы / А. Б. Лукьянченко, Б. М. Медведева, Е. С. Колобанова [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2019. – Т. 100, № 5. – С. 286–292.
22. Возможности оценки плотности печени по данным бесконтрастной компьютерной томографии / А. П. Гончар, В. А. Гомболевский, А. Б. Елизаров [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2020. – Т. 101, № 1. – С. 58–66.
23. Возможности метода бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии для выявления раннего поражения головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии / Т. М. Остроумова В. А. Парфенова. О. Д. Остроумова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – № 10 (1). – С. 17–23.
24. Возможности транзientной и двухмерной сдвиговолновой эластографии в диагностике фиброза при невирусных хронических диффузных заболеваниях печени у военнослужащих / И. И. Жирков, А. В. Гордиенко, В. В. Яковлев [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – № 2 (70). – С. 11–15.
25. Войнова, А. Г. Алкогольная болезнь печени / А. Г. Войнова, И. С. Гаврик // Смоленский медицинский альманах. – 2015. – № 1. – С. 67–68.

26. Гележе, П. Б. Сравнение диагностической ценности диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии, позитронно-эмиссионной томографии с ¹⁸F-ФДГ и компьютерной томографии всего тела при метастатическом раке молочной железы / П. Б. Гележе, С. П. Морозов // Радиология – практика. – 2019. – № 6 (78). – С. 8–20.
27. Гележе, П. Б. Основы интерпретации диффузионно-взвешенной томографии всего тела / П. Б. Гележе, И. А. Трофименко, С. П. Морозов // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2015. – Т. 5, № 3. – С. 65–73.
28. Гельт, Т. Д. Прогностическое значение периферической микрогемодинамики при неинвазивной лазерной доплерографии у пациентов с различными формами диффузных заболеваний печени / Т. Д. Гельт // Научные исследования как основа инновационного развития общества: сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции (Уфа, 23 июля 2020 г.). – Уфа, 2020. – С. 20–24.
29. Дипак Д. Джери К. Элисон Б. Наглядная гепатология: учебное пособие (пер. с англ.) / Д. Дипак, К. Джери, Б. Элисон; под ред. Ч. С. Павлова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 168 с.
30. Дифференциальная диагностика медиастинальной лимфаденопатии при лимфоме и саркоидозе с помощью диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии / А. В. Сударкина, А. П. Дергилев, В. В. Козлов [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2020. – № 3 (11). – С. 56–62.
31. Диффузионно-взвешенные изображения в практике врача МРТ: пособие для врачей / С. В. Димент, Д. И. Куплевацкая, В. И. Куплевацкий [и др.]; под ред. Н. А. Березиной; Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем. – Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2015. – 111 с.
32. Диффузионно-взвешенная МРТ и протонная магнитно-резонансная спектроскопия в диагностике и оценке эффективности химиолучевого лечения опухолей головы и шеи (обзор литературы) / М. Д. Семенова, В. П. Сокуренок, А. А. Станжевский, В. Ф. Мус // Трансляционная медицина. – 2019. – Т. 6, № 1. – С. 17–26.
33. Диффузионно-взвешенная МРТ в диагностике объемных образований задней черепной ямки / С. В. Серков, И. Н. Пронин, Л. М. Фадеева [и др.] // Медицинская визуализация. – 2004. – № 2. – С. 66–75.

34. Диффузионно-взвешенная МРТ при раке мочевого пузыря / И. Н. Петров, В. М. Черемисин, И. Г. Камышанская, Р. Л. Казаров // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – № 3 (8). – С. 67–68.
35. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в диагностике и стадировании рака мочевого пузыря: (обзор) / И. Г. Фролова, Е. Г. Григорьев, С. А. Величко [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2019. – Т. 100, № 6. – С. 379–386.
36. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в диагностике компрессии корешков спинного мозга при грыжах поясничных межпозвонковых / И. А. Степанов, Н. А. Тетюшкин, М. А. Шамеева, В. А. Бывальцев // Современные технологии в медицине. – 2019. – Т. 11, № 3. – С. 104–110.
37. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография при оценке эффективности неоадьювантной химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки / Н. А. Рубцова, К. Б. Пузаков, А. В. Бойко [и др.] // Колопроктология. – 2014. – № S1 (47). – С. 53–59.
38. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в диагностике дегенерации межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника / В. А. Бывальцев, И. А. Степанов, А. А. Калинин, Е. Г. Белых // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2016. – Т. 97, № 6. – С. 357–364.
39. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в диагностике дегенерации межпозвонкового диска / В. А. Бывальцев, И. А. Степанов, А. А. Калинин, К. В. Шишков // Медицинская техника. – 2016. – № 4 (298). – С. 29–32.
40. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела и позитронная эмиссионная томография, комбинированная с компьютерной томографией, при стадировании лимфом / С. А. Хоружик, Э. А. Жаврид, А. В. Дзюбан [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2019. – Т. 100, № 6. – С. 321–334.
41. Диффузионные данные магнитно-резонансной томографии: разработка методологии и инструментов использования в диагностике и лечении заболеваний головного мозга / К. А. Уразова, Г. Е. Горлачёв, А. П. Черняев, А. В. Голанов // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 191–201.

42. Диффузионно- и перфузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография: возможности и перспективы / З. А. Суслина, Р. М. Умарова, М. В. Кротенкова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2006. – № 17. – С. 28–36.
43. Емельянова, Н. В. Применение диффузионно-взвешенного изображения почек для динамической оценки состояния почечной паренхимы после дистанционной ударно-волновой литотрипсии / Н. В. Емельянова, М. Л. Чехонацкая, А. Н. Россоловский // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5, № 6. – С. 891–892.
44. Еремина, Е. Ю. Алкогольная болезнь печени / Е. Ю. Еремина // Медицинский алфавит. – 2020. – № 10. – С. 25–32.
45. Звягинцева, Т. Д. Алкогольный фиброз печени: современное состояние проблемы / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай // Современная гастроэнтерология. – 2018. – № 2 (100). – С. 52–60.
46. Значение МРТ в динамическом наблюдении пациентов с колоректальным раком / В. Н. Троян, В. А. Ратников, Е. В. Крюков [и др.] // Терапевт. – 2018. – № 7. – С. 34–45.
47. Икрамов, А. И. Роль диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной визуализации в диагностике симптоматической эпилепсии на фоне аномалий развития головного мозга у детей / А. И. Икрамов, Х. Д. Аминов // Радиология – практика. – 2015. – № 6 (54). – С. 35–45.
48. История и перспективы развития магнитно-резонансной томографии / М. Р. Мадиева, Д. Т. Раисов, А. Г. Куанышева [и др.] // Наука и Здоровоохранение. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 169–175.
49. Какунина, А. С. Артефакты диффузионно-взвешенных изображений / А. С. Какунина, А. О. Казначеева // Символ науки: международный научный журнал. – 2015. – № 11. – С. 31–32.
50. Камалов Ю. Р. Абдоминальное ультразвуковое исследование при синдроме портальной гипертензии: методическое пособие / Ю. Р. Камалов. – Москва: ООО «Фирма СТРОМ», 2019. – 60 с.

