

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

СИМАКИНА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ASL-ПЕРФУЗИИ ПЕЧЕНИ ПРИ
МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ
С ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ**

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Морозова Татьяна Геннадьевна

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. РОЛЬ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В АЛГОРИТМАХ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ	17
1.1. Эпидемиология и классификация вирусных гепатитов.....	17
1.2. Современные методы инструментальной диагностики вирусных гепатитов.....	19
1.3. Методы лучевой диагностики в алгоритмах обследования пациентов с вирусными гепатитами.....	21
1.3.1. Диагностическое значение ультразвукового исследования.....	21
1.3.2. Диагностические возможности мультиспиральной компьютерной томографии	23
1.3.3. Клиническая эластография при вирусных гепатитах.....	24
1.3.4. Диагностическая роль магнитно-резонансной томографии	25
1.4. ASL-перфузия при магнитно-резонансной томографии	26
1.4.1. Патогенетическое обоснование ASL-перфузии печени при магнитно- резонансной томографии	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Характеристика пациентов	37
2.2. Методы исследования	41
2.2.1. Ультразвуковой метод исследования	43
2.2.2. Клиническая эластография	45
2.2.3. Компьютерная томография.....	47
2.2.4. Магнитно-резонансная томография.....	49
2.3. ASL-перфузия печени при магнитно-резонансной томографии: методологические подходы.....	51
2.3.1. Методология проведения ASL-перфузии печени при МРТ в оценке клинической активности и стадии заболевания ВГ	55

2.3.2. Методология ASL-перфузии печени при МРТ в оценке риска развития портальной гипертензии у пациентов с ВГ при динамическом наблюдении.....	58
2.3.3. Методология ASL-перфузии печени при МРТ в оценке ответа на лечение ВГ	60
2.3.4. Методология ASL-перфузии печени при МРТ в оценке прогноза циррозов вирусной природы.....	62
2.4. Гистологическая и морфологическая верификация вирусных гепатитов	66
2.5. Статистический анализ результатов исследования	67
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	69
3.1. Лучевые методы диагностики в оценке вирусных гепатитов	70
3.1.1. Анализ результатов ультразвукового исследования печени при вирусных гепатитах	71
3.1.2. Анализ возможностей клинической эластографии при вирусных гепатитах	78
3.1.3. Анализ возможностей компьютерной томографии при вирусных гепатитах	80
3.1.4. Анализ возможностей магнитно-резонансной томографии при вирусных гепатитах	82
3.2. Результаты комплексной оценки количественных и качественных показателей ASL-перфузии печени для пациентов с вирусными гепатитами	83
3.2.1. Анализ количественных данных ASL-перфузии печени (HBF) при поступлении в лечебное учреждение и динамическом наблюдении за пациентами с вирусным гепатитом В в оценке клинической активности	84
3.2.2. Анализ количественных данных ASL-перфузии печени поступлении в лечебное учреждение и динамическом наблюдении за пациентами с вирусным гепатитом С в оценке клинической активности	88
3.2.5. Анализ качественных данных ASL-перфузии печени при поступлении в лечебное учреждение и динамическом наблюдении за пациентами с вирусными гепатитами в оценке стадии заболевания	99

3.2.6. Анализ признаков ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии в оценке прогноза течения вирусных гепатитов и развития осложнений.....	103
3.2.7. Анализ признаков ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии в зависимости от ответа на лечение	106
3.3. Клинические примеры	110
3.4. Диагностическая и прогностическая значимость ASL-перфузии печени при вирусных гепатитах.....	127
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ)	134
ЛИТЕРАТУРА	146

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- ВВ – воротная вена
- ВГ – вирусные гепатиты
- ВИ – взвешенное изображение
- ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
- ГЦР – гепатоцеллюлярный рак
- ДЗП – диффузные заболевания печени
- ИАП – индекс артериальной перфузии
- КВ – контрастное вещество
- КТ – компьютерная томография
- КУ – контрастное усиление
- КЭ – компрессионная эластография
- МР – магнитно-резонансный
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- НПВ – нижняя полая вена
- ОБП – органы брюшной полости
- ОВГ – острый вирусный гепатит
- ОПА – общая печеночная артерия
- ОПА – общая печеночная артерия
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- СА – селезеночная артерия
- СВ – селезеночная вена
- СКО – среднее квадратичное отклонение
- ТЭ – транзистентная эластография
- УЗ – ультразвуковой
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ХВГ – хронический вирусный гепатит

ХГС – хронический гепатит С

ЦП – цирроз печени

ЭСВ – эластография сдвиговой волной

ABF (aorta blood flow) – объемный кровоток в аорте

ASL (arterial spin labeling) – маркировка спинов артериальной крови

HAV (hepatitis A virus) – вирус гепатита А

НBF (hepar blood flow) – объемный кровоток в печени

НBV (hepatitis B virus) – вирус гепатита В

HEV (hepatitis E virus) – вирус гепатита Е

НСV (hepatitis C virus) – вирус гепатита С

NBF (node blood flow) – объемный кровоток в узле-регенерате

ROC (Receiver Operator Characteristic) – рабочая характеристика приемника

SBF (spleen blood flow) – объемный кровоток в селезенке

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы необходимой диагностики диффузной патологии печени, мониторинга её развития и терапевтической тактики остаются главными темами сегодняшней лучевой диагностики и гепатологии, что определено обширным увеличением гепатитов, повышением их распространенности в числе молодых людей трудоспособного возраста, нередким переходом гепатитов в цирроз печеночной паренхимы [4, 6, 7, 8, 9]. В настоящее время отмечено, что более миллиарда человечества страдают гепатитами и циррозом вирусной природы (В, С) хронического течения: до 600 миллионов (млн) - гепатит В, около 300 млн - гепатит С, у 100 млн - цирроз. Выявляемость цирроза печени представлена от 1 до 11,8% в развитых европейских странах, Америке, Юго-Восточной Азии [15, 16, 20]. От цирроза печени умирают от 13,7 до 25,4 человек относительно ста тысяч человек [30]. На земном шаре каждые 12 месяцев погибают примерно 4 миллиона людей от варибельного вида заболеваний печени [49, 108, 153, 155].

Совокупное применение клинических, лабораторных, инструментальных материалов оставляет за собой высокую диагностическую и прогностическую роль [18, 47, 92, 97, 149, 166]. На этапах обследования больных с диффузными заболеваниями печени перспектива методов лучевой диагностики активно совершенствуется, в связи с тем, что регулярно модернизируются технологии, происходит техническое переоборудование. Для всего этого необходимо активное участие специалистов (врачи лучевой диагностики и других клинических направлений) с целью общего содействия и согласованности при работе с совершенствованными технологиями [24, 56].

В последнее время в лучевой диагностике происходят существенные качественные и количественные изменения алгоритмов ведения пациентов, расширяются представления о каждом методе (ультразвуковые и эластографические методы, компьютерная и магнитно-резонансная томографии), возможностях их взаимозаменяемости. Особенно важным в алгоритмах ведения пациентов с использованием лучевых методов диагностики является их значимость

на ранних этапах развития для прогноза заболевания (риск развития фиброза, портальной гипертензии) и в оценке эффективности назначенного лечения, позволяющей последующую своевременную коррекцию [27, 36, 46, 56].

В связи с частым длительным бессимптомным течением вирусных гепатитов любой этиологии, невозможностью прогнозирования их течения, развития осложнений, связанных с использованием инвазивных методов (трепан-биопсия печени) для оценки изменений паренхимы, представляется актуальным вопрос о доступных и прогностически точных методах лучевой визуализации [16, 26, 167, 187]. В современной литературе имеются данные о высокой диагностической значимости ультразвукового мониторинга абдоминальной зоны при вирусных гепатитах любой этиологии, определении клинической формы, степени тяжести заболевания, но метод дает указания на изменения размеров органов, требует затраты времени для оценки кровотока. К тому же УЗИ не предоставляет возможности прогнозировать течение заболевания, особенно на ранних этапах, когда патологических изменений может не быть [17, 39, 42, 55, 101, 160].

Клиническая эластография (транзиентная, компрессионная, эластография сдвиговой волной) обладает высокой диагностической ценностью, но возможности ее направлены на оценку фиброзного процесса, который может не встречаться на ранних этапах развития вирусных гепатитов. Исследование имеет ряд ограничений у пациентов с избыточной массой тела, хронической сердечной недостаточностью; не все ультразвуковые аппараты оснащены опцией эластографии, что требует дополнительных экономических затрат лечебных учреждений [80, 105, 108, 116, 119].

Трепан-биопсия печени – инвазивный метод, имеющий побочные реакции (риск развития кровотечения), противопоказания; часто пациенты отказываются от исследования, что в 85% обусловлено случаев бессимптомным течением вирусных гепатитов [4, 43, 83, 108, 116].

В научной литературе обоснована роль компьютерной томографии в диагностике диффузных заболеваний печени, но метод требует дополнительного контрастного усиления, что ограничивает его использование у пациентов с

отягощенным аллергическим анамнезом, хронической болезнью почек [5, 9, 86, 87, 89]. Компьютерная томография обладает лучевой нагрузкой, а показатели плотности, выражающиеся в единицах Хаунсфилда, имеют «серые зоны», когда невозможно провести точную дифференциальную диагностику между клиническими формами [91, 92, 93, 101, 113].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) на сегодняшний момент является неоператорозависимым безопасным методом и характеризуется отсутствием лучевой нагрузки [8, 10, 11, 12, 13, 14]. Некоторые авторы отводят МРТ роль исследования, позволяющего провести точную оценку распространенности патологического процесса и более четкую дифференциальную диагностику очаговой патологии в паренхиме печени (например, цирроз и цирроз-рак). Однако в этом случае подразумевается использование контрастного вещества, обладающего такими же ограничениями, как и при компьютерной томографии [15, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 29].

С развитием МРТ появились возможности использования дополнительных опций (например, диффузионно-взвешенное изображение), не требующих применения контрастных веществ, повышающих диагностическую и прогностическую значимость исследования [170]. Исходя из звеньев патогенеза вирусных гепатитов, нарушение артериальной перфузии в печени является пусковым механизмом для следующих ступеней: накопление фактора некроза опухоли-альфа, иммуноопосредованный цитолиз, цитолитический синдром, мезенхимально-воспалительный синдром, холестатический синдром, фиброз и его прогрессирование [52, 57, 119].

Таким образом, необходим поиск такой методики, которая позволит диагностировать процесс на первой ступени патогенеза, прогнозировать возможное развитие следующих и оценивать риск развития осложнений – портальной гипертензии. Вышеизложенное обосновывает необходимость изучения диагностических возможностей ASL (arterial spin labeling)-перфузии печени при МРТ у пациентов с ВГ [5, 10, 52, 57].

Степень разработанности темы исследования. Учитывая патогенез ВГ, специалисты обобщают информацию: вирус, попадая любым путем в организм человека (парентерально, перорально, половой путь), попадает в кровеносное русло и проникает в клетки печени, где начинается его репликационная активность [3, 13, 92, 99].

Посылком для диссертационного исследования было отсутствие до настоящего момента информации о разработке методики ASL-перфузии при магнитно-резонансной томографии печени у больных с гепатитами вирусной природы. Нет информации про качественные критерии оценки и количественные показатели ASL-перфузии при МРТ печени, нет достоверных результатов статистической обработки о диагностической значимости, прогностической ценности методики у пациентов с вирусными гепатитами, роли в установке степени тяжести, риске возникновения осложненного течения. Не определено место методики ASL-перфузии при МРТ структуры печеночной ткани у больных с гепатитами вирусной природы. В медицинской литературе встречается оценка диагностических возможностей ASL-перфузии лишь при очаговой патологии головного мозга [5, 10]. В связи с этим представляется целесообразным определить значимость ASL-перфузии печени и получить статистически достоверную информацию о диагностической ценности метода при обследовании больных вирусными гепатитами с разными клиническими формами, степенью тяжести, при оценке риска развития осложнений (фиброз, портальная гипертензия), а также определить место метода в алгоритме обследования пациентов с вирусными гепатитами.

Цель исследования заключается в оценке диагностических возможностей ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами.

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

1. Разработать методику ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами.

2. Изучить качественные и количественные показатели ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами

3. Определить диагностическую и прогностическую значимость ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами для определения стадии фиброза, риска его прогрессирования, оценки эффективности назначенного лечения.

4. Оценить диагностическую эффективность ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии для определения риска развития осложнений вирусных гепатитов: портальной гипертензии, исхода в декомпенсированную форму цирроза.

5. Разработать диагностический алгоритм лучевого обследования пациентов с вирусными гепатитами.

Научная новизна заключается в следующем:

1. Работа является первым исследованием, посвященном ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами.

2. Предложен метод магнитно-резонансной томографии с использованием ASL-перфузии печени для пациентов с вирусными гепатитами.

3. Впервые подробно описаны качественные и количественные показатели ASL-перфузии печени при вирусных гепатитах.

4. Впервые прослежена динамика показателей ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами.

5. Впервые определена диагностическая и прогностическая значимость ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами.

6. Впервые разработан диагностический алгоритм лучевого обследования для пациентов с вирусными гепатитами с использованием с ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии.

Теоретическая и практическая значимость диссертации состоит в том, что в результате выполнения исследования разработана методика ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами.

Определены качественные и количественные признаки ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами.

Изучена динамика показателей ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами.

Определена диагностическая и прогностическая значимость ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами.

Разработан диагностический алгоритм лучевого обследования для пациентов с вирусными гепатитами с использованием с ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии.

Опубликованы методические рекомендации «ASL-перфузия печени при МРТ у пациентов с вирусными гепатитами».

Методология и методы исследования:

Диссертационное исследование состояло из нескольких этапов. Первый этап включал изучение отечественной и зарубежной литературы по данной тематике.

На втором этапе научной работы проводился набор и обследование 158 пациентов с заболеваниями печени вирусной этиологии, которым с 2019 по 2022 год в дополнение к стандартному обследованию (физикальное, лабораторно-инструментальное) проводилась магнитно-резонансная томография с режимом ASL-перфузии печени. Осуществлялась оценка качественных (цветовое картирование изображения) и количественных показателей, выраженных в 100 мл/гмин; по данным ASL-перфузии печени составлялась шкала ASL-карт печени для пациентов с вирусными гепатитами. В исследовании приняла участие контрольная группа - 57 пациентов, у которых отсутствовала вирусная этиология

диффузных заболеваний печени по результатам клинических и лабораторно-инструментальных исследований.

Третий этап проводимого исследования включал комплексную оценку статистический данных, результатов клинико-лабораторных, лучевых методов исследования больных, материалов ультразвукового наблюдения, эластографического мониторинга, компьютерной и магнитно-резонансной томографий, магнитно-резонансной томографии в режиме ASL-перфузии печени.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. ASL-перфузия печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами – высокоинформативный метод дифференциальной диагностики диффузных заболеваний печени вирусной этиологии.

2. Применение ASL-перфузии печени повышает диагностические возможности лучевых методов исследования при вирусных гепатитах.

3. Доступность и неинвазивность ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии позволяет использовать метод в динамическом наблюдении за пациентами. Для оценки результатов лечения вирусных гепатитов следует применять коэффициент эффективности лечения ($K_{эфф}$), основанный на измерении ASL-перфузии печени и селезенки.

5. Для оценки риска прогнозирования развития портальной гипертензии у пациентов с вирусными гепатитами следует использовать качественные и количественные показатели ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии.

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 состоит в разработке дизайна исследования, проведении научной работы по всем разделам диссертации, выполнении ASL-перфузия печени при магнитно-резонансной томографии, включая разработку

критериев качественных и количественных показателей, у 82 % больных набранной когорты. Соискателем самостоятельно созданы: архив набранных материалов научной работы в формате DICOM и на аналоговых составляющих с сохранением постпроцессорной обработки. Результаты исследования 158 наблюдаемых гепатитами вирусной природы, подвергшиеся анализу после проведения технологии бесконтрастной магнитно-резонансной ASL-перфузии печеночной ткани, соотнесены с данными гистологического материала (прижизненного и аутопсийного форматов). Статистический анализ был выполнен самостоятельно автором, с последующей оценкой научных материалов, соискатель лично написал все разделы диссертации, представил материал тезисно и в форме статей по теме диссертационного исследования.

Степень достоверности исследования устанавливается соответствующим числом исследуемых больных (n=158), проведенных диагностических процедур (n=701), воссоздаваемостью данных разрабатываемой технологий метода (магнитно-резонансная бесконтрастная ASL-перфузия печеночной ткани) у больных с поражениями печени вирусного генеза, включенных в исследование, сопоставлением результатов изучаемого метода с данными референтных методов (трепан-биопсия печени, аутопсийный материал).

Статистическая обработка результатов исследования выполнена путем расчета параметров диагностической информативности с использованием бинарной логистической регрессии.

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-А19-119121990071–3).

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 на заседании кафедр инфекционных болезней с эпидемиологией, факультетской терапии, госпитальной терапии, факультетской хирургии, госпитальной хирургии, терапии педиатрического стоматологического факультетов, пропедевтики внутренних болезней, общей врачебной практики и поликлинической терапии с курсом ДПО, лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ДПО, фтизиатрии, Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (протокол №3 от 23. 11. 2021 г.)

Обсуждение основных положений диссертации. Основные положения работы и ее результаты были представлены и обсуждены на Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология» (Москва, 2020, 2021, 2022), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и терапии» (Гродно, 2020), Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2020, 2021), научно-практической конференции с международным участием «Современная инструментальная диагностика в многопрофильном стационаре» (Смоленск, 2020), на II, III межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Лучевая диагностика: Смоленск – зима» (Смоленск, 2021, 2022), научно-

практической конференции «Научное исследование как основа инновационного развития общества» (Уфа, 2020), XII, XIII Международном конгрессе «Невский радиологический форум» (Санкт-Петербург, 2021, 2022), 26-й, 27-й Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2020, 2021), V научно-практической конференции международным участием «Лучевая диагностика. Смоленск – 2021: конкурс молодых ученых» (Смоленск, 2021).

Внедрение результатов исследования. Данные исследования используются, применяются ежедневно в деятельности отделения рентгенологической службы ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» города Смоленска; в обучающем процессе кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ДПО Смоленского государственного медицинского университета.

Публикации по теме диссертации.

По теме диссертации опубликовано 22 печатных работы, среди них 6 статей в российских рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки Российской Федерации; 1 статья – в журнале, индексируемом в базе данных Scopus; 1 учебно - методическое пособие «Методология проведения ASL-перфузии печени при вирусных гепатитах» (утверждено ЦМС ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, протокол №9 от 27.12.2021 г.). Получено 4 патента на изобретение: RU 2741369 Бюл. № 3 от 25.01.2021 г. «Способ прогнозирования риска развития портальной гипертензии при диффузных заболеваниях печени»; RU 2737499 Бюл. № 34 от 01.12.2020 г. «Способ оценки эффективности лечения диффузных заболеваний печени»; RU 2741691 Бюл. № 4 от 28.01.2021 г. «Способ прогнозирования исхода цирроза в цирроз-рак печени»; RU 2774596 Бюл. № 18 от 21.06.2022 «Способ оценки риска прогрессирования фиброза печени при вирусных гепатитах».

Объем и структура диссертации. Диссертационное исследование представлено 165 страницами машинописного текста и представлено введением, четырьмя главами, заключением, выводами, практическими рекомендациями. Список литературы состоит из 67 отечественного и 121 иностранного источников. Научное исследование включает 23 таблицы и 54 рисунка.

ГЛАВА 1. РОЛЬ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В АЛГОРИТМАХ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ

1.1. Эпидемиология и классификация вирусных гепатитов

В большинстве случаев гепатиты являются вирусными заболеваниями с различной географической распространенностью [4, 6, 7, 8, 9]. Несмотря на уменьшение доли больных с острой желтушной формой вирусного гепатита, количество больных хроническим гепатитом В и С остается значительным. При обоих типах гепатита нередко развивается рак печени, который часто приводит к смерти [11, 13, 16, 20, 102].

В настоящее время отмечено, что более миллиарда человечества страдают гепатитами и циррозом вирусной природы (В, С) хронического течения: до 600 миллионов (млн) - гепатит В, около 300 млн - гепатит С, у 100 млн - цирроз. Выявляемость цирроза печени представлена от 1 до 11,8% в развитых европейских странах, Америке, Юго-Восточной Азии [15, 16, 20]. От цирроза печени умирают от 13,7 до 25,4 человек относительно ста тысяч человек [30]. На земном шаре каждые 12 месяцев погибают примерно 4 миллиона людей от переменного вида заболеваний печени [49, 108, 153, 155].

Прогрессирующий характер, с последующим исходом в портальную гипертензию и гепатоцеллюлярную карциному представляет неблагоприятную особенность заболеваний печени вирусного генеза, следует помнить, что клиническая картина первых звеньев патогенеза никак себя не проявляет [20, 21, 22, 29, 127].

В мире, на гепатит, которые вызваны типом А (HAV (hepatitis A virus)), наибольшее количество случаев диагностируется в виде острого течения и печеночно-клеточной недостаточности. Заболеваемость гепатитом А наиболее часто встречается в странах Африки, Азии и Латинской Америки, где при серологических исследованиях в 100% случаев выявляют антитела к HAV [22, 23, 26, 30, 33, 183].

Распространенность гепатита В в мире неравномерна. Во всем мире около 350 млн человек хронически инфицировано вирусом гепатита В [11, 13, 108, 129, 184]. По оценке специалистов, ежегодно от цирроза печени, связанного с гепатитом В, в мире умирает 250 тысяч пациентов [124, 125]. У пациентов с HBV (hepatitis B virus) в 100 раз выше риск развития рака печени в сравнении с неинфицированными лицами [65, 144].

Около 3% населения земного шара инфицировано вирусом гепатита С (HCV (Г)) [125, 131, 134, 136]. До 70% случаев хронического гепатита связано с HCV-инфекцией. В Египте распространенность HCV-инфекции колеблется от 20%, до 1,8% в других эндемичных странах, до 1,5% – в Австралии [135, 149, 155, 157].

Вирусом гепатита D в мире инфицировано примерно 5% носителей HBsAg [37, 41, 49, 50]. Тесная связь вирусов D и В явилась причиной значительного снижения показателей заболеваемости первым в связи с профилактической программой гепатита В (масштабная вакцинация в последние годы) [140, 158, 159, 168, 176]. Гепатит E – серьезная проблема для здравоохранения всего мира. В Индии на инфицирование этим вирусом приходится до 60% фульминантного гепатита [63, 64, 115, 117, 153, 183]. Основной группой риска по заболеваемости являются молодые люди, до 2 % случаев отмечаются повторные заражения. Вирус гепатита G часто сочетается с гепатитами В и С, ВИЧ-инфекцией, так как имеются общие пути передачи вируса [40, 49, 140, 155, 157, 176].

Несмотря на усилия ученых, вирусный гепатит остается серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. Частота осложнений и летальность при хроническом гепатите по-прежнему высоки, а результаты ранней диагностики и прогнозирования развития осложнений, эффективность лечения далеки от требуемых [6, 20, 22, 36, 49, 124, 135]. Латентные формы вирусных гепатитов и цирроза, когда нет определенной клинической картины в начальные периоды течения является основным предиктором несвоевременного распознавания нозологии, а это способствует развитию окончательной структуральной дезорганизации ткани печени [6, 7, 15, 16, 28, 30, 40, 137]. Именно это создает потребность в создании и продвижении новейших диагностических систем,

дающих возможность выявлять, прогнозировать и контролировать течение нозологической формы [60, 63, 64, 138].

В соответствии с лос-анджелесской классификацией 1994 г. для оценки ВГ оптимальной считается классификация, учитывающая три категории оценки: этиология, степень активности (по данным биохимического анализа крови или гистологического исследования паренхимы печени), стадия заболевания (выраженность и характер фиброзного процесса) [55, 83]. Степень активности учитывает индекс гистологической активности при использовании шкал METAVIR, Knodell, Ishak [25, 122]. Результаты шкалы METAVIR наиболее удобны в практике, так как имеется возможность сопоставления с данными эластографических методик, особенно при невозможности применения биопсийных систем для верификации фиброзного процесса в ткани печени [25, 152, 156]. Гистологическая оценка в связи с инвазивностью процедуры обладает погрешностью интерпретации результатов, поэтому в настоящее время предельное внимание уделяется неинвазивным методикам и разработке альтернативных подходов [98, 114]. В оценке клинической активности учитывают показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ): низкая активность АЛТ – менее 3 (5) верхней границы нормы, умеренная – 3 (5) – 10, высокая активность – более 10 верхней границы нормы [98, 114].

1.2. Современные методы инструментальной диагностики вирусных гепатитов

На протяжении десяти лет существует тенденция увеличения процента выявления случаев диффузного поражения печеночной ткани, что обусловлено путями инвазии и иррадиацией вирусных частиц, незначительной информативностью терапии патогенетического значения и отсутствием алгоритмических подходов в обнаружении воспаления в паренхиме печени, по результатам которых можно выставить клинический диагноз приближенный к классификации (стадия, тип течения патологии), и в тоже время, активное развитие

лучевой диагностики способствовало развитию превосходных качеств лучевых методик, для обнаружения описанных нозологий [1, 3, 8, 17].

Результаты методов инструментальной диагностики ВГ играют важнейшую, решающую роль в постановке предварительного и окончательного диагноза [17, 18, 24, 32]. Наблюдаются быстрые темпы роста диагностических возможностей инструментальных методов диагностики заболеваний печени [166]. Около 30 лет назад инструментальный алгоритм ведения пациентов с заболеваниями печени включал пункционную биопсию печени, лапароскопию, радионуклидную сцинтиграфию печени [8, 17, 32, 172]. В последующем благодаря активному развитию ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) визуальные характеристики печеночной паренхимы стали более объективными [24, 27, 39, 42, 43, 75, 161]. Эндоскопическое УЗИ, или эндоУЗИ, магнитно-резонансная холангиопанкреатография открыли диагностические возможности для визуализации внутри- и внепеченочных желчных протоков, что позволило своевременно проводить дифференциальную диагностику желтух, особенно когда вопрос стоит о дифференциальной диагностике доброкачественного и злокачественного происхождения патологии [75, 101, 102]. Новейшая технология – позитронно-эмиссионная томография, обладает широкими диагностическими возможностями при метастатическом поражении печени (чувствительность 94%, специфичность 100%, точность 96%) [19]. Но возможности ПЭТ ограничены при ПЭТ-негативных опухолях, имеются сложности в дифференциальной диагностике неспецифических воспаления и опухоли [19, 54].

Степень фиброза печени при первичной биопсии является основным показателем, по которому можно прогнозировать развитие цирроза и других осложнений [25, 80, 98, 114, 139, 83, 146]. Необходимо отметить, что пункция, лапароскопия печеночной паренхимы, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография являются инвазивными методами исследования, что требует особой осторожности врача, обоснованности проведения каждого инструментального исследования. Следует также учитывать, что все инвазивные процедуры предусматривают обязательное наблюдение за пациентами в течение суток [8, 92].

1.3. Методы лучевой диагностики в алгоритмах обследования пациентов с вирусными гепатитами

Гибридное использование новейших визуализационных методов в медицинской практике для верификации патологических изменений в ткани печени имеет в настоящее время важную роль [17, 45, 46, 47]. Особенность лучевых методов исследования в диагностике диффузных изменений в ткани печени состоит в том, что они всегда разрабатываются, это связано с техническим совершенствованием оборудования и результатами мультимодального взгляда, который основывается на принципах доказательной медицины [79, 81, 76]. Следует помнить, расшифровка визуальной картины лучевых методик не всегда проста, происходит переоценка методов в обнаружении структурно-функциональных изменений печени, бывают разные взгляды на алгоритм использования и включения методов лучевого исследования [87, 88, 91, 92, 135, 162].

Современные усовершенствованные технологии позволили значительно расширить диагностические возможности визуальных методов исследования печени [56, 166]. Методы обладают своими преимуществами и недостатками, но индивидуальный подход к пациентам, возможности лечебных учреждений решают вопрос о выборе такого метода, который будет наиболее эффективным для больного, особенно когда речь идет о группе пациентов с вирусными гепатитами [17]. Технологические достижения лучевых методов диагностики усовершенствовали методы визуализации печени, но остаются вопросы о диагностической и прогностической значимости, этапности применения, показаниях к проведению лучевых методов исследования.

1.3.1. Диагностическое значение ультразвукового исследования

Ультразвуковое исследование (УЗИ) – это доступный, незатратный, быстрый метод визуализации паренхимы печени [17, 39, 42]. В 100% клиничко-диагностических случаев данная ступень инструментального алгоритма является

первой. УЗИ относится к неинвазивным методам, не обладающим лучевой нагрузкой [8, 75, 101, 102, 161]. Ультразвуковые (УЗ) признаки повреждения печеночной паренхимы характеризуется изменением ее отражающей способности в сравнении с окружающей структурой, что наиболее актуально для оценки очагового поражения печени [148]. Однако диффузные заболевания печени характеризуются неравномерностью поражения, а как указывают литературные источники, уже на первых этапах прогрессирования вышеуказанной патологии нет четких дифференциально-диагностических критериев, например, для стеатоза и стеатогепатита [49, 135, 144, 149].

Исследователи приводят данные о низкой чувствительности УЗИ в определении поражения паренхимы печени у пациентов с ДЗП, указывают на расширение диагностических возможностей при внутривенном введении контрастных веществ под УЗ-контролем, благодаря чему потенциал УЗИ даже сравнивается с компьютерной томографией (КТ) и магнитно-резонансной томографией (МРТ) [24, 27, 43, 45, 59]. Но данные литературы не указывают на повышение диагностической значимости УЗИ с контрастным усилением (КУ) при стеатозе, стеатогепатите, гепатите, отмечая повышение чувствительности и специфичности традиционного УЗИ для диагностики метастатического поражения, гепатоцеллюлярной карциномы (94% и 93% соответственно) [55, 52, 160, 175]. Авторы отмечают о значительных диагностических возможностях УЗИ только при циррозе печени: чувствительность составляет 74 – 88%, что подтверждено биопсией и/или макроскопической оценкой при лапароскопическом вмешательстве [156]. Цветное, спектральное и силовое доплеровское исследования являются неинвазивными методами регистрации кровотока в кровеносных сосудах печени, которые позволяют оценивать васкуляризацию поражений. Данные методы требуют расчета индексов для определения направления кровотока [39, 75, 161].

УЗИ с внутривенным контрастированием может стать конкурентом КТ в диагностике очаговых поражений. С помощью такого УЗИ оценивают микроциркуляторное русло печени, что позволяет его использование как

вспомогательного метода в оценке стадийности процесса в паренхиме печени и прогноза течения ДЗП [52, 55, 160, 175].

1.3.2. Диагностические возможности мультиспиральной компьютерной томографии

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) является стандартным методом исследования структуры паренхимы печени, но используется в основном для оценки объемных очаговых образований [24, 27, 43, 46, 47]. Благодаря МСКТ изображения печени получаются в хорошем качестве, причем с большим постоянством, чем при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [43, 46, 47, 48, 165]. Следует отметить, что для оценки кровеносного русла используются инвазивные методики, такие как МСКТ-артериография печени или МСКТ-артериопортография, причем наиболее часто эти методики назначаются и оправданы для оценки резектабельности [13, 14, 30, 45, 97, 139]. Анализ значений плотности печени позволяет диагностировать ряд заболеваний печени, например, жировую дистрофию печени [24]. Определение рентгеновской плотности вручную представляет собой рутинный процесс, не требующий заметных затрат времени врача [24, 43, 48]. Но проведение этого метода ограничивается группой пациентов, которым показано МСКТ в рамках обследования по поводу другой патологии.

Перфузионная КТ – это однослойная динамическая КТ, которая завоевывает все большую популярность. Выполняется КТ-сканирование на одном и том же уровне во время болюсного введения 40 – 80 мл контрастного средства со скоростью 5 – 10 мл/с, за которым следует болюсное введение солевого раствора (например, 40 мл) [2, 14, 31, 48]. В структуре патологии диффузных заболеваний печени перфузионная КТ использовалась при циррозах, без указаний на этиологию патологического процесса, но перед проведением трансплантации [91, 132, 136, 143, 154]. МСКТ-перфузия показала хорошие результаты в прогнозировании склонности к развитию метастатического поражения печени: увеличение артериального кровотока, снижение портального кровотока. Однако контрастное усиление паренхимы

печени быстро изменяется во время сканирования, что значительно влияет на измеряемые величины [2, 14, 31, 132, 154].

Диффузные заболевания печени (ДЗП), в том числе вирусной этиологии, за исключением гемохроматоза, не являются показанием к МСКТ, но часто обнаруживаются при МСКТ, выполняемой по другим показаниям: подозрении при УЗИ на гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), повышении уровня альфа-фетопротеина [46, 132, 136, 143, 148].

В практической работе большинство исследований печени выполняют с помощью КТ (чувствительность в 95% ДИ 0,63 – 0,76, специфичность 0,87 – 0,98) [46, 47, 91, 132, 136]. Диагностические исследования, выполняемые на фоне введения контрастного препарата в артерию (КТ-артериография и КТ-артериопортография), имеют более узкие показания и меньшее распространение, а типичный, или «классический», паттерн выявляют лишь немногим чаще (56,4%), чем атипичный [46, 47, 48, 132].

1.3.3. Клиническая эластография при вирусных гепатитах

В понятие клинической эластографии входит несколько эластографических методик: транзистентная эластография (ТЭ), компрессионная эластография (КЭ), эластография сдвиговой волной (ЭСВ) [8]. Основная направленность эластографических методик – это оценка степени фиброзных изменений, причем результатом является не указание точной стадии (F0, F1, F2, F3, F4), что можно узнать при проведении биопсии, а только получение пограничных критериев [17, 32]. ТЭ сложна в использовании у пациентов с высоким индексом массы тела, узкими межреберными промежутками, наличием асцита [8, 17]. Отмечаются также ограничения при стеатозе, так как в этом случае требуется дополнительное оснащение оборудования опцией «стеатометрия» [82]. КЭ не рекомендуется проводить лицам с нарушением ритма сердца, с избыточной массой тела, асцитом [8, 17, 92, 97].

ЭСВ – современная методика, информативная для всех клинических форм ДЗП, предоставляющая возможность исследования всей анатомической

зоны паренхимы печени [8]. К сожалению, не все УЗ-аппараты оснащены вышеописанной опцией, что приводит к дополнительным экономическим затратам лечебных учреждений [8, 17, 18, 79].

На современном этапе развития медицины появилась опция, называемая «комби-эласто», когда несколько методик, а именно КЭ и ЭСВ, совмещены в одном УЗ-аппарате, благодаря чему у врача есть возможность индивидуально подходить к каждому пациенту, подбирать наиболее информативный метод для динамического наблюдения, сравнивать получаемые эластографические данные между собой [8]. Ограничение использования «комби-эласто» состоит в проблеме закупки нового дорогостоящего УЗ-оборудования.

При сопоставлении эластографических данных при всех клинических формах ДЗП было отмечено, что у пациентов при отсутствии фиброзных изменений в паренхиме печени, подтвержденных с помощью биопсии, показатели клинической эластографии указывали на стадии фиброза от F1 до F4 [8, 17, 79, 81]. При подробном изучении этого вопроса установлено, что изменения в биохимическом анализе крови (синдром цитолиза, синдром холестаза), профессиональное занятие спортом, физические нагрузки коррелировали прямо пропорционально с повышением показателей клинической эластографии ($r=0,994$). Следовательно, использование только клинической эластографии для диагностики ВГ недостаточно, так как имеется риск получения ложноположительных и/или ложноотрицательных результатов [8, 17, 32, 97].

1.3.4. Диагностическая роль магнитно-резонансной томографии

Обычными показаниями к проведению магнитно-резонансной томографии (МРТ) являются фокальное поражение печени, стадирование опухолевого процесса, дифференциальная диагностика доброкачественных опухолей, например, гемангиомы и фокальной узловой гиперплазии, гемохроматоз, желчекаменная болезнь, обструкция желчного протока, исследование железистых или жировых инфильтратов печени [1, 3, 24, 62, 68, 77, 93]. Данные о возможностях МРТ при диффузных заболеваниях печени имеются, но в алгоритм обследования пациентов

этот метод встраивается в качестве уточняющего [3, 68, 99, 118, 123, 133]. При циррозах в некоторых регенераторных узлах могут быть скрыты мелкие фокусы ГЦР, что лучше выявляется при МРТ, но с дополнительным использованием КУ [45, 59, 62, 68, 99, 162]. Имеются сообщения о возможностях МРТ в оценке фиброза печени для пациентов с гемохроматозами: чувствительность метода составляет 100%, специфичность – 67% [56, 166, 172].

Отсутствие ионизирующего излучения при МРТ структуры печени позволяет применять её многократно при мониторинге за больными с патологией печени, при необходимости для скрининга и оценке ответа на назначаемую терапию [76, 77, 93, 99, 162]. Чувствительность МР-изображения печени для 1,5 тесла (Тл) МР-томографа составляет от 80 до 100%, специфичность от 74 до 80% [118, 133, 162]. Тканевая МР-характеристика печени относится к качественным параметрам [45, 59, 76]. Данные о количественных характеристиках можно получить при использовании КУ при МРТ, анализируя кривые накопления КВ, но для пациентов с заболеваниями почек, сердечно-сосудистой системы, с аллергическими заболеваниями, бронхиальной астмой, гиперчувствительностью к сходным контрастным средствам на основе гадолиния в анамнезе, что может встречаться в группе пациентов с диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии, проведение количественной оценки будет затруднительно [93, 99, 118, 123, 133]. Поэтому необходим поиск неинвазивного бесконтрастного исследования, не имеющего лучевой нагрузки, не наносящего ущерб здоровью пациента, с возможностью получения качественного и количественного параметров.

1.4. ASL-перфузия при магнитно-резонансной томографии

В 1990-х гг. впервые создается техническая основа методики перфузии для МРТ, без применения контрастного препарата [5, 10, 35, 44]. Базисом методики была метка спинов артериального русла радиочастотной составляющей (Arterial Spin Labeling – ASL) с их визуализацией при нахождении в тканевой составляющей органы, затем точным определением вариации перфузионных

компонентов по данным картирования и количественного расчета гемодинамики (BF) [10, 35, 53].

Физическая основа технологии ASL-перфузии складывается, из метода маркировки при применении выборочном изменении при помощи магнита водных ядер водорода, в поступающей артериальной крови [5, 10, 53, 57, 58, 66, 69]. Изменение магнитного характера спинов дальнего расположения, для получения результатов происходит за счет импульсной радиочастоты, запускающей перестановку ядер водорода в кровеносном русле в течение процедуры (время транзита) [57, 66, 69, 70, 71]. Сигнал МР - характера от преобразованной радиочастотным импульсом крови воспринимается как отрицательный. Меченная кровь, попадая в ткань органа, блокирует МР-сигнал, который должен был бы визуализироваться от нее. Визуальный ряд, получаемый на рабочей станции, имеет маркированный характер, то есть появляется возможность оценки количественного критерия [5, 35, 53, 69, 70, 71]. Благодаря маркированному визуальному ряду появляется возможность получить контрольное изображение, при применении цифровой гомогенизации до 60 МР - картин [69, 70, 71, 73]. Как только обработали контрольный МР – ряд, появляется возможность оценки дополнительных серошкальных изображений внутренних органов, и получить количественный перфузионный критерий, который выражается в мл/100г/мин [5, 10, 35, 58, 69, 73, 74]. Все это способствует определению объема меченого тканевого кровеносного русла, при чем этот объем соотносится со всем объемом русла [66, 69, 70, 72, 78, 84]. Расчет данных производится в дополнительном программном обеспечении сложных вычислений: коррекция движения, обработка внутренних субстратов органа, затем получение цветного изображения [5, 10, 35, 44, 86, 87, 88]. Цветные изображение расшифровывается доступно, соотносится свободно с нативной лучевой картиной на рабочих станциях [5, 89, 90, 94, 95]. Разница в силе сигнальных характеристик меченых картин и нативного ряда может быть <1%, соответственно, критерий сигнал/шум реже выделяется, по сравнению с близким по сигнальным мерам изображения взвешенных протонов, но чувствительность к двигательным процессам больше [94, 96, 100, 103, 104]. Это и является обоснованием к

применению последовательности с меньшим объемным разрешением и меньшей чувствительностью к двигательным процессам [5, 103]. ASL – перфузия обладает большим объемным разрешением, позволяющим наиболее четко определять нарушения гемодинамики [10, 116, 119, 120, 121, 126]. Ограниченной обнаружение нарушений тока крови по данным методики ASL - перфузии способно указать на изменения в субтракционных картинах и наиболее точно установить дезорганизацию кровотока в структуре органа при базисных методах с введением контрастного препарата [10, 14, 57].