51. Карельская, Н. А. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела / Н. А. Карельская, Г. Г. Кармазановский // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2010. – № 8 (57). – С. 57–60.
52. Карпова, Р. В. Малоинвазивные хирургические вмешательства под контролем ультразвукового исследования в лечении цирроза печени: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.17 / Карпова Радмила Владимировна. – Москва, 2016. – 48 с.
53. Кармазановский, Г. Г. Роль МСКТ и МРТ в диагностике очаговых заболеваний печени / Г. Г. Кармазановский // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 91–110.
54. Квартыч, Е. И. Метаболизм этанола в печени и предрасположенность к алкоголю / Е. И. Квартыч, И. Н. Тихонова, Е. В. Помазанова // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2020. – № 6. – С. 21–24.
55. Китаев, В. М. Компьютерная томография в гастроэнтерологии: руководство для врачей / В. М. Китаев, С. В. Китаев. – 2-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ, 2019. – 200 с.
56. Клещенко, Е. И. Использование диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии для выявления гипоксически-ишемических поражений головного мозга у новорожденных / Е. И. Клещенко, Е. В. Шимченко, К. Ф. Голосеев // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 1. – С. 69–73.
57. Клинические рекомендации: алкогольная болезнь печени у взрослых / Л. Б. Лазебник, Е. В. Голованова, Е. Ю. Еремина [и др.] // Терапия. – 2020. – Т. 6, № 4 (38). – С. 10–35.
58. Клинические рекомендации: Алкогольная болезнь печени; Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Россия, 2019. – 38 с.
59. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – № 27(6). – С. 20–40.
60. Количественный анализ диффузионно-взвешенных изображений очаговых поражений печени. Какой показатель наиболее полезен в дифференциальной

диагностике? / К. Х. Ломовцева, Н. А. Карельская, Г. Г. Кармазановский, В. А. Вишнеvский // Медицинская визуализация. – 2014. – № 5. – С. 20–33.

61. Количественная оценка изменений интенсивности сигнала при нативном магнитно-резонансном исследовании пациентов с очаговыми поражениями печени / С. С. Багненко, И. С. Железняк, И. В. Бойков [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2016. – Т. 16, № 1. – С. 57–64.

62. Количественная оценка степени дегенеративного поражения межпозвонковых дисков с помощью карт диффузионно-взвешенных изображений / В. А. Бывальцев, И. А. Степанов, А. А. Калинин, Е. Г. Белых // Медицинская техника. – 2017. – № 4 (304). – С. 34–37.

63. Комова, А. Г. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе: диссертация ... канд. мед. наук: 14.01.28 / Комова Анна Геннадьевна. – Москва, 2015. – 119 с.

64. Королева, М. В. Алкогольный гепатит / М. В. Королева, С. П. Некрасова // Лекарственный вестник. – 2017. – Т. 11, № 2 (66). – С. 9–16.

65. Кочетова, В. Н. Роль ультразвукового и эндоскопического исследований в постановке осложненного течения диффузных заболеваний печени / В. Н. Кочетова, Д. Н. Кузнецова // Смоленский медицинский альманах. – 2017. – № 1. – С. 235–237.

66. Кролевец, Т. С. Клинико-лабораторные маркеры прогнозирования фиброза печени у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.28 / Кролевец Татьяна Сергеевна. – Омск, 2018. – 22 с.

67. Криодеструкция злокачественных образований печени: предварительные результаты МРТ-мониторинга на этапах лечения / В. С. Вдовенко, Н. А. Карельская, Е. В. Кондратьев [и др.] // Медицинская визуализация. – 2019. – Т. 23, № 1. – С. 8–18.

68. Кулебина, Е. А. Неинвазивная диагностика фиброза печени: возможности инструментальных методик на современном этапе / Е. А. Кулебина, А. Н. Сурков, О. В. Усольцева // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2020. – Т. 4, № 5. – С. 297–301.

69. Литвицкий, П. Ф. Воспаление / П. Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 75–81.

70. Ломовцева, К. Х. Дифференциальная диагностика образований печени солидной структуры: роль диффузионно-взвешенных изображений и гепатоспецифических контрастных средств: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Ломовцева Карина Хусаиновна. – Санкт-Петербург, 2019. – 140 с.
71. Ломовцева, К. Х. Диффузионно-взвешенные изображения при очаговой патологии печени: обзор литературы / К. Х. Ломовцева, Г. Г. Кармазановский // Медицинская визуализация. – 2015. – № 6. – С. 50–60.
72. Ломовцева, К. Х. Возможности применения магнитно-резонансной томографии с гепатоспецифичным контрастным препаратом / К. Х. Ломовцева, Г. Г. Кармазановский // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 213–221.
73. Лучевая диагностика порока развития печени / В. И. Домбровский, С. В. Перескоков, В. В. Волошин [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2015. – № 1 (6). – С. 82–87.
74. Магнитно-резонансная томография печени и селезенки в диагностике болезней накопления / З. М. Шапиева, О. В. Кучерук, В. Е. Синицын, Е. А. Мершина // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2015. – № 4. – С. 54–61.
75. Магнитно-резонансная томография в режиме диффузионно-взвешенных изображений всего тела (МР-ДВИ-ВТ) в диагностике распространенного рака легкого (обзор литературы) / Е. А. Кобякова, М. Б. Долгушин, М. М. Давыдов, П. Б. Назлиев // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64, № 6. – С. 722–731.
76. Магнитно-резонансная томография с применением гадооксетовой кислоты: новые возможности диагностики заболеваний гепатобилиарной системы / В. А. Ратников, И. А. Бакушкин, С. К. Скульский [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – № 4. – С. 85–95.
77. Маев, И. В. Клиническая гепатология: алгоритмы диагностики и лечения / И. В. Маев, Д. Н. Андреев, Ю. А. Кучерявый. – Москва: Прима Принт, 2019. – 80 с.
78. Марач, О.В. Патогенез алкогольной патологии печени / О. В. Марач // Студенческий форум. – 2017. – № 7-1 (7). – С. 13–14.
79. Математическое и физическое моделирование в диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии / К. А. Сергунова, Е. С. Ахмад, С. А. Кивасев [и др.] // Медицинская физика. – 2019. – № 2 (82). – С. 93–100.

80. Метастатическое поражение печени: значение диффузионно-взвешенных изображений при магнитно-резонансной томографии / Ю. Н. Савченков, Г. Е. Труфанов, В. А. Фокин, С. С. Багненко // Трансляционная медицина. – 2016. – Т. 3, № 5. – С. 75–81.
81. Методология рентгенодиагностики и семиотики заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Г. Г. Кармазановский, Н. В. Нуднов, И. П. Колганова, А. В. Малышев. – Москва: Крафт+, 2017. – 224 с.
82. Мищенко, А. В. Система унифицированного подхода к интерпретации томографии предстательной железы согласно руководству PI-RADSv2 / А. В. Мищенко // Онкоурология. – 2016. – Т. 12 (1). – С. 81–89.
83. Михайлов, А. И. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела с оценкой измеряемого коэффициента диффузии при лимфоме Ходжкина / А. И. Михайлов, В. О. Панов, И. Е. Тюрин // Вестник рентгенологии и радиологии: Научно-практический журнал. – 2015. – № 2. – С. 28–34.
84. Моделирование процессов диффузии в магнитно-резонансной томографии / К. А. Сергунова, А. В. Петрайкин, Е. С. Ахмад [и др.] // Радиология – практика. – 2019. – № 2 (74). – С. 50–68.
85. Молекулярные аспекты прогрессирования фиброза печени алкогольной этиологии / Я. В. Киселева, Ю. О. Жариков, Р. В. Масленников и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 288–293.
86. Морозова, Т. Г. Диагностическая и прогностическая ценность неинвазивной ультразвуковой эластографии у пациентов, страдающих алкогольной болезнью печени: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Морозова Татьяна Геннадьевна. – Смоленск, 2012. – 148 с.
87. Морозова, Т. Г. Клиническая эластография органов гепатопанкреатодуоденальной зоны / Т. Г. Морозова, А. В. Борсуков. – Смоленск: издательство «Смоленская городская типография», 2020. – 324 с.
88. МРТ-оценка эффективности трансартериальной химиоэмболизации печени у пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей / М. Г. Лаптева, О. Н. Сергеева, М. А. Шориков [и др.] // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2019. – Т. 2, № 3. – С. 21–30.

89. Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с циррозом печени / В. М. Дурлештер, С. А. Габриэль, Н. В. Корочанская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30, – №4. – С. 35–43.

90. Мязин, Р. Г. Алкогольная болезнь печени: современный взгляд на диагностику и лечение / Р. Г. Мязин, Д. Н. Емельянов // Медицинский совет. – 2019. – № 14. – С. 64–71.

91. Невзорова, М. С. Клинико-лабораторная и инструментальная диагностика алкогольной болезни печени / М. С. Невзорова, Н. И. Чепкасова, Н. С. Боталов // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 6. – С. 52.

92. Невзорова, М. С. Современные представления об алкогольном стеатогепатите / М. С. Невзорова, Н. И. Чепкасова, Н. С. Боталов // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 5. – С. 44.

93. Ограниченная надежность результатов оценки объема очага острого ишемического повреждения с помощью перфузионной компьютерной томографии по сравнению с диффузионно-взвешенной визуализацией при инсульте в каротидном бассейне / П. В. Шаефер, Л. Соуза, С. Камалиан [и др.] // Журнал Национальной ассоциации по борьбе с инсультом /Stroke/ Российское издание. – 2015. – № 4. – С. 51–58.

94. Обзор методов лабораторной диагностики, применяемых при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и алкогольной болезни печени (АБП) на современном этапе / Л. В. Тарасова, Ю. В. Цыганова, И. В. Опалинская, А. Л. Иванова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 4 (164). – С. 72–77.

95. О’Нил, М. Патология печени для клиницистов / М. О’Нил, И. Дамьянов, Р. Тэйлор; пер. с англ. под ред. Ю. А. Криволапова. – Москва: Практическая медицина, 2021. – 192 с.

96. Опыт использования диффузно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в диагностике холестеатом среднего уха / Е. А. Степанова, М. В. Вишнякова, В. И. Самбулов, А. С. Абраменко // Поликлиника. – 2014. – № 3–1. – С. 53–55.

97. Опыт применения диффузионно-взвешенной МРТ в диагностике инсультов / А. П. Скородумова, А. Р. Подборский, Ю. В. Абраменко, С. И Гронская // Актуальные вопросы реабилитации в неврологии и психиатрии: сб. материалов науч.-практ.

конф. (Тверь, 27 февраля 2014 г.) / ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России. – Тверь, 2014. – С. 81–82.

98. Оценка содержания факторов фиброгенеза в сыворотке крови у пациентов с алкогольным фиброзом печени / Н. Д. Газатова, К. А. Юрова, Д. В. Гаврилов [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2018. – Т. 12 (21), № 4. – С. 635–637.

99. Оценка эффективности лечения новообразований печени по данным КТ и МРТ: дорожная карта для врача лучевой диагностики / А. В. Федаш, К. Х. Ломовцева, Е. В. Кондратьев [и др.] // Медицинская визуализация. – 2017. – Т. 21, № 6. – С. 49–62.

100. Павлова, С. В. Алкогольный абстинентный синдром: клиническая картина метаболических нарушений и прогноз осложнений: дис... канд. мед. наук: 14.01.27 / Павлова Светлана Валерьевна. – Томск, 2010. – 145 с.

101. Павлов, Ч. С. Диагностическая точность транзитной эластографии при алкогольной болезни печени (АБП) / Ч. С. Павлов, А. А. Усанова, Ф. Кузма // Новые вопросы в современной науке: сб. материалов Междунар. (заочной) науч.-практ. конф. (София, Болгария, 28 ноября 2017 г.) / под общ. ред. А. И. Вострецова. – София, Болгария, 2017. – С. 354–355.

102. Патент № 2697202 Российская Федерация, МПК G01N 33/49 (2006.01), G01N 27/00 (2006.01). Способ дифференциальной диагностики жировой болезни печени алкогольного и неалкогольного генеза: № 2018122552: заявл. 19.06.2018: опубл. 13.08.2019 / Кручинина М. В., Генералов В. М., Паруликова М. В., Курилович С. А., Громов А. А., Генералов К. В., Сафатов А.С., Буряк Г. А., Шувалов Г. В.; заявитель ФБУН ГНЦ ВБ "Вектор" Роспотребнадзора. – 18 с.

103. Патент № 2741698 Российская Федерация, МПК А61В 6/03 (2006/01), А61В 6/03 (2020/08). Способ дифференциальной диагностики стеатоза, гепатита, цирроза алкогольного генеза: № 2020119267: заявл. 03.06.2020: опубл. 28.01.2021 / Морозова Т. Г., Борсуков А. В., Лозбенев Ф. С.: ФГБОУ ВО "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 7 с.

104. Патент № 2754191 Российская Федерация, МПК А61В 6/00 (2006.01), А61В 6/00 (2021.01). Способ определения нарушения режима абстиненции при алкогольной болезни печени: № 2020125151: заявл. 21.07.2020: опубл. 30.08.2021 /

Морозова Т. Г., Лозбенев Ф. С.: ФГБОУ ВО "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 8 с.

105. Патлусов, Е. П. Клиническая и прогностическая оценка инвазивной и неинвазивных методик диагностики фиброза печени у больных хроническим гепатитом С: дис ... канд. мед. наук: 14.01.09 / Патлусов Евгений Павлович. – Москва, 2018. – 185 с.

106. Печеночно-клеточное повреждение и воспаление при разных формах алкогольной болезни печени / А. С. Родина, М. Э. Шубина, И. В. Курбатова [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 1. – С. 15–19.

107. Познанский, О.П. Исследование влияния плотности упаковки аксонов на диффузию / О. П. Познанский // Наноиндустрия. – 2020. – Т. 13, № 3–4 (97). – С. 180–187.

108. Полонская, Н. Ю. Клиническая цитология: Практическое руководство / Н. Ю. Полонская. – Москва: Практическая медицина, 2018. – 144 с.

109. Полунина, Т. Е. Алкогольные поражения печени / Т. Е. Полунина // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 2. – С. 106–115.

110. Поносова, В.О. Общие особенности синдрома алкогольной абстиненции / В. О. Поносова, И. В. Пронина // Студенческий форум. – 2021. – № 24–1 (160). – С. 10–11.