Основные научные направления по оценке возможности ASL связаны с неврологическими заболеваниями, дезорганизация гемодинамики в головном мозге: инсульт острого течения и транзиторные ишемические атаки, хроническая сосудистая патология центральной нервной системы, стенозирование внутренних сонных артерий и окклюзионный характер заболеваний [5, 10, 53, 57, 66, 89, 126, 128]. Методика бесконтрастной ASL - перфузии показала свою эффективность при мальформацией артериовенозного характера, патологии Мойя-Мойя, ряде нейродегенеративных нозологических форм, в онкологии нервной системы, существуют данные о методике ASL – перфузии при инсультах в педиатрической практике [10, 35, 57, 66, 69, 70, 84, 130].

ASL включается в МР - протокол в течение стандартного исследования, способствуя параллельному получению данных об анатомо-функциональной картине органа, за несколько минут [95, 103, 104, 105, 106]. Технология ASL неинвазивна, отсутствуют лимит по числу повторений, проведение методики в бесконтрастном режиме способствует избежанию побочных проявлений у больных с хронической болезнью почек [5, 10, 35, 107, 109]. Вышеописанный критерий особенно важен для пациентов, страдающих гепатитами с исходом в цирроз, циррозами печени в стадиях компенсации, субкомпенсации, а также декомпенсации. Для пациентов с ВГ нет показания для использования МРТ с КУ, за исключением проведения дифференциальной диагностики между доброкачественными узловыми образованиями и злокачественными, а при гепатитах тяжелой степени в ряде случаев исследование противопоказано [24, 93, 118, 123, 133]. Анализ ряда данных свидетельствует о том, что зачастую пациенты

с ВГ отказываются от проведения биопсии с целью определения только фиброзного процесса; пациенты требуют от врача поиска высокотехнологичной неинвазивной ступени диагностического алгоритма.

1.4.1. Патогенетическое обоснование ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии

Перфузия – это степень кровоснабжения ткани [131, 133]. Так как кровоснабжение и метаболизм всегда связаны, то перфузия может служить для оценки активности ткани [170]. Сама же активность ткани может нарушаться при воздействии любого инородного агента, который на первом этапе способствует повреждению (реакция гиперемии), затем рубцеванию. Учитывая патогенез ВГ, специалисты обобщают информацию: вирус, попадая любым путем в организм человека (парентерально, перорально, половой путь), попадает в кровеносное русло и проникает в клетки печени, где начинается его репликационная активность [4, 6, 12, 34, 36, 67, 78]. В ряде случаев авторы указывают на то, что патогенез повреждающего действия вирусов изучен недостаточно, но основные пусковые механизмы происходят именно в кровеносном русле гепатоцита [64, 65, 83, 108]. Печень получает кровь через воротную вену и печеночную артерию, ветвь чревного ствола [12, 85, 134, 142]. Поскольку воротная вена принимает кровь, оттекающую от области, кровоснабжаемой другими ветвями чревного ствола и верхней и нижней брыжеечными артериями, кровоток в печени зависит от такового в этих артериях [12, 34, 78, 85, 134, 142].

Паренхима печени находится в постоянном «движении» с селективным удалением поврежденных и/или стареющих гепатоцитов [8, 14, 95, 121]. Большой объем депонированной крови, контакт с неочищенной кровью воротной вены способствуют тому, что печень значительно чувствительна к гепатогенным повреждающим факторам [12, 34, 36, 67, 122]. Удаление клеток печени происходит за счет апоптоза без реактивного воспаления, а также с

воспалением и регенерацией [78, 85, 134, 142]. При обоих вариантах течения происходят в той или иной степени нарушения микроциркуляции. Апоптоз клеток печени – это основное проявление ВГ, которое вредно как фактор возможной неадекватной репопуляризации гепатоцитов. В то же время апоптоз является активным индуктором воспалительных процессов [67, 78, 85, 134, 142]. Между апоптозом, повреждением, воспалением, фиброзом при хроническом течении ВГ имеется патогенетическая связь [36, 78, 122, 134]. Поглощение фагоцитами апоптозных телец приводит к активации последних, выделению хемокинов, миграции в печень лейкоцитов, воспалительных клеток и усилению повреждения печени, в последующем при активации звездчатых клеток – к фиброзу. В «каскад» патогенетического течения ВГ активно включаются изменения в микроциркуляторном звене [134, 142].

Нередко регионарное повышение печеночного кровотока наблюдается при воздействии раздражителя любой этиологии и снижении гиперперфузии с возрастом, что аналогично паттерну головного мозга [5,35, 163, 164]. Представленная характеристика определена как вариант нормы, так как падение гиперперфузии в лобных областях связан с возрастным аспектом, с развитием сосудисто-мозговых причинных факторов [164, 171, 178, 179].

При просмотре гистологического препарата нормальной печени её структура представлена портальными трактами, разделенными паренхимой, состоящей из печеночных балок и синусоидов [25, 80, 98, 122, 156]. Сами портальные тракты содержат артерии (средний минимальный диаметр 12 мкм), протоки (средний минимальный диаметр 13 мкм), нервы и портальные вены (средний минимальный диаметр 35 мкм) в соединительнотканной строме [25, 141, 152, 187].

Необходимо акцентировать внимание на значение качественных и количественных характеристик основных артериальных сосудов. Общая печеночная артерия (ОПА) является второй основной ветвью чревного ствола [85, 134, 142]. Она идет справа вдоль верхнего края поджелудочной железы в правой желудочно-поджелудочной складке, которая сопровождает артерию к медиальному краю печеночно-двенадцатиперстной части малого сальника.

ОПА делится на левую и правую печеночные артерии, кровоснабжающие половины печени, а они в свою очередь делятся на две артерии, кровоснабжающие правый передний и задний, левый медиальный и латеральный сектора соответственно. Квадратную долю печени кровоснабжает средняя печеночная артерия, которая отходит от левой или правой печеночной артерии [12, 34, 36, 85, 134].

Воспаление неразрывно связано с изменениями кровотока [12]. Вирус гепатита, представляя собой повреждающий фактор, вызывает вазодилатацию печеночной артерии, что зависит от раннего развития и последующего прогрессирования гипоксии, а не от увеличения портального сопротивления. Следовательно, вазодилатация печеночных артерий должна обнаруживаться независимо от наличия портальной гипертензии [12]. Таким образом, зафиксировать изменения в печеночной артерии можно при любой активности ВГ, а вазодилатацию печеночных артерий можно обнаружить независимо от наличия портальной гипертензии [12, 134]. Исходя из представленной гипотезы, 1) изменения в печеночном артериальном кровотоке могут быть предикторами последующего развития портальной гипертензии. Оксид азота, синтезируемый гепатоцитами, купферовыми клетками и эндотелиальными клетками синусоидов и артерий, может увеличивать кровоток в синусоидах, тем самым защищая печень при различных повреждениях [12, 34, 36, 67]. Увеличение кровотока способствует предотвращению адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, которая может привести к повреждению эндотелия, т.е. оксид азота является основным фактором, ответственным за дилатацию печеночной артерии [12, 134]. Синтез оксида азота может играть роль при гепатопульмональном и гепаторенальном синдроме.

Главное значение в патогенетическом течении ВГ, вытекающее из начальных этапов проникновения до репликационной активности вируса в клетках печени, во время циркуляционных процессов в кровеносном русле, ведущую роль имеют регуляционные механизмы микроциркуляторного звена паренхимы печени (Рисунок 1).

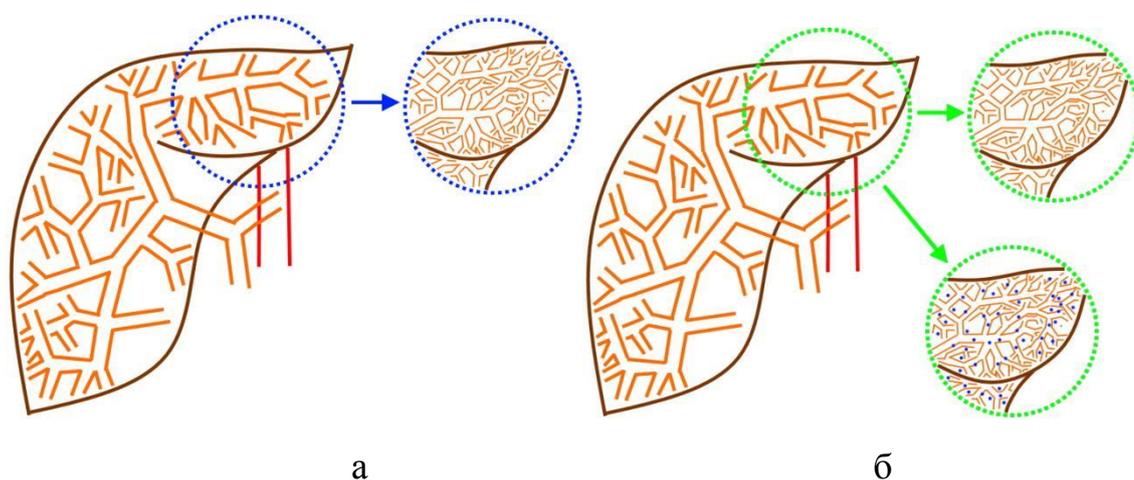


Рис. 1. Патогенетическое обоснование диагностического значения ASL-перфузии печени для пациентов с ВГ: а – нормальное микроциркуляторное русло паренхимы печени; б – циркуляция вируса гепатита в микроциркуляторном русле печени до репликации (изображение справа вверху); репликация вируса гепатита в микроциркуляторном русле (изображение справа внизу)

Терминальные ветви воротной вены напрямую кровоснабжают синусоиды, давая постоянный, но медленный кровоток [151, 153, 157, 163, 180]. В свою очередь, артериолы впадают в терминальные портальные венулы и синусоиды, давая пульсирующий, но малообъемный кровоток, который усиливается в синусоидах (переход от неактивного к активному кровотоку) в периоды активного артериального кровенаполнения [34, 36, 50, 85, 134]. Депонирование и усиление кровотока в синусоидах происходит асинхронно. Изменение артериального кровотока происходит обратно пропорционально кровотоку в воротной вене. Цепной механизм такой буферной реакции печеночной артерии связан с вымыванием локально синтезированного аденозина. Следовательно, снижение портального кровотока приводит к накоплению аденозина и последующей дилатации артериальных резистивных сосудов и наоборот. Местный контроль микроциркуляции может зависеть от сокращения клеток эндотелия капилляр и клеток Ито [134]. Известно, что на разных стадиях хронизации ВГ по мере прогрессирования фиброза отмечается изменение гемодинамики по собственно печеночной артерии с последующим уменьшением диаметра. Некоторые исследователи считают, что при формировании цирроза артериальный рисунок печени обеднен, так как отмечается сужение,

деформация, облитерация сосудов, сужение общей печеночной артерии [122]. Другие авторы указывают на усиление артериальной васкуляризации органа. Исходя из представленного, 2) изменения в данных скоростных показателей перфузии общей печеночной артерии, собственно печеночной артерии еще до последующих изменений диаметра могут быть предикторами развития фиброза. По мере прогрессирования фиброза в печени происходит увеличение диаметра селезеночной артерии, начиная с области поджелудочной железы, затем в воротах селезенки, следовательно, и изменение кровотока [12, 134]. Но прогрессирования ВГ можно избежать, если в установленные сроки динамического наблюдения оценивать эффективность назначенного лечения, направленного в данной группе больных на исключение репликации вируса и прогрессирования фиброзного процесса с последующим развитием портальной гипертензии. Таким образом, 3) изменения в скоростных показателях перфузии в печеночной артерии и селезеночной артерии могут быть прогностическим критерием эффективности назначаемой терапии.

Регионарный кровоток имеет практическое значение при исследовании и дифференциальной диагностике регенераторных узлов при цирротической трансформации печеночной паренхимы вирусной этиологии, особенно актуален вопрос прогнозирования возможного исхода цирроза печени в цирроз-рак, перехода в декомпенсированную форму. Вышеуказанное подтверждается тем, что доброкачественные узлы-регенераты имеют портальное венозное кровообращение в процессе декомпенсации, злокачественные новообразования в основном кровоснабжаются артериями [12, 34, 85, 134, 142]. Таким образом, исходя из того, что ASL-перфузия является методикой, с помощью которой можно измерить тканевую перфузию (или капиллярный кровоток) без введения КВ [12, 134], что является патогенетическим обоснованием для использования процедуры у пациентов с ЦП. Следовательно, 4) сравнение показателей перфузии в узле-регенерате, в котором развиваются индивидуальные изменения кровотока, и окружающей паренхиме печени позволят прогнозировать неблагоприятное течение ЦП вирусной этиологии.

Исходя из представленных четырех положений, в патогенетическом обосновании применения ASL-перфузии печени при МРТ у больных с ВГ актуальным будет являться использование количественной оценки с целью объективной диагностики заболевания [12, 134].

При работе с ASL-перфузией при МРТ была возможность проведения постпроцессиновой обработки с позиции качественной оценки, то есть возможность цветового картирования. Результаты сопоставлялись с данными гистологических исследований. Срезы печеночной артерии, селезеночной артерии, брюшного отдела аорты имели красный оттенок, неизменная паренхима – зеленый, фиброз – синий; в структуре паренхимы в зависимости от капиллярного кровотока (тканевой перфузии) на фоне вышеуказанного картирования отмечались красные оттенки. Таким образом, 5) возможность цветового картирования позволит рассматривать результаты ASL-перфузии печени в качестве предикторов фиброзного процесса, уточняющего маркера для печеночной, селезеночной артерий и аорты, что дополнительно даст возможность четкого проведения количественной оценки, то есть выбора «зоны интереса».

Патогенетическое преимущество ASL-перфузии печени при МРТ заключается в отсутствии необходимости использования гадолиний содержащие КВ, так как при внутривенном контрастировании выраженность МР - сигнала между сравниваемыми и маркируемыми изображениями уравнивается, что приводит к плохому качеству интерпретируемых ASL - карт [133, 134, 145, 147, 150, 181, 185]. В связи с этим, при вопросах дифференциальной диагностики образований, методику ASL надо применять перед инъекцией производных гадолиния [113, 169, 172, 173, 174, 177]. Изменение характеристики сигнал/шум в момент использования магнитно-резонансной перфузии ASL фиксируется через некоторое время (дни) после инъекции производных гадолиния, а качество получаемых изображений не страдает [104, 119, 142, 145, 163, 164, 169, 170]. Разница в силе сигнала среди намагниченных и контрольных спинов при методике ASL составляет от 1 до 2%. Следовательно, для правильного определения сигнальных характеристик от активных спинов необходимо продуктивное

сатурирование фоновых характеристик сигнала. При отсутствии сатурирования может не случиться или случиться неправильно, выраженность T2 взвешенного изображения печеночной паренхимы, субстрата желчи, крови, что приводит к усилению сигнала от меченных спинов, и максимально выраженному возрастанию сигнальных характеристик на окончательных обработанных изображениях ASL - перфузии [94, 96, 113, 116, 119, 142].

Важнейшей задачей в МР-исследованиях является избежание двигательной активности обследуемого, так как минимальные колебания в течение процедуры ведут к артефактам при методике ASL, даже компьютерная обработка визуального ряда, усреднение финальных результатов не позволяют их избежать [10, 35, 44, 53, 57, 69, 71, 84]. Двигательная активность пациента отмечается в виде локализованного или тотального уменьшения или повышения выраженности сигнальных характеристик, наиболее распространенный - отсутствия сигнала от периферических структур паренхимы печени. Неоднородная чувствительность катушки или неверная укладка больного могут способствовать увеличению силы сигнальной характеристики в различных зональных структурах [90, 116, 119, 120, 142, 163]. При получении артефактов следует повторить методику ASL-исследования при смене пространственного положения, исследуемого [10, 35, 44, 66, 69, 73, 84, 96]. Информация о патофизиологических особенностях кровотока и общих артефактов, встречаемых при ASL перфузии, способствует более правильно описывать получаемые данные при стандартном клиническом исследовании [103, 104, 126, 128, 130, 142]. На современном этапе ASL перфузия - это быстро развивающаяся неинвазивная и высокоинформативная технология, позволяющая получать информацию об анатомо-функциональных структурах ткани печени, мониторировать перфузионные характеристики печеночной паренхимы при переменных патофизиологических нарушениях [10, 57, 69, 70, 73, 84, 90, 142].

В современных литературных источниках есть информация о диагностических перспективах перфузионных программ печеночной паренхимы, но лишь при МСКТ, при указании на лучевую нагрузку, необходимость применения парентерального контрастирования, ученые указывают, что метод

обладает высокой чувствительностью, специфичностью, точностью при объемных поражениях печеночной паренхимы (97%, 91% и 94%, соответственно).

Инновационные особенности высокотехнологических подходов в исследованиях, МРТ, специальные МР - опции способствуют исключению появления артерфактов, поэтому есть возможность ранней диагностики и прогнозирования течения ВГ.

Следовательно, для пациентов с ВГ потенциал ASL-перфузии печени до лечения, при мониторинге за пациентами, исходя из этапов патогенетического течения, обуславливает актуальность исследования, а в проанализированных научных материалах о методологии ASL-перфузии при МРТ печени для больных гепатитами вирусной природы не отражена информация о возможности технологии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика пациентов

В диссертации представлены материалы исследования 158 пациентов. В период с 2019 г. по 2022 г. больные наблюдались в стационаре отделения инфекционного профиля на базе ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска (главный врач – д.м.н., проф. С.Б. Крюковский) и получали лечение по поводу патологии печени вирусного генеза. Среди обследованных 91 (57,6%) мужчина и 67 (42,4%) женщин, возрастной аспект пациентов составил $47 \pm 5,3$ года.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- наличие острого гепатита верифицированной вирусной этиологии (В, С, В+С);
- наличие хронического гепатита верифицированной вирусной этиологии (В, С, В+С);
- наличие цирроза классов А, В, С по Чайлд-Пью установленной вирусной природы (В, С, В+С);
- не было проведенного курса этиологического лечения до исследования;
- присутствие на протяжении полугода и более положительных данных наличия в кровеносном русле вируса гепатита В и/или С по результатам ПЦР, положительных данных методов серологического исследования.

Критериями не включения пациентов в исследование являлись:

- алкогольные и лекарственные поражения печени;
- наличие клаустрофобии;
- наличие заболеваний со стороны дыхательной системы (бронхиальная астма; тяжелое течение хронической обструктивной болезни легких, дыхательная недостаточность III ст.), сердечно-сосудистой системы (нарушения ритма, ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения, функциональный класс IV; артериальная гипертензия, не поддающаяся коррекции);
- аллергические реакции в анамнезе на введение контрастного вещества при КТ, МРТ;
- органическая патология центральной нервной системы.

Этиологическое лечение исследуемым включало: пегелированные и непегелированные интерферонные препараты (например, «Реаферон», «Пегасис» и другие), нуклеозидные производные (например, «Рибавирин» и другие). Обследование и лечение основывалось на приказах Министерства здравоохранения Российской Федерации и клиническими рекомендациями (приказы Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 571 от 21.07.2006 г. и № 811 от 27.12.2007 г.; приказы Министерства здравоохранения РФ № 669н и № 685н от 7.11.2012 г., № 786н от 9.11.2012 г., № 906н от 12.11.2012г.). Больным проводилось также патогенетическое лечение гепатопротекторами (например, «Гептрал» и другие, препараты урсодезоксихолевой кислоты), дезинтоксикационной лечение (физиологический раствор, препараты глюкозы), мочегонные лекарства (например, «Фуросемид»), группа неизбирательных β -адреноблокаторов (например «Анаприлин» и другие), полиферментативная терапия (например, «Панкреатин» и другие), витаминотерапия (группа В1, В6), фолиевая кислота. Индивидуально пациентам с тяжелыми формами гепатитов, циррозами печени назначались кортикостероиды, питательные растворы (энтеральные питательные смеси, эмульсии жиров и растворы аминокислот), альбумин, свежезамороженная плазма, эритроцитарная масса.

Среди диагностированных ВГ были выделены больные острой и хронической формой. Острые ВГ (ОВГ) были разделены по этиологической структуре, клинической форме, степени тяжести, характеру течения, исходу. Хронические ВГ (ХВГ) – по этиологии, фазе/стадии, степени активности, стадии. Постановка основного клинического диагноза гепатита хронического течения проводилась по анамнезу (например, длительность нозологии, путь инфицирования), объективных данных, обнаружение определенных маркеров вирусного происхождения по иммунно-ферментному анализу (например, HBsAg, HBeAg, и другие), полимеразной цепной реакции (качественная и количественная оценки генной принадлежности) не менее шести месяцев. Исключалась или подтверждалась микст-инфекция, для фазы течения патологии оценивали уровень АЛТ.

Распределение пациентов с ВГ по полу и возрасту, в зависимости от этиологических форм заболевания представлено в Таблице 1.

Таблица 1. Распределение пациентов с ВГ по полу и возрасту, в зависимости от этиологических форм (n=158)

Клиническая форма	Средний возраст	Мужчины (n=91)		Женщины (n=67)		Всего (n=158)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
ОВГ В (n=9)	45,3±4,2	6	66,7	3	33,3	9	5,7
ОВГ С (n=11)	42,2±2,8	7	63,6	4	36,4	11	6,9
Острый микст-гепатит (В+С) (n=3)	45,6±4,7	3	100	-	-	3	1,9
ХВГ В (n=41)	45,5±3,6	23	56,1	18	43,9	41	25,9
ХВГ С (n=34)	44,6±3,5	16	47,1	18	52,9	34	21,5
Хронический микст-гепатит (В+С) (n=37)	45,7±3,8	21	56,8	16	43,2	37	23,5
ЦП вирусного генеза (n=23)	48,6±3,1	15	65,2	8	34,8	23	14,6
Всего (n=158)	49,5±3,1	91	57,6	67	42,4	158	100

Пациенты были распределены по следующим группам: 1-я группа – ОВГ (n=23); 2-я группа – ХВГ (n=112); 3-я группа – ЦП (n=23). Стаж инфицирования в группе пациентов с ХВГ составил 5,2±1,4 года. Вирусный характер поражения печени устанавливался в лаборатории ОЦ СПИД г. Смоленска методом ИФА при применении различных диагностических тест-систем (HBsAg, анти-HBcore IgM, IgG, анти-HCV, anti-HIV).

Группа сравнения была представлена 57 пациентами с ВГ, которым не была проведена ASL-перфузия печеночной ткани (Таблица 2).

Таблица 2. Структура больных группы сравнения с гепатитами вирусной природы по половому и возрастному критериям относительно этиологии процесса (n=57)

Клиническая форма	Средний возраст	Мужской пол (n=40)		Женский пол (n=17)		Общее количество (n=57)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
ОВГ В (n=1)	42,5±3,1	1	2,5	-	-	1	1,7
ХВГ В (n=20)	46,8±4,1	14	70	6	30	20	35,1
ХВГ С (n=17)	45,9±2,6	12	70,5	5	29,5	17	29,8
Хронический микст-гепатит (В+С) (n=19)	42,9±2,4	13	68,4	6	31,6	19	33,4
Всего (n=57)	49,5±3,1	40	70,2	17	29,8	57	100

В структуре группы сравнения (n=57) у 21 пациента (36,8%) в анамнезе был ВГ, но при обследовании не были обнаружены данные о вирусной нагрузке, клинико-лабораторные показатели были в пределах нормы, результаты эластографических исследований указывали на отсутствие фиброзного процесса. У 9 пациентов (42,8%) данные шкалы METAVIR: F0-стадия. Это позволило рассматривать показатели ASL-перфузии печени при МРТ пациентов данной группы в качестве варианта нормы. При сопоставлении результатов в группе добровольцев, не страдающих ДЗП (n=11), и в представленной группе сравнения показатели ASL-перфузии печени при МРТ были одинаковыми.

Диагностические ступени алгоритма включали динамическое определение вирусной нагрузки методом ПЦР у пациентов с ВГ через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев.

Показатели количественного содержания вируса в крови в группах пациентов представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Результаты вирусемии у пациентов с острыми и хроническими вирусными гепатитами В и С, включая микст-гепатиты

Критерий	ОВГ			ХВГ		
	В (ДНК HBV)	С (РНК HCV)	В+С (РНК HCV+ДНК HBV)	В (ДНК HBV)	С (РНК HCV)	В+С (РНК HCV+ДНК HBV)
Среднее	26 44,70	3453 282,7 8	27 47,78+3384 269,89	26 69,76	3467 313,7 6	27 53,64+3261 221,66
МИНИМАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ	0	0		0	0	0
МАКСИМАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ	267000,00	34 465 000	269000,00+ 36 485 000	271000,00	34 776 000	280000,00+ 33 777 000

Количественные результаты вирусных РНК и ДНК в кровеносном русле больных дали возможность сопоставить данные уровня вирусемии с результатами лучевых методов исследования. По уровню вирусемии можно прогнозировать течение нозологической формы, с последующим заключением об эффективности этиологического лечения, поэтому было целесообразно сопоставить результаты с ASL-перфузией печени при МРТ с целью проведения корреляционного анализа.

Клинические формы вирусных гепатитов (ВГ), их структурный анализ, распределение на основании степени активности и степени тяжести представлена в Таблице 4 и 5.

Таблица 4. Структура исследуемых с гепатитами вирусной природы относительно активности течения процесса (n=158)

Клинические формы	Степень активности		
	минимальная, абс. (%)	умеренная, абс. (%)	высокая, абс. (%)
ВГ В (n=50)	19 (38)	21 (42)	10 (20)
ВГ С (n=45)	13 (28,9)	20 (44,4)	12 (26,7)
ВГ В+С (n=40)	17 (42,5)	14 (35)	9 (22,5)
Цирроз печени вирусной природы (n=23)			
Класс А по Чайлд-Пью	2 (8,7)	6 (26,1)	3 (13)
Класс В по Чайлд-Пью	3 (13)	2 (8,7)	4 (17,4)
Класс С по Чайлд-Пью	-	1 (4,4)	2 (8,7)
Всего	54 (34,2)	64 (40,5)	40 (25,3)

Таблица 5. Структура исследуемых с гепатитами вирусной природы относительно тяжести течения процесса (n=158)

Клинические формы	Степень тяжести		
	легкая, абс. (%)	средняя, абс. (%)	тяжелая, абс. (%)
ВГ В (n=50)	15 (30,6)	23 (38,8)	12 (30,6)
ВГ С (n=45)	14 (34,4)	21 (53,1)	10 (12,5)
ВГ В+С (n=40)	14 (25)	19 (50)	7 (25)
Цирроз печени вирусной природы (n=23)			
Класс А по Чайлд-Пью	1 (4,4)	7 (30,4)	3 (13)
Класс В по Чайлд-Пью	2 (8,7)	7 (30,4)	1 (4,4)
Класс С по Чайлд-Пью	-	2 (8,7)	-
Всего	46 (29,1)	79 (50)	33 (20,9)

Все исследуемые проходили лечение в стационаре инфекционного профиля, ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска.

2.2. Методы исследования

Исследуемым (n=158) назначалось УЗИ абдоминальной зоны, с оценкой гемодинамики, методики эластографии: транзистентная, компрессионная эластография, эластография сдвиговой волной. Методика ASL-перфузия структур печеночной ткани 158 (100%) исследуемым осуществлялась в магнитно-

резонансном томографе «Vantage Titan» 1,5 Тесла, с абдоминальной катушкой в 16-каналов, датчиком контроля и синхронизации дыхания, что позволяло избегать артефакты движения, пациент при исследовании укладывался на спину, на ложемент. Референтным методом стала трепан-биопсия печени, выполненная иглой G21, проведенная у 93 пациентов (58,8%). Количество проведенных исследований отражено в Таблице 6.

Таблица 6. Диагностические технологии для больных с гепатитами вирусной этиологии (n=158)

Диагностические технологии		Количество пациентов	
		абс.	%
Ультразвуковое исследование ОБП с цветовым доплеровским картированием v. portae и v.lienalis		158	100
Клиническая эластография	Транзиентная эластометрия печени	143	90,5
	Компрессионная эластография печени	71	44,9
	Эластография печени сдвиговой волной	89	56,3
ASL-перфузия печени при магнитно-резонансной томографии		158	100
МСКТ-печени		34	21,5
Трепан-биопсия печени		93	58,8

При нахождении в стационаре уточнялся основной диагноз, назначалось УЗИ абдоминальной зоны с оценкой гемодинамики воротной вены, селезеночной вены, исследование артериального русла, с параллельным проведением эластографических методик и биопсия печени.

Наблюдение за пациентами проводилось в течение трех лет. Этап первый: подбор исследуемых с положительным тестом на маркеры гепатитов вирусной природы; по клиническому обследованию, лабораторным данным подтверждалась нозологическая форма. Этап второй: проводили все инструментальные технологии с уклоном на ресурс технологии ASL-перфузии (технология меченых спинов радиочастотным импульсом в молекулах воды Этап третий: проведение и решение консилиумом специалистов (врач лучевой диагностики, врач инфекционист/гепатолог) вопроса о количестве наблюдений, их сроках для больных с гепатитами вирусной этиологии. В указанные сроки для уточнения диагностической значимости, прогностических характеристиках алгоритма

ведения, исследуемых назначалась технология ASL-перфузия при МРТ печеночной ткани (Рисунок 2).

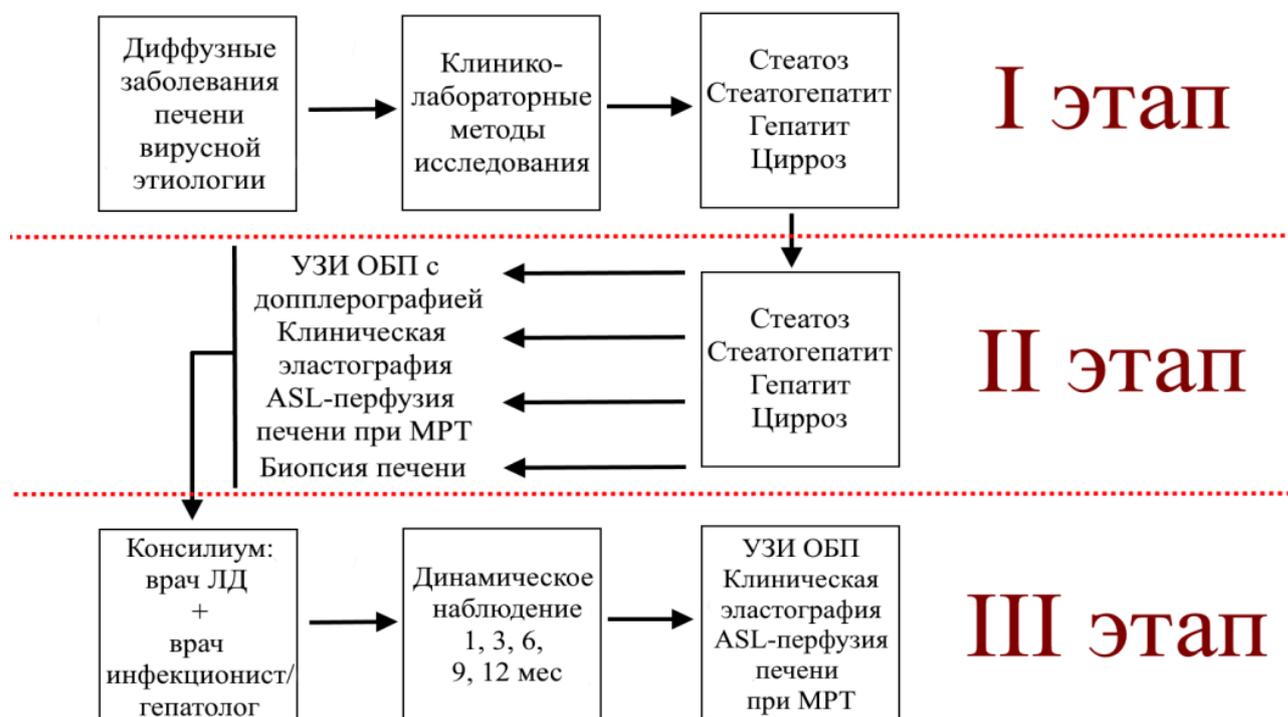


Рис. 2. Дизайн исследования у исследуемых с гепатитами вирусной этиологии при использовании в алгоритме их ведения методiku бесконтрастной ASL-перфузии при МРТ печеночной ткани

2.2.1. Ультразвуковой метод исследования

При исследовании органов брюшной полости, портальной системы мы использовали УЗ-аппараты среднего и экспертного класса с опцией эластографии (компрессионная эластография/эластография сдвиговой волной): HITACHI PREIRUS (Hitachi, Япония), SonoSite (Sonosite, США), SONOSCAPE S8 (Sonoscape, Китай), АНГИОДИН-Соно/П-Ультра (НПФ БИОСС, Россия), Mindray, GE. При проведении полипозиционного УЗИ использовался конвексный датчик с частотой 2,5 – 5,0 Мгц; полипозиционное исследование предусматривало визуализацию нескольких срезов: продольного, поперечного и косого направлений. УЗИ структуры печени у больных с гепатитами вирусной этиологии производилось при

нахождении больного на спине и после поворота на левый бок (для подробного анализа гемодинамики).

При косом расположении датчика в области печени в зоне подреберья справа оценивалась правая доля; левая доля анализировалась при продольном расположении датчика на уровне срединной линии живота. Гемодинамика в артерии печени оценивали из подреберья справа, когда больной находился горизонтально, повернувшись на левый бок: маркер контроля устанавливали на часть артерии в вертикально направленной, при максимальном удалении от зоны разветвления от чревного ствола. Положение датчика при оценке скоростных показателей воротной гемодинамики устанавливалось через промежутки ребер при расположении исследуемого на левом боку: контрольный маркер устанавливался в зоне проникновения воротной вены в печеночную паренхиму (Рисунок 3).

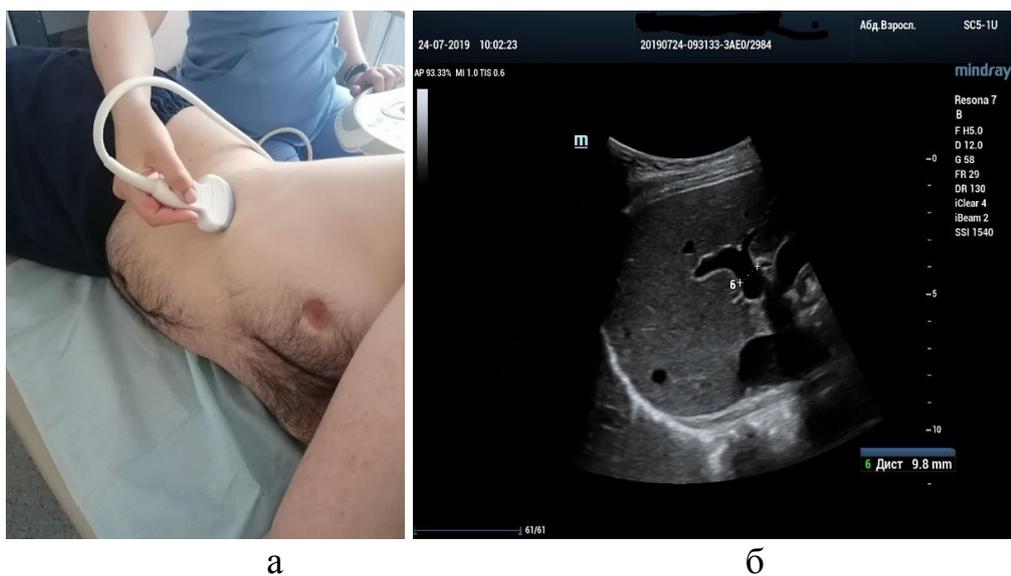


Рис. 3. Техника УЗИ для оценки артериального и венозного печеночного кровотока у пациентов с ВГ: а – позиция УЗ-трансабдоминального датчика; б – измерение диаметра воротной вены при УЗИ

Гемодинамика в венах печени проводилась при расположении контрольного маркера в правой или средней печеночной венах на границе от 3 до 6 см от зоны впадения в нижнюю полую вену.

Критерии УЗ-оценки. Передне-задний параметр (толщина) левой доли оценивался при продольном УЗ – сканировании; правая доля – при косом расположении УЗ - датчика; вертикальный параметр правой доли – оценивали по

расположенной параллельно правой почке. Измененная эхоструктура паренхимы печени считалась при ее неоднородности, средне- или крупнозернистости; при неудовлетворительной проводимости эхосигнала, эхогенности её ниже эхогенности паренхимы почки, выше эхогенности селезенки. Прицельно проводилась визуализация ворот печени с целью дополнительной оценки лимфатических узлов.

При импульсной доплерографии и цветовом доплеровском картировании сосудов брюшной полости исследовали воротную (ВВ) и селезеночную вены (СВ), общую печеночную артерию (ОПА) и селезеночную артерию (СА): оценивали диаметр (D) сосудов, максимальную систолическую скорость кровотока (V_{max}), конечно-диастолическую скорость кровотока (V_{min}), максимальную линейную скорость кровотока и объемную скорость кровотока (Q), индекс артериальной перфузии (ИАП). Нормальными показателями являются D ОПА 4,4 мм; V_{max} ОПА 106 ± 2 см/сек; V_{min} ОПА 32 ± 1 см/сек; Q ОПА 671 ± 41 мл/мин; ИАП $0,31 \pm 0,01$; D СА $5,7 \pm 0,1$; V_{max} СА 76 ± 3 см/сек; V_{min} СА 30 ± 1 см/с; Q СА 765 ± 61 мл/м; D ВВ 11 – 12 мм; V_{max} ВВ $36,6 \pm 2,2$ см/сек; V_{min} ВВ $24,2 \pm 1,1$ см/сек; Q ВВ 2138 ± 213 мл/мин; D СВ 5 – 7 мм; V_{max} СВ $21,4 \pm 1,5$ см/сек; V_{min} СВ $14,4 \pm 0,1$ см/с; Q СВ 335 ± 31 мл/м [Камалов 2019].

2.2.2. Клиническая эластография

Перед проведением клинической эластографии (транзиентная эластометрия печени (n=71), компрессионная эластография печени (n=63), эластография печени сдвиговой волной (n=87)) предварительно пациентам делалось УЗИ (Рисунок 4).

На аппарате «ФиброСкан» (Echosens, Франция) осуществлялась методика транзиентной эластографии ткани печени, при расположении больного на спине с максимальным расположением правой руки за головой. Для правильного расположения транзиентного датчика предварительно подбиралось информативное ультразвуковое окно (отсутствие крупных сосудов, максимальная визуализация печеночной ткани), показатель оценивали в килопаскалях (кПа).

Эластография компрессионная на УЗ-аппарате «HITACHI PREIRUS» (Япония) оценивалась особым датчиком линейного формата (EUP-L52), осевое расположение его апертуры было направлено на сердечную мышцу, с целью

получения передаточных сердечных сокращений на поверхность аппертуры линейного датчика. Эластографические показатели были получены в условных единицах (у.е.) и цветном визуальном ряде.

Эластография сдвиговой волной проводилась на УЗ-аппарате Resone 7 (Mindray), «АНГИОДИН-Соно/П-Ультра» (Украина), получали количественную оценку, выражаемой в двух вариантах: кПа и м/с (Рисунок 5).