111. Прокоп М, Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: учеб. пособие: В 2 т. / М. Прокоп, М. Галански; пер. с англ.; под ред. А. В.Зубарева, Ш. Ш. Шотемора. – Москва: МЕДпресс-информ, 2006. – Т. 1. – 416 с.

112. Приказ Министерства Здравоохранения РФ от 15 марта 2022 г № 168н «Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» (Зарегистрировано в Минюсте России 21 апреля 2022 г. № 68288).

113. Применение комплексной магнитно-резонансной томографии с диффузионно-взвешенными последовательностями в предоперационной оценке резектабельности распространенного рака яичников / А. Е. Солопова, С. К. Терновой, В. И. Алипов, А. Д. Макацария // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11, № 2. – С. 5–11.

114. Применение диффузионно-взвешенных последовательностей МРТ в стадировании рака / А. Г. Солопова, С. К. Терновой, В. И. Алипов, М. Р. Мангурсузян // *Врач: Научно-практический и публицистический журнал*. – 2017. – № 4. – С. 60–62.
115. Проблема алкоголизации населения как угроза национальной безопасности Российской Федерации / Е. В. Иванишкина, В. Н. Диденко, А. В. Крикова [и др.] // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 101–110.
116. Разработка аппаратно-программных средств контроля параметров качества диффузионно-взвешенных изображений для повышения эффективности диагностики опухолевых образований / К. А. Сергунова, И. Н. Карпов, А. И. Громов [и др.] // *Биотехносфера*. – 2016. – № 5 (47). – С. 9–13.
117. Ратников, В. А. Роль магнитно-резонансной томографии в комплексной лучевой диагностике причин обструкции дистального отдела общего желчного протока / В. А. Ратников, С. К. Скульский // *Медицинская визуализация*. – 2016. – № 4. – С. 64–75.
118. Райхельсон, К. Л. Стеатогепатиты смешанного генеза: больше вопросов, чем ответов (Часть 2) / К. Л. Райхельсон, Э. А. Кондрашина, Е. В. Пазенко // *Терапевтический архив*. – 2021. – Т. 93, № 4. – С. 516–520.
119. Ридэн, Т. В. Возможности магнитно-резонансной томографии с применением диффузионно-взвешенных изображений в оценке эффективности лечения рака предстательной железы / Т. В. Ридэн, А. В. Ревизонская // *Вестник рентгенологии и радиологии: Научно-практический журнал*. – 2014. – № 2. – С. 38–44.
120. Роль МРТ диффузионно-взвешенного исследования и МР-исследования с динамическим контрастным усилением в корреляции с системой Adnexa MR scoring system в диагностике опухолей яичников / Б. П. Олимов, Ф. А. Коссов, О. Н. Стрельцова // [и др.] // *Вестник рентгенологии и радиологии: Научно-практический журнал*. – 2019. – Т. 100, № 2. – С. 116–124.
121. Роль насыщенных жирных кислот в нарушении липидного обмена у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя / В. А. Соловьева, С. Н. Лейхтер, Н. В. Соловьева [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2020. – Т. 120, № 9. – С. 93–97.

122. Романова, К. А. Анализ современных возможностей МРТ-диагностики очаговых образований в печени / К. А. Романова // Российский онкологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 47–54.
123. Руммени Э. И. Магнитно-резонансная томография тела / Эрнст И. Руммени, Петер Раймер. Вальтер Хайндель; пер. с англ. под общ. ред. докт. мед. наук, проф. Г. Г. Кармазановского. – Москва: МЕДпресс-информ, 2014. – 848 с.
124. Рубцова, Н. А. Опыт применения диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в диагностике тазовых рецидивов у больных раком яичников / Н. А. Рубцова, Е. Г. Новикова, И. Ю. Сыченкова // Радиология – практика. – 2016. – № 3 (57). – С. 24–34.
125. Руководство Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) по безопасности контрастных средств / перевод, науч. ред. В. Е. Сеницын. – Москва, 2015. – 48 с.
126. Рустамова, Э. К. Диффузионно-взвешенные изображения в диагностике заболеваний головного мозга / Э. К. Рустамова // Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами: сб. материалов III Межрегиональной науч.-практ. конф. врачей Центрального федерального округа с международным участием, посвященной 85-летию Ивановской государственной медицинской академии (Иваново, 23–24 ноября 2015 г.) / отв. ред. В.В. Криштоп / Ивановская государственная медицинская академия. – Иваново, 2015. – С. 135–137.
127. Сароян, К. А. Биохимические процессы и цирроз печени при алкоголизме / К. А. Сароян, О. И. Гимаутдинова // Научное сообщество студентов XXI столетия. Естественные науки: сб. ст. по мат. I междунар. студ. науч.-практ. конф. (Новосибирск, 09–19 марта 2017 г.). – Новосибирск, 2017. – № 3 (51). – С. 106–113. – URL: [https://sibac.info/archive/nature/3\(49\).pdf](https://sibac.info/archive/nature/3(49).pdf) (дата обращения: 10.10.2021).
128. Сергеев, Н. И. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в оценке химио-лучевого лечения метастатического поражения костных структур / Н. И. Сергеев, П. М. Котляров, В. А. Солодкий // Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики. – 2016. – Т. 16, № 3. – С. 2.

129. Сергунова, К.А. Ахмад Е.С. Кивасев С.А. Оценка измеряемого коэффициента диффузии. Экспериментальные исследования / К. А. Сергунова, Е. С. Ахмад, С. А. Кивасев // Сборник тезисов V Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием: сб. материалов конф. (Нижний Новгород, 13–14 марта 2019 г.) / Приволжский исследовательский медицинский университет. – Нижний Новгород, – 2019. – С. 169–170.
130. Скульский, С. К. Диффузионно-взвешенные изображения в оценке вторичных очаговых образований печени / С. К. Скульский, В. А Ратников // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – № 3 (8). – С. 125–126.
131. Слияния изображений компьютерной томографии и диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии для визуализации впервые выявленных, резидуальных и рецидивных холестеатом среднего уха / Е. А Степанова, М. В. Вишнякова, А. С. Абраменко, В. И. Самбулов // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 7. – С. 835–840.
132. Современные неинвазивные методы диагностики алкогольной болезни печени / А. А. Усанова, Ф. Кузма, Н. Н. Гуранова, Э. К. Новикова // Медицина и физическая культура: наука и практика. – 2019. – Т. 1, № 1 (1). – С. 34–43.
133. Современные неинвазивные методы диагностики алкогольной болезни печени / А. А. Усанова, Э. К. Новикова, Ф. М. Кузма [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 4. – С. 147.
134. Современные подходы к диагностике алкогольной болезни печени / И. И. Жирков, А. В. Гордиенко, В. В. Яковлев, Д. Ю. Сердюков // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2021. – № 1 (73). – С. 199–206.
135. Современные подходы к диагностике фиброза при алкогольной болезни печени / Ф. М. Кузма, Т. А. Туранкова, А. А. Усанова, Ч. С. Павлов // Доктор.Ру. – 2019. – № 3 (158). – С. 21–26.
136. Современные стандарты анализа лучевых изображений алгоритмы построения заключения: руководство для врачей Т. Н. Трофимова, А. А. Потапов, И. Н. Пронин [и др.]; под ред. проф. Т. Н. Трофимовой. – Санкт-Петербург: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. – 344 с.

137. Сопоставление диагностической информативности диффузионно-взвешенной МРТ и T2* МР-перфузии в дифференциальной диагностике продолженного роста церебральных опухолей и очаговых лучевых поражений головного мозга / Ж. И. Савинцева, Т. Ю. Скворцова, Т. Н. Трофимова [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2015. – № 4 (6). – С. 27–34.
138. Сравнение возможностей диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии всего тела и рентгеновской компьютерной томографии при стадировании лимфом / С. А. Хоружик, Э. А. Жаврид, Н. В. Сачивко [и др.] // Онкологический журнал. – 2015. – Т. 9, № 1 (33). – С. 43–48.
139. Сравнительная оценка эластометрических показателей жёсткости печени при алкогольной и неалкогольной её болезни / В. Н. Диомидова, Л. В. Тарасова, Д. И. Трухан, Ю. В. Цыганова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 7 (155). – С. 52–56.
140. Степанова, Е. А. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в диагностике холестеатом среднего уха / Е. А. Степанова, В. И. Самбулов, М. В. Вишнякова // Омский научный вестник. – 2014. – № 2 (134). – С. 63–66.
141. Столярова, И. В. Результаты эффективности методики диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) в диагностике рака эндометрия / И. В. Столярова, Е. К. Яковлева, В. В. Шаракова // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 1, № 25 (288). – С. 47–53.
142. Столярова, И. В. Оценка диагностической эффективности методики диффузно-взвешенных МР-изображений в диагностике патологии тела матки / И. В. Столярова, Е. К. Яковлева, В. В. Шаракова // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 6. – С. 986–993.
143. Сыченкова, И. Ю. Эффективность диффузионной МРТ в выявлении перитонеальной диссеминации в брюшной полости при рецидиве рака яичников / И. Ю. Сыченкова, Н. А. Рубцова, Е. Г. Новикова // Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению: тезисы I Национального конгресса (Москва, 19–21 мая 2016 г.) / МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – Москва, 2016. – С. 163–163.

144. Тарачкова, Е. В. Мультипараметрическая магнитно-резонансная диагностика рака шейки матки / Е. В. Тарачкова // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2015. – № 6. – С. 43–55.
145. Травенко, Е. Н. Определение степени выраженности портальной гипертензии при интоксикациях этанолом и алкогольной болезни печени / Е. Н. Травенко, В. А. Породенко // Фундаментальная наука и технологии – перспективные разработки: сб. материалов XVI междунар. науч.-практ. конф. (Москва, 31 августа 2018 г.) / Научно-издательский центр «Актуальность. РФ». – Москва, 2018. – С. 34–38.
146. Тулин, П. Е. Позитронная эмиссионная томография в лучевой диагностике первичных злокачественных опухолей печени: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12, 14.01.13 / Тулин Павел Евгеньевич. – Москва, 2017. – 128 с.
147. Уровень потребления алкоголя и смертность от цирроза печени – два взаимосвязанных фактора / С. А. Белякин, А. И. Павлов, А. Б. Шамес, М. Н. Фролкин // Проблемы медицинской реабилитации и восстановительного лечения. Госпитальная медицина: наука и практика. – 2021. – Т. 4, № 1. – С. 54–58.
148. Уэстбрук, К. Наглядная магнитно-резонансная томография / К. Уэстбрук; пер. с англ. под ред. Г. Г. Кармазановского. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 160 с.
149. Фишбах, Ф. МРТ печени: диагностика, дифференциальная диагностика, принципы лечения. (пер. с нем.) / Ф. Фишбах, К. Фишбах; под ред. В. Т. Ивашкина, К. Б. Пузакова. – Москва: МЕДпресс-информ, 2018. – 253 с.
150. Характеристика паренхимы печени по данным нативной КТ на этапах лечения COVID – 19 / А. Ш. Ревিশвили, Г. Г. Кармазановский, М. Ю. Шантаревич [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2020. – № 25 (3). – С. 72–87.
151. Хозяинова, В. В. Алкогольная болезнь печени у стационарных больных / В. В. Хозяинова, Е. Н. Данилова, В.А Казакова // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 1, № 1 (37). – С. 31–33.
152. Хоружик, С. А. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография с расчетом измеряемого коэффициента диффузии при мониторинге и раннем прогнозировании регрессии опухолевых очагов в процессе химиотерапии лимфом / С. А. Хоружик, Э. А. Жаврид, Н. В. Сачивко // Медицинская визуализация. – 2015. – № 5. – С. 83–99.

153. Хоружик С. А. Количественный анализ диффузионно-взвешенных магнитно-резонансных изображений при химиолучевой терапии рака шейки матки: прогностическая роль измеряемого коэффициента диффузии до начала лечения / С. А. Хоружик // Вестник рентгенологии и радиологии: Научно-практический журнал. – 2015. – № 6. – С. 12–23.
154. Хоружик, С. А. Возможности диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии и позитронной эмиссионной томографии при раннем прогнозировании эффективности химиотерапии лимфом. С. А. Хоружик, Э. А. Жаврид, А. В. Карман // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2014. – № 2. – С. 107–120.
155. Хоружик, С. А. Сравнение диагностической эффективности рентгеновской компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии при дифференциации остаточных опухолей и образований посттерапевтического характера у пациентов с лимфомами после завершения лечения / С. А. Хоружик, Э. А. Жаврид, Н. А. Сачивко // Онкогематология. – 2016. – Т. 11, № 3. – С. 40–48.
156. Чехонацкая, М. Л. Диффузионно-взвешенная МРТ после дистанционной ударно-волновой литотрипсии у больных с нефролитиазом (обзор) / М. Л. Чехонацкая, А. Н. Россоловский, Н. В. Емельянова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 1. – С. 21–22.
157. Цуканов, В. В. Бремя цирроза печени в современном мире / В. В. Цуканов, А. В. Васютин, Ю. Я. Тонких // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 21–25.
158. Цуканов, В. В. Современные аспекты ведения пациентов с алкогольной болезнью печени / В. В. Цуканов, А. В. Васютин, Ю. Л. Тонких // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. – Т. 4, № 2. – С. 78–83.
159. Цыганова, Ю. В. Оценка диагностической эффективности непрямых маркеров алкогольной болезни печени / Ю. В. Цыганова, Л. В. Тарасова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № S1. – С. 163.
160. Шелкопляс, Э. Н. Некоторые аспекты диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии при очаговых поражениях печени / Э. Н. Шелкопляс // Радиология – Практика. – 2013. – №1. – С. 46–53.