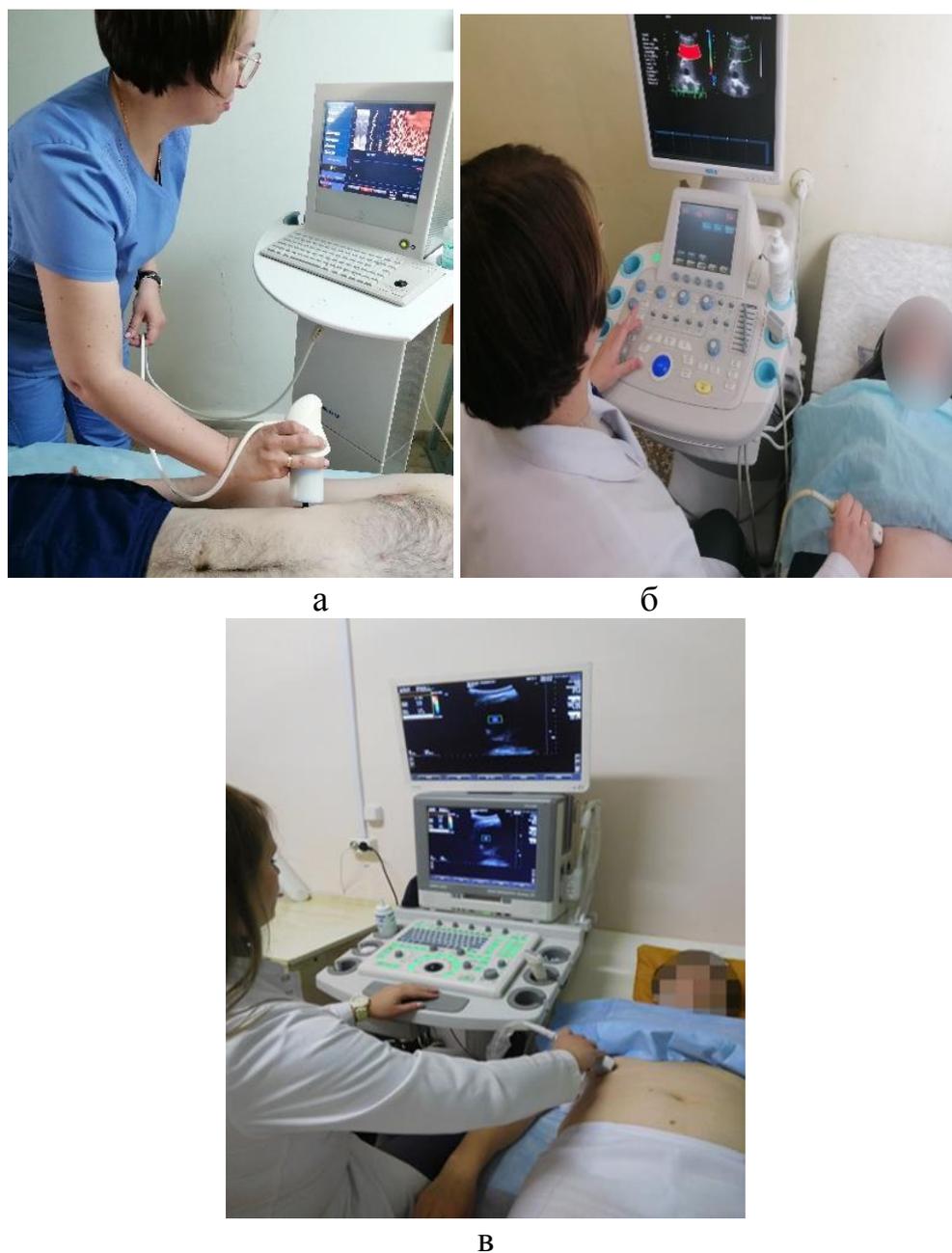


Рис. 4. Процедура проведения клинической эластографии (а – транзистентная эластометрия; б – компрессионная эластография; в – эластография сдвиговой волной)

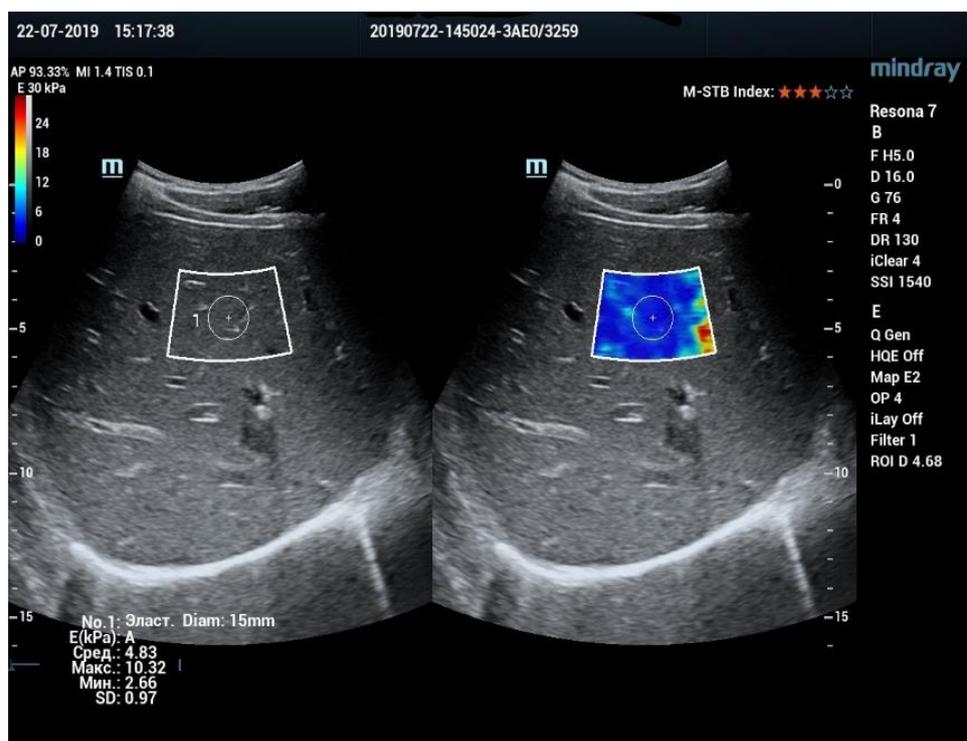


Рис. 5. Двухоконный режим эластографии печени сдвиговой волной у пациента К., 39 лет, вирусный гепатит С, 4,84 кПа – F0-стадия (фиброз отсутствует).

Цветовое окно картирования позволяет обследовать от 6 до 8 мм² паренхимы печени.

2.2.3. Компьютерная томография

КТ в нашей работе применялась для исключения и/или подтверждения другой этиологии заболевания, при сомнительных данных ультразвукового исследования. В исследовании использовался спиральный 16-срезовый компьютерный томограф производства компании Toshiba (Aquilon) (Япония). Пациент находился на ложементе на спине, проводилась специальная укладка для исследования брюшной полости: руки отводились за голову (Рисунок 6). В зоне сканирования находилась область, граничащая с верхней аппертурой грудной клетки и вертлужными впадинами тазовых костей. Общее поле обзора составляло 35x50 см, матрица 512x512. Сила тока в рентгеновской трубке варьировалось от 200 до 400 мА, напряжение тока составляло 120 кВ, временной оборот трубки – до 0,7 –

0,8 сек, питч – 1,375:1. Толщина среза, получаемого при реконструкции – 2,5 мм, интервальный промежуток – 2,5 мм.



Рис. 6. Оснащение процедуры нативного КТ-исследования брюшной полости: а – общий вид кабинета КТ; б – укладка больного для проведения процедуры нативного КТ-исследования абдоминальной зоны

В работе М. Прокоп, М. Галански (2020) при нативном бесконтрастном КТ-исследовании гепатомегалия, изменения перипортального пространства, атрофия IV сегмента, долей, увеличение латерального сегмента, узловатость контура печени, увеличение селезенки, ямки желчного пузыря, изменения внутрипеченочных сосудов позволяют судить о наличии диффузных заболеваний печени с некоторыми специфическими признаками для каждой клинической формы (например, увеличение латерального сегмента печени чаще наблюдается при вирусном гепатите). Но жировую инфильтрацию (стеатоз, стегогепатит, гепатит) можно диагностировать только при введении КВ при разнице плотности в 20 единиц Хаунсфилда между печенью и селезенкой (печень ниже по плотности), что увеличивает лучевую нагрузку на пациента (более 7 мЗв). Анализ изображений осуществлялся в нативную фазу, в артериальную и венозную фазы после введения КВ. Оценивались изображения в корональных, сагитальных, аксиальных срезах, в «мягкотканном», «костном», «легочном» окнах шкалы Хаунсфилда.

На КТ-изображениях выбирали печень, селезенку, регионарные сосуды портальной системы (Рисунок 7).

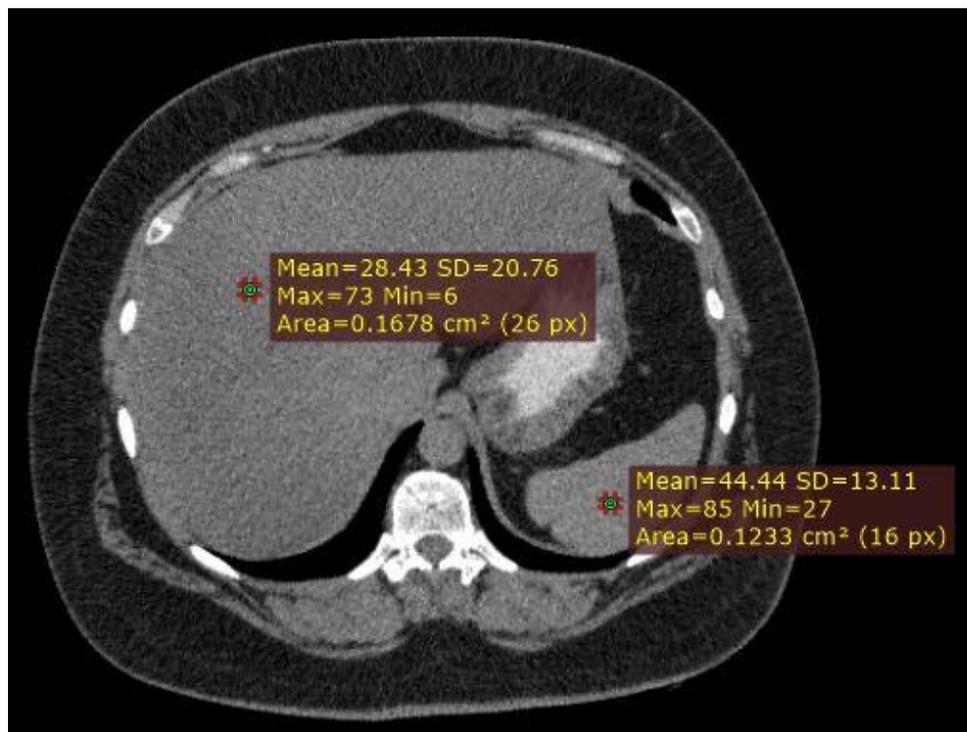


Рис. 7. КТ-изображение органов брюшной полости у пациента С., 45 лет: вирусный гепатит В (плотность печени 28ЕН, плотность селезенки 44 ЕН)

Болюсное контрастное усиление проводилось в исследуемой группе только при проведении дифференциальной диагностики очаговых образований, узлах-регенератах, подозрительных на узлы ГЦК: вводилось до 100 мл неионного КВ («Ультравист», Bayer, Германия) в периферическую вену со скоростью 3 – 5 мл/с.

2.2.4. Магнитно-резонансная томография

После установки предварительного клинического диагноза проводят трансабдоминальное ультразвуковое исследование и магнитно-резонансную томографию, с характеристикой T2 и T1 взвешенных изображений (ВИ) паренхимы печени, с целью точной координации визуального ряда, в последующем включение режима маркирования спинов протонов магнитным полем в молекулах воды артериальной крови (ASL-перфузия). Больные располагались в горизонтальном положении, накладывалась 16-канальная абдоминальная катушка, которая устанавливалась на абдоминальную зону, с охватом печени (Рисунок 8).



Рис. 8. Этап подготовки процедуры МР-исследования органов брюшной полости (16-канальная абдоминальная катушка, датчик дыхательной синхронизации)

Исследование пациентов осуществлялось в магнитно-резонансном томографе «Vantage Titan» с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Во время процедуры использовался датчик синхронизации дыхательной активности, который устанавливался в визуально наивысшей точке спокойного вдоха на передней брюшной стенке пациента, что исключало появление артефактов при получении основных изображений, (Рисунок 9).



Рис. 9. Процедурная кабинета МРТ: а – общий вид и оснащение МР-томографа; б – схема расположения пациента в МР-томографе при проведении процедуры МР-исследования, с последующей ASL-перфузией печени: 1 – гентри; 2 – ложемент; 3 – голова пациента; 4 – датчик дыхательной синхронизации; 5 – абдоминальная катушка; 6 – проекция печени

После расположения, исследуемого в МРТ, проводилось нативное исследование с последовательной оценкой ВИ, встроенных в стандартный МР-протокол обследования пациентов с патологией органов брюшной полости.

2.3. ASL-перфузия печени при магнитно-резонансной томографии: методологические подходы

В МР-протокол исследования брюшной полости дополнительно включалась программа бесконтрастной ASL-перфузии печени, на следующем этапе проводилась постпроцессинговая обработка ASL-изображений, их качественная и количественная оценки (Рисунок 10).

МР-протокол мог быть сокращён при наличии у исследуемого предварительных результатов МРТ печени (Рисунок 11).

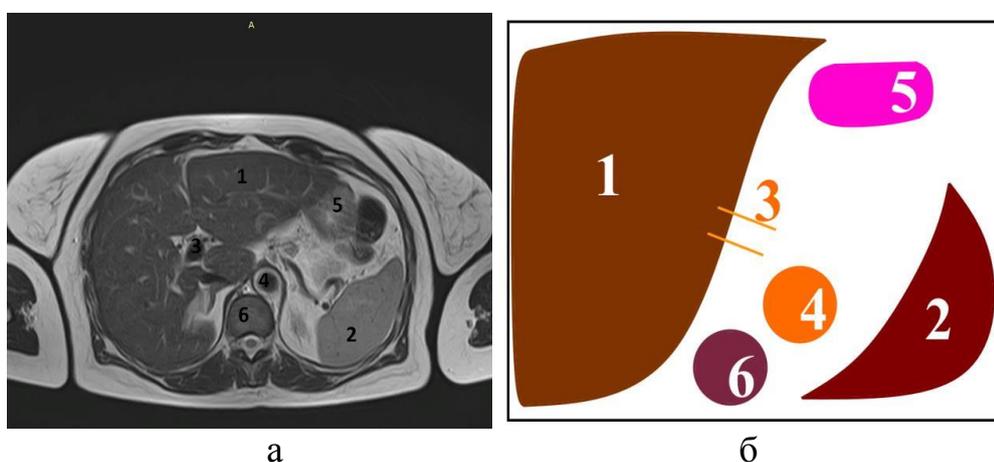


Рис. 10. Методика проведения ASL-перфузии печени при МРТ: а – расположение исследуемого в МРТ (1,5 Тс) при технологии ASL-перфузии печени; б – постобработка визуального ряда ASL-перфузии при МРТ печеночной ткани (качественный и количественный критерии)



Рис. 11. Структура МР-протокола с включением последовательности ASL-перфузии печени для пациентов с вирусными гепатитами

После информативных нативных аксиальных МР-срезов T1, T2 ВИ последовательности бесконтрастной ASL-перфузии печени имели строго аксиальное позиционирование срезов для построения их срез в срез с перфузией (толщина срезов 5 мм, межсрезовой интервал 3 мм, количество: 26 – 30, FOV 24 – 43 см (по обстоятельствам – прямоугольником FOV), TR 6,2 м/с, TE 2,4 м/с, матрица 64x64). Затем по постпроцессинговой программе M-Power 4.0 анализируются серошкальные карты объемного печеночного кровотока (HBF) в мл/100г/мин (количественная оценка) и цветные карты (качественная оценка) (Рисунок 12).



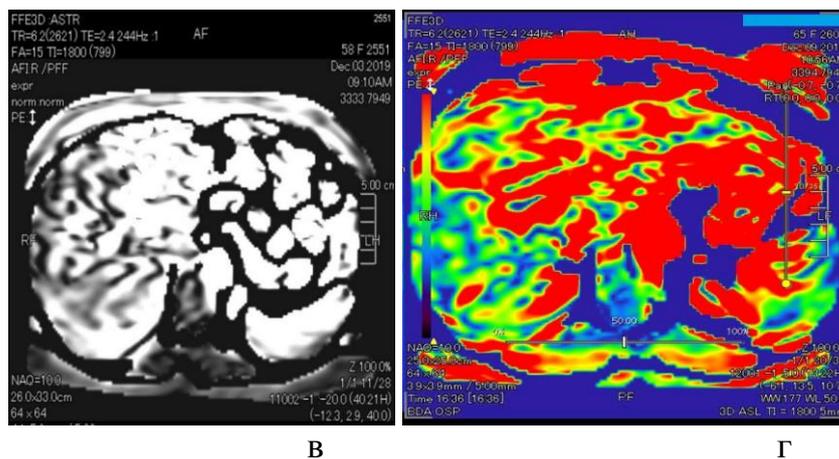


Рис. 12. Методология получения и оценки изображений методики ASL-перфузии печени при МРТ: а – T2 ВИ органов брюшной полости (1 – печень, 2 – селезенка, 3 – печеночная артерия, 4 – брюшной отдел аорты, 5 – желудок, 6 – тело позвонка); б – схема аксиального среза органов брюшной полости (1 – печень, 2 – селезенка, 3 – печеночная артерия, 4 – брюшной отдел аорты, 5 – желудок, 6 – тело позвонка); в – серошкальная карта ASL-перфузии печени при МРТ; г – цветная карта ASL-перфузии печени при МРТ

Расчеты в программе M-Power 4.0 проводились по формуле функции Calculation.

Методологические подходы в оценке результатов ASL-перфузии печени для пациентов с ВГ.

Нами была поставлена задача оптимизировать алгоритм ведения пациентов с ВГ при использовании лучевых методов исследования. Все разработанные методологии предполагали оценку клинической активности ВГ, стадию заболевания, оценку риска прогрессирования фиброза, риска развития портальной гипертензии, оценку ответа на лечение, дифференциальную оценку регенераторных узлов при цирротической трансформации печени вирусной этиологии. Все вышеуказанные способы основывались на результатах качественных и количественных данных ASL-перфузии печени при МРТ. В своей работе мы указываем случаи, когда нецелесообразно проведение качественной оценки, что сокращает время постпроцессинговой обработки результатов.

Методика ASL-перфузии печени при МРТ назначалась пациентам при поступлении в инфекционный стационар, через 15 дней, через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев, в последующем – 1 раз в год; в случае потребности частота обследования

увеличивалась. Перед подробным анализом методологии проведения ASL-перфузии печени при МРТ представляем картину варианта нормы, что необходимо для стандартизации методики (Рисунок 13). Исследование проводилось в группе добровольцев (n=11) и в группе сравнения, особенности которой описаны нами выше.

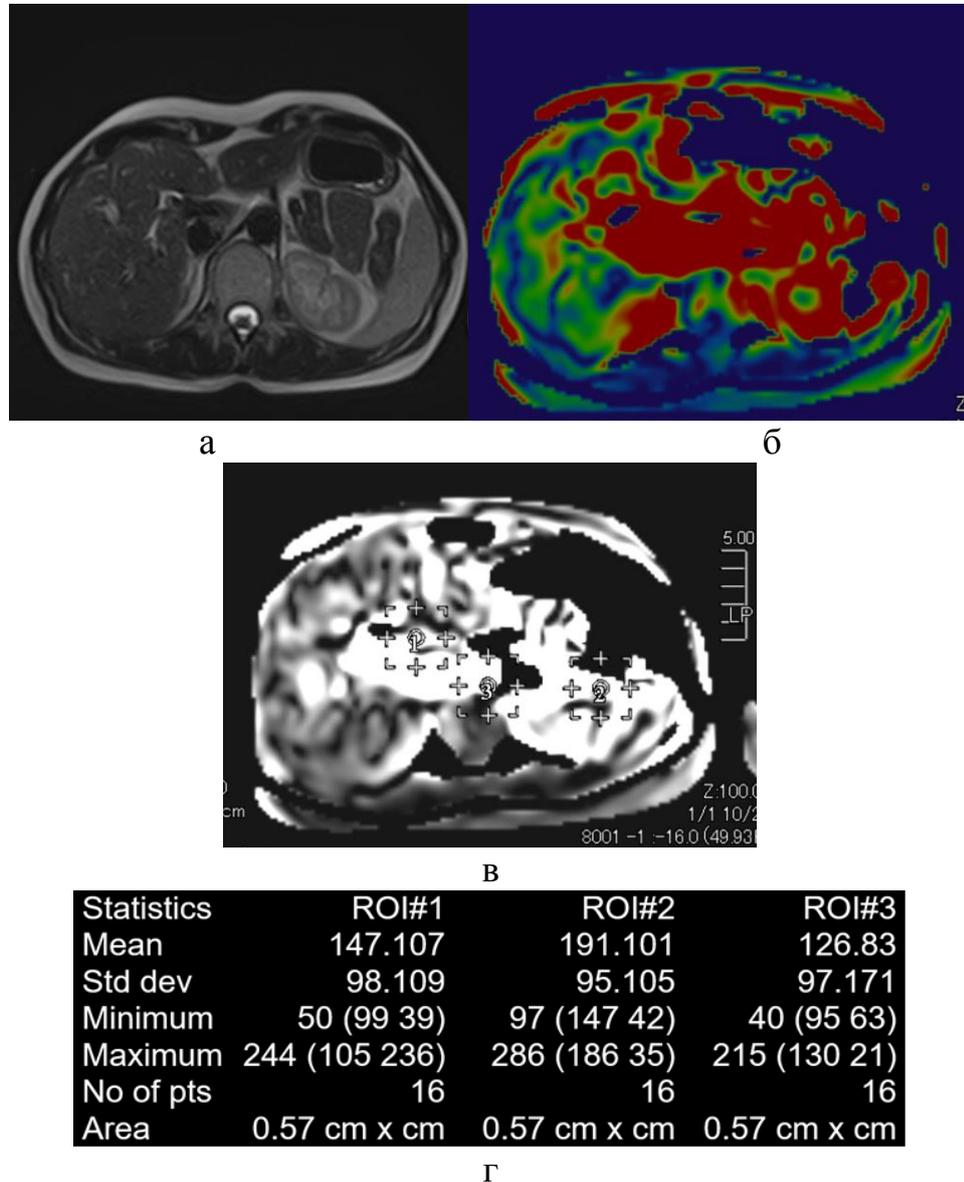


Рис. 13. Стандартизация методологии проведения ASL- перфузии печени при МРТ в группе добровольцев (n=11): а – аксиальный срез, T2 ВИ FS органов брюшной полости; б – качественная оценка ASL-перфузии печени: карта с преобладанием зеленого картирования – I тип шкалы; в – серошкальная карта ASL-перфузии печени при МРТ (ROI 1 – печеночная артерия, ROI 2 – селезеночная артерия, ROI 3 – брюшной отдел аорты); г – количественная карта ASL-перфузии печени при МРТ (ROI 1 – печеночная артерия, ROI 2 – селезеночная артерия, ROI 3 – брюшной отдел аорты)

При математической обработке результатов показатели ASL-перфузии печени в норме составили 151 – 140 мл/100г/мин, шкала I типа.

В разделе «1.4.1. Патогенетическое обоснование ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии» подробно разъясняется, исходя из каких позиций патогенетического течения ВГ проводилась разработка методики ASL-перфузии печени.

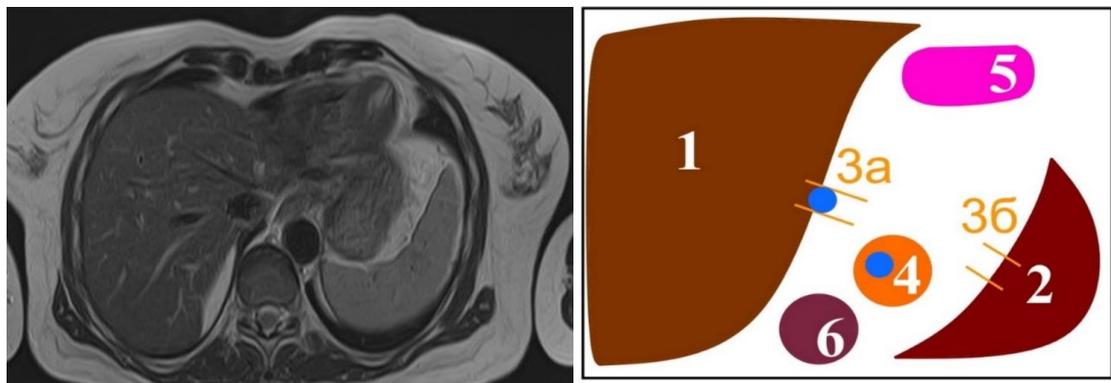
2.3.1. Методология проведения ASL-перфузии печени при МРТ в оценке клинической активности и стадии заболевания ВГ

В ходе работы нами предварительно оценивались T1 и T2 ВИ печени, выбирался аксиальный срез с получением максимально информативных «зон интереса», затем проводилась оценка полученных результатов.

При подсчете перфузионной характеристики в печеночной паренхиме на серошкальной ASL-карте маркер фиксировали на срезе печеночной артерии и после проведения калькуляции получали показатель объемного печеночного кровотока – HBF в единицах мл/100г/мин, по результатам которого судили о низкой, умеренной, высокой активности. При получении около 60 объемов контрольных маркеров для гомогенизации выраженности сигнальных характеристик парное минусование двух картин позволяет получить качественный анализ перфузии печеночной паренхимы (HBF). Цветокартированность и мультипланарность ASL-карт, собранные по данным МР - протокола, давали возможность получения несложной описательной характеристики изображения, возможность дополнительного сопоставления с нативными МР-изображениями. По данным цифровых изображений ASL-перфузии структуры печеночной ткани создана ASL-шкала для гепатитов вирусной этиологии, ориентируясь на результаты эластографических методик, биопсийного материала. Шкала содержит три варианта цвета: красный оттенок – гемодинамика в печеночной ткани, зеленый – нормальная ткань печени, синяя – фиброзирование паренхимы. По преобладанию цвета картирования разработано 5 типов шкалы ASL-карт перфузии: I тип – преобладание зеленого картирования, II – зеленый/красный, III –

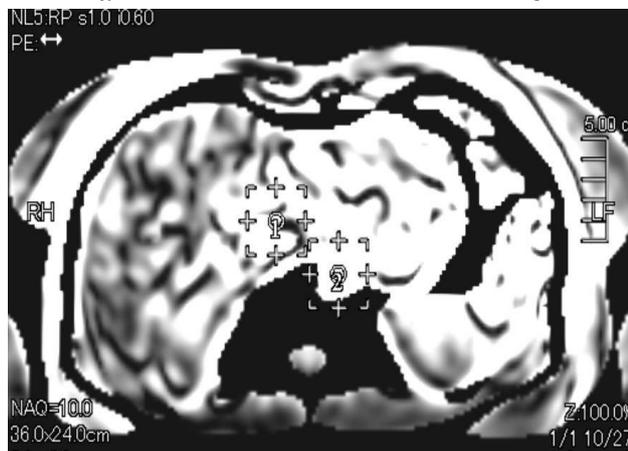
зеленый/красный/синий (мозаичный), IV – тип красный/синий, V – синий. Таким образом, ASL-шкала позволяет судить о стадии заболевания ВГ, а именно о наличии и степени развития фиброзного процесса.

В динамическом наблюдении за пациентами с ВГ в течение 3-х лет было установлено, что для оценки риска прогрессирования фиброза недостаточно измерения только печеночной артерии, так как один и тот же показатель встречался у нескольких пациентов, а течение ВГ было разное. Поэтому в качестве референтной зоны в нашем исследовании был выбран аксиальный срез брюшного отдела аорты: аорта хорошо визуализируется на всех последовательностях, от нее отходит чревный ствол, который сложно визуализировать при бесконтрастной ASL-перфузии при МРТ. По данным количественной оценки перфузии брюшного отдела аорты (ABF), в единицах мл/100г/мин и показателям кровотока в печеночной артерии (HBF) был рассчитан коэффициент риска фиброза $R_F = R_{ABF}/R_{HBF}$. При значении $\leq 1,5$ можно говорить об отсутствии риска прогрессирования фиброза, при $> 1,5$ – о наличии риска прогрессирования фиброза (заявка на патент № 2021125909 от 01.09.2021 г.) (Рисунок 14).



а

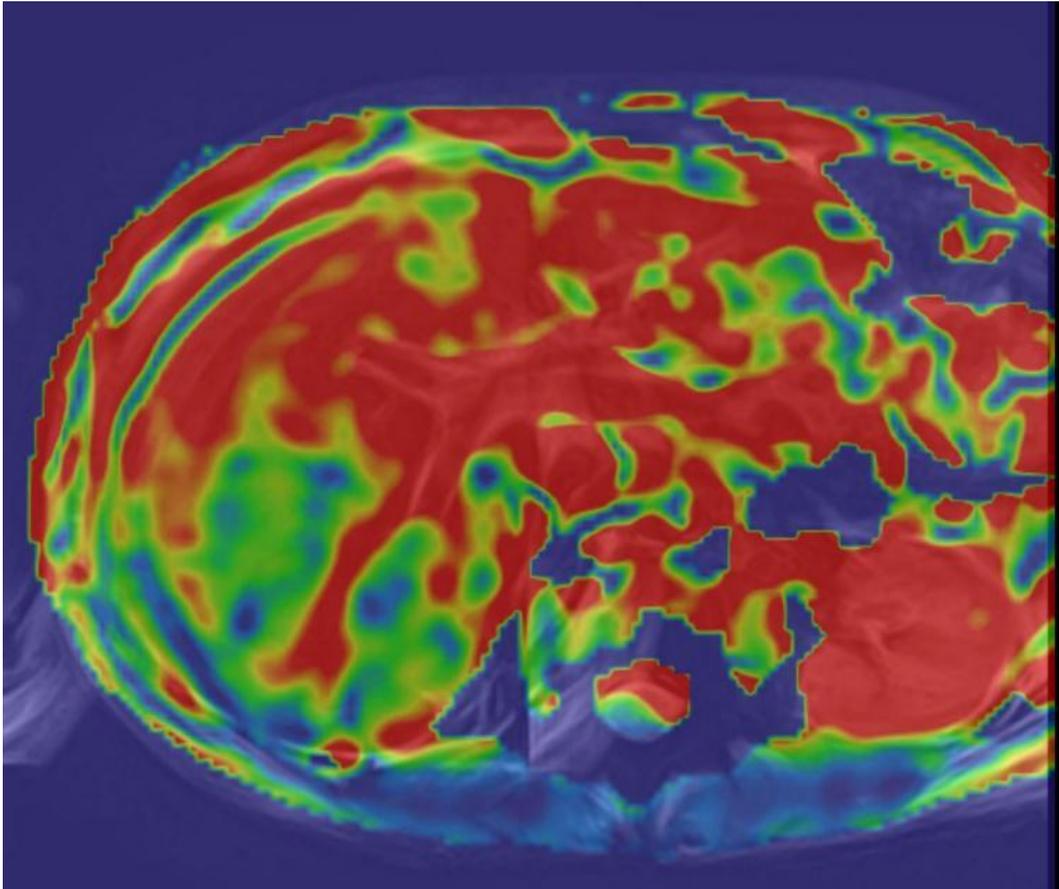
б



в

Statistics	ROI#1	ROI#2
Mean	116.313	153.06
Std dev	100.158	97.686
Minimum	188 (94 67)	686 (101 84)
Maximum	506 (96 65)	1317 (145 79)
No of pts	16	16
Area	0.56 cm x cm	0.56 cm x cm

Г



Д

Рис. 14. Стандартизация методологии проведения ASL-перфузии печени при МРТ в оценке клинической активности и стадии заболевания хронического ВГ В: а – аксиальный срез, T2 ВИ органов брюшной полости; б – схема постановки «зон интереса» в аксиальном срезе абдоминальной области (1 – печень, 2 – селезенка, 3 – печеночная артерия, 4 – брюшной отдел аорты, 5 – желудок, 6 – тело позвонка); в – серошкальная карта ASL-перфузии печени при МРТ (ROI 1 – печеночная артерия, ROI 2 – брюшной отдел аорты); г – количественная карта ASL-перфузии печени при МРТ (ROI 1 – печеночная артерия, ROI 2 – брюшной отдел аорты): низкий риск прогрессирования фиброза печени; д – IV тип картирования

При анализе полученных данных можно сделать следующие выводы: у пациента ВГ В высокой степени активности, F2-F3-стадия, нет риска прогрессирования фиброза печени.

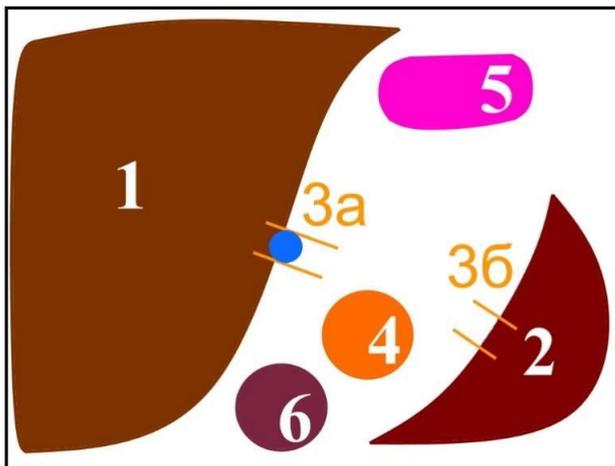
2.3.2. Методология ASL-перфузии печени при МРТ в оценке риска развития портальной гипертензии у пациентов с ВГ при динамическом наблюдении

Разработка данной методологии была связана с тем, что на фоне проводимого лечения при положительной динамике происходило увеличение показателей ASL-перфузии печени, т.е. нормализация кровотока, что параллельно изменяло ASL-карту. В динамическом наблюдении за пациентами с ВГ это позволило прогнозировать риск развития портальной гипертензии.

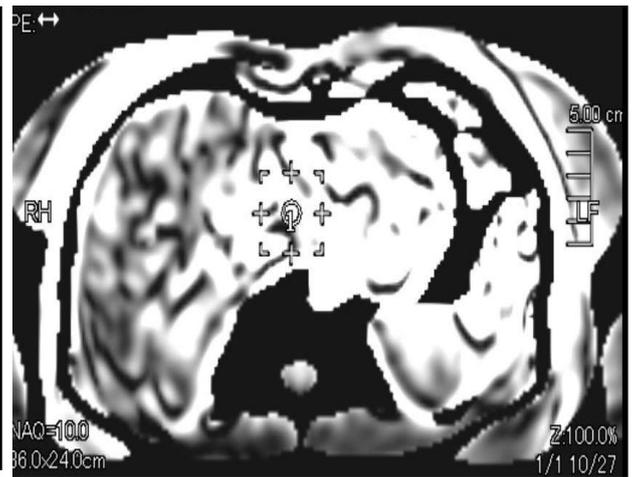
Порядок исследования заключался в следующем. Проводят T2 (время поперечной релаксации), T1 (время продольной релаксации) взвешенные изображения (ВИ) печени при магнитно-резонансной томографии, затем – исследование печени в режиме маркирования спинов протонов магнитным полем в молекулах воды артериальной крови (ASL-перфузия) с получением серошкальных карт объемного печеночного кровотока (НВФ) в мл/100г/мин (количественная оценка) и цветных карт (качественная оценка). Если показатели НВФ варьируются 131 - 160 мл/100г/мин, а карта с преобладанием зеленого или «мозаичного» типа, риск развития портальной гипертензии считается низким. В случае показателей НВФ 40 – 130 мл/100г/мин и карты синего типа можно говорить о среднем риске. НВФ 161 - 185 мл/100г/мин и карта красного типа свидетельствуют о высоком риске, НВФ 131 - 160 мл/100г/мин и карта красного типа – об очень высоком риске развития портальной гипертензии (патент на изобретение RU 2741369 Бюл. № 3 от 25.01.2021 г. «Способ прогнозирования риска развития портальной гипертензии при диффузных заболеваниях печени») (Рисунок 15).



a



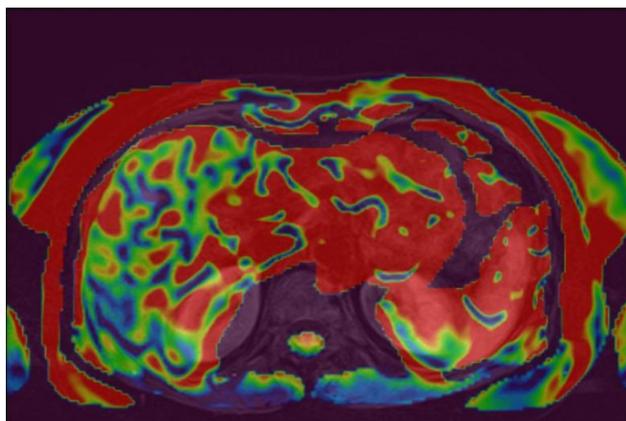
б



B

Statistics	ROI#1
Mean	135.313
Std dev	100.158
Minimum	188 (94 67)
Maximum	506 (96 65)
No of pts	16
Area	0.56 cm x cm

Г



д

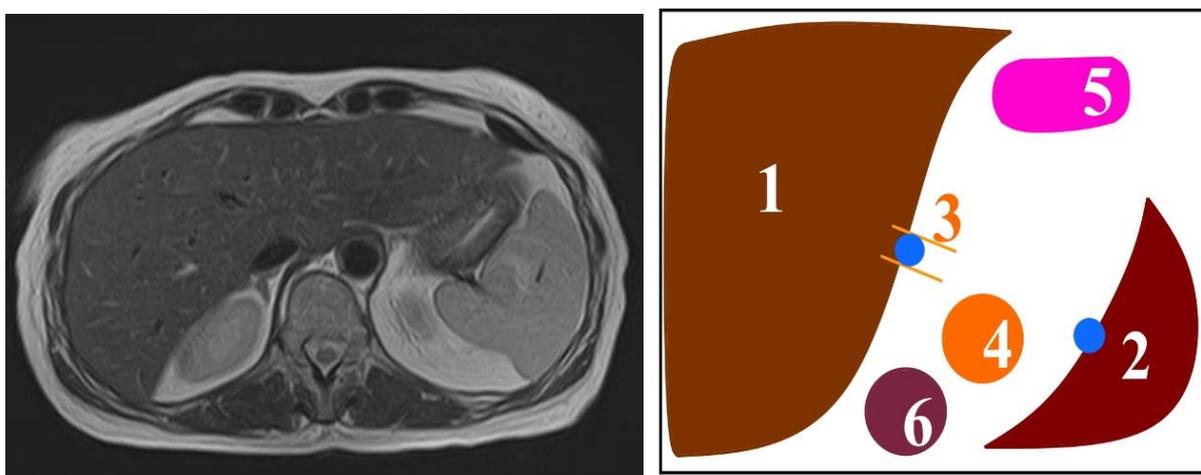
Рис. 15. Стандартизация методологии ASL-перфузии при МРТ печеночной паренхимы в прогнозировании риска развития портальной гипертензии в мониторинге за больным с ВГ В через 1 месяц лечения: а – аксиальный срез, T2 ВИ органов брюшной полости; б – схема постановки «зоны интереса» в аксиальном срезе органов брюшной полости (1 – печень, 2 – селезенка, 3а – печеночная артерия, 3б – селезеночная артерия, 4 – брюшной отдел аорты, 5 – желудок, 6 – тело позвонка); в – серошкальная карта ASL-перфузии печени при МРТ (ROI 1 – печеночная артерия); г – количественная карта ASL-перфузии печени при МРТ (ROI 1 – печеночная артерия, ROI 2 – брюшной отдел аорты); д – качественная карта ASL-перфузии печени при МРТ (зеленый/красный, II тип картирования): низкий риск развития портальной гипертензии

Одинаковые количественные показатели при низком риске и очень высоком риске развития портальной гипертензии обоснованы тем, что в последнем случае снижаются компенсаторные возможности артериальной перфузии, поэтому для прогностически верного критерия требуется дополнительная качественная оценка ASL-перфузии.