161. Шимченко, Е. В. Роль диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в прогнозировании исхода перинатального гипоксического поражения головного мозга у детей / Е. В. Шимченко, Е. И. Клещенко, К. Ф. Голосеев // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 1. – С. 81–87.
162. Шифф, Ю. Р. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания (пер. с англ.) / Ю. Р. Шифф, М. Ф. Соррел, М. Ф. Мэддрей; под ред. Н. А. Мухина [и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 476 с.
163. Шкута, А. С. Алкогольная болезнь печени. Современные аспекты диагностики / А. С. Шкута // Справочник врача общей практики. – 2019. – № 9. – С. 27–32.
164. Щёктова, А. П. Сравнительная характеристика маркеров фиброза при алкогольной болезни печени и хроническом гепатите С / А. П. Щёктова, М. С. Невзорова, И. А. Булатова // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 1. – С. 83.
165. 3D диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела у пациентов с метастатическим поражением головного мозга / М. Б. Долгушин, Л. М. Фадеева, А. Ю. Зайцева [и др.] // Медицинская визуализация. – 2008. – №1. – С. 118–123.
166. Diffusion-weighted imaging with ADC-maps in assesement of liver transarterial chemoembolization response in patients with metastatic neuroendocrine tumors. M. G. Lapteva, O. N. Sergeeva, M. A. Shorikov [et. al.] // Russian Electronic Journal of Radiology. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 103–110.
167. Abdominal ultrasound and alpha-foetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease / A. Colli, T. Nadarevic, D. Miletic [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2021. – Vol. 2021. – N. 4 (4).
168. Added Value of diffusion-weighted acquisitions in MRI of the abdomen and pelvis / W. A. Moore, G. Khatri, J. Madhuranthakam [et. al.] // American Journal of Roentgenology. – 2014. – N. 202. – P. 995–1006.
169. Advances in imaging of diffuse parenchymal liver disease / M. Ghadimi, R. R. Habibabadi, B. Hazhirkarzar [et al.] // Journal of Clinical Gastroenterology. – 2020. – Vol. 54, N. 8. – P. 682–695.

170. Albiin, N. MRI of focal liver lesions / N. Albiin // *Current Medical Imaging Reviews*. – 2012. – Vol. 8 (2). – P. 107–116.
171. A meta-analysis of diffusion-weighted and gadopentetic acid-enhanced MR imaging for the detection of liver metastases / V. Vilgrain, M. Esvan, M. Ronot [et al.] // *European Radiology*. – 2016. – N. 26. – P. 4595–4615.
172. Apparent Diffusion Coefficient Values for Neuroendocrine Liver Metastases / M. A. Gultekin, H. M. Turk, I. Yurtsever [et al.] // *Academic radiology*. – 2021. – Vol. 8 (1). – P. 81–86.
173. Assessing liver fibrosis: Comparison of arterial enhancement fraction and diffusion-weighted imaging / D. Bonekamp, S. Bonekamp, H. Y. Ou [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2014. – Vol. 40, P – 1137–1146.
174. Assessment of diffusion-weighted imaging for characterizing focal liver lesions / A. Parsai, I. Zerizer, O. Roche [et al.] // *Clinical Imaging*. – 2015. – N. 39. – P. 278–284.
175. Assessment of Liver Fibrosis with Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging Using Different b-values in Chronic Viral Hepatitis / E. Kocakoc, A. A. Bakan, O. K. Poyrazoglu // *Medical Principles and Practice*. – 2015. – N. 24. – P. 522–526.
176. Assessment of liver fibrosis with liver and spleen magnetic resonance elastography, serum markers in chronic liver disease / X.-P. Wang, D.-W. Yang, E.-H. Jin, Z.-H. Yang // *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. – 2020. – Vol. 10, № 6. – P. 1208–1222.
177. Associations between histologic features of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and quantitative diffusion-weighted MRI measurements in adults / P. Murphy, J. Hooker, B. Ang [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2015. – N. 41. P. – 1629–1638.
178. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging / R. Bammer // *European Journal of Radiology*. – 2003. – Vol. 45. – P. 169–184.
179. Calistri L, Castellani A, Matteuzzi B, Mazzoni E, Pradella S, Colagrande S. Focal Liver Lesions Classification and Characterization: What Value Do DWI and ADC Have? / L. Calistri, A. Castellani, B. Matteuzzi // *Journal of Computer Assisted Tomography*. – 2016. – N. 40. – P. 701–708.

180. Castera, L. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis / L. Castera // *Digestive Diseases*. – 2015. – N. 33. – P. 498–503.
181. Characterization of Focal Liver Lesions by ADC Measurements Using a Respiratory Triggered Diffusion-Weighted Single-Shot Echo-Planar MR Imaging Technique / M. Bruegel, K. Holzapfel, J. Gaa [et al.] // *European Radiology*. – 2008. – N. 18. – P. 477–485.
182. Comparison of the effect of region-of-interest methods using gadoxetic acid-enhanced MR imaging with diffusion-weighted imaging on staging hepatic fibrosis / Y. Ding, S. Rao, L. Yang [et al.] // *La Radiologia medic*. – 2016. – N. 121. – P. 821–827.
183. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions in clinical practice: CEUS vs. MRI – a prospective comparison in 269 patients / K. Seitz, T. Bernatik, D. Strobel [et al.] // *Ultraschall in der Medizin*. – 2010. – N. 31 (5). – P. 492–499.
184. Contribution of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the characterization of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver / P. J. Xu, F. H. Yan, J. H. Wang [et al.] // *Journal of computer assisted tomography*. – 2010. – Vol. 34 (4). – P. 506–512.
185. Dependence of intravoxel incoherent motion diffusion MR threshold b-value selection for separating perfusion and diffusion compartments and liver fibrosis diagnostic performance / Y. X. J. Wáng, Y. T. Li, O. Chevallier [et al.] // *Acta Radiologica*. – 2019. – Vol. 60, № 1. – P. 3–12.
186. De Robertis R, Tinazzi Martini P, Demozzi E, Dal Corso F, Bassi C, Pederzoli P, D’Onofrio M. Diffusion-weighted imaging of pancreatic cancer / R. De Robertis, P. Tinazzi Martini, E. Demozzi [et al.] // *World Journal of Radiology*. – 2015. – N. 7. – P. 319–328.
187. Diagnostic accuracy of CEUS in the differential diagnosis of small (< 20mm) and subcentimetric (< 10mm) focal liver lesions in comparison with histology. Results of the DEGUM multicenter trial / D. Strobel, T. Bernatik, W. Blank [et al.] // *Ultraschall in der Medizin*. – 2011. – N. 32 (6). – P. 593–587.
188. Diagnosis of cirrhosis with intravoxel incoherent motion diffusion MRI and dynamic contrast-enhanced MRI alone and in combination: preliminary experience / J. Patel, E. E. Sigmund, H. Rusinek [et al.] // *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. – 2010. – Vol. 31 (3). – P. 589–600.

189. Diagnostic performance of apparent diffusion coefficient values for the differentiation of intrahepatic cholangiocarcinoma from gastrointestinal adenocarcinoma liver metastases / T. F. Yilmaz, M. A. Gultekin, H. M. Turk [et al.] // *Radiology and oncology*. – 2021. – Vol. 56 (1). – P. 54–59.

190. Diagnostic value of diffusion weighted MRI and ADC in differential diagnosis of cavernous hemangioma of the liver / O. Tokgoz, E. Unlu, I. Unal [et al.] // *African health sciences*. – 2016. – Vol. 16, N 1. – P. 227–233.

191. Diffusion MRI derived per area vessel density as a surrogate biomarker for detecting viral hepatitis b-induced liver fibrosis: a proof-of-concept study / B.-H. Xiao, S.-W. Qiu, S.-W. Guo [et al.] // *SLAS Technology*. – 2020. – Vol. 25, № 5. – P. 474–483.