2.3.3. Методология ASL-перфузии печени при МРТ в оценке ответа на лечение ВГ

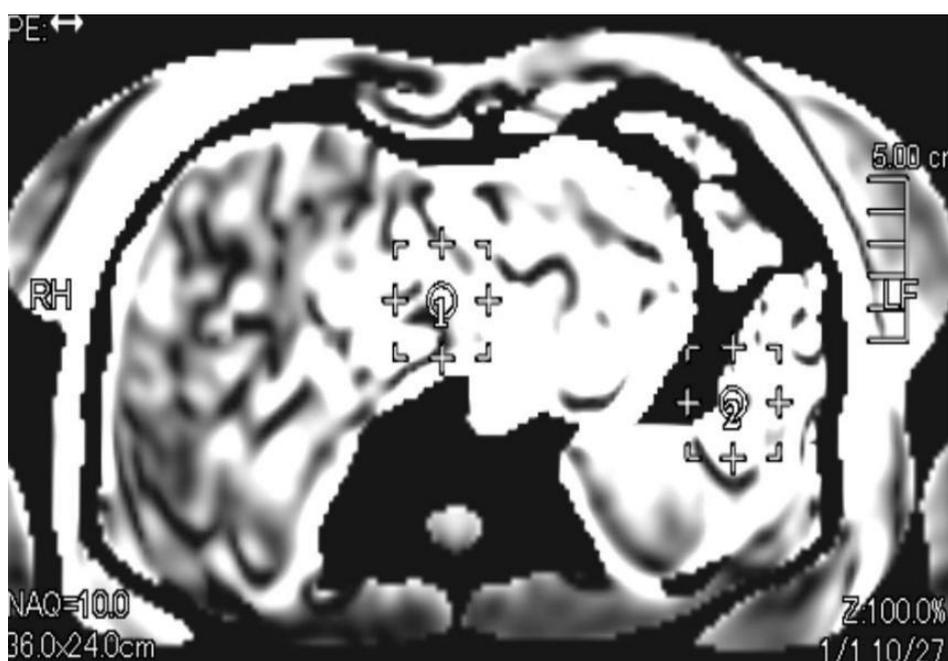
Было предположено, что ASL-перфузию печени при МРТ можно использовать для оценки ответа на лечение ВГ. С этой целью нами разработан следующий алгоритм исследования. После установки предварительного клинического диагноза, проводят трансабдоминальное ультразвуковое исследование и магнитно-резонансную томографию с программой отметок

протонных спинов при помощи намагниченного поля в молекулах воды артериального русла (методика ASL-перфузии), оценивают режимы T2 и T1 ВИ печени и селезенки для четкого совмещения изображений, с последующим проведением ASL-перфузии печени и селезенки. Далее по постпроцессинговой программе анализируется коэффициент объемного печеночного кровотока (K_{HBF}) и коэффициент объемного селезеночного кровотока (K_{SBF}), после чего вычисляют коэффициент эффективности лечения ΔK по формуле $\Delta K = K_{HBF} / K_{SBF}$. Делают вывод: при $\Delta K \geq 1$ лечение эффективно, при $\Delta K < 1$ лечение неэффективно (патент на изобретение RU 2737499 Бюл. № 34 от 01.12.2020 г. «Способ оценки эффективности лечения диффузных заболеваний печени») (Рисунок 16).



а

б



в

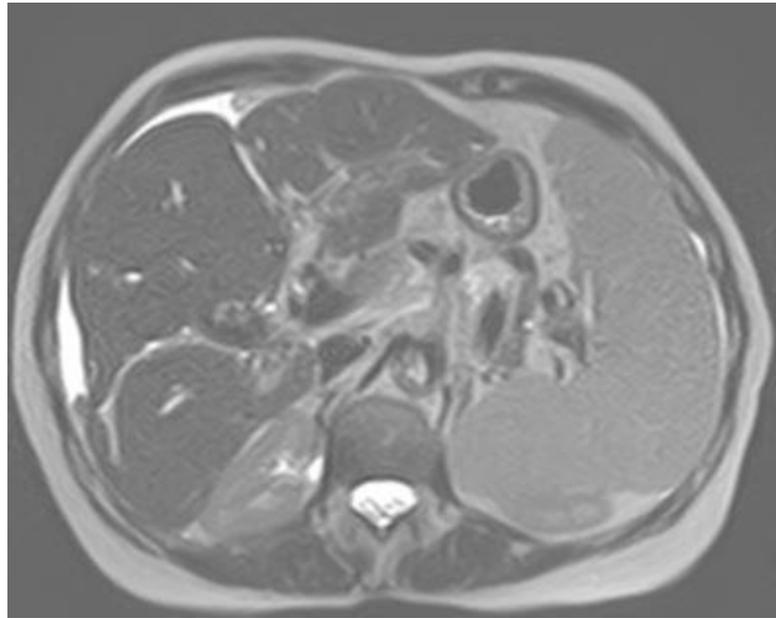
Statistics	ROI#1	ROI#2
Mean	145.211	112.07
Std dev	101.132	101.133
Minimum	189 (93 65)	188 (94 82)
Maximum	201 (95 67)	200 (100 69)
No of pts	16	16
Area	0.56 cm x cm	0.56 cm x cm

Г

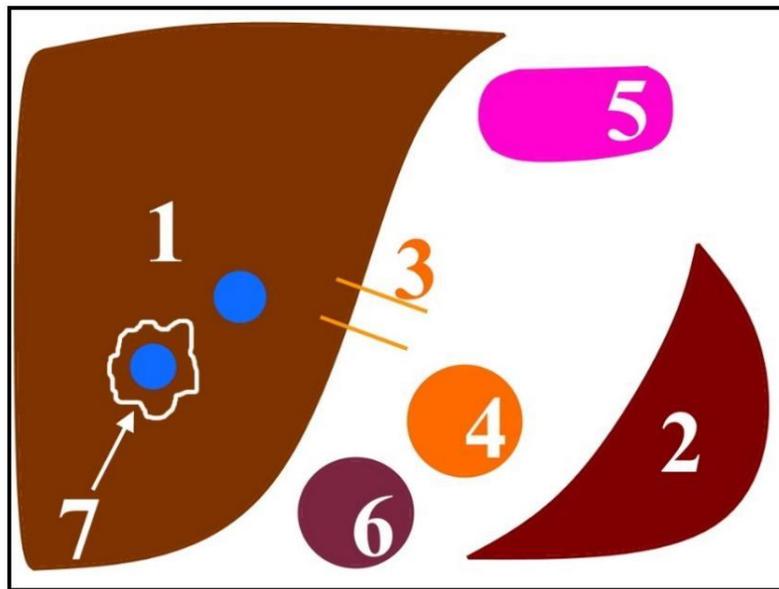
Рис. 16. Стандартизация методологии ASL-перфузии печени при МРТ в оценке ответа на лечение: а – аксиальный срез, T2 ВИ органов брюшной полости; б – схема постановки «зоны интереса» в аксиальном срезе органов брюшной полости (1 – печень, 2 – селезенка, 3а – печеночная артерия, 3б – селезеночная артерия, 4 – брюшной отдел аорты, 5 – желудок, 6 – тело позвонка); в – серошкальная карта ASL-перфузии печени при МРТ (ROI 1 – печеночная артерия, ROI 2 – селезеночная артерия); г – количественная карта ASL-перфузии печени при МРТ (ROI 1 – печеночная артерия, ROI 2 – селезеночная артерия); $\Delta K = K_{\text{HBF}} / K_{\text{SBF}} \geq 1$: лечение эффективно

2.3.4. Методология ASL-перфузии печени при МРТ в оценке прогноза циррозов вирусной природы

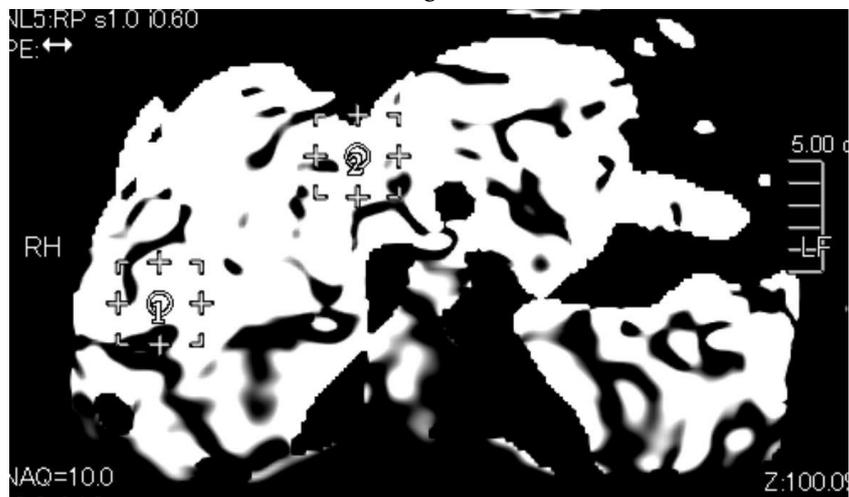
Для оценки прогноза циррозов вирусной природы после ультразвукового исследования печени с доплерографией выявляют узлы цирроза, дополнительно проводят магнитно-резонансную томографию печени в режиме маркирования спинов протонов магнитным полем в молекулах воды артериальной крови (ASL-перфузия), с фиксированием карт объемного кровотока в узле цирроза (NBF) в мл/100г/мин, объемного печеночного кровотока в окружающей паренхиме (HBF) в мл/100г/мин. Затем вычисляют коэффициент прогноза $\Delta M = M_{\text{NBF}} / M_{\text{HBF}}$, где M_{NBF} – коэффициент объемного кровотока в узле цирроза, M_{HBF} – коэффициент объемного печеночного кровотока в печеночной артерии. $\Delta M > 1$ свидетельствует о неблагоприятном прогнозе, $\Delta M \leq 1$ – о благоприятном (патент на изобретение RU 2741691 Бюл. № 4 от 28.01.2021 г. «Способ прогнозирования исхода цирроза в цирроз-рак печени») (Рисунок 17).



a



6



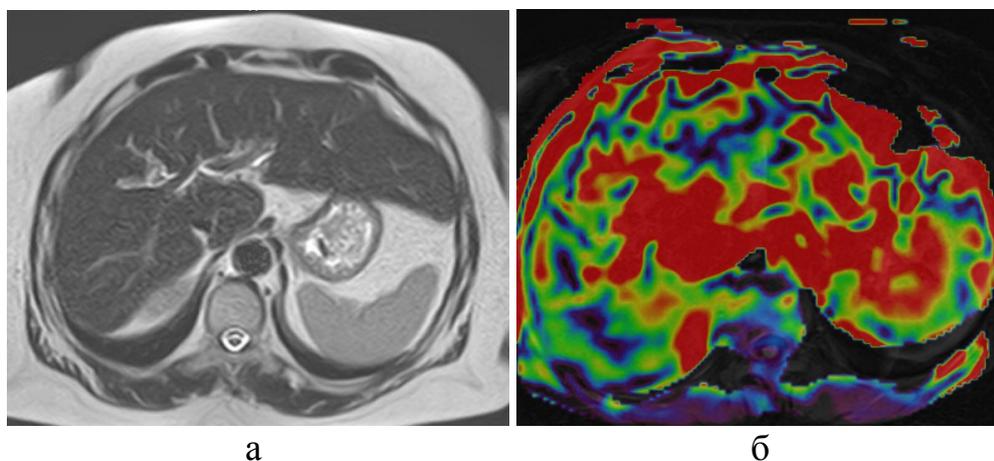
B

Statistics	ROI#1	ROI#2
Mean	165.215	98.09
Std dev	109.113	99.611
Minimum	151 (93 65)	115 (102 72)
Maximum	170 (94 49)	93 (98 75)
No of pts	16	16
Area	0.56 cm x cm	0.56 cm x cm

Г

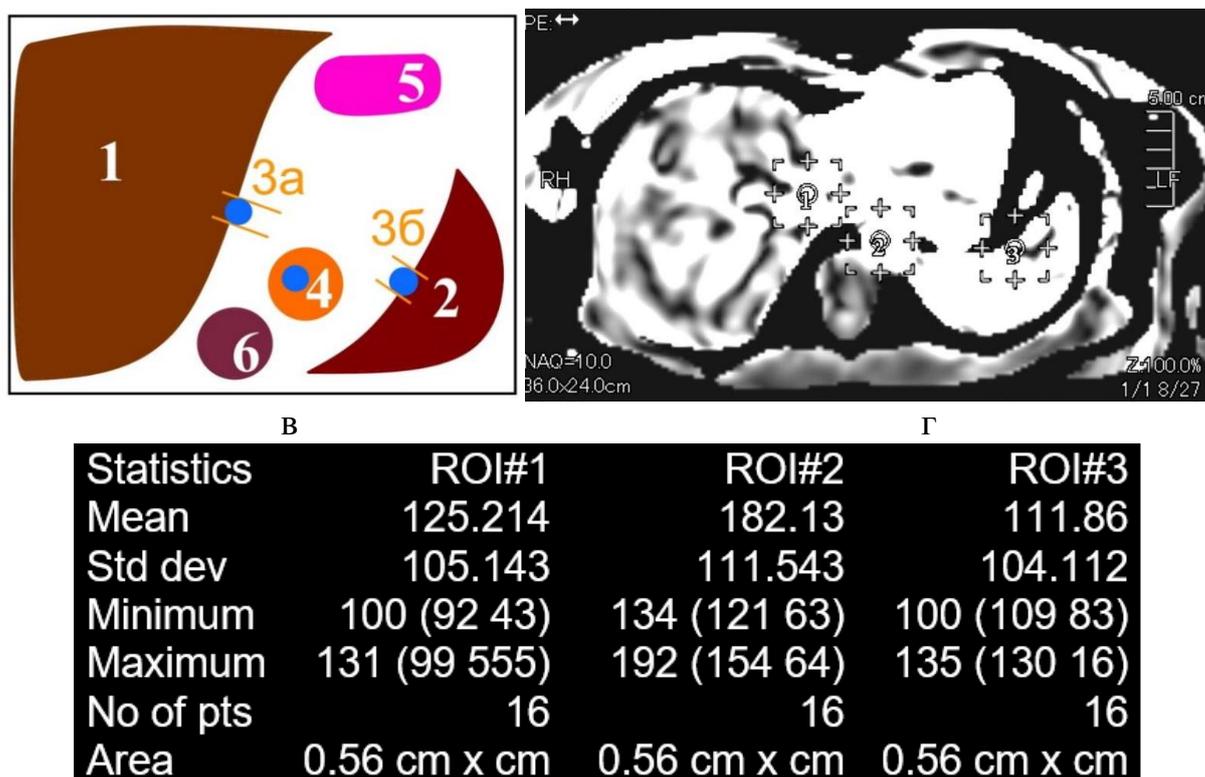
Рис. 17. Стандартизация методологии ASL-перфузии печени при МРТ в дифференциации регенераторных узлов при вирусных циррозах а – аксиальный срез, T2 ВИ органов брюшной полости; б – схема постановки «зоны интереса» в аксиальном срезе органов брюшной полости (1 – печень, 2 – селезенка, 3а – печеночная артерия, 3б – селезеночная артерия, 4 – брюшной отдел аорты, 5 – желудок, 6 – тело позвонка; 7 – узел-регенерат); в – серошкальная карта ASL-перфузии печени при МРТ (ROI 1 – узел-регенерат, ROI 2 – паренхима печени); г – количественная карта ASL-перфузии печени при МРТ (ROI 1 – узел-регенерат, ROI 2 – паренхима печени); $\Delta M = MNBF / MHBV > 1$: неблагоприятный прогноз

Серые и цветные карты ASL-перфузии печени при МРТ дают полноценную информацию о мультимодальной связи с нативными МР-картинами. По данным цифровых ASL-перфузионных карт печеночной ткани врач лучевой диагностики предоставляет врачу-клиницисту информацию о риске прогрессирования фиброзного процесса, развития портальной гипертензии, эффективности проводимой терапии, неблагоприятном течении ВГ (Рисунок 18).



а

б



Д

Рис. 18. Пациент С., 45 лет, вирусный гепатит В, умеренная степень активности, F2-стадия по METAVIR (противовирусное лечение в течение 3-х месяцев): а – аксиальный срез, T2 ВИ органов брюшной полости – гепатомегалия, неоднородность структуры печени; б – качественная карта ASL-перфузии печени при МРТ (синий тип картирования); в – схема постановки «зоны интереса» в аксиальном срезе органов брюшной полости (1 –печень, 2 – селезенка, 3а – печеночная артерия, 3б – селезеночная артерия, 4 – брюшной отдел аорты, 5 – желудок, 6 – тело позвонка); г – серошкальная карта ASL-перфузии печени при МРТ (ROI 1 – печеночная артерия, ROI 2 – селезеночная артерия); г – количественная карта ASL-перфузии печени при МРТ (ROI 1 – печеночная артерия, ROI 2 – аорта, ROI 3 – селезеночная артерия)

Таким образом, вышеописанные данные позволяют сделать заключение, что у пациента С. с вирусным гепатитом В (умеренная степень активности, F2--стадия по METAVIR), получавшего противовирусное лечение в течение трех месяцев, нет риска прогрессирования фиброза, средний риск развития портальной гипертензии, а проводимая терапия эффективна. Так как данных за цирроз печени у пациента нет, проведение методологии ASL- перфузии печени при МРТ для дифференциальной диагностики регенераторных узлов при цирротической трансформации печени вирусной этиологии нецелесообразно.

Проведенные исследования показывают, что методология ASL-перфузии печени при МРТ позволяет индивидуально подбирать комплекс подходов в зависимости от клинической формы (гепатит/цирроз) и сроков динамического наблюдения за пациентами.

2.4. Гистологическая и морфологическая верификация вирусных гепатитов

Предварительно получив информированное согласие, 93 пациентам (58,8%) была выполнена пункционная биопсия печени (методика Менгини). На первом этапе проводили обработку места «зоны интереса» 70% спиртом с последующей инфильтрационной анестезией. Для биопсии использовались иглы типа Менгини, Tru-Cut, биопсийный пистолет; диаметр игл – G16 – G21 (Рисунок 19).



Рис. 19. Инструментарий для биопсии печени под ультразвуковой навигацией: а – биопсийный пистолет с иглой типа Tru-cut; б – шприц, ручная игла типа Ata-Cut (фирма STERYLAB)

В момент проведения процедуры пациент находился в горизонтальном положении, на спине, на медицинской кушетке. Трепан-биопсия проводилась под УЗ-контролем. При визуализации на экране УЗ-аппарата паренхимы печени, с максимальным исключением сосудистого компонента, врач подтягивал на себя obturator срезающей иглы с целью полного закрытия окна для взятия образца, тем самым пистолет приводился в рабочий режим. Игла вводится в структуру печени

под УЗ-контролем, врач открывает окно биопсийной системы, подтягивая к себе T-образную канюлю, куда пролабирует материал печеночной паренхимы, который затем отсекается. На следующем этапе игла извлекается, obturator продвигается, окно открывается, образец печеночной паренхимы помещают в 10% формалин для последующего патогистологического исследования [187].

Полученный гистологический материал подвергался окрашиванию гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону. Микроскопическое исследование биоптатов позволило установить: персистирующее хроническое воспаление с различной степенью перипортального или лобулярного воспаления, повреждение гепатоцитов, их исчезновение и регенерация, портальный и/или лобулярный фиброз, прогрессирование в цирроз [156, 187].

2.5. Статистический анализ результатов исследования

В основе статистических методов были принципы доказательной медицины. Сравнение ASL-перфузии печени и вышеуказанных данных было проведено с использованием STATISTICA 10 и SPSS 20 (с официальных сайтов разработчиков www.statsoft.com, www.ibm.com). При статистическом анализе была поставлена задача выявить, различаются ли между собой данные ASL-перфузии печени, полученные при измерении в четыре момента наблюдения. На начальном этапе выбирался тип распределения для определения использования инструментария анализа (параметрические или непараметрические методы) путем визуальной оценки гистограмм распределения, использования квантилей распределения, критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Анализ корреляционной составляющей проводился с помощью непараметрических методов Kendall и Spearman с подтверждением методом множественной линейной регрессии [38]. Анализ исследования в шести группах пациентов с гепатитами В, С, В+С, циррозами классов А, В, С по Чайлд-Пью, которые были обследованы при поступлении в лечебное учреждение, через 1 – 3 месяца, через 6 – 9 месяцев, а также через 12 месяцев, позволил определить значение и провести динамическую

оценку следующих данных непрерывных количественных признаков: ASL-перфузии печеночной артерии, данных ASL-перфузии аорты, селезеночной артерии, ASL-перфузия узлов-регенератов в случае цирроза печени.

Некоторые статистические показатели имели отличное распределение от нормального, и для оценки достоверности межгрупповых различий использовался критерий Манна-Уитни. Достоверность различий нечисловых параметров подтверждалась использованием критерия χ^2 -Пирсона или точного критерия Фишера. Для оценки возможной ошибки использовался показатель $p < 0,05$. Включение ROC-анализа, оценка площади под кривой AUROC позволило провести оценку чувствительности и специфичности ASL-перфузии при MPT печеночной ткани, её диагностической и прогностической значимости у больных с гепатитами вирусного происхождения.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемые больные наблюдались на протяжении трех лет: с 2019 по 2022 годы. Больные проходили стационарный и амбулаторный этапы в инфекционном отделении на базе ОГБУЗ «Клиническая больница № 1», г. Смоленска, получали лечение по поводу заболеваний печени вирусной этиологии. В структуре исследуемых – 91 человек мужского пола (57,6%) и 67 (42,4%) женского, возрастной аспект пациентов был $47 \pm 5,3$ года.

Первый этап включал в себя: набор пациентов с положительным анализом на вирус гепатита, по данным дополнительных клинических и лабораторных исследований выставлялся диагноз согласно лос-анджелесской классификации (1994) по трем критериям показателям: этиологическая принадлежность, биохимическая или гистологическая активность, стадийность патологии (выраженность и фиброз) (Рисунок 20, Таблица 7).

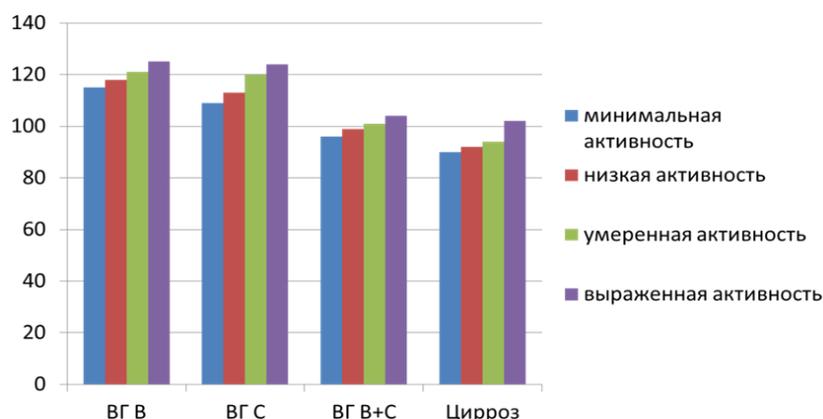


Рис. 20. Результаты биохимических данных для пациентов с заболеваниями печени вирусной этиологии в сопоставлении с количественными показателями ASL-перфузии печени при МРТ (n=158)

Таким образом, наиболее часто встречались пациенты с ВГ умеренной и выраженной степени активности, реже – минимальной степени активности. При анализе результатов ASL-перфузии печени при МРТ установлено, что ASL-перфузия имеет высокую диагностическую и прогностическую значимость при поступлении больного в лечебное учреждение в оценке минимальной, умеренной, высокой степенях активности в сопоставлении с данными биохимического анализа

крови (AUROC 0,913 (95% ДИ, 0,865 – 0,921)).

Таблица 7. Структура больных с ВГ по выраженности и характеру фиброза (n=93)

Клинические формы	Стадия по METAVIR по выраженности и характеру фиброза				
	F0	F1	F2	F3	F4
ВГ В (n=37)	5 (13,5%)	17 (45,9%)	9 (24,3%)	6 (16,3%)	-
ВГ С (n=32)	2 (6,3%)	9 (28,1%)	14 (43,8%)	7 (21,8%)	-
ВГ В+С (n=15)	-	5 (22,5%)	8 (57,5%)	2 (20%)	-
Цирроз (n=9)	-	-	-	2 (22,2%)	7 (77,8%)
Всего (n=93)	7 (7,5%)	31 (33,3%)	31 (33,3%)	17 (18,4%)	7 (7,5%)

Количественные данные ASL-перфузии печени не позволяли оценивать стадию фиброзного процесса при поступлении пациента в лечебное учреждение в связи с малым разбросом количественных показателей. Это требовало усовершенствования методики ASL-перфузии печени, а именно разработку оценки возможностей ее качественных результатов.

Второй этап предусматривал сравнение инструментальных исследований с прицельной оценкой на диагностическую составляющую ASL-перфузии, эластографических методик, биопсии.

Консилиум врачей, состоящий из врачей лучевой диагностики, инфекциониста/гепатолога, являлся третьим этапом, на котором проводилось решение о кратности наблюдения исследуемых с ВГ, для установления диагностических и прогностических критериев алгоритма исследования с включением ASL-перфузии печени при МРТ.

3.1. Лучевые методы диагностики в оценке вирусных гепатитов

Стандартный диагностический минимум для исследуемых дополнительно включал методику ASL-перфузии при МРТ печеночной ткани при госпитализации на стационарное лечение, через 15 дней, через 1 месяц, 3, 6, 9 и 12 месяцев. В последующем дизайн наблюдения включал мониторинг по ASL-перфузии с индивидуальным подходом к каждому больному: 1 раз в год, в некоторых диагностических ситуациях (риск осложненного течения гепатитов вирусной этиологии, отрицательная клиническая и лабораторная динамика) кратность обследования увеличивалась.

3.1.1. Анализ результатов ультразвукового исследования печени при вирусных гепатитах

Мониторинг за больными осуществлялся на протяжении трех лет, и осуществлялся при поступлении в лечебное учреждение, через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев. Оценка проводилась в В-режиме, изучение УЗИ ОБП с доплеровским исследованием сосудов было обусловлено проведением ASL-перфузии печени при МРТ, стандартизацией методики.

Проводилась оценка базисных ультразвуковых критериев печени и селезенки (контуры, структура, размеры) (Таблица 8).

Таблица 8. Количественные УЗ-критерии у пациентов основной группы (n=158) и группы сравнения (n=57)

Параметр	Этиологические формы вирусных гепатитов				Группа сравнения (n=57)	Достоверность результата Р
	ВГ В (n=50)	ВГ С (n=45)	ВГ В+С (n=23)	ЦП (n=23)		
Передне-задний размер левой доли печени (при продольном сканировании) (см)	71,2±8,2	90,7±9,4*	92,8±10,2*	101,5±11,4*	70,5±5,4	<0,05*
Передне-задний размер правой доли печени (при продольном сканировании)(см)	145,6±1,2*	150,3±5,2*	154,3±6,4*	167,5±7,2*	121,8±4,3*	<0,05*
Вертикальный размер правой печени (параллельно длиннику правой почки) (см)	169,8±7,1*	168,4±8,3*	170,6±10,2*	174,6±11,4*	150,3±1,2*	<0,05*
Диаметр воротной вены (см)	10,1±1,2	12,2±1,3*	12,1±1,3*	13,4±2,2*	10±1,2*	<0,05*
Максимальная линейная скорость кровотока в воротной вене (см/с)	15,3±0,3	14,2±1,8	13,1±1,4*	14,3±2,5*	15,4±1,5*	<0,05*
Диаметр печеночных вен на расстоянии 2 см от места впадения в НПВ (мм)	10,2±0,1	11,0±1,3	12,1±0,1	13,3±1,4	11,1±0,3	>0,01

Примечание: * - достоверность результатов группы сравнения с основной группой пациентов

Таким образом, наибольшая достоверность результатов была отмечена преимущественно при ВГ С, В+С, ЦП по всем УЗ-критериям; недостоверность результатов в основной группе и группе сравнения отмечалась при оценке диаметра печеночных вен. Данный факт связан с тем, что в группе сравнения, как указывалось ранее, у 21 пациента (36,8%) отсутствовали какие-либо изменения в клинико-лабораторных данных.

При импульсном и доплеровском исследовании сосудистых структур органов брюшной полости оценивали воротную и селезеночную вены, общую печеночную и селезеночную артерии: диаметр (D), максимальную систолическую скорость кровотока (V_{max}), конечно-диастолическую скорость кровотока (V_{min}), максимальную линейную скорость кровотока и объемную скорость кровотока (Q) (Таблица 9, Таблица 10).

Таблица 9. Результаты ультразвукового исследования венозной гемодинамики у больных с гепатитами вирусной природы (n=158)

Параметр	Этиологические формы вирусных гепатитов			Группа сравнения (n=57)	Достоверность результата P
	ВГ В (n=5)	ВГ С (n=45)	ВГ В+С (n=40)		
$D_{ВВ}$ (мм)	11,2±0,2	10,3±0,5	11,2±1,0	10,5±0,5	>0,05
$V_{max ВВ}$ (см/с)	25,6±1,2*	28,4±1,3	20,3±1,5*	35,1±1,8*	<0,05*
$V_{min ВВ}$ (см/с)	22,5±1,4	23,5±0,1	19,3±0,8	23,1±1,6	>0,05
$Q_{ВВ}$ (мл/м)	1473±94	1486±98	1401±84	1435±101	>0,05
$D_{СВ}$ (мм)	7,2±0,3	7,0±0,2	8,7±0,3*	6,9±0,1*	<0,05*
$V_{max СВ}$ (см/с)	20,5±0,7	23,8±1,5	20,1±0,1	20,6±2,0	>0,05
$V_{min СВ}$ (см/с)	14,2±0,1	13,5±2,1	17,3±0,4*	14,3±0,2*	<0,05*
$Q_{СВ}$ (мл/м)	480±42	420±51	503±49	369±43	>0,05

Примечание: * - достоверность результатов группы сравнения с основной группой пациентов

На основании представленной таблицы был сделан вывод о достоверности результатов УЗ-параметров венозного кровотока в группе пациентов с ВГ В только по максимальной систолической скорости кровотока в воротной вене. В группе пациентов с ВГ С все результаты были недостоверны. В группе пациентов с ВГ В+С результаты оказались достоверны по максимальной систолической скорости кровотока в воротной вене, диаметру селезеночной вены, конечно-диастолической скорости кровотока в селезеночной вене.

Таблица 10. Результаты ультразвукового исследования артериальной гемодинамики у больных с гепатитами вирусной природы (n=158)

Параметр	Этиологические формы вирусных гепатитов			Группа сравнения (n=57)	Достоверность результата P
	ВГ В (n=50)	ВГ С (n=45)	ВГ В+С(n=40)		
D _{опа} (мм)	5,3±0,2	5,2±0,1	5,5±0,1	5,1±0,1	>0,05
V _{max opa} (см/с)	105±2	105±3	111±3	106±2	>0,05
V _{min opa} (см/с)	31±2	30±2	30±1	32±1	>0,05
Q _{опа} (мл/м)	684±31	700±50	739±43	671±41	>0,05
ИАП	0,39±0,02	0,35±0,01	0,39±0,02	0,31±0,01	>0,05
D _{са} (мм)	5,5±0,1	5,6±0,1	5,6±0,2	5,7±0,1	>0,05
V _{max ca} (см/с)	75±3	75±4	77±3	76±3	>0,05
V _{min ca} (см/с)	31±2	30±2	27±1	30±1	>0,05
Q _{са} (мл/м)	750±49	725±50	715±64	765±61	>0,05

У исследуемых в основной группе и группе сравнения достоверных данных по УЗ-параметрам артериального кровотока выявлено не было, что свидетельствует о необходимости проведения уточняющих методов исследования.

Результаты ASL-перфузионного контроля печени при МРТ в сравнении с диагностическими возможностями УЗИ в оценке фиброзного процесса при динамическом мониторинге представлено в Таблице 11.

Таблица 11. Структура корреляции по критерию Спирмена ASL-перфузии печеночной паренхимы и УЗИ с оценкой гемодинамики у больных с гепатитами вирусной природы в оценке фиброза в паренхиме (n=158)

Методики	Этиологические формы вирусных гепатитов			
	ВГ В (n=50)	ВГ С (n=45)	ВГ В+С (n=40)	Цирроз (n=23)
	ASL-перфузия печени при МРТ в оценке фиброза в паренхиме			
УЗИ печени с доплеровским исследованием сосудов	При поступлении в лечебное учреждение			
	r = 0,636	r = 0,682	r = 0,724	r = 0,769
	При динамическом наблюдении за пациентами			
	r = 0,643	r = 0,654	r = 0,698	r = 0,705

В результате анализа данных отмечена низкая корреляция бесконтрастной ASL-перфузии печени при МРТ с результатами УЗИ и доплеровского исследования сосудов брюшной полости в оценке клинической активности и стадии фиброза у пациентов с ВГ. Диагностическая и прогностическая значимость УЗИ печени с доплеровским исследованием сосудов – AUROC 0,711 (95% ДИ, 0,665 – 0,723) и ASL-перфузии печени – AUROC 0,883 (95% ДИ, 0,814 – 0,902). То

есть данные указывают на возможность оценки вышепредставленных признаков по результатам ASL-перфузии печени для пациентов с ВГ.

Результаты динамического ASL-перфузионного контроля печени при МРТ представлены в сравнении с диагностическими возможностями УЗИ в оценке нарушений артериального кровотока в паренхиме (Таблица 12).

Таблица 12. Структура корреляции по критерию Спирмена для ASL-перфузии печени, УЗИ с оценкой гемодинамики при гепатитах вирусной природы в определении нарушений артериального кровотока в ткани печени (n=158)

Методики	Этиологические формы вирусных гепатитов			
	ВГ В (n=47)	ВГ С (n=38)	ВГ В+С (n=24)	Цирроз (n=15)
	ASL-перфузия печени при МРТ в диагностике нарушений артериального кровотока			
При поступлении в лечебное учреждение				
УЗИ печени с доплеровским исследованием сосудов	r= 0,689	r= 0,673	r= 0,849	r= 0,857
	При динамическом наблюдении за пациентами			
	r= 0,678	r= 0,671	r= 0,856	r= 0,859

Представленные результаты свидетельствуют о значимой корреляционной зависимости методики бесконтрастной ASL-перфузии при МРТ и УЗИ печени с оценкой гемодинамики при гепатитах и циррозах вирусной природы и в диагностике нарушений артериальной гемодинамики; диагностическая и прогностическая ценность УЗИ печени с доплеровским исследованием сосудов – AUROC 0,911 (95% ДИ, 0,867 – 0,924); ASL-перфузии печени – AUROC 0,951 (95% ДИ, 0,932 – 0,972). Это подтверждает возможность применения ASL-перфузии печени при МРТ в оценке признаков дезорганизации артериального кровотока.

Для стандартизации методологии проведения ASL-перфузии печени при МРТ был проведен анализ объемной скорости кровотока общей печеночной артерии и количественных показателей ASL-перфузии печени. Сопоставление объемной **скорости кровотока** общей печеночной артерии **Q ОПА** (норма – 671±41 мл/мин) и количественных показателей **ASL-перфузии печени** при вирусных гепатитах В, С, В+С, циррозами класса А, В, С по Чайльд-Пью было необходимо в связи с возможностью получения абсолютных количественных показателей (Таблица 13).

Таблица 13. Частотный анализ объемной скорости кровотока общей печеночной артерии (Q ОПА) при вирусных гепатитах В, С, В+С, циррозами класса А, В, С по Чайльд-Пью.

Показатель	Вирусный гепатит В	Вирусный гепатит С	Вирусный гепатит В+С	Цирроз
Q опа (мл/м), не норма	10,77%	7,55%	85,07%	73,53%
Q опа (мл/м), норма	89,23%	92,45%	14,93%	26,47%

Таким образом, возможности УЗИ с доплеровским исследованием сосудов при анализе данных артериального кровотока ограничивают полученную информацию, не позволяя прогнозировать течение заболевания, так как при всех исследуемых этиологических формах наиболее часто диагностируются показатели в пределах нормы для пациентов с ВГ В и ВГ С. Разрабатываемая методика позволила объединить циррозы в одну группу и оценить диагностические возможности объемной скорости кровотока общей печеночной артерии (Рисунок 21).

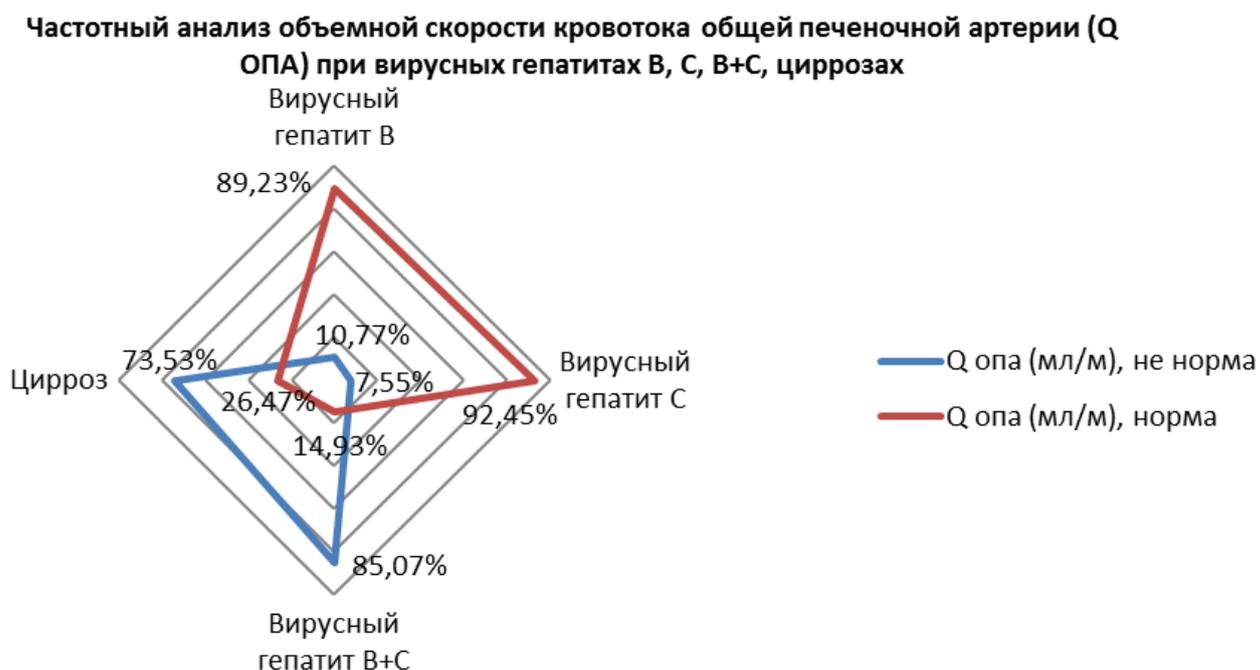


Рис. 21. Обоснование выбора «зоны интереса» ASL-перфузии печени при МРТ по данным УЗИ с доплеровским исследованием сосудов у пациентов с вирусными гепатитами

Как видим, частотный анализ позволил удостовериться в необходимости оценки ASL-перфузии печени по количественным показателям печеночной артерии.

Следующий этап предусматривал выбор референтной зоны, наиболее удобной и доступной для врача лучевой диагностики, с целью стандартизации

методики ASL-перфузии при МРТ печеночной ткани для пациентов с гепатитами вирусной природы для оценки стадии заболевания (Рисунок 22).

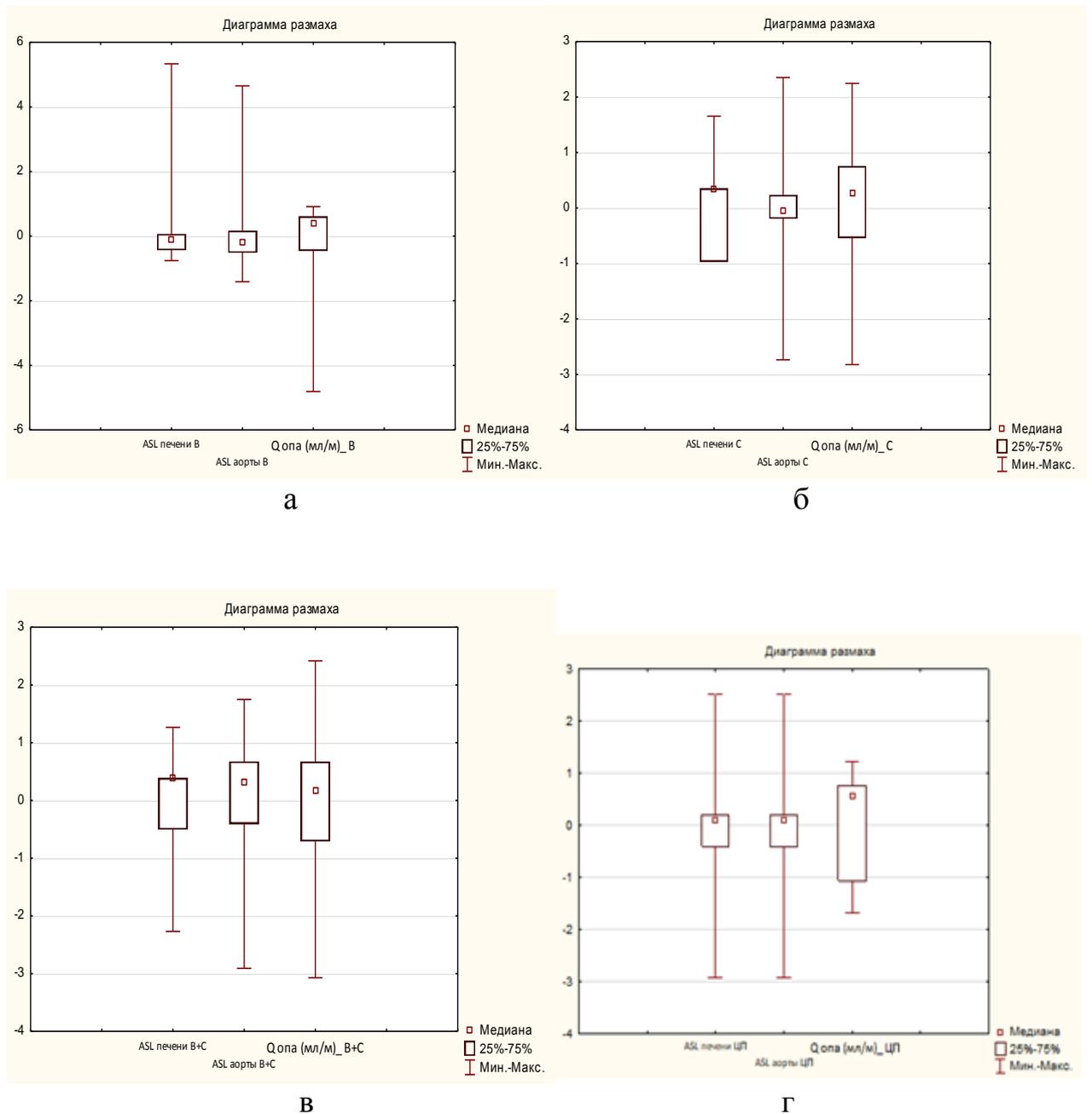


Рис. 22. Диаграмма размаха стандартизированных данных ASL-перфузии общей печеночной артерии, аорты при МРТ, УЗ-параметров максимальной линейной и объемной скорости кровотока общей печеночной артерии для пациентов с: а – ВГ В; б – ВГ С; в – ВГ В+С; г – ЦП

Был проведен анализ индекса артериальной перфузии ИАП (норма $0,31 \pm 0,01$) и количественных показателей ASL-перфузии печени при вирусных гепатитах В, С, В+С, циррозах (Рисунок 23).

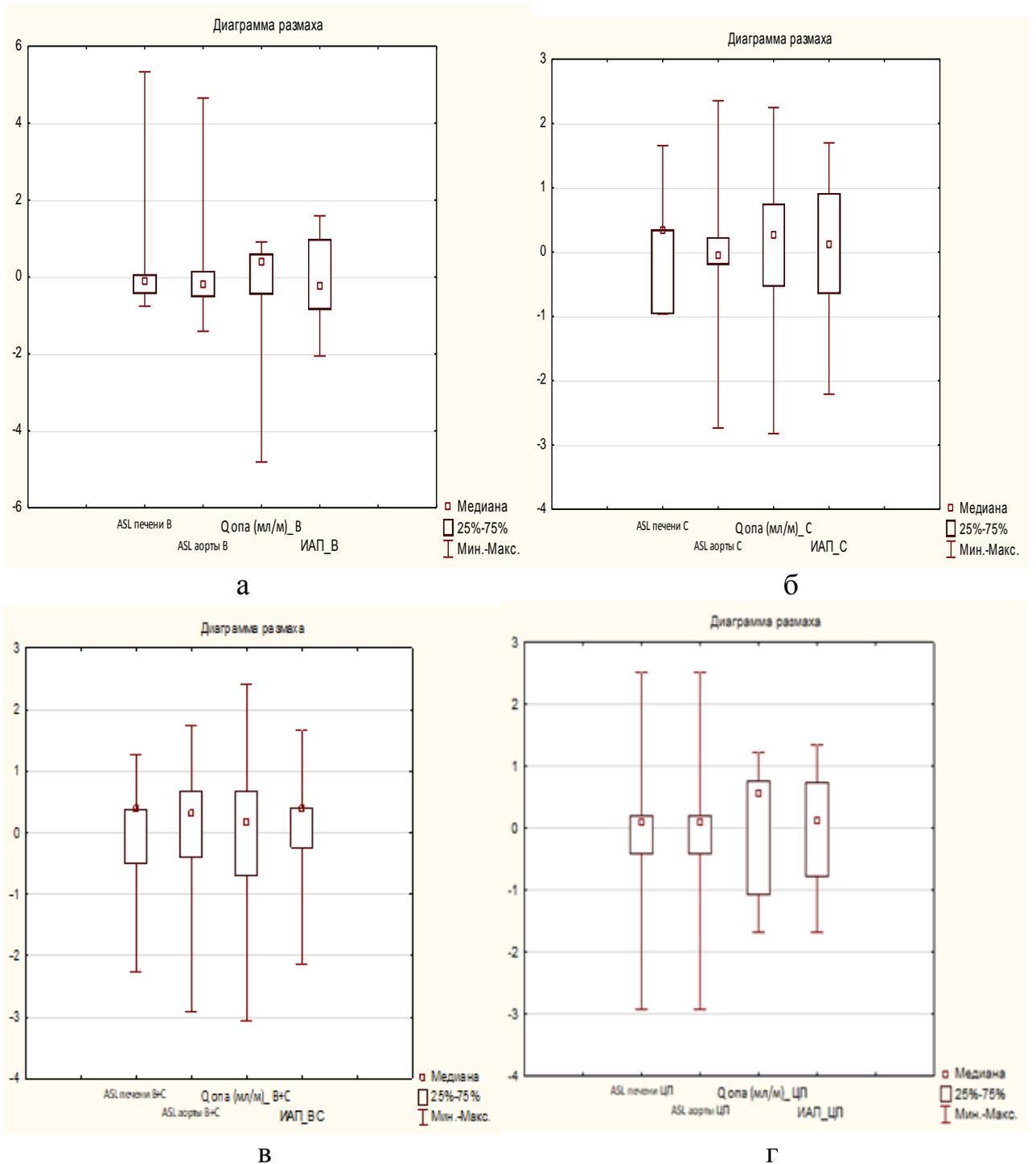


Рис. 23. Диаграмма размаха стандартизированных данных ASL-перфузии общей печеночной артерии, аорты при МРТ, УЗ-параметров индекса артериальной перфузии для пациентов с ВГ и ЦП: а – ВГ В, б – ВГ С, в – ВГ В+С, г – ЦП

Таким образом, можно сделать вывод о возможности оценки ASL-перфузии печеночной артерии и аорты в диагностике клинической активности и стадии заболевания для пациентов с ВГ.

3.1.2. Анализ возможностей клинической эластографии при вирусных гепатитах

Результаты исследования при мониторинге за пациентами по данным клинической эластографии и ASL-перфузии печени при МРТ представлены в Таблице 14.

Таблица 14. Сравнительная корреляция Спирмена ASL-перфузии печени, клинической эластографии при гепатитах вирусной этиологии в оценке фибра (n=158)

Методики	Этиологические формы вирусных гепатитов			
	ВГ В (n=50)	ВГ С (n=45)	ВГ В+С (n=40)	Цирроз (n=23)
	ASL-перфузия печени при МРТ в оценке фиброза			
	При поступлении в лечебное учреждение			
Клиническая эластография	r = 0,868	r = 0,835	r = 0,893	r = 0,901
	При динамическом наблюдении			
	r = 0,802	r = 0,810	r = 0,909	r = 0,904

Отмечена выраженная корреляция бесконтрастной ASL-перфузии при МРТ и клинической эластографии в диагностике стадии заболевания ВГ (стадия фиброза); диагностическая и прогностическая значимость клинической эластографии – AUROC 0,994 (95% ДИ, 0,923 – 0,998); ASL-перфузии печени – AUROC 0,991 (95% ДИ, 0,935 – 0,997).

Результаты динамического наблюдения по ASL-печени при МРТ, клинической эластографии в оценке нарушений артериального кровотока в приведены в Таблице 15.

Таблица 15. Сравнительная корреляция Спирмена по ASL-перфузии печени, клинической эластографии при гепатитах вирусной этиологии в оценке нарушений артериальной гемодинамики в ткани печени (n=158)

Методики	Этиологические формы вирусных гепатитов			
	ВГ В (n=50)	ВГ С (n=45)	ВГ В+С (n=40)	Цирроз (n=23)
	ASL-перфузия печени при МРТ в оценке нарушений артериального кровотока			
	При поступлении в лечебное учреждение			
Клиническая эластография	r = 0,513	r = 0,548	r = 0,567	r = 0,704
	При динамическом наблюдении			
	r = 0,559	r = 0,611	r = 0,613	r = 0,669

Полученные результаты свидетельствуют о низкой корреляционной связи клинической эластографии и бесконтрастной ASL-перфузии при МРТ в оценке дезорганизации артериального кровотока; диагностическая и прогностическая ценность эластографических методик – AUROC 0,687 (95% ДИ, 0,524 – 0,692); ASL-перфузии печени – AUROC 0,996 (95% ДИ, 0,945 – 0,998).

Применение клинической эластографии в исследовании было обусловлено необходимостью оценки возможности ASL-перфузии печени при МРТ в диагностике фиброза в ткани при мониторинге за исследуемыми, возможности оценки риска неблагоприятного исхода течения ВГ (Таблица 16).

Таблица 16. Распределение пациентов с ВГ и его осложнениями в зависимости от результатов клинической эластографии

Клиническая эластография	F0	F0-F1	F1 - F2	F2-F3	F3-F4	F4	риск неблагоприятного исхода	число наблюдений
Эластография печени В	2 (3%)	1 (2%)	21 (32%)	41 (63%)	-	-	-	65
Эластография печени С	-	-	-	53 (100%)	-	-	-	53
Эластография печени В+С	-	-	-	67 (100%)	-	-	-	67
Эластография печени ЦА	-	-	-	57 (84%)	10 (15%)	1 (1%)	-	68
Эластография печени ЦВ	-	-	-	(58%)	13 (26%)	4 (8%)	4 (8%)	50
Эластография печени ЦС	-	-	-	36 (71%)	6 (12%)	6 (12%)	3 (6%)	51

Таким образом, риск неблагоприятного исхода по данным клинической эластографии можно установить для пациентов только с циррозами в стадии субкомпенсации и декомпенсации.

Частотный анализ показал, что наиболее информативны результаты клинической эластографии относительно риска неблагоприятного течения для пациентов с вирусным гепатитом В и циррозов класса А, В по классификации Чайлд-Пью (Рисунок 24).

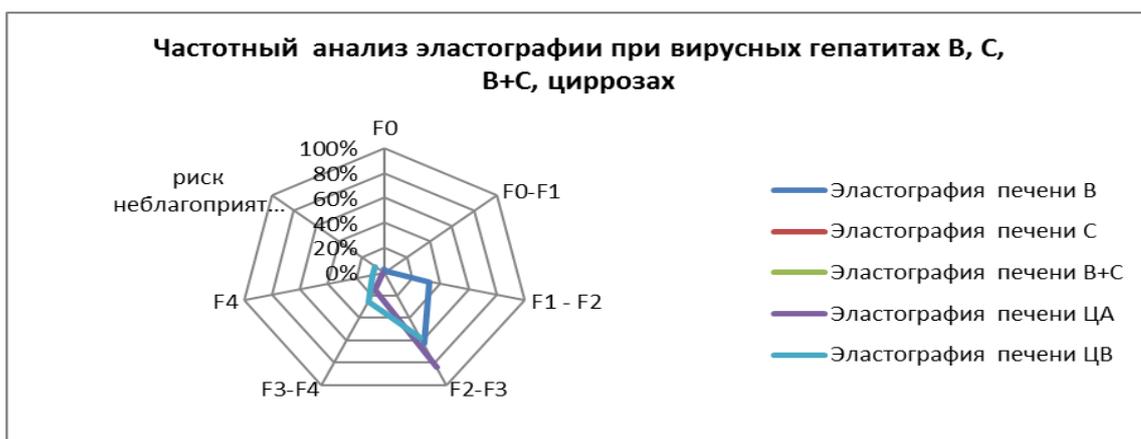


Рис. 24. Диагностическое значение клинической эластографии для пациентов с вирусными гепатитами

3.1.3. Анализ возможностей компьютерной томографии при вирусных гепатитах

Компьютерная томография органов брюшной полости была проведена 34 пациентам (21,5%) с ВГ и циррозом печени. На основании полученных результатов для данной группы пациентов были выделены основные КТ-признаки (Рисунок 25).

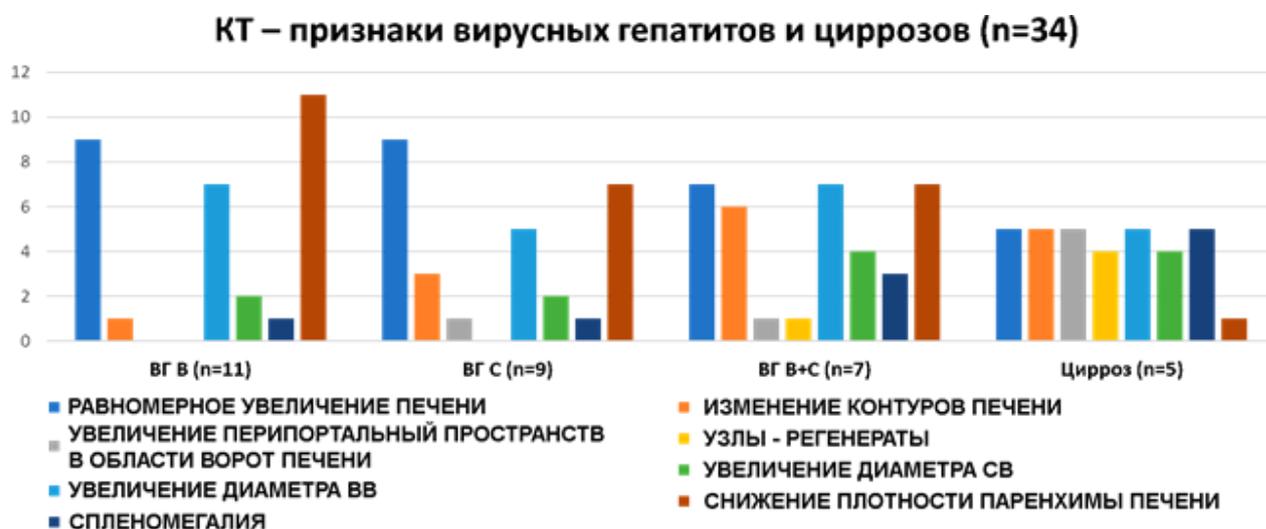


Рис. 25. Основные КТ-признаки вирусных гепатитов и циррозов (n=34)

Таким образом, наиболее часто встречаемые признаки при ВГ – равномерное увеличение печени и снижение плотности паренхимы. При ЦП основные признаки встречались с одинаковой частотой.

КТ органов брюшной полости у 34 пациентов (21,5%), проводимая для оценки изменений в паренхиме печени, наибольшую информативность показала в

группе F2 – F3 стадии фиброза для пациентов с ВГ В (n=11). Для исследуемой группы пациентов комплексный алгоритм с включением КТ печени позволял прогнозировать риск развития неблагоприятного исхода (Рисунок 26).

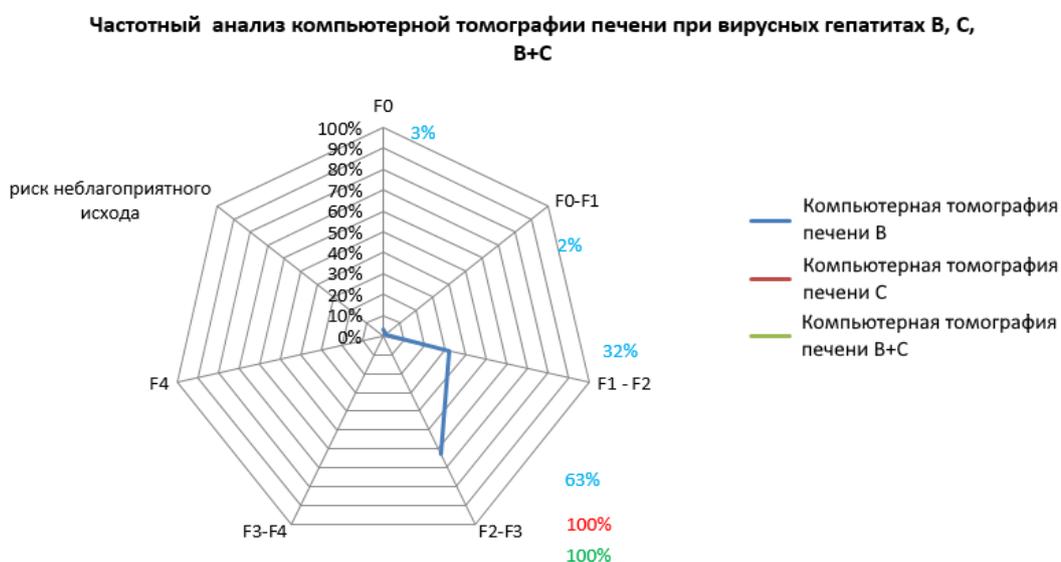


Рис. 26. Результаты частотного анализа КТ печени при вирусных гепатитах для прогнозирования неблагоприятного течения

При анализе КТ печени у пациентов с циррозами вирусной природы неблагоприятный исход прогнозировался при всех классах по классификации Чайлд-Пью: 1% для цирроза класса А, 8% – для класса В, 12% – для класса С (Рисунок 27).

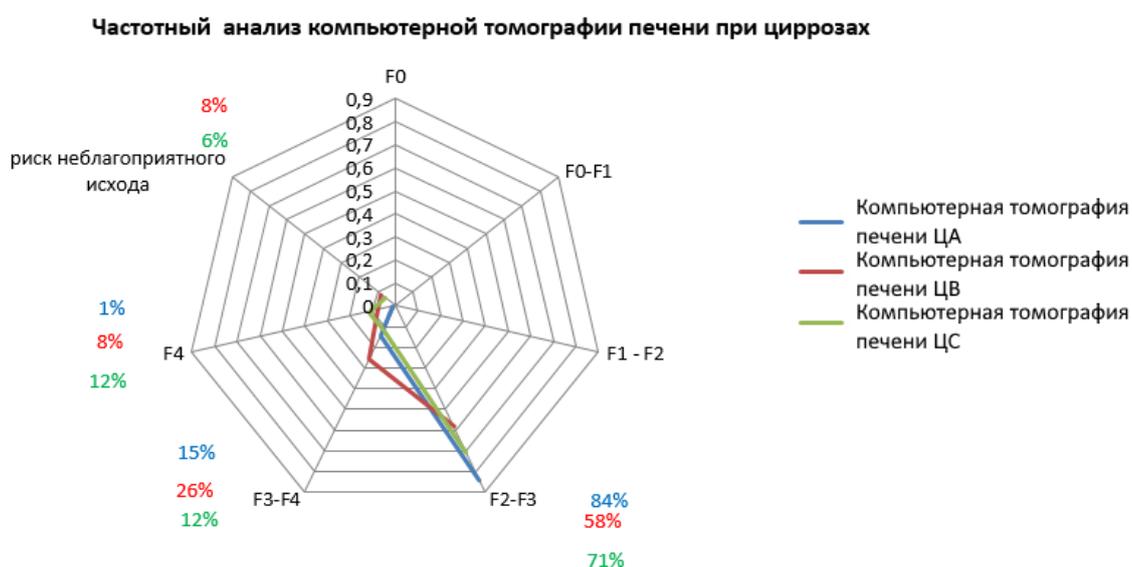


Рис. 27. Результаты частотного анализа КТ печени при вирусных циррозах для прогнозирования неблагоприятного течения

Диагностическая и прогностическая ценность КТ печени при ВГ в установке фиброза в паренхиме – AUROC 0,578 (95% ДИ, 0,521 – 0,584). Риск неблагоприятного течения ЦП вирусного генеза составляет до 15% для пациентов класса А по Чайлд-Пью, 26% – класса В, 12% – класса С. Важно отметить, что с увеличением объема цирротически измененной паренхимы процент риска неблагоприятного прогноза уменьшался независимо от класса по Чайлд-Пью: класс А – 1%, класс В – 8%, класс С – 12%. Среди всех пациентов с ЦП вирусной природы оценка благоприятного/неблагоприятного течения заболевания составила до 9%. Таким образом, применение КТ печени ограничивалось лучевой нагрузкой, включалось в алгоритм обследования пациентов с ВГ при осложненном течении и для исключения другой патологии.

3.1.4. Анализ возможностей магнитно-резонансной томографии при вирусных гепатитах

Магнитно-резонансная томография печени с анализом T2 взвешенного изображения (ВИ), T1 ВИ ее паренхимы, режима ASL – перфузии проведена всем исследуемым пациентам (n=158). Оценивались основные МР-характеристики, на основании которых можно заподозрить у пациента ДЗП любой этиологии (Рисунок 28).

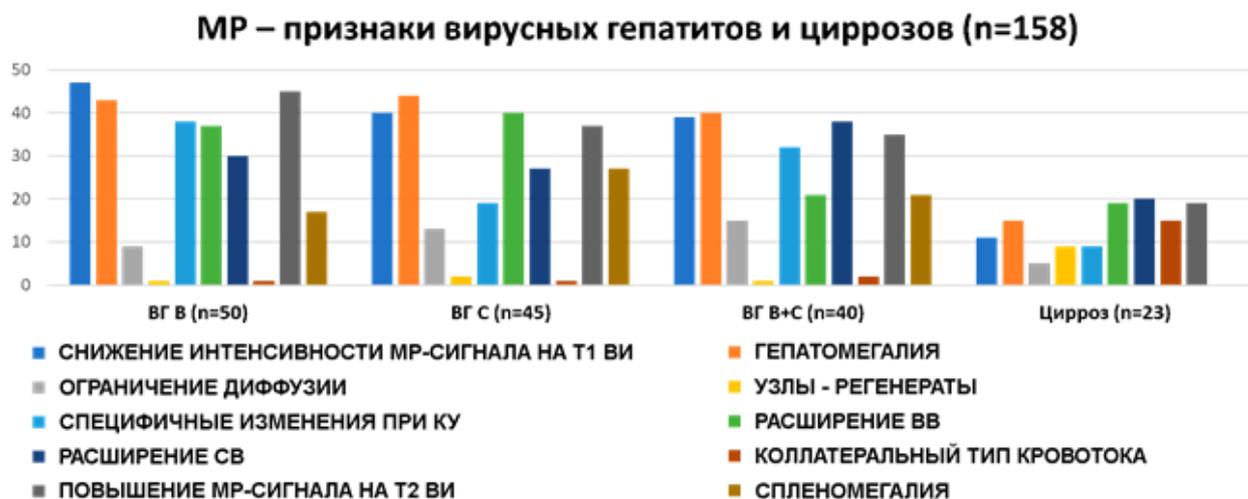


Рис. 28. Результаты основных МР-признаков вирусных гепатитов и циррозов (n=158)

Сравнительная характеристика МР-признаков свидетельствует о том, что наиболее часто в представленной группе встречались изменения характеристик T1 и T2 ВИ, гепатомегалия, специфические изменения при КУ в виде менее выраженного накопления КВ в измененной паренхиме в сравнении с окружающей тканью печени. При ЦП более 50% признаков встречались с одинаковой частотой. Таким образом, возможности МРТ для пациентов с ВГ ограничиваются признаками ДЗП и не дают полноценную информацию о клинической активности, степени фиброза. Диагностическая и прогностическая значимость МРТ печени при ВГ в диагностике клинической активности и степени фиброзного процесса составила AUROC 0,715 (95% ДИ, 0,678 – 0,754). Затем сопоставляли визуальный ряд для оценки бесконтрастной программы маркировки спинов протонов намагниченным полем в молекулах воды артериального русла (методика ASL-перфузии), с получением «меченной» визуальной картины. Аксиальное расположение слайсов печени абсолютно совмещалось с картиной ASL-перфузии для всех больных по единым разработанным методологическим подходам, с последующим получением карт статистически обработанных. Постпроцессорное программное обеспечение маркировало артерию печени, аорту, селезеночную артерию, узел-регенерат в случае подозрения на цирроз.

3.2. Результаты комплексной оценки количественных и качественных показателей ASL-перфузии печени для пациентов с вирусными гепатитами

Необходимость проведения комплексного анализа результатов ASL-перфузии печени была связана с особенностями классификации хронических вирусных гепатитов как наиболее часто встречающейся формы ДЗП, как наиболее частого исхода всех острых ВГ. Количественные и качественные показатели ASL-перфузии печени при МРТ имели свое место в диагностическом алгоритме ведения пациентов с ВГ, что было обосновано особенностями примененного методологического подхода. Необходимость анализа каждой из исследуемой этиологических групп ВГ обоснована индивидуальными особенностями

патогенетического течения каждой из этиологических форм ВГ.

3.2.1. Анализ количественных данных ASL-перфузии печени (HBF) при поступлении в лечебное учреждение и динамическом наблюдении за пациентами с вирусным гепатитом В в оценке клинической активности

С целью оптимизации сроков наблюдения за пациентами с ВГ В при включении в алгоритм обследования ASL-перфузии печени использовалась описательная статистика. При статистическом анализе данных была поставлена следующая задача: определить, различаются ли между собой данные ASL-перфузии печени (HBF) и данные ASL-перфузии аорты (ABF), полученные при измерении в четыре момента наблюдения. На начальном этапе выбирался тип распределения для определения использования инструментария анализа (параметрические или непараметрические методы) путем визуальной оценки гистограмм распределения, квантили распределения, критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова (Таблица 17).

Таблица 17. Результаты ASL-перфузии печени при МРТ в мониторинге за исследуемыми с ВГ В (n=50)

Сроки динамического наблюдения	Средне	Доверит. интервал		Медиана	Мин.	Макс.	СКО
ASL-перфузия печени, поступление	118,62	117,11	120,12	118,00	114,00	151,00	6,072
ASL-перфузия печени, 1 - 3 мес.	120,57	118,59	122,55	119,00	115,00	152,00	7,986
ASL-перфузия печени, 6-9 мес.	121,71	119,37	124,05	120,00	91,00	149,00	9,438
ASL-перфузия печени, 12 мес.	123,57	120,43	126,71	120,00	80,00	156,00	12,669
ASL-перфузия аорты В поступление	122,57	120,36	124,78	121,00	110,00	164,00	8,904
ASL-перфузия аорты В, 1-3 мес.	123,45	121,29	125,61	122,00	110,00	163,00	8,714
ASL-перфузия аорты В, 6-9 мес.	124,68	122,67	126,68	123,00	110,00	160,00	8,088
ASL-перфузия аорты В, 12 мес.	127,51	124,91	130,10	124,00	112,00	165,00	10,479

Уровень статистической значимости критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова не превышает 0,05. Это говорит о том, что распределение значимо отличается от нормального, вследствие чего можно говорить об использовании только непараметрических критериев для анализа данных.

В ходе работы была проведена оценка медиан и квартилей ASL-перфузии печени при МРТ в мониторинге за исследуемыми с ВГ В (Рисунок 29).

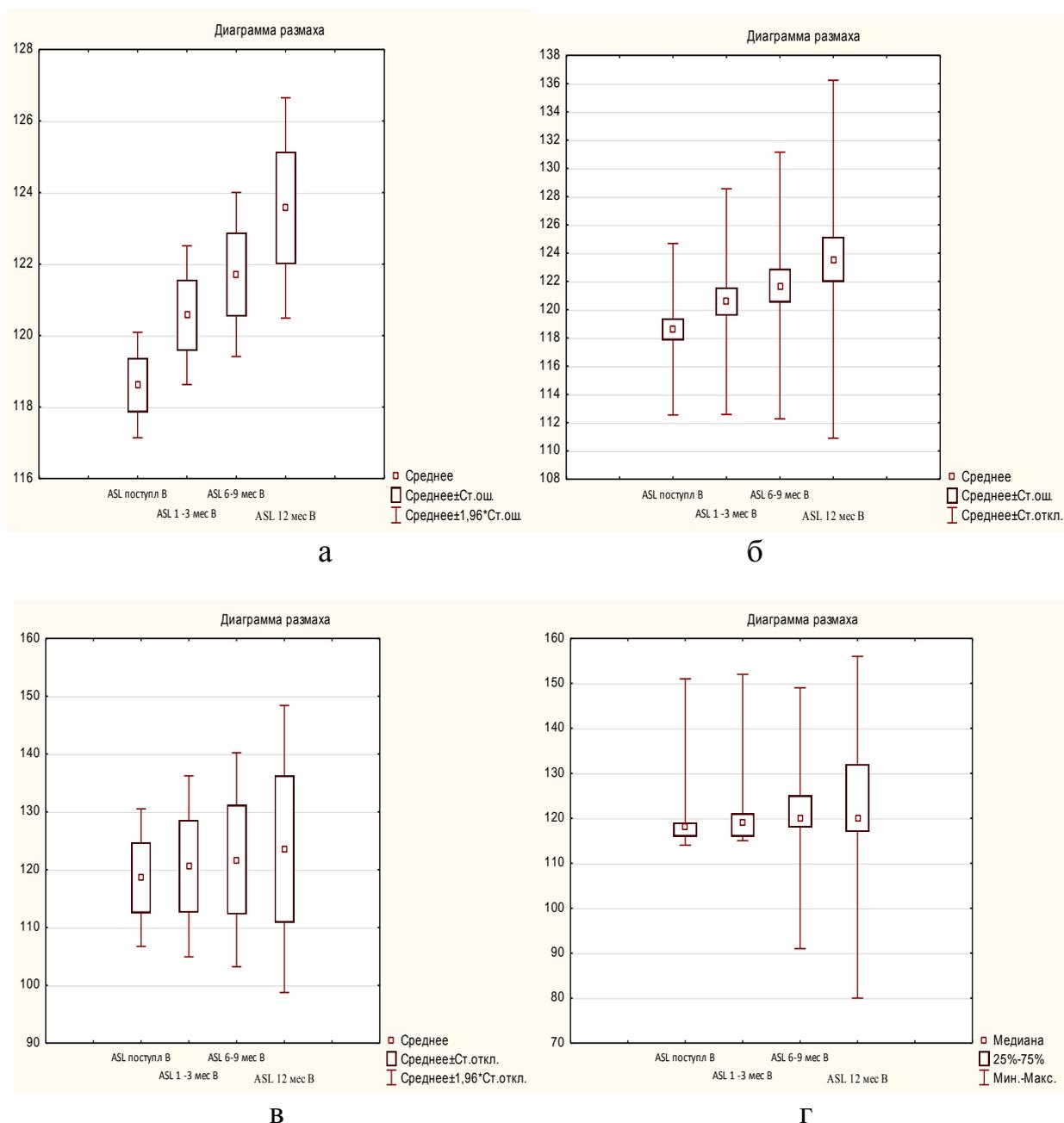


Рис. 29. Диаграммы размаха стандартизированных данных ASL-перфузии печени в мониторинге за исследуемыми с ВГ В при сопоставлении с данными клинической активности: а – минимальная; б – умеренная; в – высокая; г – при отрицательной лабораторной динамике/без динамики

Как видим, медианы одинаковы; наблюдался разброс значений за период исследования: данные ASL-перфузии печени обладают высокой диагностической значимостью в клинической оценке активности ВГ В и в оценке положительной/отрицательной динамики течения нозологической формы.

По результатам исследования установлено, что при поступлении в лечебное учреждение для пациентов с ВГ В минимальной степени активности соответствуют показатели ASL-перфузии печени при МРТ $118,3 \pm 1,5$ мл/100г/мин, умеренной – $119,2 \pm 4,8$ мл/100г/мин, высокой – $116,3 \pm 10,8$ мл/100г/мин (AUROC 0,993 (95% ДИ, 0,884 – 0,995)). Размах показателей для пациентов с ВГ высокой степени активности был обоснован изменением артериального кровотока в структуре паренхимы печени в сторону гиперперфузии, что требовало дополнительной качественной оценки. При динамическом наблюдении за пациентами положительная динамика оценивалась по увеличению показателей ASL-перфузии печени ($n=45$); при отрицательной динамике – по снижению ($n=9$). Следует отметить, что прирост показателей ASL-перфузии печени при положительной и отрицательной динамике требовал проведения качественной оценки.

Результаты критерия Бонферони отображают, что статистически незначимыми в вопросе проявления изменений данных являются результаты, полученные в группах больных, которым проводилась ASL-перфузия печени при поступлении в лечебное учреждение и ASL-перфузия спустя 3 месяца ($p=0,40663$), а также ASL-перфузия печени через 9 и 12 месяцев ($p=0,49021$), что согласуется с графиком средних показателей. Различия в полученных результатах проявляются в период с 3 месяцев при отрицательной клинико-лабораторной динамике, через 9 месяцев – при положительной динамике в течение первого года наблюдения. Распределение количественного признака ASL-перфузии печени при ВГ В на разных этапах исследования отличается от нормального, но в генеральной совокупности признак имеет нормальное распределение.

Для оценки сферичности проведена коррекция по Greenhous-Geisser с уровнем значимости – поправка Бонферони. Результаты измерений имеют отличия, вследствие чего принималась альтернативная гипотеза: $p=0,001439$; имеются статистически значимые различия средних значений в группах динамических

измерений. Различия в полученных результатах проявляются в период с 3 до 9 месяцев, до и после этого периода различия средних показателей статистически незначимы.

Дисперсионный анализ повторных измерений ASL-перфузии печени при МРТ для исследуемых с ВГ позволил разработать методологические подходы в оценке риска прогрессирования фиброзного процесса (заявка на патент № 2021125909 от 01.09.2021 г.), портальной гипертензии (Патент на изобретение № 2741369 от 25.01.2021 г.) на каждом этапе динамического наблюдения за пациентами с ВГ. Модель разработки этого подхода представлена на Рисунке 30.

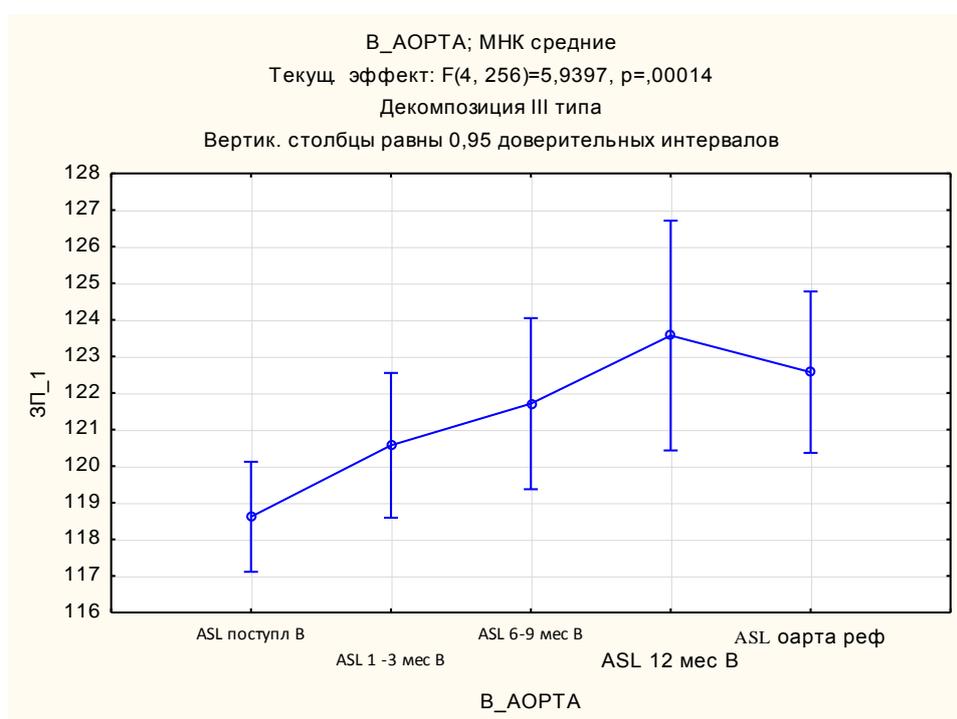


Рис. 30. Модель разработки методологического подхода в оценке риска прогрессирования фиброза в паренхиме печени, портальной гипертензии при мониторинге за исследуемыми с ВГ В

В результате трехлетнего наблюдения за пациентами с ВГ по данным количественной оценки перфузии брюшного отдела аорты (ABF), в единицах мл/100г/мин, и показателям кровотока в печеночной артерии (HBF) был рассчитан коэффициент риска фиброза $R_F = R_{ABF} / R_{HBF}$. При значении $\leq 1,5$ говорили об отсутствии риска прогрессирования фиброза, при $> 1,5$ – о наличии такого риска. Для пациентов с ВГ В различия средних значений в полученных результатах проявляются в период после 9 месяцев при положительной клинико-лабораторной

динамике и через 3 месяца при отрицательной динамике. Следовательно, рекомендуется при использовании ASL-перфузии печени для больных с ВГ оценка количественных показателей печени при поступлении в лечебное учреждение, через 3, 9, 12 месяцев первого года наблюдения.

3.2.2. Анализ количественных данных ASL-перфузии печени поступлении в лечебное учреждение и динамическом наблюдении за пациентами с вирусным гепатитом С в оценке клинической активности

Для пациентов с ВГ С проведена оптимизация сроков наблюдения при включении в алгоритм обследования ASL-перфузии печени, использована описательная статистика. Задача для статистического анализа данных заключалась в том, чтобы выявить, различаются ли между собой данные ASL-перфузии печени (HBF) и данные ASL-перфузии аорты (ABF), полученные при измерении в четыре момента наблюдения. На начальном этапе выбирался тип распределения для определения использования инструментария анализа (параметрические или непараметрические методы) путем визуальной оценки гистограмм распределения, квантили распределения, критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова (Таблица 18).

Таблица 18. Результаты ASL-перфузии печени в мониторинге за больными с ВГ С при МРТ (n=45)

Сроки динамического наблюдения	Средне	Доверит. интервал		Медиана	Мин.	Макс.	СКО
ASL-перфузия печени, поступление	113,74	113,53	113,95	114,00	113,00	115,00	0,763
ASL-перфузия печени, 1 – 3 мес.	116,55	114,84	118,26	115,00	110,00	142,00	6,197
ASL-перфузия печени, 6 – 9 мес.	117,19	114,89	119,48	116,00	100,00	145,00	8,323
ASL-перфузия печени, 12 мес.	117,64	114,96	120,32	116,00	90,00	145,00	9,727
ASL-перфузия аорты С поступлении	117,36	115,41	119,31	117,00	98,000	134,00	7,071
ASL-перфузия аорты С, 1 – 3 мес.	118,13	116,18	120,08	118,00	98,000	136,00	7,077
ASL-перфузия аорты С, 6 – 9 мес.	118,77	116,56	120,99	118,00	99,000	141,00	8,035
ASL-перфузия аорты С, 12 мес.	119,87	117,31	122,42	120,00	90,000	146,00	9,267

Результаты исследования говорят о том, что уровень статистической значимости критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова не превышает 0,05. Следовательно, распределение значимо отличается от нормального, что позволяет использовать только непараметрические критерии для анализа данных.