192. Diffusion-weighted imaging and loco-regional n staging of patients with colorectal liver metastases / C. Bonifacio, P. Felisaz, D. Poretti [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2019. – Vol. 45, N. 3. – P. 347–352.

193. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and micro-RNA in the diagnosis of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C virus / T. Besheer, H. Elalfy, M. Abd El-Maksoud [et al.] // *World Journal of Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 25 (11). – P. 1366–1377.

194. Diffusion-Weighted Imaging of the Liver in Patients With Chronic Liver Disease: Comparison of Monopolar and Bipolar Diffusion Gradients for Image Quality and Lesion Detection / S. Lewis, A. Kamath, M. Chatterji [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 2015. – N. 204. P. 59–68.

195. Diffusion-weighted imaging (DWI) of the liver in assessing chronic liver disease: effects of the presence and the degree of ascites on ADC values / AS. Kahraman, B. Kahraman, ZM. Ozdemir [et al.] // *Abdominal Radiology (New York)*. – 2016. – N. 41. – P. 56–62.

196. Diffusion weighted imaging: Technique and applications / V. Baliyan, C. J. Das, R. Sharma, A. K. Gupta. // *World Journal of Radiology*. – 2016. – Vol. 8. – P. 785–798.

197. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis / P. Charatcharoenwitthaya, K. Sukonrut, P. Korpraphong // *PLoS ONE*. – 2021. – Vol. 16. – P 1–14.

198. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for staging liver fibrosis is less reliable in the presence of fat and iron / R. Bulow, B. Mensel, P. Meert [et al.] // *European Radiology*. – 2013. N. 23. – 1281–1287.
199. Diffusion weighted magnetic resonance imaging of liver: Principles, clinical applications and recent updates / A. Shenoy-Bhangle, V. Baliyan, H. Kordbacheh [et al.] // *World Journal of Hepatology*. – 2017. – Vol. 9. – P. 1081–1091.
200. Diffusion-weighted MR imaging of upper abdominal Organs at different time points: Apparent diffusion coefficient normalization using a reference organ / J. S. Song, H. S. Kwak, J. H. Byon, G. Y. Jin // *Journal of magnetic resonance imaging*. – 2017. – N. 45. – P. 1494–1501.
201. Diffusion-Weighted MRI for the Assessment of Liver Fibrosis: Principles and Applications / S. Palmucci, G. Cappello, G. Attinà [et al.] // *BioMed Research International*. – 2015. Vol. 2015 (5). – P 1–7.
202. Diffusion-weighted MRI imaging of the Benign Hepatic Focal Lesions / A. El-Badrawy, G. A. Ashmallah, A. M. Tawfik [et al.] // *Open Journal of Radiology*. – 2014. – N. 4. – P. 136–143.
203. Diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging for liver disease / T. Kim, T. Murakami, S. Takahashi [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 1999. – Vol. 173. – P. 393–398.
204. Does steatosis affect the performance of diffusion-weighted MRI values for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C genotype 4? / T. Besheer, A. A. K. A. Razek, M. El Bendary [et al.] // *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 28 (4). – P. 283–288.
205. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease / European Association for the Study of the Liver // *Journal of Hepatology*. – 2018. – V. 69. – P. 154-181.
206. Evaluation of fibrosis and inflammation in diffuse liver diseases using intravoxel incoherent motion diffusion weighted MR imaging / M. França, L. Martí-Bonmatí, Á. Alberich-Bayarri [et al.] // *Abdominal Radiology (New York)*. – 2017. – N. 42. – P. 468–477.
207. Feasibility of Routine Application of Gadoteric Acid-Enhanced MRI in Combination with Diffusion Weighted MRI for the Preoperative Evaluation of Colorectal Liver

Metastases / M. Tanaka, Y. Kishi, M. Esaki [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2016. – N. 23. – P. 3991–3998.

208. Friedrich-Rust, M. Critical comparison of elastography methods to assess chronic liver disease / M. Friedrich-Rust, T. Poynard, L. Castera // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2016. – N. 13. – P. 402–411.

209. Gomez, D. Malignant liver tumors / D. Gomez, D. N. Lobo // *Surgery (Oxford)*. – 2011. – Vol. 29 (12). – P. 632–639.

210. Hepatic Fibrosis, Inflammation, and Steatosis: Influence on the MR Viscoelastic and Diffusion Parameters in Patients with Chronic Liver Disease / H. S. Leitao, S. Doblaz, P. Garteiser [et al.] // *Radiology*. – 2017. – N. 283. – P. 98–107.

211. Hepatocellular carcinoma detection: diagnostic performance of a simulated abbreviated MRI protocol combining diffusion-weighted and T1-weighted imaging at the delayed phase post gadoxetic acid / C. Besa, S. Lewis, P. V. Pandharipande [et al.] // *Abdominal Radiology (New York)*. – 2017. – N. 42. – P. 179–190.

212. Imaging biomarkers in liver fibrosis / A. Berzigotti, M. França, D. Martí-Aguado, L. Martí-Bonmatí // *Radiologia*. – 2018. – Vol. 60, № 1. – P. 85–89.

213. Incremental value of liver MR imaging in patients with potentially curable colorectal hepatic metastasis detected at CT: a prospective comparison of diffusion-weighted imaging, gadoxetic acid-enhanced MR imaging, and a combination of both MR techniques / H. J. Kim, S. S. Lee, J. H. Byun [et al.] // *Radiology*. – 2015. – N. 274. – P. 712–722.

214. Intravoxel incoherent motion derived liver perfusion/diffusion readouts can be reliable biomarker for the detection of viral hepatitis b induced liver fibrosis / T. Li, P. F. Rong, S. W. Zhang [et al.] // *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. – 2019. – Vol. 9, № 3. – P. 371–385.

215. Jeffrey, J.N. Diffusion imaging concepts for clinicians / J. N. Jeffrey // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2008. – Vol. 27 (1). – P. 1–7.

216. Kaya, B. Diffusion-weighted MRI and optimal b-value for characterization of liver lesions / B. Kaya, Z. Koc // *Acta Radiologica*. – 2014. – N. 55. – P. 532–542.

217. Kele P. G, Jagt E. J. V. D. Diffusion weighted imaging in the liver / P. G. Kele, E. J. V. D. Jagt // *World Journal of Gastroenterol*. – 2010. – Vol. 16 (13). – P. 1567–1576.