Была проведена оценка медиан и квартилей ASL-перфузии печени в мониторинге за больными с ВГ С при МРТ (Рисунок 31).

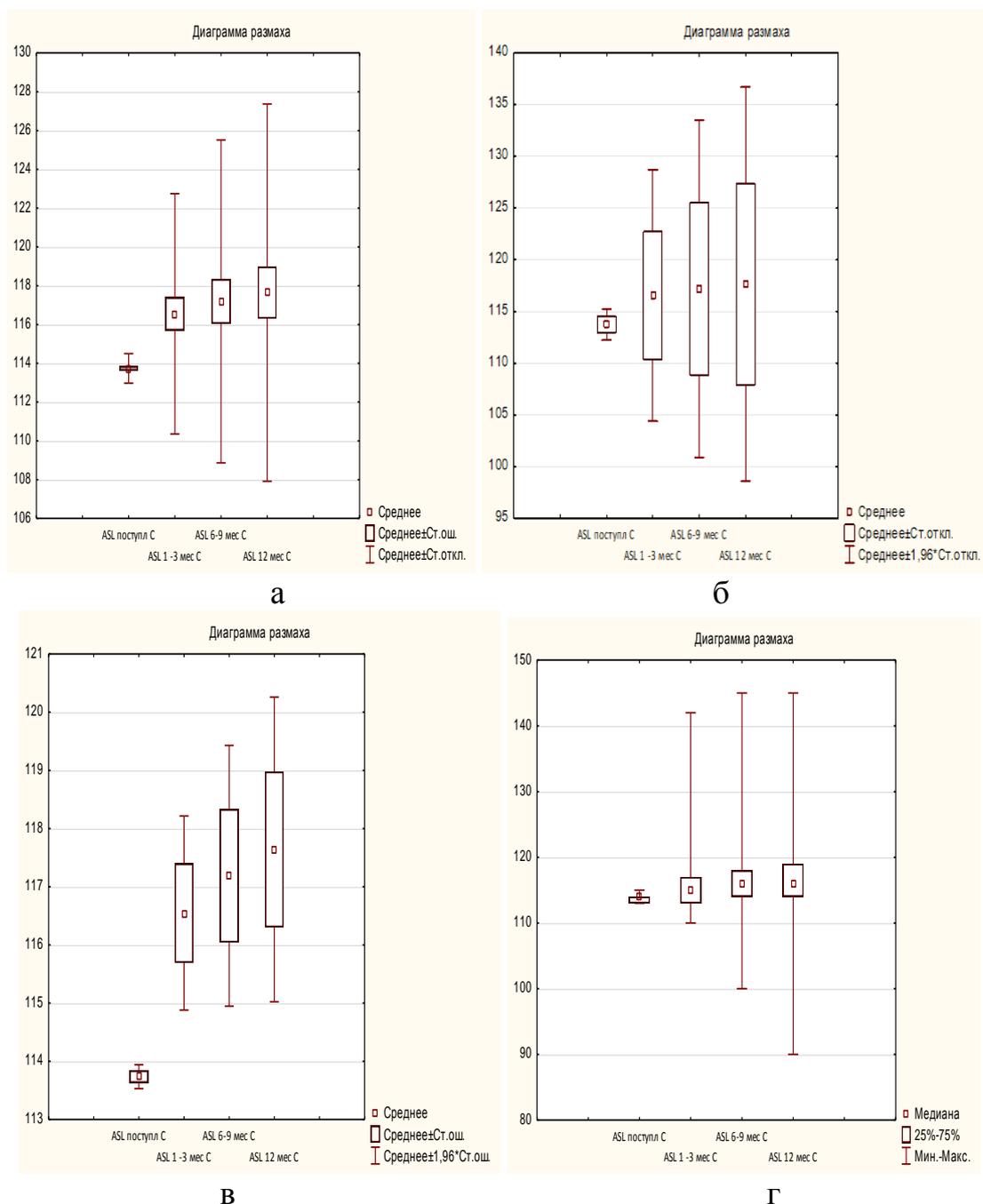


Рис. 31. Показатели ASL-перфузии печени в мониторинге за больными с ВГ С в сопоставлении с данными клинической активности: а – минимальная; б – умеренная; в – высокая; г – при отрицательной лабораторной динамике/без динамики

Таким образом, медианы одинаковы; наблюдался разброс значений за период исследования: данные ASL-перфузии печени обладают высокой диагностической значимостью в клинической оценке активности ВГ С и в оценке положительной/отрицательной динамики течения нозологической формы.

Был сделан вывод, что при поступлении в лечебное учреждение для пациентов с ВГ С минимальной степени активности соответствуют показатели ASL-перфузии печени при МРТ $113,5 \pm 1,2$ мл/100г/мин, умеренной – $114,7 \pm 2,4$ мл/100г/мин, высокой – $113,9 \pm 0,8$ мл/100г/мин. Таким образом, данные ASL-перфузии печени для пациентов с ВГ С информативны в оценке умеренной степени активности – AUROC 0,992 (95% ДИ, 0,879 – 0,994); при минимальной и высокой степени активности – AUROC 0,667 (95% ДИ, 0,543 – 0,675).

При поступлении в лечебное учреждение в данной группе пациентов более низкие показатели ASL-перфузии печени подтверждали наличие риска прогрессирующего течения фиброзного процесса. При мониторинге за больными положительная динамика оценивалась по увеличению показателей ASL-перфузии печени ($n=35$); отрицательная динамика – по снижению показателей ($n=6$). Следует отметить, что прирост показателей ASL-перфузии печени при положительной и отрицательной динамике требовал проведения качественной оценки.

Результаты критерия Бонферони отображают, что статистически значимыми в вопросе проявления изменений данных являются все группы измерений ASL-перфузии печени для пациентов с ВГ С. Различия в полученных результатах проявляются в течение всего периода. Поправка на критерий Бонферони свидетельствует о том, что статистически значимыми в вопросе проявления изменений ASL-данных являются группы при поступлении в лечебное учреждение, через 3, 9 и 12 месяцев первого года наблюдения.

Дисперсионный анализ повторных измерений по методике ASL-перфузии при МРТ печеночной ткани на протяжении трехлетнего мониторинга за больными с гепатитами вирусной природы С аналогично позволил разработать методологические подходы в оценке риска прогрессирования фиброзного процесса,

портальной гипертензии на каждом этапе динамического наблюдения и исключить неинформативные сроки (Рисунок 32).

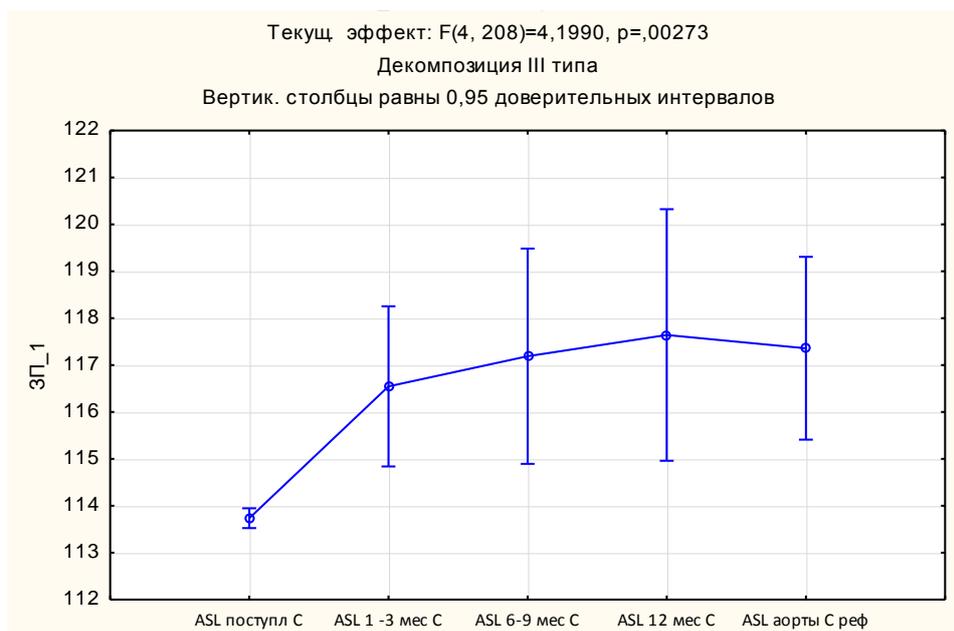


Рис. 32. Модель разработки методологического подхода в оценке риска прогрессирования фиброзного процесса, портальной гипертензии на каждом этапе динамического наблюдения для пациентов с ВГ С

Уровень статистической значимости, $p=0,00273$. Для пациентов с ВГ С аналогично установлено, что различия средних значений в полученных результатах проявляются в период после 9 месяцев при положительной клинико-лабораторной динамике и через 3 месяца – при отрицательной динамике. Следовательно, при проведении ASL-перфузии печени для пациентов с ВГ С при МРТ требуется оценка количественных показателей печени при поступлении в лечебное учреждение, через 3 месяца, 9 месяцев и 12 месяцев на первом году мониторинга.

3.2.3. Анализ количественных данных ASL-перфузии печени при поступлении в лечебное учреждение в лечебное учреждение и динамическом наблюдении за пациентами с вирусным гепатитом В+С в оценке клинической активности

Для пациентов с ВГ В+С выбирался тип распределения для применения математического анализа (параметрические или непараметрические методы) путем

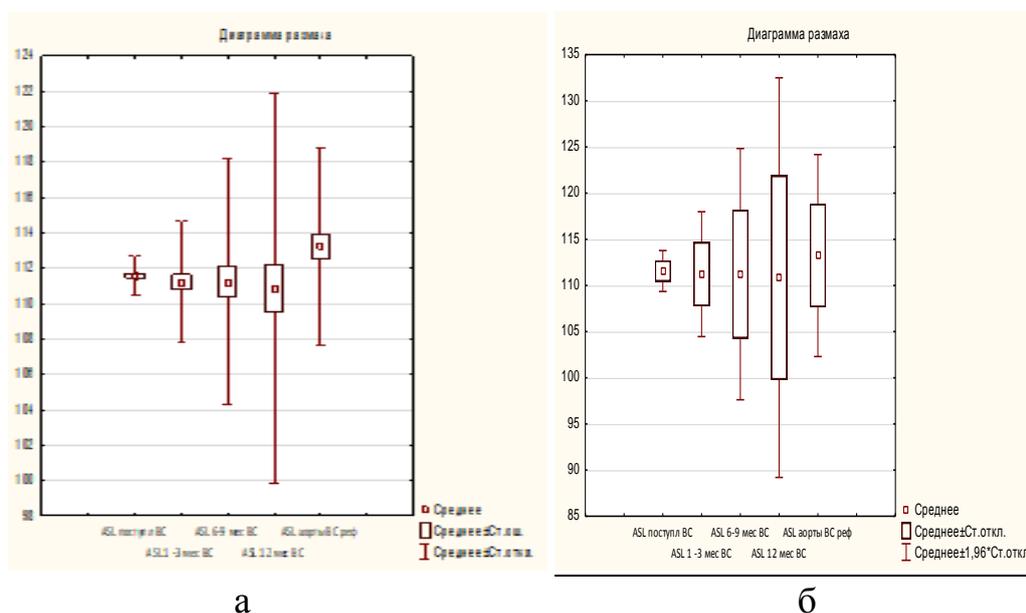
визуальной оценки гистограмм распределения, квантили распределения, критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова (Таблица 19).

Таблица 19. Результаты ASL-перфузии при МРТ печеночной паренхимы при мониторинге за больными с гепатитом В+С (n=40)

Сроки динамического наблюдения	Средне	Доверит. интервал		Медиана	Мин.	Макс.	СКО
ASL-перфузия печени, поступления	111,57	111,29	111,84	112,00	109,00	113,00	1,131
ASL-перфузия печени, 1 – 3 мес.	111,22	110,38	112,07	112,00	95,00	118,00	3,450
ASL-перфузия печени, 6 – 9 мес.	111,22	109,53	112,92	112,00	91,00	131,00	6,941
ASL-перфузия печени, 12 мес.	110,85	108,16	113,54	113,00	60,00	134,00	11,043
ASL-перфузия аорты В+С, поступл.	113,24	111,88	114,60	115,00	97,00	123,00	5,582
ASL-перфузия аорты В+С, 1 – 3 мес.	113,37	111,89	114,86	115,00	94,00	124,00	6,085
ASL-перфузия аорты В+С, 6 – 9 мес.	114,01	112,31	115,72	116,00	90,00	127,00	6,977
ASL-перфузия аорты В+С, 12 мес.	114,58	112,62	116,54	116,00	89,00	135,00	8,046

Как видим, уровень статистической значимости критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова не превышает 0,05. Следовательно, распределение значимо отличается от нормального, что позволяет использовать только непараметрические критерии для анализа данных.

Была проведена оценка медиан и квантилей ASL-перфузии при МРТ печеночной ткани в мониторинге за больными с хроническими гепатитами В+С (Рисунок 33).



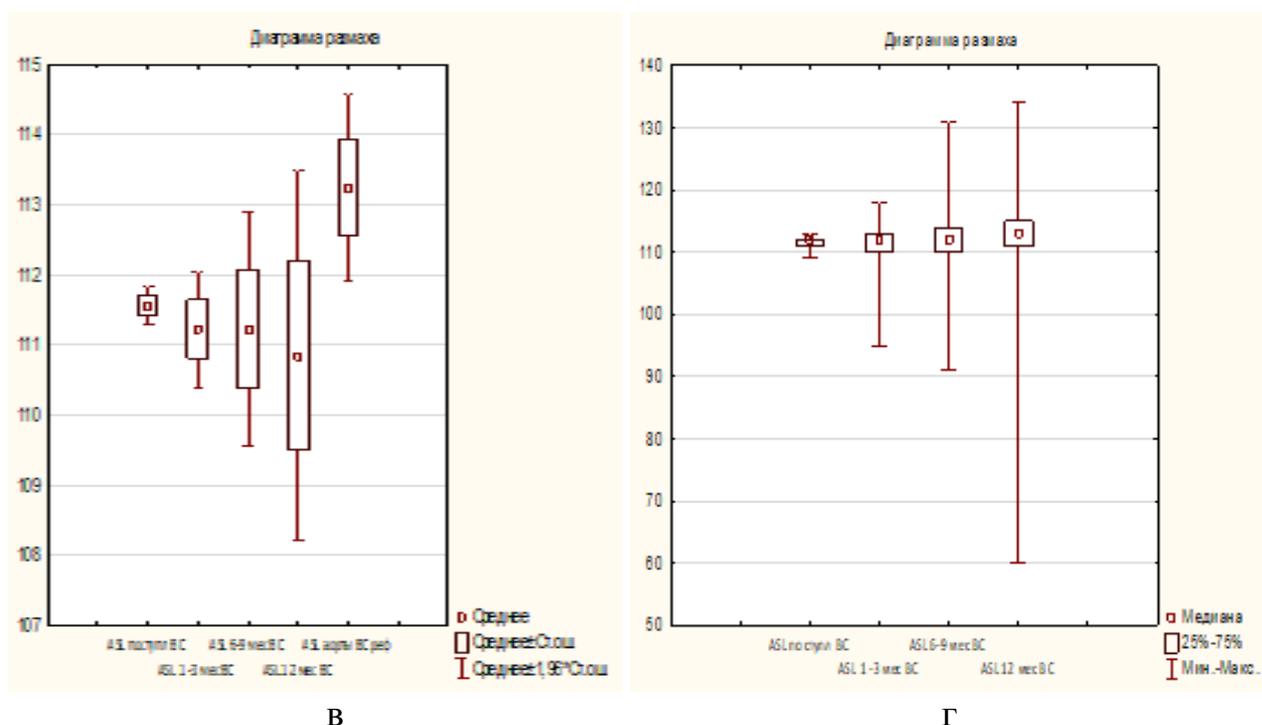


Рис. 33. Показатели ASL-перфузии печени в мониторинге за больными с ВГ В+С в сопоставлении с данными клинической активности: а – минимальная; б – умеренная; в – высокая; г – при отрицательной динамике/без динамики

На основании полученных данных установлено, что при поступлении в лечебное учреждение для пациентов с ВГ В+С минимальной степени активности соответствуют показатели ASL-перфузии печени при МРТ $111,8 \pm 2,2$ мл/100г/мин, умеренной – $112,4 \pm 1,6$ мл/100г/мин, высокой – $111,5 \pm 0,3$ мл/100г/мин. Таким образом, данные ASL-перфузии печени для пациентов с ВГ В+С информативны в оценке высокой степени активности – AUROC 0,889 (95% ДИ, 0,853 – 0,907); минимальной и умеренной степени активности – AUROC 0,701 (95% ДИ, 0,614 – 0,723).

При поступлении в лечебное учреждение в данной группе пациентов более низкие показатели ASL-перфузии печени подтверждают риск прогрессирующего течения фиброзного процесса. При мониторинге за исследуемыми положительная динамика оценивалась по увеличению показателей ASL-перфузии печени (n=18); отрицательная динамика – по снижению (n=5). Отметим, что прирост показателей ASL-перфузии печени при

положительной и отрицательной динамике требовал проведения качественной оценки.

Более высокие показатели ASL-перфузии печени при МРТ у пациентов исследуемой группы свидетельствовали о гиперкинетическом типе артериального кровотока, риске развития коллатералей, последующем прогрессировании портальной гипертензии, поэтому для данной группы положительной динамикой считалось снижение показателей ASL-перфузии печени при МРТ в течение 12 месяцев.

Таким образом, медианы одинаковы; наблюдался разброс значений за период исследования: данные ASL-перфузии печени обладают низкой диагностической значимостью в клинической оценке активности ВГ В+С, но высокой в оценке динамики течения заболевания.

Результаты критерия Бонферони отображают, что статистически значимыми в вопросе проявления изменений данных являются все группы измерений ASL-перфузии печени для пациентов с ВГ В+С. Различия в полученных результатах проявляются в течение всего периода. Ориентируясь на клиничко-лабораторную динамику, при последующем динамическом наблюдении за пациентами статистически значимыми сроками по ASL-данным являлись такие же сроки, как при ВГ В и С: при поступлении в лечебное учреждение, через 3, 9 и 12 месяцев первого года наблюдения.

Проведенный дисперсионный анализ повторных измерений ASL-перфузии печени для исследуемых с ВГ В+С при МРТ позволил также подтвердить эффективность разработанного методологического подхода в оценке риска прогрессирования фиброзного процесса, портальной гипертензии на каждом этапе динамического наблюдения и исключить неинформативные сроки (Рисунок 34).

Уровень статистической значимости, $p=0,04109$. Для пациентов с ВГ В+С аналогично установлено, что различия средних значений в полученных результатах проявляются в период после 9 месяцев при положительной клиничко-лабораторной динамике и через 3 месяца при отрицательной динамике.

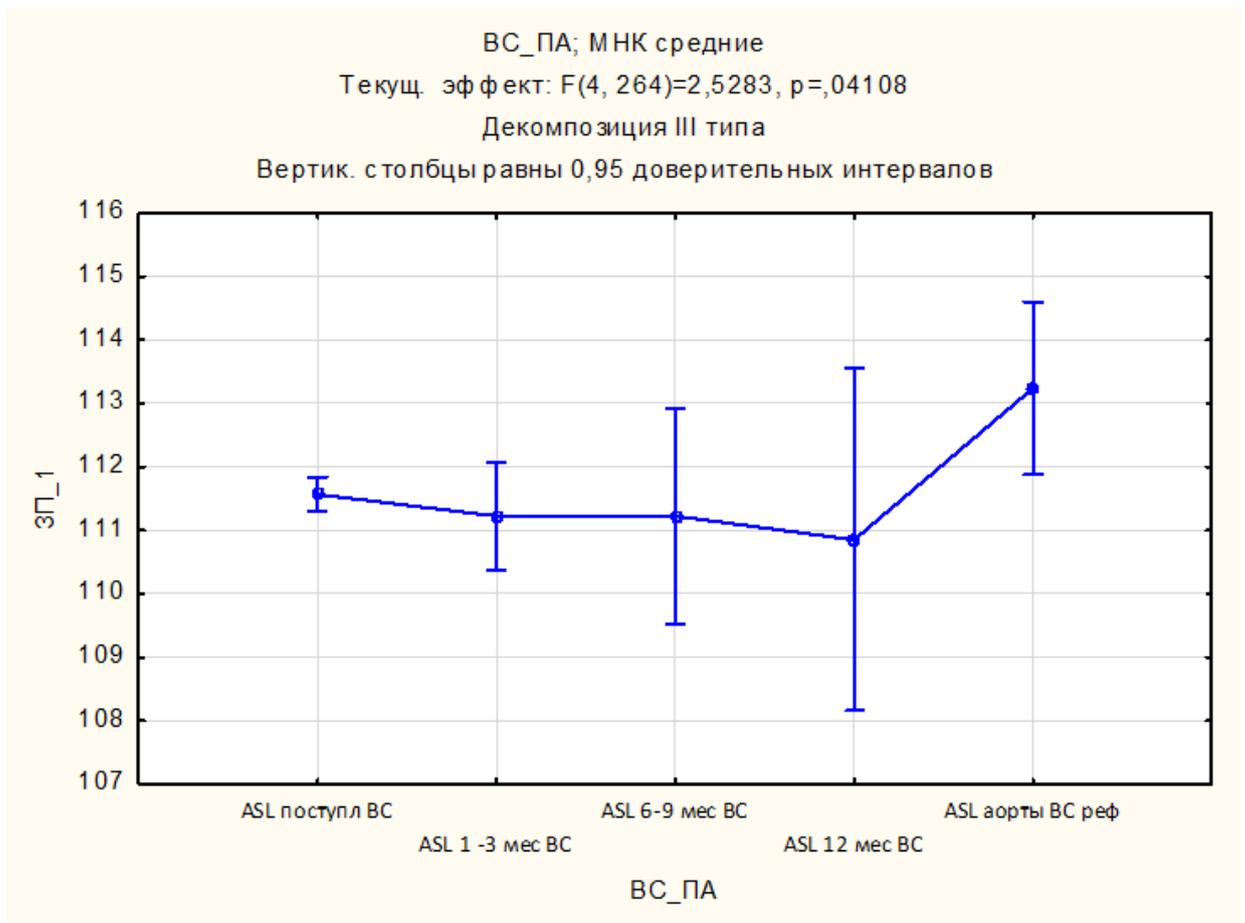


Рис. 34. Модель разработки методологического подхода в оценке риска прогрессирования фиброзного процесса, портальной гипертензии на каждом этапе динамического наблюдения для больных с ВГ В+С

3.2.4. Анализ количественных данных ASL-перфузии печени при поступлении в лечебное учреждение и динамическом наблюдении за пациентами с вирусными циррозами в оценке клинической активности

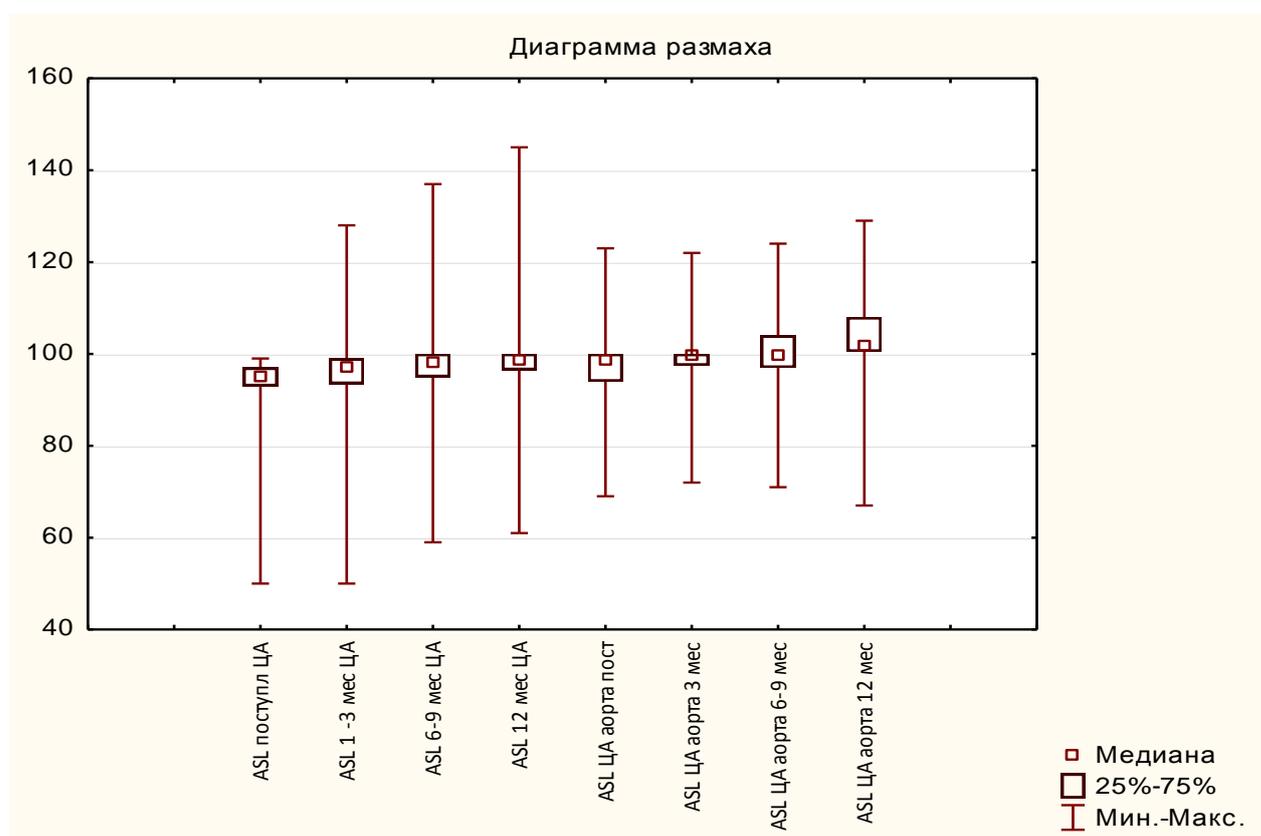
Необходимость отдельного анализа показателей каждой из исследуемой групп цирроза в зависимости от класса по Чайлд-Пью обоснована особенностями патогенетического течения каждого класса цирроза печени (Таблица 20).

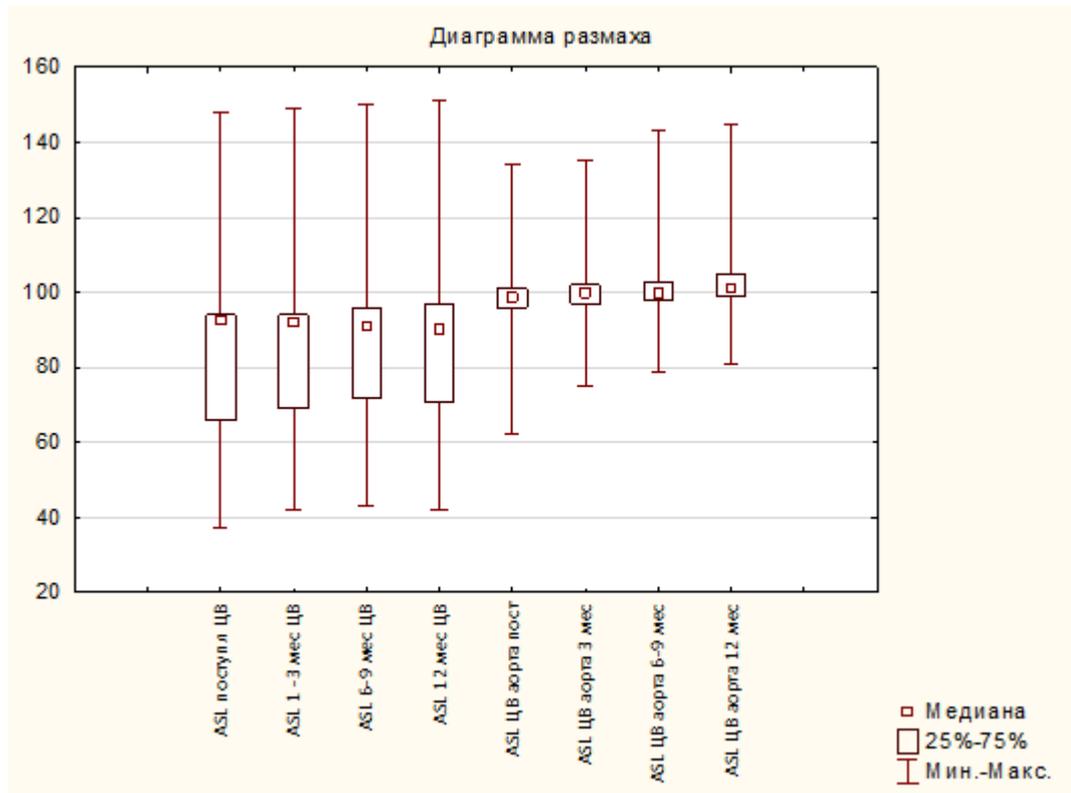
По результатам исследования уровень статистической значимости критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова не превышает 0,05. Это говорит о том, что распределение значимо отличается от нормального, вследствие чего можно говорить об использовании только непараметрических критериев для анализа данных.

Была проведена оценка медиан и квартилей ASL-перфузии печени при МРТ в динамическом наблюдении за пациентами с ЦП класса А (n=11), класса В (n=9), класса С (n=3) по Чайлд-Пью (Рисунок 35).

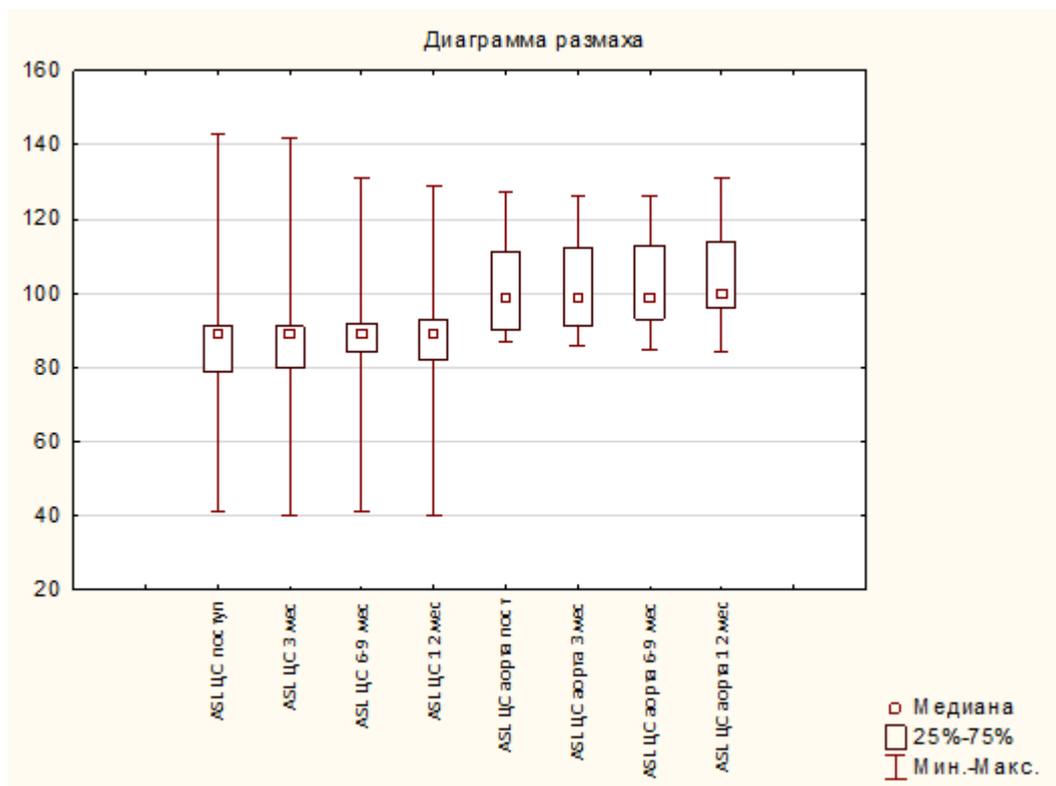
Таблица 20. Результаты ASL-перфузии печени при МРТ в динамическом наблюдении за пациентами с циррозами печени (n=23)

Сроки динамического наблюдения	Средне	Доверит. интервал		Медиана	Мин.	Макс.	СКО
ASL-перфузия печени ЦП, поступл.	83,80	76,99	90,61	93,00	37,00	148,00	23,963
ASL-перфузия печени ЦП, 1 – 3 мес.	85,64	79,28	92,00	92,00	42,00	149,00	22,377
ASL-перфузия печени ЦП, 6 – 9 мес.	87,70	81,35	94,05	91,00	43,00	150,00	22,340
ASL-перфузия печени ЦП, 12 мес.	88,50	82,13	94,87	90,50	42,00	151,00	22,428
ASL-перфузия аорты ЦП, поступл.	100,16	96,78	103,54	99,00	62,00	134,00	11,891
ASL-перфузия аорты ЦП, 1 – 3 мес.	101,44	98,30	104,58	100,00	75,00	135,00	11,064
ASL-перфузия аорты ЦП, 6 – 9 мес.	102,38	99,24	105,52	100,00	79,00	143,00	11,040
ASL-перфузия аорты ЦП, 12 мес.	103,54	100,18	106,90	101,00	81,00	145,00	11,833





б



в

Рис. 35. Показатели ASL-перфузии печени в динамическом наблюдении за пациентами с ЦП по Чайлд-Пью: а – класс А, б – класс В; в – класс С

На основании полученных данных установлено, что при поступлении в лечебное учреждение для пациентов с ЦП по Чайлд-Пью класса А независимо от степени активности показатели ASL-перфузии печени при МРТ – $99,6 \pm 1,8$ мл/100г/мин, с ЦП по Чайлд-Пью класса В показатели ASL-перфузии печени при МРТ – $95,6 \pm 4,9$ мл/100г/мин, с ЦП по Чайлд-Пью класса С (n=3) показатели ASL-перфузии печени при МРТ – $98,5 \pm 2,6$ мл/100г/мин.

Результаты критерия Бонферони отображают, что статистически незначимыми в вопросе проявления изменений данных у пациентов с ЦП аналогичны пациентам с ВГ. Анализ показал, что при поступлении в лечебное учреждение для пациентов с ЦП независимо от класса по Чайлд-Пью данные ASL-перфузии печени информативны в прогнозе класса ЦП – AUROC 0,997 (95% ДИ, 0,992 – 0,999).

На рисунке 36 представлен сводный анализ диагностической и прогностической ценности ASL-перфузии печени в определении активности цирротического процесса при МРТ.

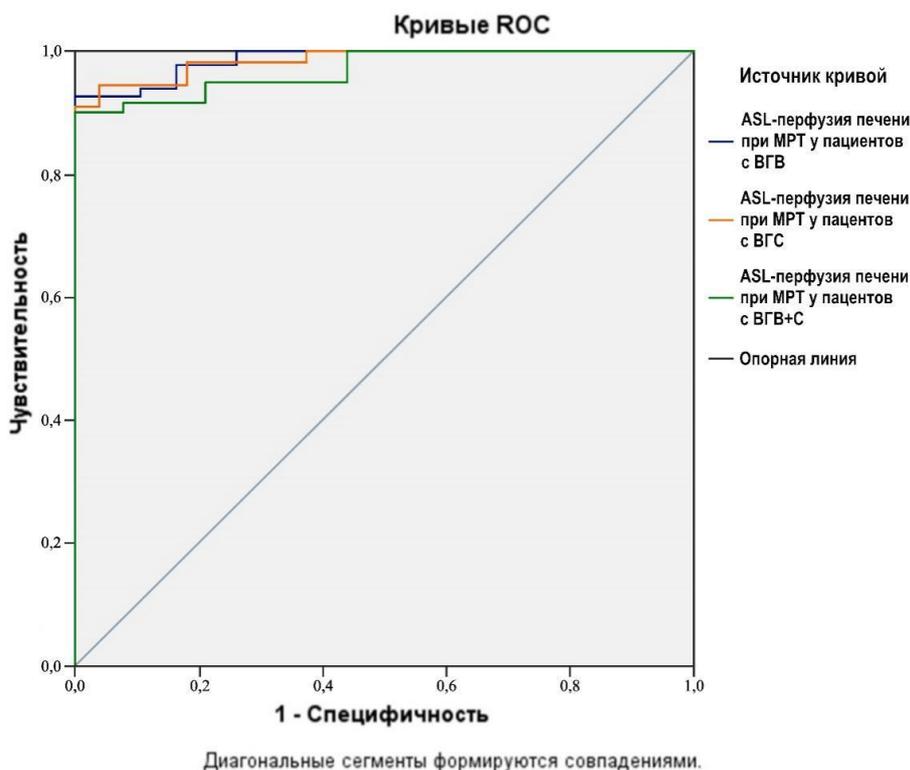


Рис. 36. Диагностическая и прогностическая ценность ASL-перфузии печени в оценке клинической активности ЦП при МРТ

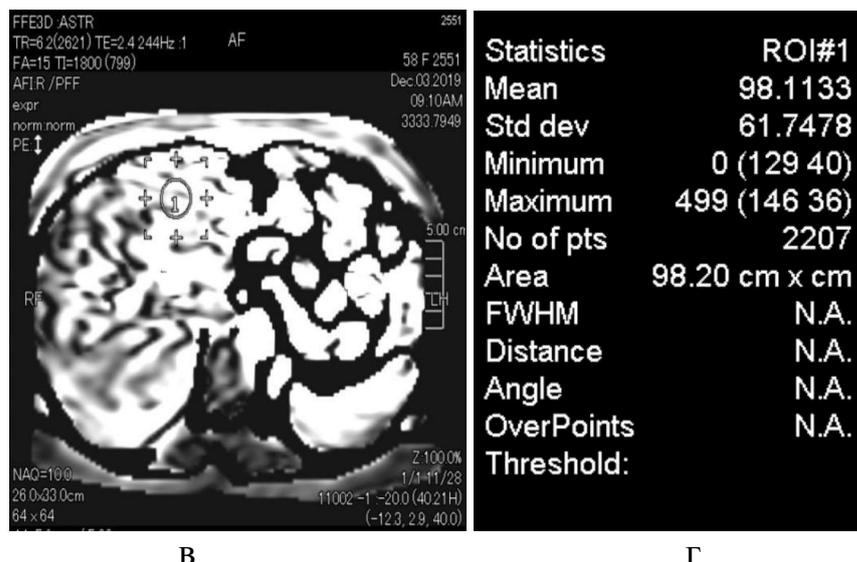


Рис. 37. Этапы формирования статистической обработки карт ASL-перфузии при МРТ печеночной ткани у больного с вирусным гепатитом С: а – МР-изображение паренхимы печени, T2 ВИ; б – сопоставление карт ASL - перфузии печени с нативными МР-данными (качественная характеристика); в – маркирование «зоны интереса» для оценки количественного критерия; г – карта статистической обработки ASL-перфузии печени (HBF = 98 мл/100г/мин)

Таблица 21. Результаты сопоставления ASL-перфузии при МРТ печеночной паренхимы у исследуемых гепатитами вирусной этиологии с клинической эластографией и биопсийным материалом печеночной ткани

Шкала ASL-перфузии печени	Клиническая эластография	Биопсия (шкала METAVIR)	Клиническая интерпретация ДЗП вирусной этиологии
I	F0	F0	Норма
II	F0 – F1	F0	Стеатоз
III	F1 – F2	F1	Стеатогепатит/гепатит
IV	F2 – F3	F2 / F3	Гепатит
V	F3 – F4	F4	Цирроз

В динамическом наблюдении за пациентами данные ASL-перфузии по печеночной паренхиме сохраняли высокую корреляцию с клинической эластографией в подтверждении фиброза при гепатитах разнообразного вирусного происхождения. Диагностическая и прогностическая значимость ASL-перфузии печени в диагностике фиброза составила – AUROC 0,952 (95% ДИ, 0,944 – 0,989), для биопсии – AUROC 0,997 (95% ДИ, 0,988 – 0,999), для клинической эластографии – AUROC 0,991 (95% ДИ, 0,893 – 0,995) (Рисунок 38).

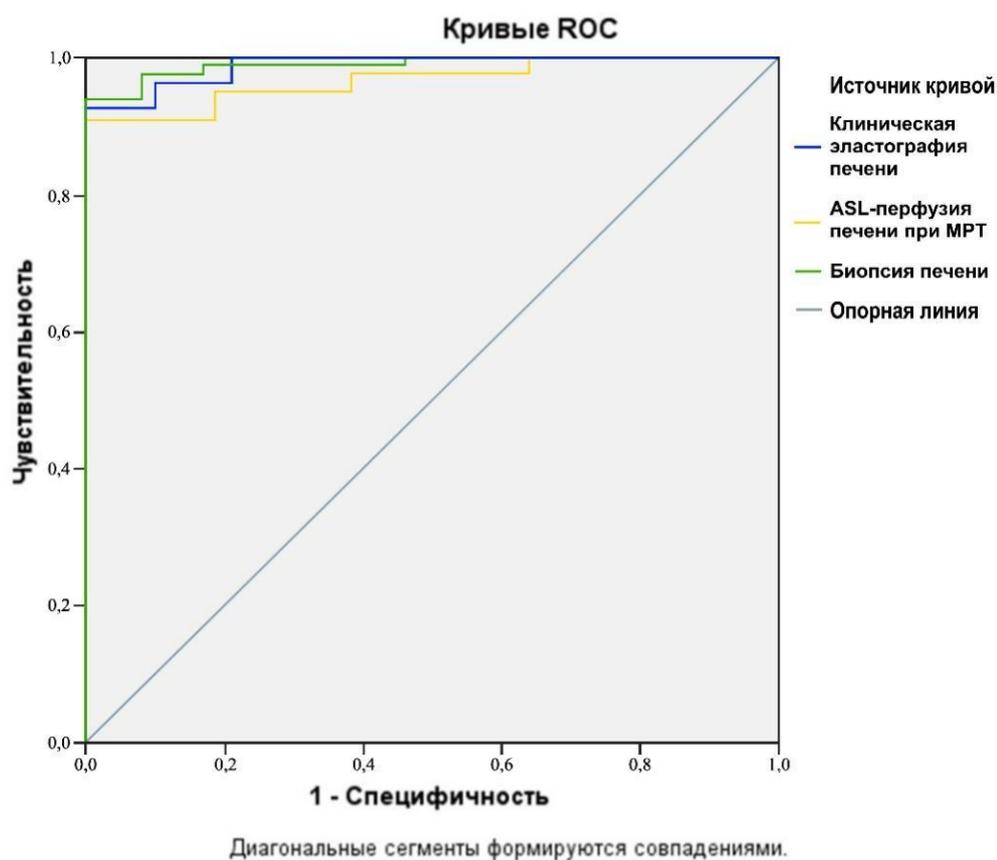
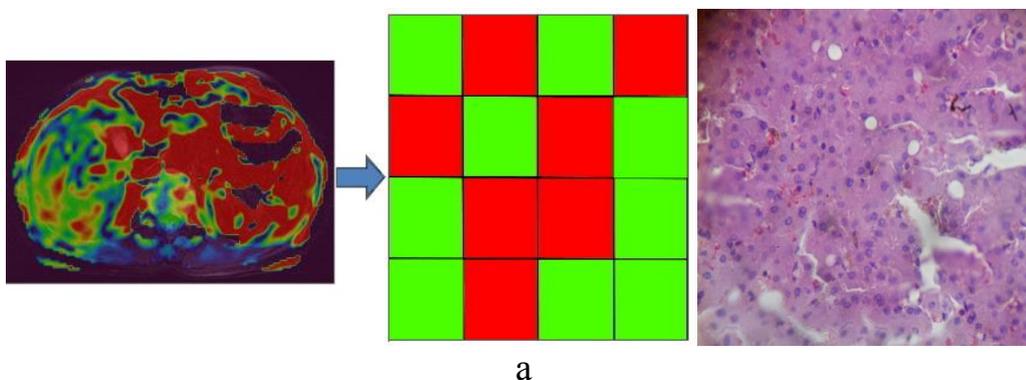


Рис. 38. Диагностическая и прогностическая значимость клинической эластографии, ASL-перфузии при МРТ печеночной ткани у больных с гепатитами вирусной природы, биопсии печени (n=158)

Шкала состояла из трехцветного характера картирования, где красный тип – кровоток в паренхиме печени, зеленый оттенок – нормальная структура печени, синее окрашивание – фиброз в паренхиме. Качественная оценка ASL-перфузии печеночной паренхимы сопоставили с характером преобладания фиброза в ткани органа по результатам биопсийного материала (Рисунок 39).



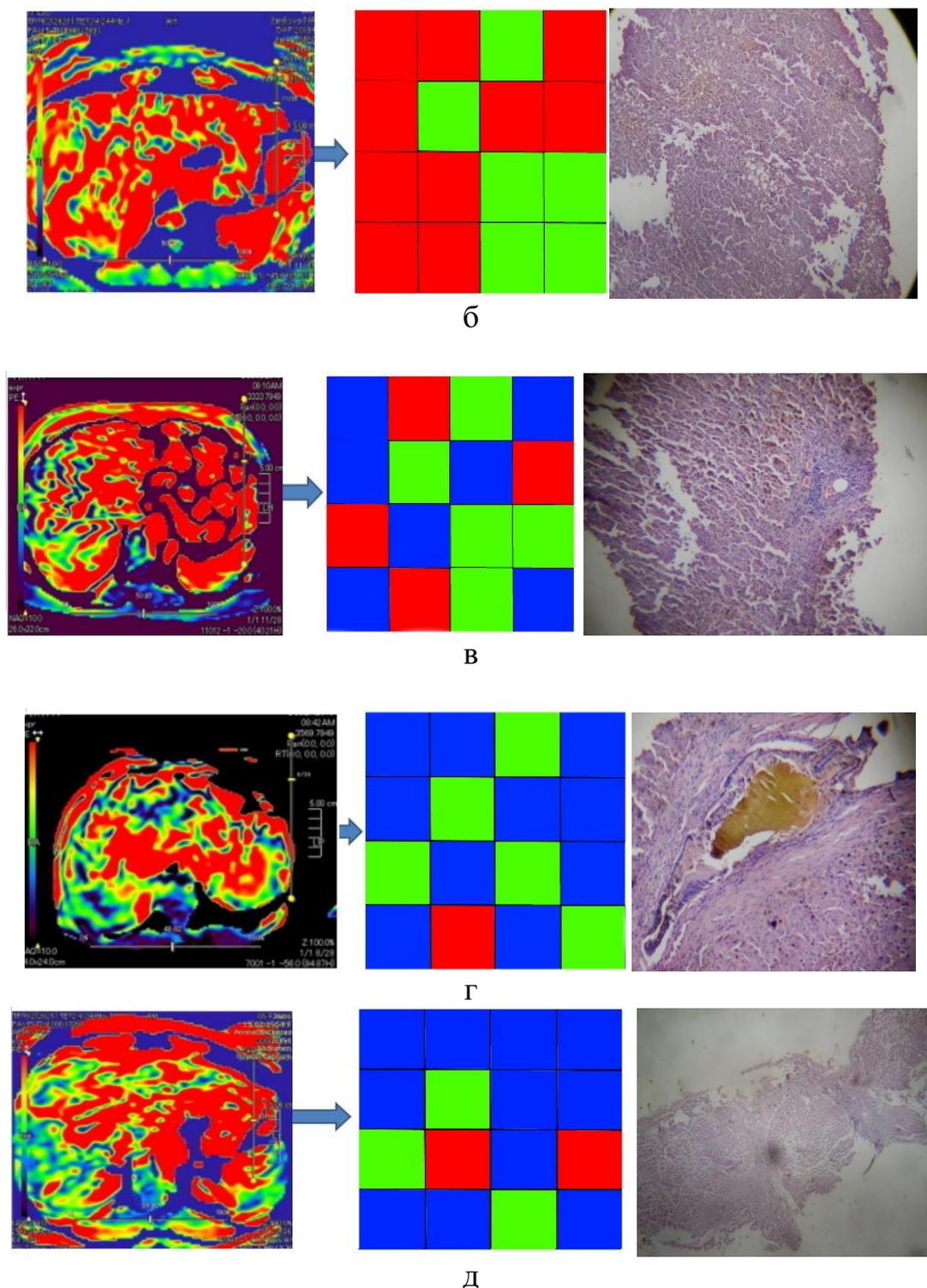


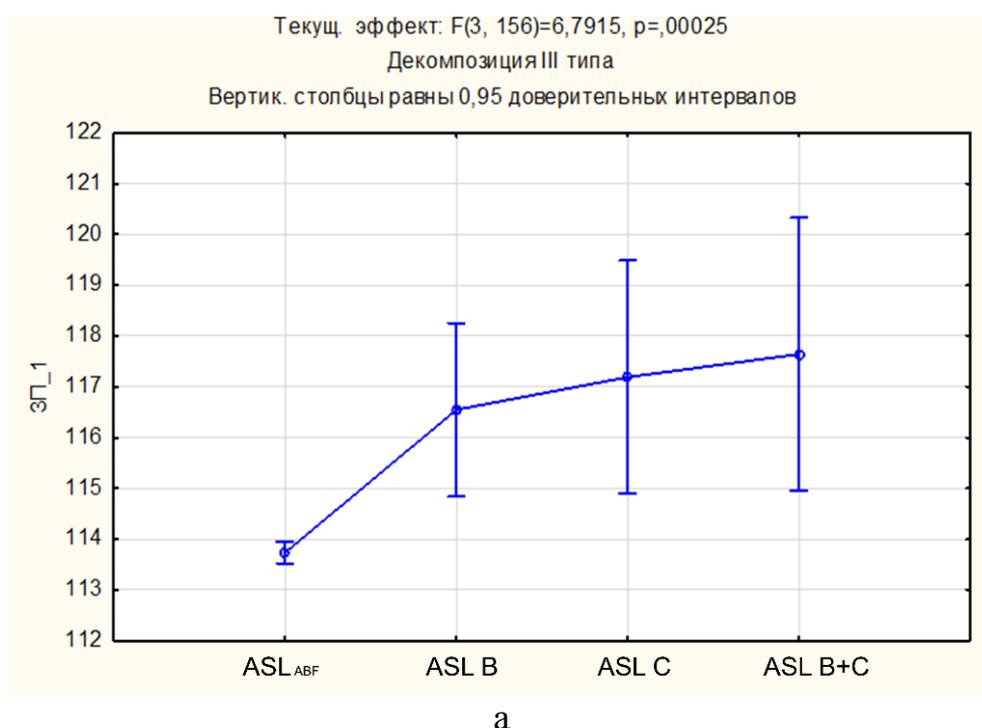
Рис. 39. Результаты анализа карт ASL-перфузии печени при вирусных гепатитах с результатами биопсии: а – норма (I тип); б – без фиброза (II тип); в – слабовыраженный фиброз (III тип); г – умеренный фиброз (IV тип); д – цирроз печени (V тип)

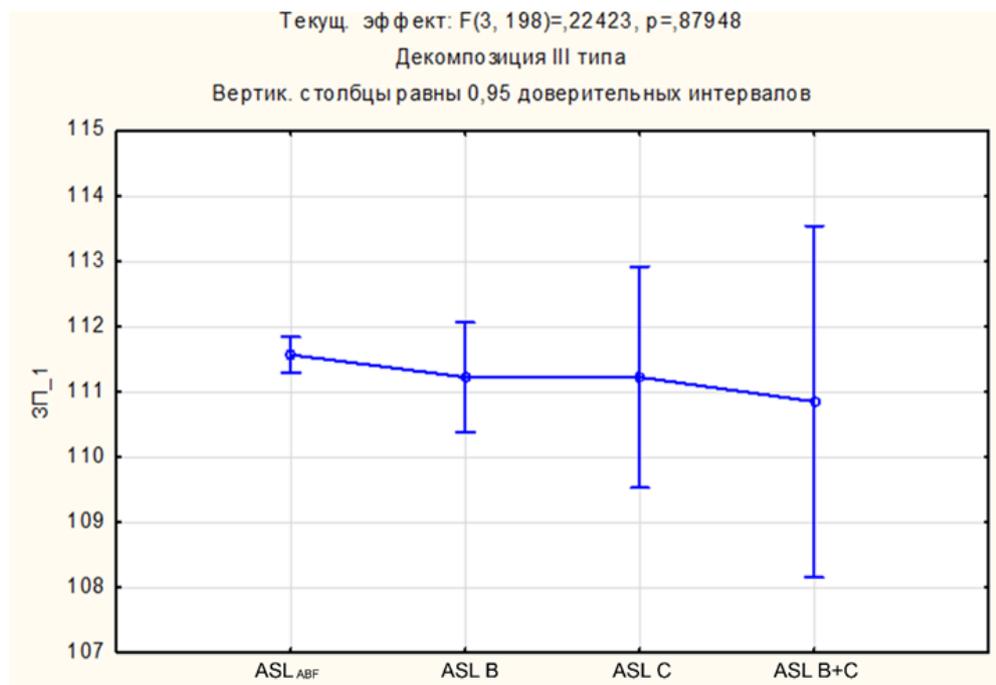
Исходя из вышепредставленного, отмечена достоверность полученных карт ASL-перфузии печеночной ткани (чувствительность 91%, специфичность 95%) с данными биопсии печени (чувствительность 94%, специфичность 98%).

3.2.6. Анализ признаков ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии в оценке прогноза течения вирусных гепатитов и развития осложнений

По данным количественной оценки перфузии брюшного отдела аорты (ABF) (в мл/100г/мин) и показателям кровотока в печеночной артерии (HBF) был рассчитан коэффициент риска фиброза $P_F = P_{ABF}/P_{HBF}$. При значении $\leq 1,5$ говорили об отсутствии риска, при $> 1,5$ – о наличии риска прогрессирования фиброза (Рисунок 40).

При мониторинге за больными были получены результаты, что 110 человек (69,6%) поступили на лечение со следующими показателями: коэффициент $\Delta P \leq 1,5$, ASL-шкала I, II, III типов; 48 больных (30,4%) со следующими: коэффициент $\Delta P > 1,5$, ASL-шкала III, IV, V типов. В динамическом обследовании за больными с коэффициентом риска фиброза $\leq 1,5$ у 106 больных (94,3%) из 110 на фоне получаемой противовирусной терапии, дезинтоксикационного лечения появилась положительная клиническая и лабораторная картина: ASL-шкала I, II типов. В течение трех лет наблюдения не отмечались признаки портальной гипертензии.





б

Рис. 40. Анализ коэффициента риска фиброза у пациентов с ВГ: а – нет риска прогрессирования фиброза, б – есть риск прогрессирования фиброза

У 4 из 110 наблюдаемых (3,6%) через 1 месяц мониторинга коэффициент был $\Delta P > 1,5$, результаты ASL - перфузии печеночной паренхимы были без динамики, через 3 месяца показатели сохранялись на прежнем уровне: ASL-шкала IV, V типов. При проведении беседы с исследуемыми отмечено, что 3 больных из 4 (75%) прекратили терапию по собственному желанию, так как указали на плохое самочувствие при приеме препаратов, 1 (25%) пациент страдал алкоголизмом, что послужило причиной отрицательной клинико-лабораторной динамики. Описанным больным проводились изменения в терапевтическом подходе, и через 6 и 9 месяцев были зафиксированы следующие результаты: показатели ASL-перфузии печени увеличились на $3,5 \pm 1,3$ мл/100г/мин, ASL-шкала II типа, коэффициент $\Delta P > 1,5$ (риск прогрессирования фиброза сохранялся). Пациент, страдающий, гепатитом смешанной этиологии (вирусная + алкогольная) в течение всего времени мониторинга имел коэффициент $\Delta P > 1,5$, HBF результат сохранялся на прежнем уровне, спустя 12 месяцев выставлен клинический диагноз цирроза печени, по Чайлд-Пью класс А.

Мониторинг за больными на протяжении 3-х лет показал: в течение 3 месяцев портальная гипертензия наблюдалась у 14 из 48 пациентов (8,8%) ($\Delta P > 1,5$). Количественная и качественная характеристики ASL-перфузии печени была представлена следующими данными: HBF 131 - 160 мл/100г/мин, синяя карта (V тип). Затем спустя 6 месяцев у 13 пациентов (17,1%, общее количество n=27) отмечались следующие показатели ASL-перфузии печени: HBF 161 - 185 мл/100г/мин, красная карта (IV тип). У 7 из 27 (25,9%) больных через 9 месяцев динамического наблюдения результаты ASL-перфузии выглядели таким образом: HBF 131 - 160 мл/100г/мин, карта зеленого/красного (II тип) и зеленого/красного/синего цвета (III тип), что было расценено как положительная динамика, $\Delta P \leq 1,5$. Через 12 месяцев у 18 пациентов отмечалась положительная динамика: HBF 131 - 160 мл/100г/мин, ASL-шкала II типа, $\Delta P \leq 1,5$; у 2 пациентов с результатом HBF 131 - 160 мл/100г/мин, синяя карта (V тип), был поставлен диагноз цирроза печени вирусной природы, по Чайльд-Пью, класс B и C, $\Delta P > 1,5$. У 21 больного из 48 без риска развития портальной гипертензии, но с риском прогрессирования фиброза через 3 месяца (n=9), через 9 месяцев (n=12) наблюдалась положительная клинико-лабораторная динамика, $\Delta P \leq 1,5$.

На протяжении исследования установлена диагностическая и прогностическая значимости методики ASL-перфузии печени и УЗИ с оценкой гемодинамики сосудистого русла: AUROC 0,991 (95% ДИ 0,880 - 0,993); AUROC 0,801 (95% ДИ 0,776 - 0,804) соответственно.

В период трехлетнего срока наблюдения разработанные критерии ASL-перфузии при МРТ печени позволили прогнозировать течение портальной гипертензии при вирусных гепатитах, и если: HBF 131 - 160 мл/100г/мин, красная карта - очень высокий риск (IV тип), HBF 161 - 185 мл/100г/мин, красная карта - высокий риск (IV тип), HBF 40 - 130 мл/100г/мин, синяя карта - средний риск (V тип); HBF 131 - 160 мл/100г/мин, преобладанием зеленого/мозаичного окрашивания карты - низкий риск образования портальной гипертензии (I, II, III типы) ($r=0,883$).

Для оценки возможностей ASL-перфузии печени при МРТ у пациентов с ЦП получали карты объемного кровотока в узле цирроза (NBF) в мл/100г/мин, объемного печеночного кровотока в окружающей паренхиме (HBF) в мл/100г/мин.

С целью определения диагностической значимости был рассчитан коэффициент прогноза $\Delta M = M_{\text{NBF}}/M_{\text{HBF}}$, где M_{NBF} – коэффициент объемного кровотока в узле цирроза, M_{HBF} – коэффициент объемного печеночного кровотока в печеночной артерии. Если $\Delta M > 1$, это свидетельствует о неблагоприятном прогнозе, если $\Delta M \leq 1$ – о благоприятном. Далее проводили расчетный анализ критериев знаков (Таблица 22).

Таблица 22. Расчетный анализ критериев знаков, ASL-перфузия узла цирроза/ ASL-перфузия паренхимы печени

Критерий прогноза	Число совпадений, n	Процент, v<V	Z	p-уровень	Вывод
ASL-перфузия узла цирроза/ ASL-перфузия паренхимы печени, поступл.	23	84,0000	4,66690	0,000003	Альтернативная гипотеза: p < 0,05000
ASL-перфузия узла цирроза/ ASL-перфузия паренхимы печени, 1-3 мес.	23	84,0000	4,66691	0,000003	
ASL-перфузия узла цирроза/ ASL-перфузия паренхимы печени, 6-9 мес.	21	83,6735	4,57143	0,000005	
ASL-перфузия узла цирроза/ ASL-перфузия паренхимы печени, 12 мес.	23	84,0000	4,66690	0,000003	

Примечание: отмеченные критерии значимы на уровне p < 0,05000

Математический анализ указал на значимость разработанных критериев в прогнозировании течения циррозов печени (Патент на изобретение RU 2741691 Бюл. № 4 от 28.01.2021 г.).

3.2.7. Анализ признаков ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии в зависимости от ответа на лечение

При мониторинге за больными получено: у 127 больных (80,3%) при проведении противовирусного лечения зарегистрирована положительная картина

клинических и лабораторных данных, диффузный характер изменений в структуре печеночной ткани сохранялся при оценке ультразвуковой картины, при оценке показателей ASL-перфузии количественные результаты HBF увеличивались спустя 1 месяц на $1,5 \pm 0,3$ мл/100г/мин, спустя 3 месяца – на $3,8 \pm 1,5$ мл/100г/мин, 6 месяцев – на $7,4 \pm 0,5$ мл/100г/мин, спустя 9 месяцев – на $10 \pm 5,4$ мл/100г/мин, через 12 месяцев – на $2,2 \pm 1,4$ мл/100г/мин. Следовательно, положительная клиничко-лабораторная динамика значительно коррелировала с данными ASL-перфузии печени ($r=0,889$) (Рисунок 41).

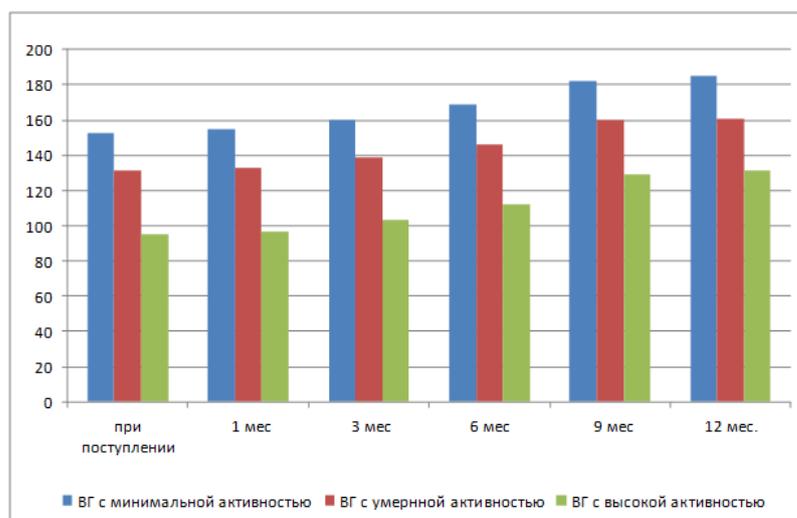


Рис. 41. Результаты динамического наблюдения за пациентами с ВГ при положительной клиничко-лабораторной динамике

Таким образом, данные ASL-перфузии печеночной ткани дают возможность оценки прогноза благоприятного исхода ВГ (AUROC – 0,897 (95% ДИ 0,878 – 0,951)).

У 37 (23,4%) пациентов при лечении в течение 1, 3-х месяцев диагностирована положительная динамика клинических и лабораторных данных, но значения объемного печеночного кровотока сохранялись прежними. Спустя полгода 18 (48,6%) исследуемых указывали на отрицательную клиническую картину, ухудшение лабораторных данных (цитолитический, холестатический синдромы) и увеличение количества вируса в крови. Аналогичная ситуация наблюдалась через 9 месяцев еще у 9 исследуемых (24,3%) (1 пациент с цирротической трансформацией печени, по Чайлд-Пью класса А), через 12 месяцев.

Пациентам повторно проводилась оценка вирусной нагрузки, смена этиологической терапии, пересмотр патогенетической терапии с коррекцией дозировки гепатопротекторов, решался вопрос о парентеральном введении препаратов, проведении дезинтоксикационного лечения, дополнительной витаминотерапии. У 8 пациентов (21,6%) в течение всего последующего периода наблюдения отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика и улучшение показателей объемного печеночного кровотока. Двум пациентам был поставлен диагноз цирроза печени, вирусной природы, по Чайльд-Пью класса В, С.

Следовательно, ухудшение клинических и лабораторных данных высоко коррелировало с результатами ASL-перфузии печени ($r=0,887$), развитие цирроза печени наблюдалось в 1,8% ($n=3$) случаев (Рисунок 42).

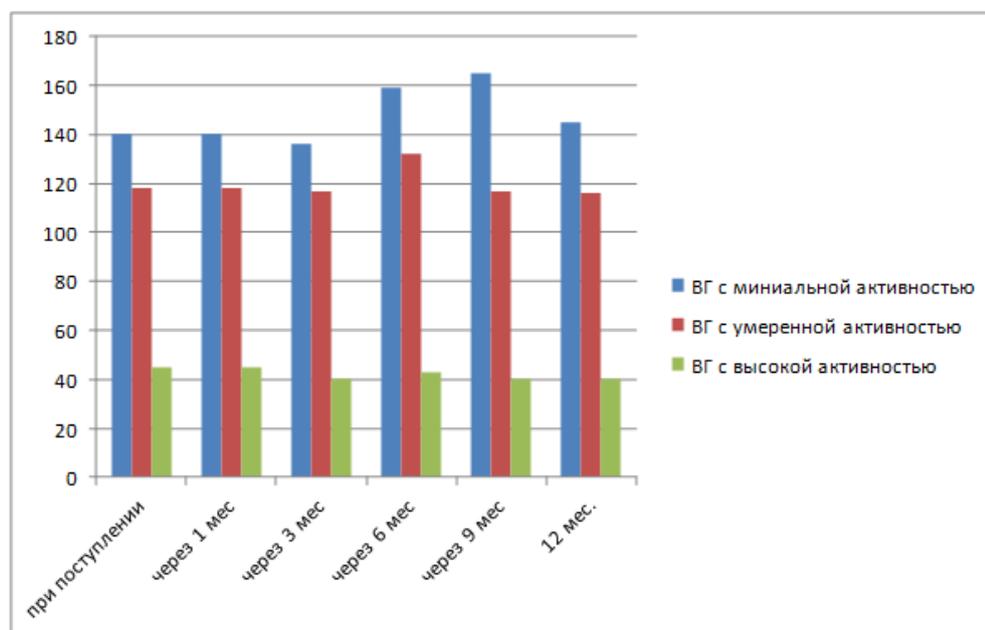
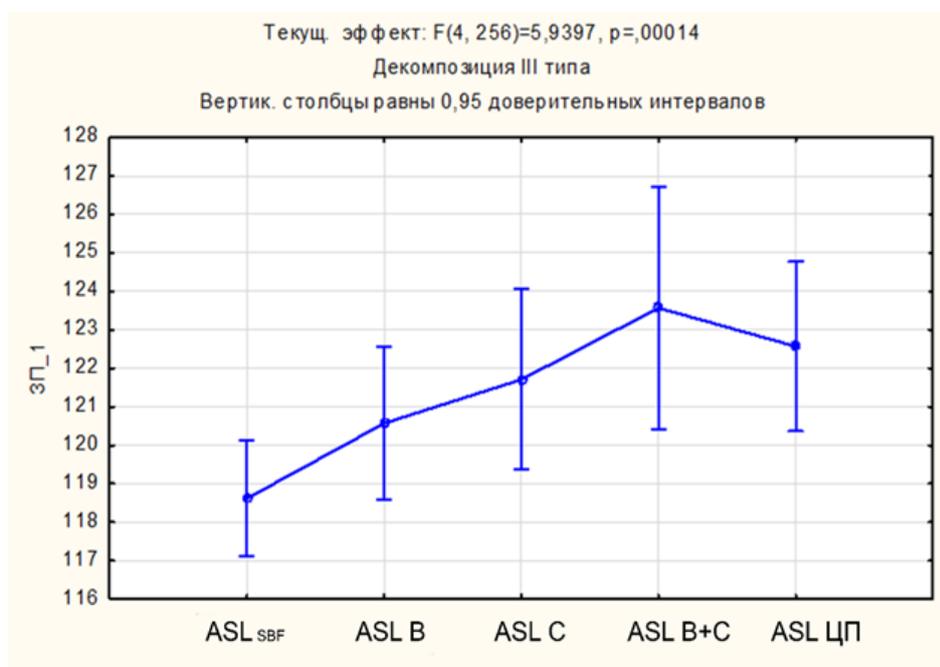


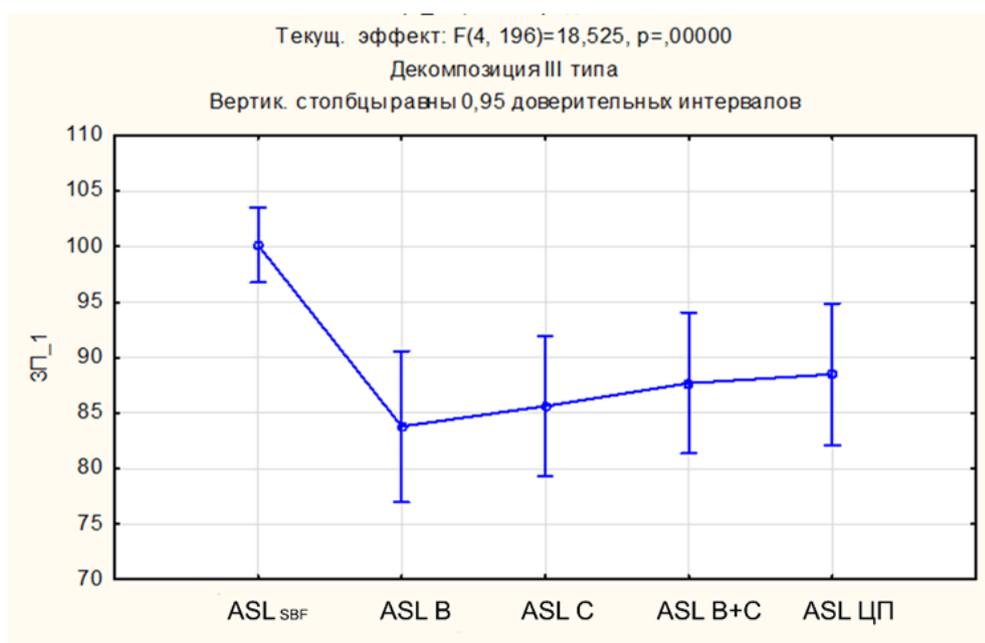
Рис. 42. Результаты динамического наблюдения за пациентами с ВГ при отрицательной клинико-лабораторной динамике

После проведения коррекции лечения у 23 больных (79,3%) было отмечено увеличение показателей печеночного кровотока, 6 пациентам (20,7%) с ВГ через 9 месяцев динамического наблюдения был поставлен диагноз «цирроз печени». Таким образом, данные ASL-перфузии печени способствуют ранней коррекции лечебного и диагностического алгоритмов наблюдения за больными с ВГ и своевременному прогнозу неблагоприятного исхода заболевания (AUROC – 0,893 (95% ДИ 0,874 – 0,949)).

Дополнительно проводился анализ коэффициента объемного печеночного кровотока (K_{HBF}) и коэффициента объемного селезеночного кровотока (K_{SBF}), после чего вычислялся коэффициент эффективности лечения ΔK по формуле $\Delta K = K_{HBF} / K_{SBF}$. При $\Delta K \geq 1$ лечение эффективно, при $\Delta K < 1$ – неэффективно (Патент на изобретение RU 2737499 Бюл. № 34 от 01.12.2020 г. «Способ оценки эффективности лечения диффузных заболеваний печени») (Рисунок 43).



а



б

Рис. 43. Сравнительный анализ эффективности лечения: а – $\Delta K \geq 1$, лечение эффективно, б – $\Delta K < 1$, лечение не эффективно

Таким образом, рекомендуемые критерии увеличивали диагностическую и прогностическую значимость методики ASL-перфузии при МРТ для пациентов с ВГ (AUROC – 0,899 (95% ДИ 0,886 – 0,921)).

3.3. Клинические примеры

Пример № 1. Пациент А., 47 лет (Рисунок 44). Поступил в отделение инфекционного профиля ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» 5 января 2020 года с клиническим диагнозом хронического гепатита В вирусной этиологии, в стадии обострения.

Объективные данные: кожный покров обычного цвета, язык покрыт белым налетом, при аускультации - дыхание везикулярного типа, отсутствуют хрипы; ритмичный характер сердцебиения. Передняя брюшная стенка пальпаторно мягкая, отмечается боль справа в подреберье. Край печени, определяемы пальпаторно, бугрист, из-под края реберной дуги справа выступает.

Инфицирование гепатотропными вирусами установлено: **HBsAg – положительно, antiHCVAg – отрицательно.**

Ультразвуковое обследование печени с эластографией. Заключение: гепатомегалия. Диффузные изменения паренхимы печени. Нарушения портальной гемодинамики нет. F2-стадия фиброза.

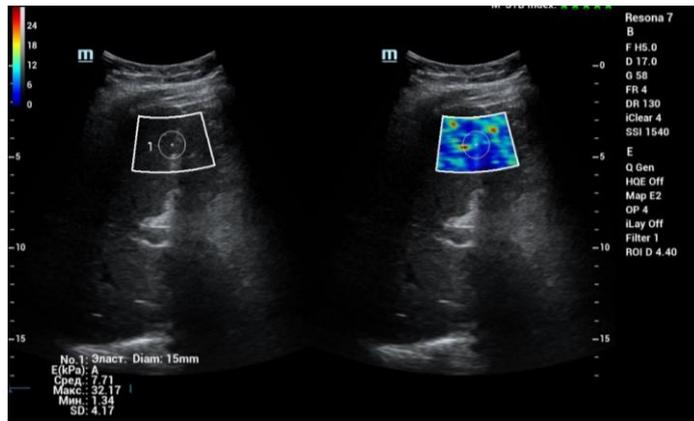
МРТ печени с ASL-перфузией. HBF = 145 мл/100г/мин, карта красного типа, ABF = 190 мл/100г/мин. Заключение: нет риска прогрессирования фиброза, очень высокий риск развития портальной гипертензии (IV тип).

Отдаленные результаты (через 3 месяца после начала лечения):

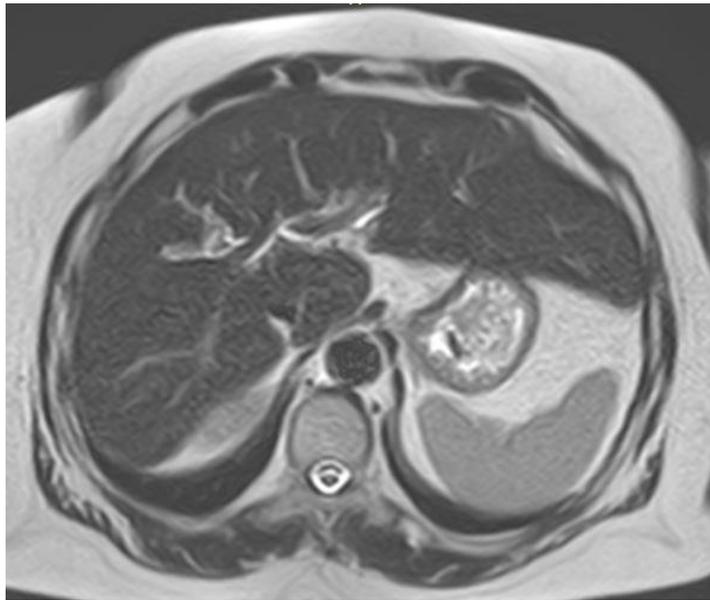
МРТ печени с ASL-перфузией: HBF = 127 мл/100г/мин, карта синего цвета (V тип). ABF = 190 мл/100г/мин, K_{SBF}=123 мл/100г/мин.

Заключение: нет риска прогрессирования фиброза, средний риск развития портальной гипертензии, лечение эффективно. Динамика положительная.

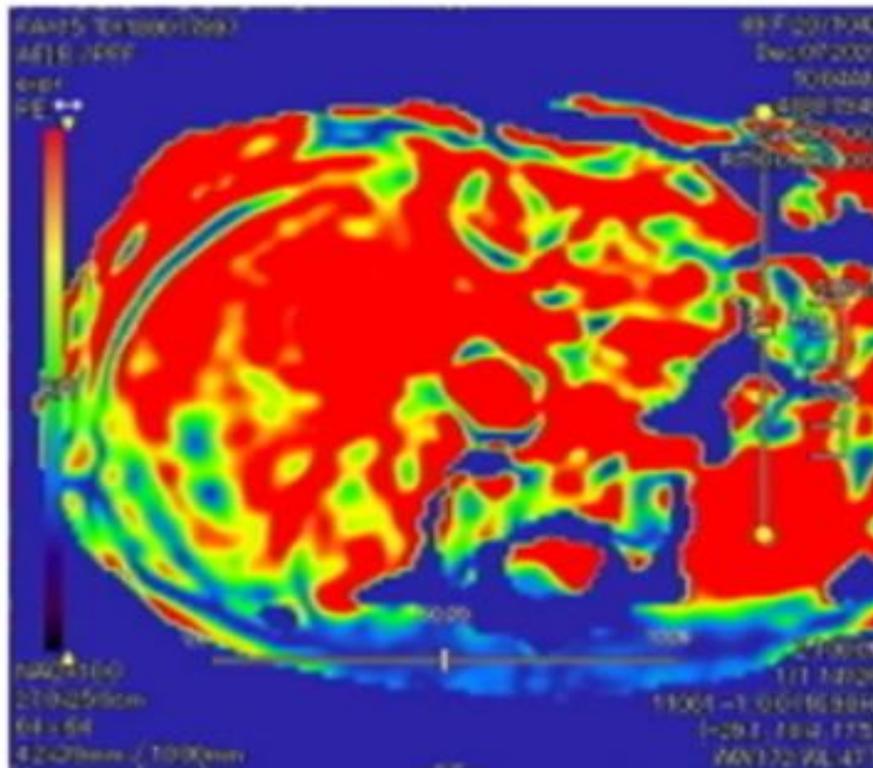
Гистологическое исследование биоптата печени: стадия фиброзного процесса F1 (шкала METAVIR).