218. Le Bihan, D. Diffusion MRI: what water tells us about the brain / D. Le Bihan // *EMBO Molecular Medicine*. – 2014. N. 6(5). – P. 569–573.
219. Le Bihan, D. Diffusion MRI at 25: exploring brain tissue structure and function / D. Le Bihan, H. Johansen-Berg // *Neuroimage*. – 2012. – N. 61(2). – P. 324–341.
220. Liver involvement in gaucher disease: a practical review for the hepatologist and the gastroenterologist / F. Carubbi, F. Nascimbeni, M. D. Cappellini [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2020. – Vol. 52, N. 4. – P. 368–373.
221. Liver fibrosis assessment / M. Virarkar, A. C. Morani, P. Bhosale, M. W. Taggart // *Seminars in Ultrasound, CT, and MRI*. – 2021. – N. 42 (4). – P. 381–389. (БЫЛ № 248 – ИЗМЕНИТЬ В ТЕКСТЕ ССЫЛКУ) ПРОВЕРИТЬ ВСЕ ССЫЛКИ НА ИСТОЧНИКИ ПОСЛЕ № 220
222. Liver Fibrosis Assessment with Diffusion-Weighted Imaging: Value of Liver Apparent Diffusion Coefficient Normalization Using the Spleen as a Reference Organ / M. Shin, Ji Soo Song, S. Hwang [et al.] // *Imaging-Histopathology Correlation – «Diagnostics»*. – 2019. – N. 9. – P. 107.
223. Liver fibrosis quantification by magnetic resonance imaging / L. Petitclerc, G. Gilbert, A. Tang, B. N. Nguyen // *Topics in Magnetic Resonance Imaging*. – 2017. – Vol. 26, № 6. – P. 229–241.
224. Liver fibrosis staging with diffusion-weighted imaging: a systematic review and meta-analysis / H. Jiang J. Chen, R. Gao [et al.] // *Abdominal Radiology (New York)*. – 2017. – N. 42. – P. – 490–501.
225. Magnetic resonance imaging of the cirrhotic liver: An update / A. Watanabe, M. Ramalho, M. AlObaidy [et al.] // *World Journal of Hepatology*. – 2015. – N. 7 (3). – P. 468–487.
226. Magnetic Resonance Imaging of the Liver (Including Biliary Contrast Agents) Part 1: Technical Considerations and Contrast Materials / A. Agostini, M. F. Kircher, R. Do [et al.] // *Seminars in Roentgenology*. – 2016. Vol. 51 (4). – P. 308–316.
227. Matkowska, N. R. State of endogenous intoxication and immune-inflammatory response in patients with alcoholic liver cirrhosis associated with nonalcoholic fatty liver disease / N. R. Matkowska, N. H. Virstiuk, U. V. Balan // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 53, N. 2. – C. 91–97.

228. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders / D. Le Bihan, E. Breton, D. Lallemand [et al.] // *Radiology*. – 1986. – Vol. 161, N. 2. – P. 401–407.

229. MRI-based radiomics models developed with features of the whole liver and right liver lobe: assessment of hepatic inflammatory activity in chronic hepatic disease / J. Song, X. Yu, W. Song [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2020. – Vol. 52. – № 6. – P. 1668–1678.

230. Multiparametric magnetic resonance for the non-invasive diagnosis of liver disease / R. Banerjee, M. Pavlides, E. M. Tunnicliffe [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2014. – V. 60, N. 1. – P. 69–77.

231. New advances in magnetic resonance techniques in abdomen and pelvis / W. Y. Chan, C. H. Thing, S. Hartono, D. M. Koh // *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. – 2020. – Vol. 28, N. 3. – P. 433–445.

232. Nijalingappa M. B. B. S. Naveen S. Role of Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging in Focal Liver Lesion / M. B. B. S. Nijalingappa, S. Naveen // *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. – 2015. – Vol. 14. – P. 10–22.

233. Non-invasive assessment of hepatic fibrosis: comparison of MR elastography to transient elastography and intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MRI / F. Fu, X. Li, C. Chen [et al.] // *Abdominal Radiology*. – 2020. – Vol. 45, N. 1. – P. 73–82.

234. Pitfalls in abdominal diffusion-weighted imaging: how predictive is restricted water diffusion for malignancy / S. Feuerlein, S. Pauls, MS. Juchems [et al.] // *AJR. American journal of roentgenology*. – 2009. – Vol. 193. – P. 1070–1076.

235. Platelet to lymphocyte ratio as a predictive biomarker of liver fibrosis (on elastography) in patients with hepatitis C virus (HCV)-related liver disease / R. Catanzaro, M. Sciuto, C. Lanzafame [et al.] // *Indian Journal of Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 39, N. 3. – P. 253–260.

236. Predicting liver metastasis of gastrointestinal tract cancer by diffusion-weighted imaging of apparent diffusion coefficient values / D. X. Zheng, S. C. Meng, Q. J. Liu [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2016. – N. 22. – P. 3031–3037.

237. Predicting Pre-transplant Abstinence in Patients with Alcohol-Induced Liver Disease / A. Gong, S. Leitold, J. Uhanova [et al.] // *Clinical and Investigative Medicine*. – 2018. – N. 41 (2). P. – E37–E42.

238. Qayyum A. Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications / A. Qayyum // *Radiographics*. – 2009. – Vol. 29, N. 6. – P. 1797–1810.

239. Renal lesions: characterization with diffusion-weighted imaging versus contrast-enhanced MR imaging / B. Taouli, RK. Thakur, L. Mannelli [et al.] // *Radiology*. – 2009. – Vol. 251 (2). – P. 398–407.

240. Repeatability and reproducibility of ADC measurements: a prospective multi-center Whole-Body-MRI study / N. F. Michoux, F. Peeters, P. Lu [et al.] // *European Radiology*. – 2021. – Vol. 31, N. 7. – P. 4514–4527.

241. Serial diffusion weighted MRI in patients with hepatocellular carcinoma: prediction and assessment of response to transarterial chemoembolization-preliminary experience / L. Manelli, S. Kim, C. H. Hajdu [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2013. – N. 82 (4). – P. 577–582.

242. Tauoli, B. Diffusion-weighted MR imaging of the liver / B. Tauoli, D. M. Koh // *Radiology*. – 2010. – N. 254. – P. 169–184.

243. Taouli, B. Imaging biomarkers of diffuse liver disease: current status / B. Taouli, F. C. Alves // *Abdominal Radiology*. – 2020. – Vol. 45, № 11. – C. 3381–3385.

244. The role of the diffusion sequence in magnetic resonance imaging for the differential diagnosis between hepatocellular carcinoma and benign liver lesions / C. N. Caraiiani, D. Marian, C. Militaru [et al.] // *Clujul Medical*. – 2016. – N. 89. – P. 241–249.

245. The usefulness of diffusion-weighted imaging in the characterization of liver lesions in patients with cirrhosis / K. Sandrasegaran, B. Tahir, B. Patel // *Clinical Radiology*. – 2013. – N. 68. – P. 708–715.

246. The value of diffusion-weighted imaging in characterizing focal liver masses / K. Sandrasegaran, F. M. Akisik, C. Lin [et al.] // *Academic Radiology*. – 2009. – Vol. 16 (10). – P. 1208–1214.

247. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications / Rosa M. S. Sigrist, Joy Liao, Ahmed El Kaffas, [et al.] // *Theranostics*. – 2017. – N. 7 (5) B. – P. 1303–1329.

248. Ultrahigh b-values MRI in normal human prostate: initial research on reproducibility and age-related differences / C. Shi, D. Zhang, Z. Xiao [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2017. – Vol. 46, № 3. – P. 801–812.

249. World Health Organization «Status report on alcohol consumption, harm and policy responses in 30 European countries 2019»; World Health Organization Regional Office for Europe, 2019. – 64 p.

250. 2017 Version of LI-RADS for CT and MR Imaging: An Update / K. M. Elsayes, J. C. Hooker, M. M. Agrons [et al.] // *Radiographics*. – 2017. – Vol. – N. 37 (7). – P. 1994–2017.