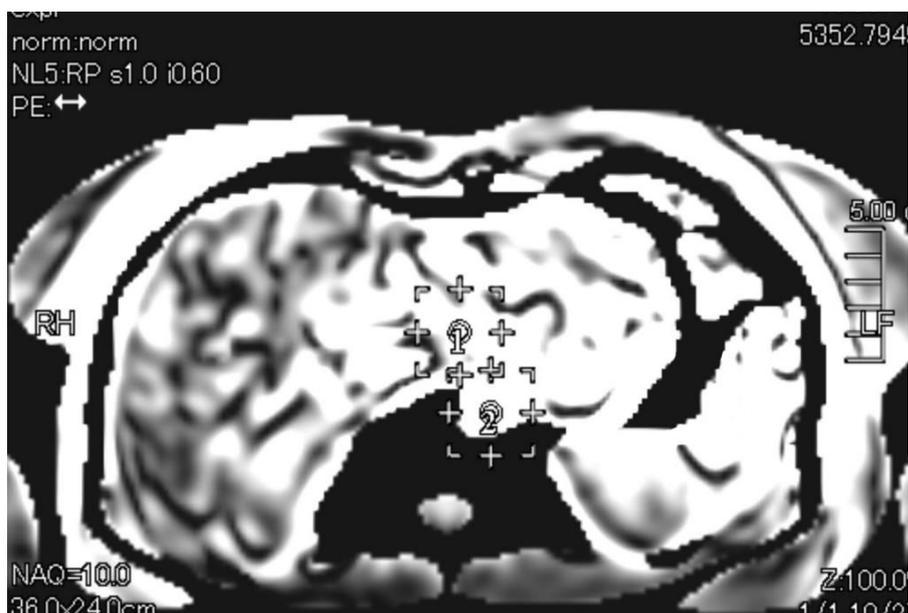
a



б



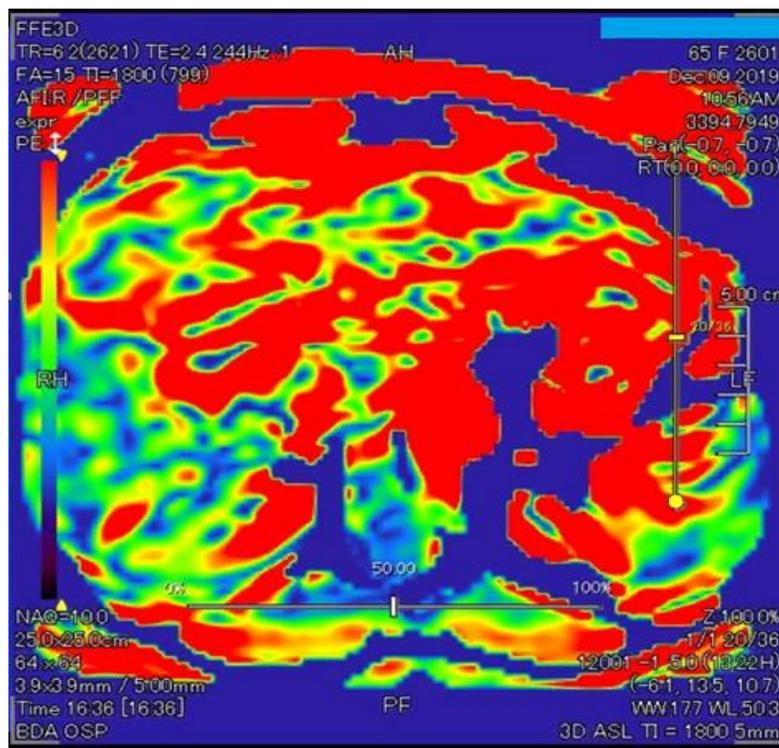
B



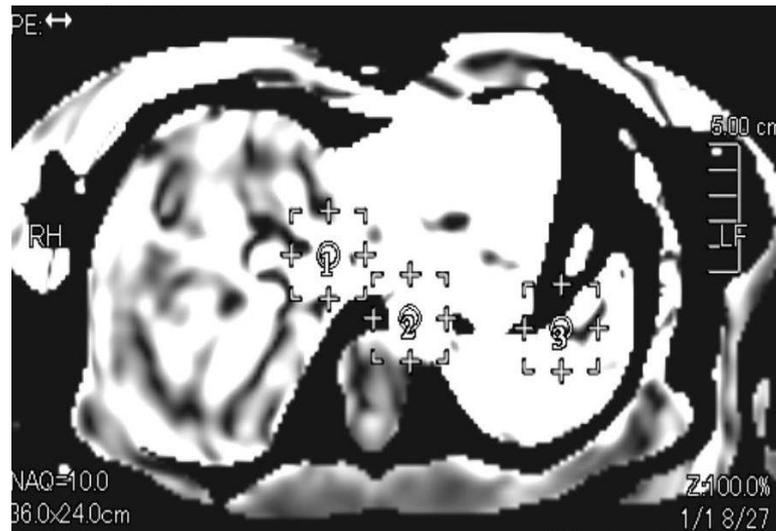
Г

Statistics	ROI#1	ROI#2
Mean	145.112	190.111
Std dev	100.110	121.602
Minimum	123 (109 51)	150 (124 54)
Maximum	150 (123 11)	198 (167 15)
No of pts	16	16
Area	0.56 cm x cm	0.56 cm x cm

Д



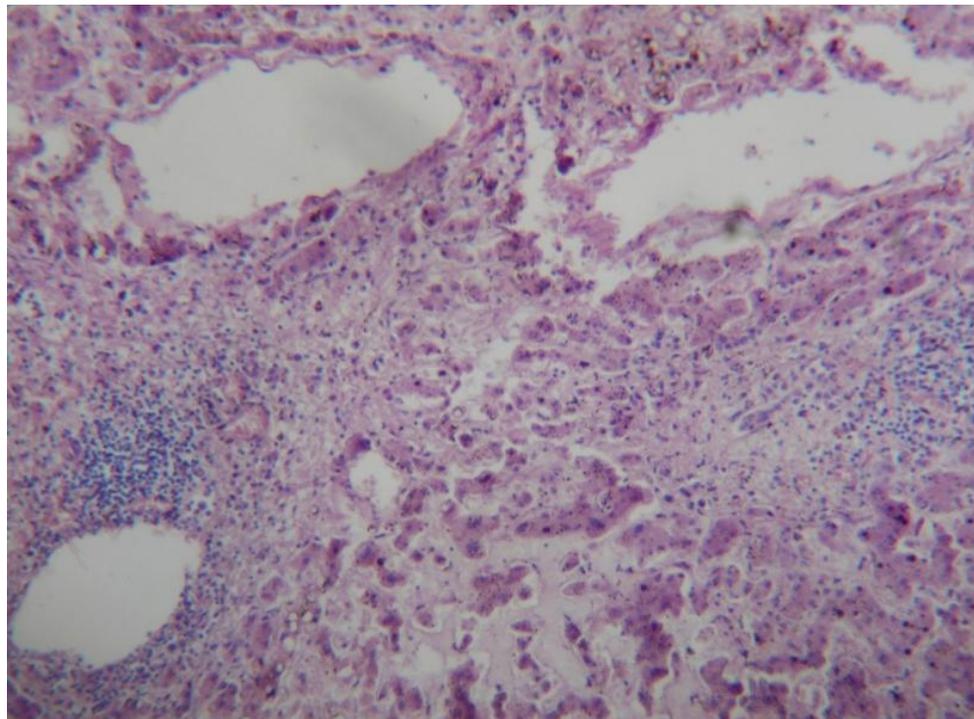
е



Ж

Statistics	ROI#1	ROI#2	ROI#3
Mean	127.115	190.110	123.75
Std dev	103.121	156.432	111.110
Minimum	111 (95 32)	144 (120 44)	103 (99 86)
Maximum	135 (96 451)	195 (135 65)	145 (137 21)
No of pts	16	16	16
Area	0.57 cm x cm	0.57 cm x cm	0.57 cm x cm

3



И

Рис. 44. Пациент А., 47 лет, с гепатитом В, умеренного течения, стадия фиброзного процесса F2 (по шкале METAVIR) (этиологическая терапия на протяжении 3 месяцев), при госпитализации в лечебное учреждение: а – УЗИ печени с эластографией сдвиговой волной (7,71 кПа); б – аксиальный срез, T2 ВИ органов брюшной полости – гепатомегалия, неоднородность структуры печени; в – качественная карта ASL-перфузии печени при МРТ (красный тип картирования); г – серошкальная карта ASL-перфузии печени при МРТ (ROI 1 – печеночная артерия, ROI 2 – аорта); д – количественная карта ASL-перфузии печени при МРТ (ROI 1 – печеночная артерия, ROI 2 – аорта); через 3 месяца после начала лечения: е – качественная карта ASL-перфузии печени при МРТ (синий тип картирования); ж – серошкальная карта ASL-перфузии печени при МРТ (ROI 1 – печеночная артерия, ROI 2 – аорта, ROI 3 – селезеночная артерия); з – количественная карта ASL-перфузии печени при МРТ (ROI 1 – печеночная артерия, ROI 2 – аорта, ROI 3 – селезеночная артерия); и – биоптат паренхимы печени, окраска г-э, х2000.

Пациенту поставлен клинический диагноз: хронический вирусный гепатит В, стадия ремиссии, минимальной степени активности, F1-стадия фиброза по METAVIR.

Пример № 2. Пациентка Щ., 51 год (Рисунок 45).

Поступила в отделение инфекционного профиля ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» 13 декабря 2019 года с клиническим диагнозом хронического гепатита С, в стадии обострения. Объективные данные: кожный покров обычного цвета, язык покрыт белым налетом, при аускультации - дыхание везикулярного типа, отсутствуют хрипы; ритмичный характер сердцебиения. Передняя брюшная стенка пальпаторно мягкая, отмечается боль справа в подреберье. Край печени, определяется пальпаторно, уплотнен, из-под края реберной дуги справа выступает.

Инфицирование гепатотропными вирусами установлено: **HBsAg – отрицательно, antiHCVAg – положительно.**

Ультразвуковое обследование печени с эластографией. Заключение: увеличение печени. Изменения диффузного характера в печеночной ткани. Нарушения портальной гемодинамики нет. F3-стадия фиброза.

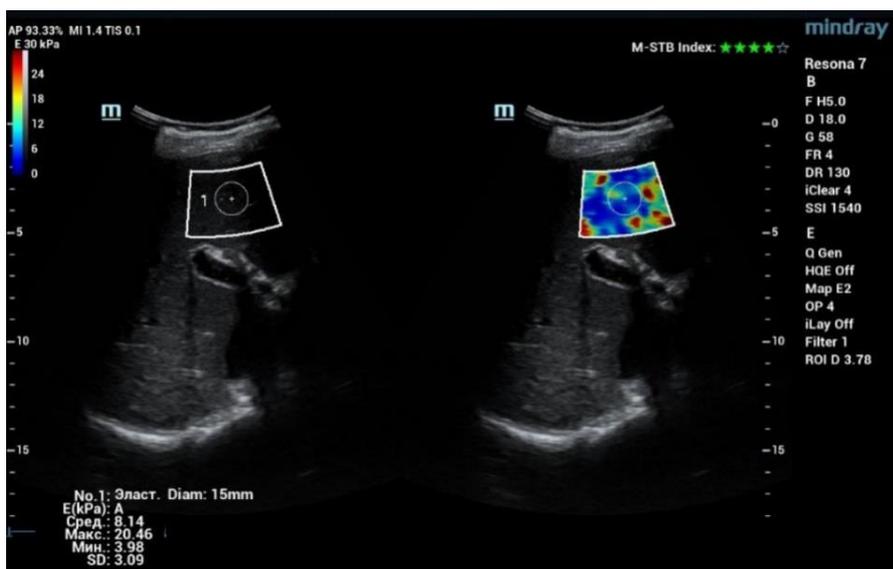
МРТ печени с ASL-перфузией. HBF = 185 мл/100г/мин, карта красного типа, ABF = 101 мл/100г/мин. Заключение: есть риск прогрессирования фиброза, высокий риск развития портальной гипертензии.

Отдаленные результаты (через 6 месяцев после начала лечения):

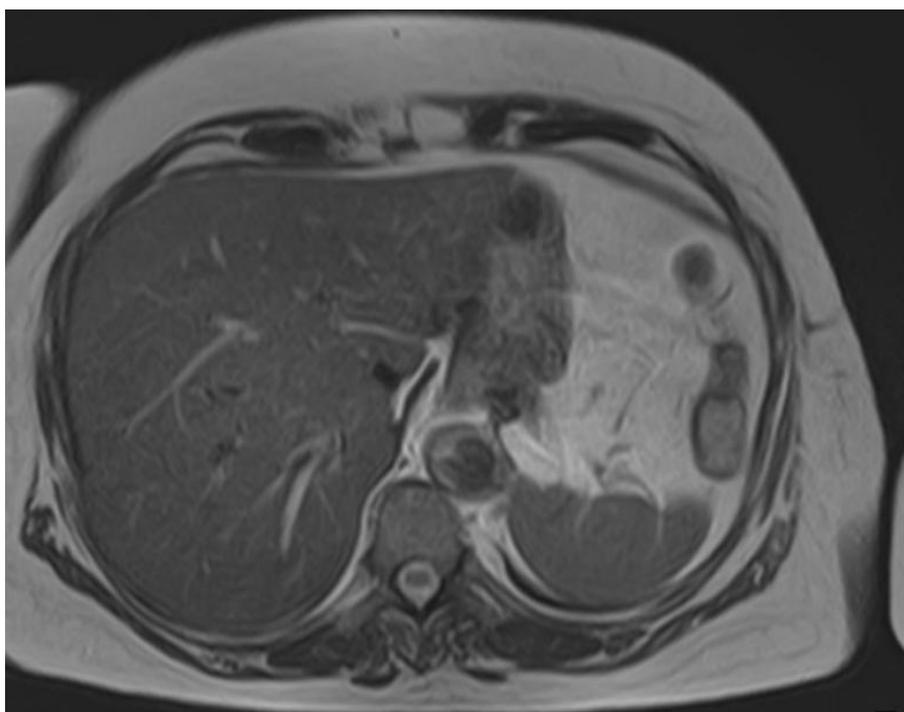
МРТ печени с ASL-перфузией: HBF = 151 мл/100г/мин, карта синего цвета.
ABF = 183 мл/100г/мин, $K_{S_{BF}}=119$ мл/100г/мин.

Заключение: низкий риск прогрессирования фиброза, низкий риск развития портальной гипертензии, лечение эффективно. Динамика положительная.

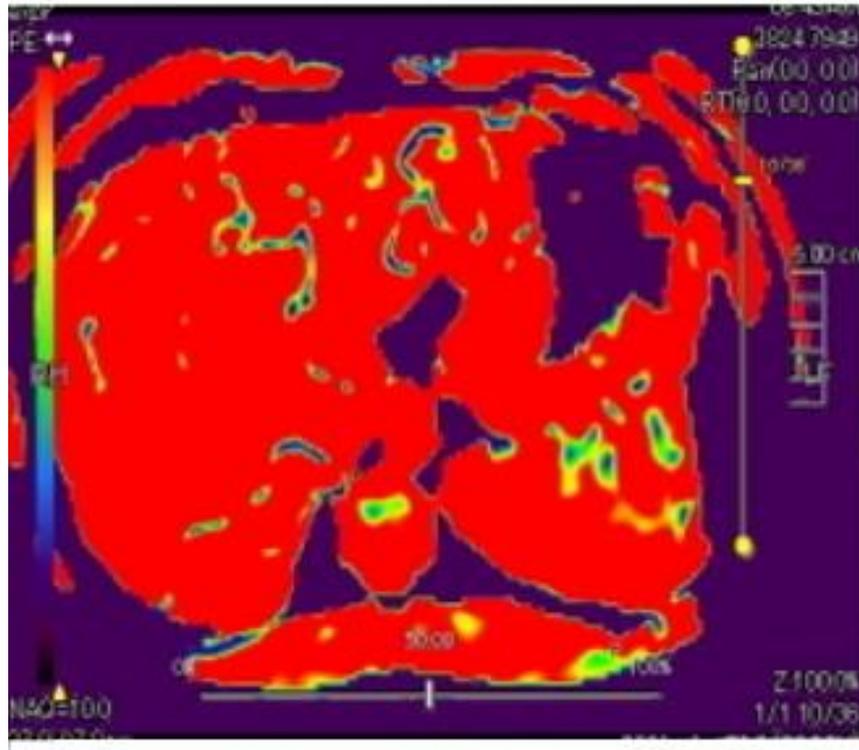
Гистологическое исследование биоптата печени: F0-стадия фиброза по шкале METAVIR.



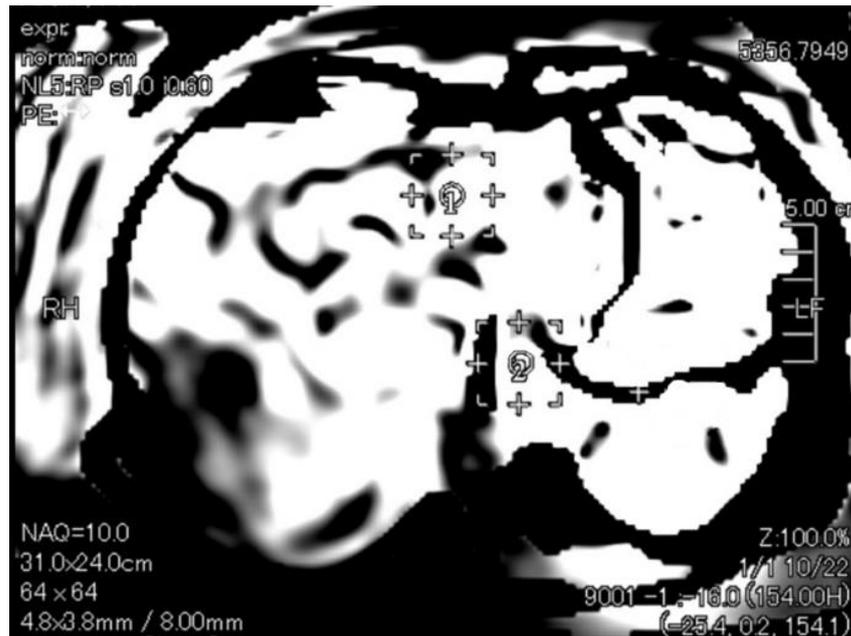
а



б



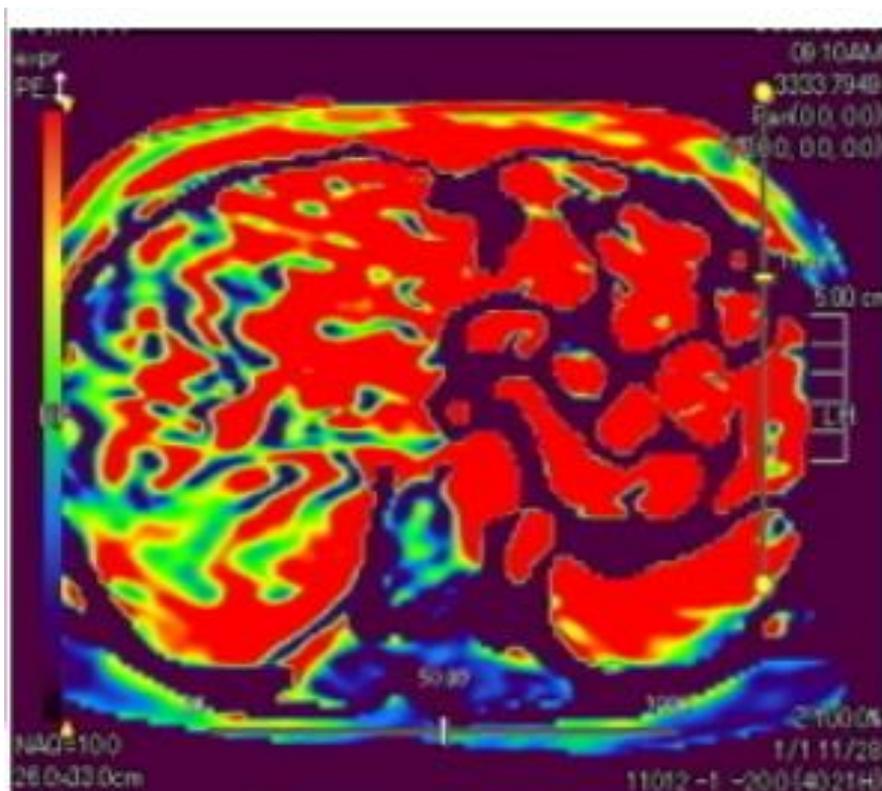
B



Г

Statistics	ROI#1	ROI#2
Mean	185.109	101.103
Std dev	113.107	119.514
Minimum	101 (108 43)	98 (99 32)
Maximum	191 (183 14)	123 (125 17)
No of pts	16	16
Area	0.56 cm x cm	0.56 cm x cm

Д

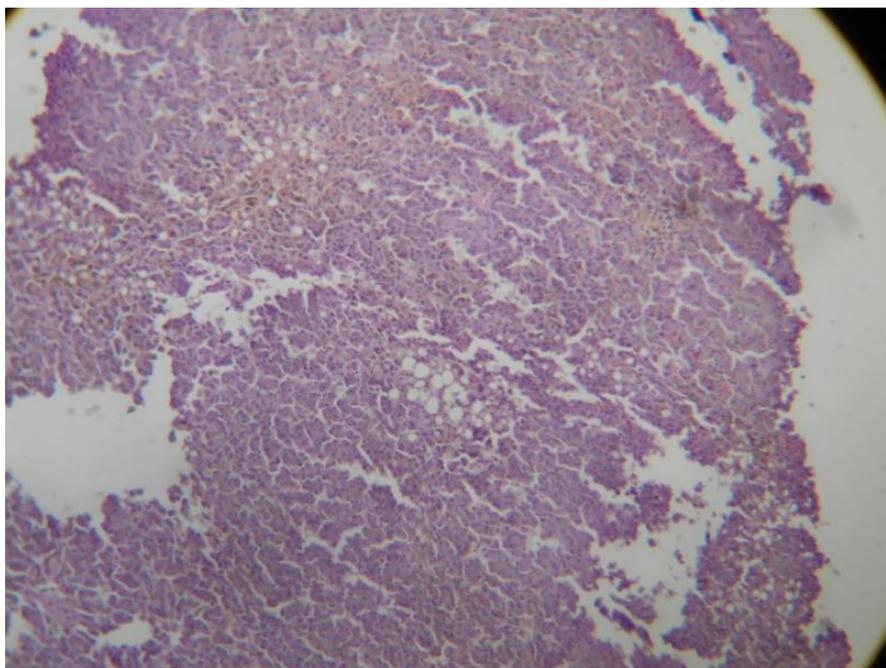


e



ж

Statistics	ROI#1	ROI#2	ROI#3
Mean	151.104	183.102	119.92
Std dev	104.108	172.301	99.231
Minimum	112 (99 34)	165 (145 31)	94 (92 51)
Maximum	161 (102 331)	190 (155 24)	123 (129 35)
No of pts	16	16	16
Area	0.57 cm x cm	0.57 cm x cm	0.57 cm x cm



и

Рис. 45. Пациентка Щ., 51 лет, с вирусным гепатитом С, высокая степень активности, F3-стадия по METAVIR (противовирусное лечение в течение 6 месяцев): при поступлении в лечебное учреждение: а – УЗИ печени с эластографией сдвиговой волной (8,14 кПа); б – аксиальный срез, T2 ВИ органов брюшной полости – гепатомегалия, неоднородность структуры печени; в – качественная карта ASL-перфузии печени при МРТ (красный тип картирования); г – серошкальная карта ASL-перфузии печени при МРТ (ROI 1 – печеночная артерия, ROI 2 – аорта); д – количественная карта ASL-перфузии печени при МРТ (ROI 1 – печеночная артерия, ROI 2 – аорта). Через 6 месяцев после лечения: е – качественная карта ASL-перфузии печени при МРТ (мозаичный тип картирования); ж – серошкальная карта ASL-перфузии печени при МРТ (ROI 1 – печеночная артерия, ROI 2 – аорта, ROI 3 – селезеночная артерия); з – количественная карта ASL-перфузии печени при МРТ (ROI 1 – печеночная артерия, ROI 2 – аорта, ROI 3 – селезеночная артерия); и – биоптат паренхимы печени, окраска г-э, х2000 – стеатоз

Пациентке поставлен клинический диагноз хронического гепатита С, минимального характера, стадия ремиссии, F0-стадия по шкале METAVIR.

Пример № 3: Пациент Р., 49 лет (Рисунок 46).

Поступил в стационар инфекционного профиля ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» 23 марта 2019 года с клиническим диагнозом хронического гепатита смешанной этиологии, В+С, обострение.

Объективно: желтоватого характера кожа, обложенность языка налетом белого характера, при аускультации легочной паренхимы определяется дыхание

везикулярного характера, с отсутствием хрипов; ритмичное сердцебиение. Пальпаторно передняя стенка живота мягкая, отмечается болевой синдром справа, в подреберье. Край печени плотного характера, из-под края реберной дуги справа определяется.

Инфицирование гепатотропными вирусами установлено: **HBsAg – положительно, antiHCVAg – положительно.**

Ультразвуковое обследование печени с эластографией. Заключение: увеличение печени в размерах. Печеночная ткань имеет диффузную структуру. Нарушения портальной гемодинамики нет. F3-стадия фиброза. Камни в желчном пузыре.

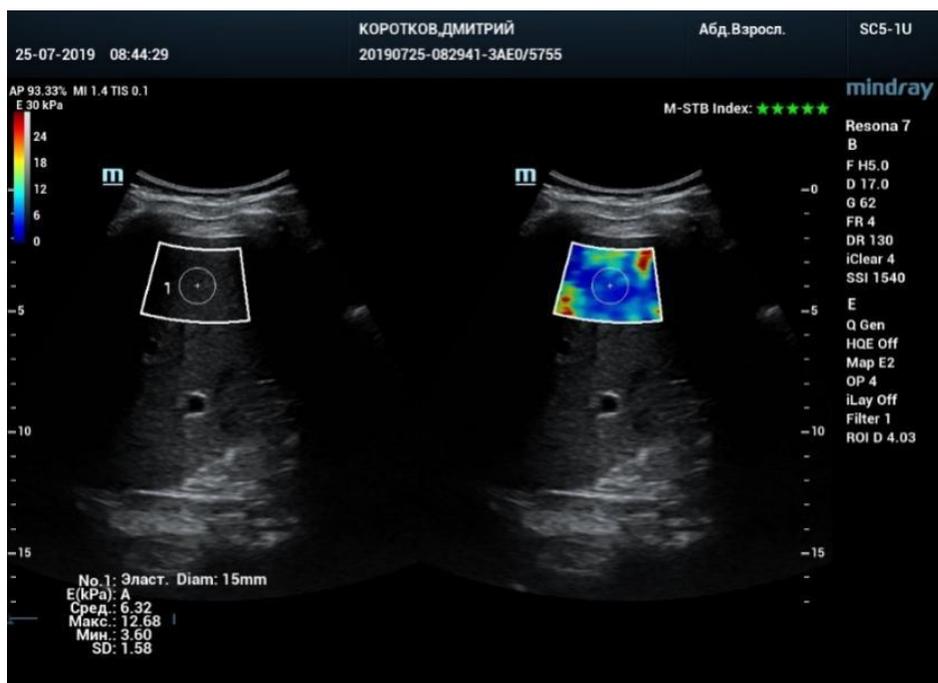
MPT печени с ASL-перфузией: HBF = 145 мл/100г/мин, карта мозаичного типа (III тип), ABF = 198 мл/100г/мин. Заключение: нет риска прогрессирования фиброза, низкий риск развития портальной гипертензии.

Отдаленные результаты (через 9 месяцев после лечения):

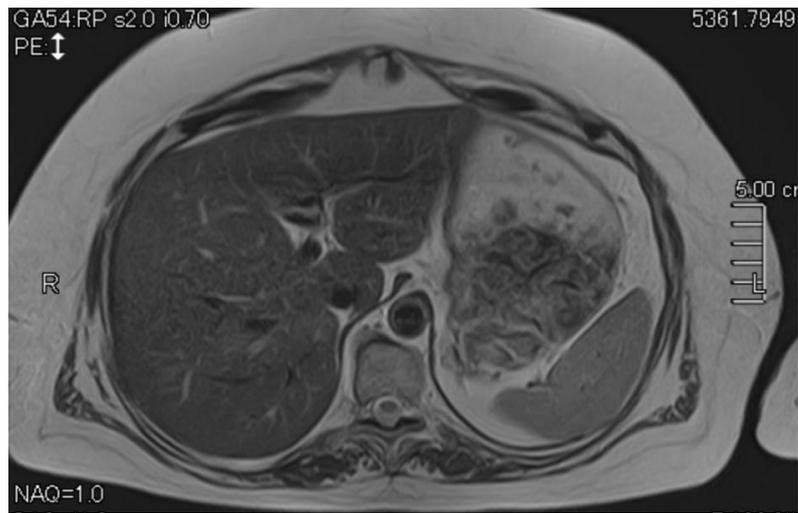
MPT печени с ASL-перфузией: HBF = 150 мл/100г/мин, карта смешанного типа, ABF = 195 мл/100г/мин, $K_{SBF} = 123$ мл/100г/мин.

Заключение: нет риска прогрессирования фиброза, низкий риск развития портальной гипертензии, лечение эффективно. Динамика положительная.

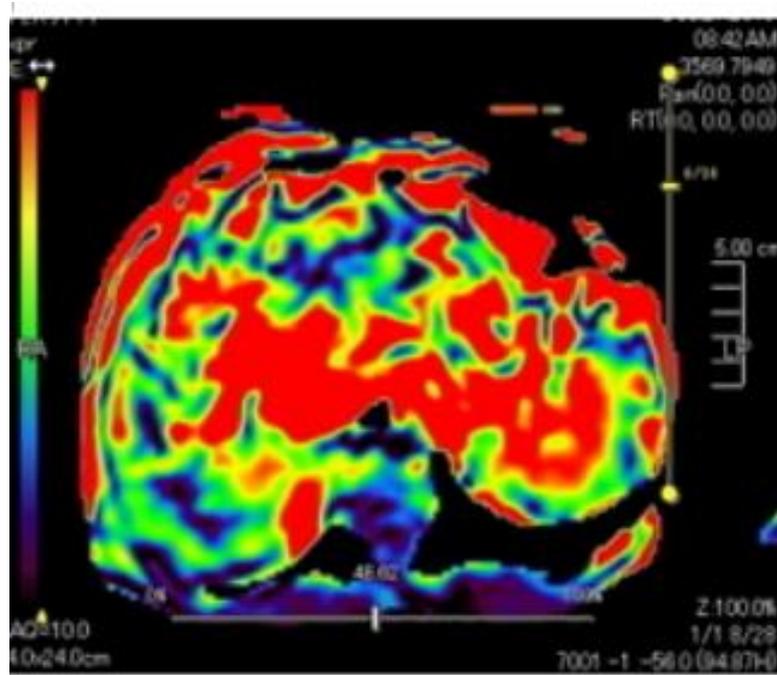
Гистологическое исследование биоптата печени: F2-стадия фиброза по шкале METAVIR.



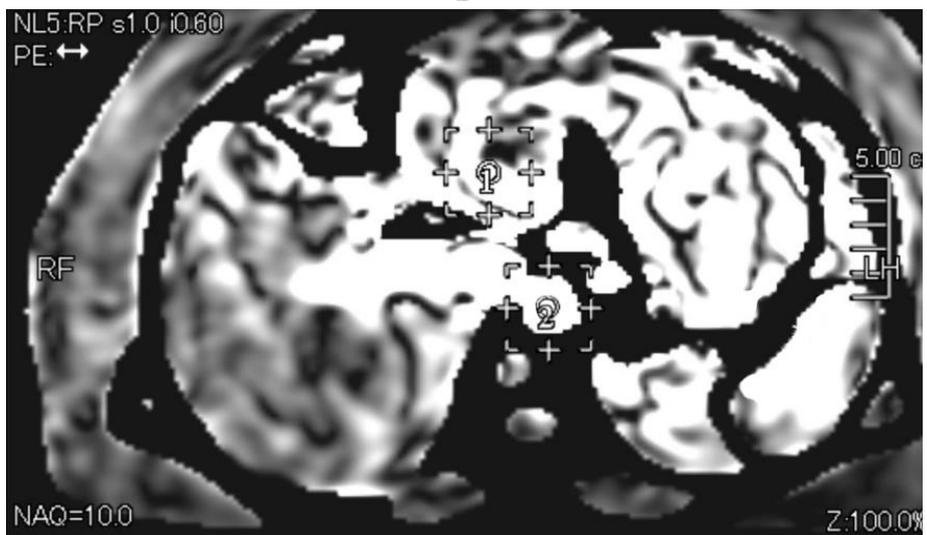
а



б



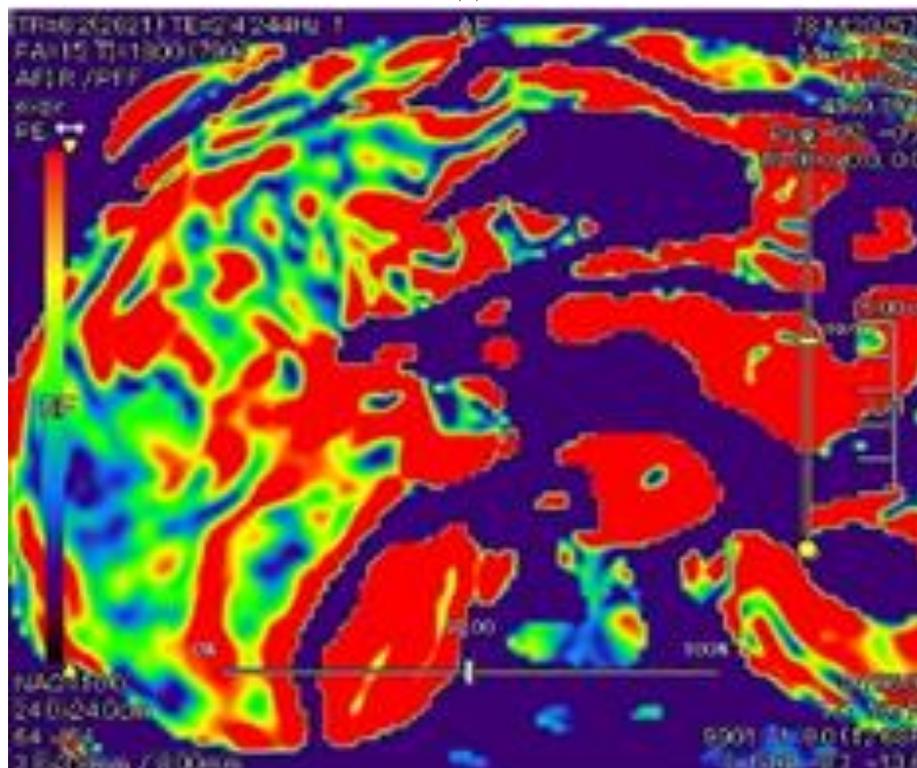
B



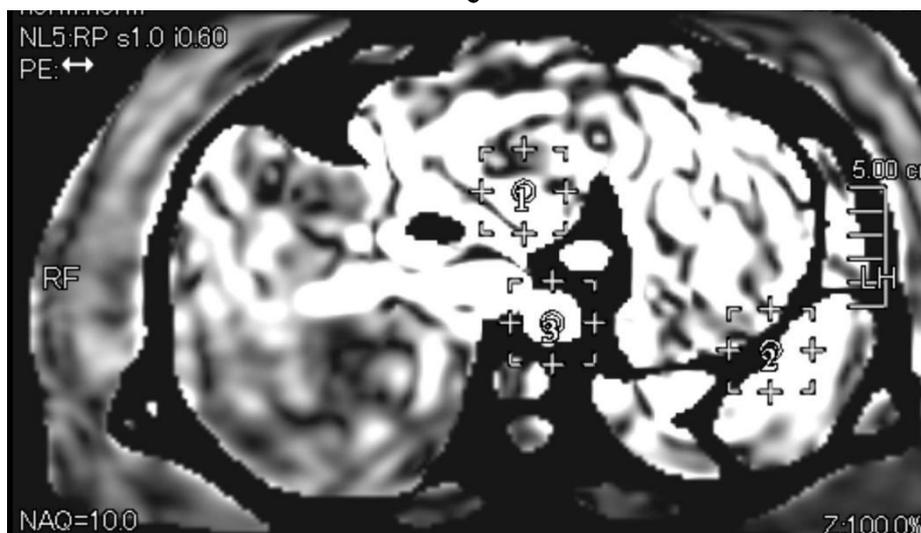
Г

Statistics	ROI#1	ROI#2
Mean	145.107	198.102
Std dev	99.56	10.211
Minimum	123 (111 29)	105 (98 31)
Maximum	152 (141 17)	199 (156 29)
No of pts	16	16
Area	0.56 cm x cm	0.56 cm x cm

Д



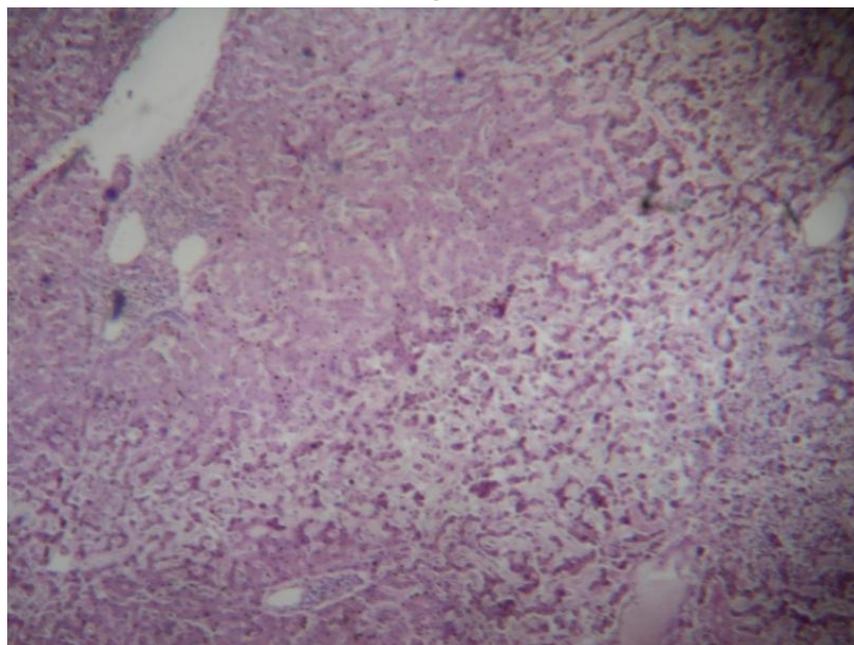
е



Ж

Statistics	ROI#1	ROI#2	ROI#3
Mean	150.105	195.109	123.99
Std dev	103.107	119.104	109.184
Minimum	100 (99 39)	155 (147 42)	99 (95 63)
Maximum	169 (105 236)	198 (186 35)	135 (130 21)
No of pts	16	16	16
Area	0.57 cm x cm	0.57 cm x cm	0.57 cm x cm

3



и

Рис. 46. Пациент Р., 49 лет, с вирусным гепатитом В+С, умеренная степень активности, F2- стадия по METAVIR (противовирусное лечение в течение 9 месяцев); при поступлении в лечебное учреждение: а – УЗИ печени с эластографией сдвиговой волной (6,32 кПа); б – аксиальный срез, T2 ВИ органов брюшной полости – гепатомегалия, неоднородность структуры печени; в – качественная карта ASL-перфузии печени при MPT (мозаичный тип картирования); г – серошкальная карта ASL-перфузии печени при MPT (ROI 1 – печеночная артерия, ROI 2 – аорта); д – количественная карта ASL-перфузии печени при MPT (ROI 1 – печеночная артерия, ROI 2 – аорта). Через 9 месяцев после начала лечения: е – качественная карта ASL-перфузии печени при MPT (мозаичный тип картирования); ж – серошкальная карта ASL-перфузии печени при MPT (ROI 1 – печеночная артерия, ROI 2 – аорта, ROI 3 – селезеночная артерия); з – количественная карта ASL-перфузии печени при MPT (ROI 1 – печеночная артерия, ROI 2 – аорта, ROI 3 – селезеночная артерия); и – биоптат паренхимы печени, окраска г-э, x2000 – F2

Пациентке поставлен клинический диагноз гепатита С хронического течения, с минимальной активностью процесса, стадия ремиссии, F2-стадия по шкале METAVIR. Сопутствующая патология: желчнокаменная болезнь.

Пример № 4: Пациент З., 57 лет (Рисунок 47).

Поступил в стационар инфекционного профиля ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» 11 марта 2020 года с диагнозом цирроза печени вирусной этиологии, вид С, по Чайлд-Пью класса В, высокой активности.

Объективно: желтоватого оттенка кожа, обложенность языка налетом белого характера, везикулярного характера дыхание, при аускультации хрипы не выслушиваются. Ритмичность сердцебиения при аускультации. Передняя брюшная стенка мягкая, указывает на боль в области подреберья справа. Бугристость края печени, из-под края реберной дуги справа не выходит.

Инфицирование гепатотропными вирусами установлено: **HBsAg – отрицательно, antiHCVAg – положительно.**

Ультразвуковое исследование печени с клинической эластографией. Заключение: асцит (большое кол-во). Гепатомегалия. Диффузные изменения паренхимы печени. Нарушения портальной гемодинамики. УЗ-признаки портальной гипертензии II ст., F4-стадия фиброза.

МРТ печени с ASL-перфузией: HBF = 95 мл/100г/мин, карта красного типа, ABF=198 мл/100г/мин; ASL-перфузия в узле-регенерате 95 мл/100г/мин, в окружающей паренхиме 101 мл/100г/мин. Заключение: есть риск прогрессирования фиброза, благоприятный прогноз течения .

Отдаленные результаты (через 9 месяцев после начала лечения):

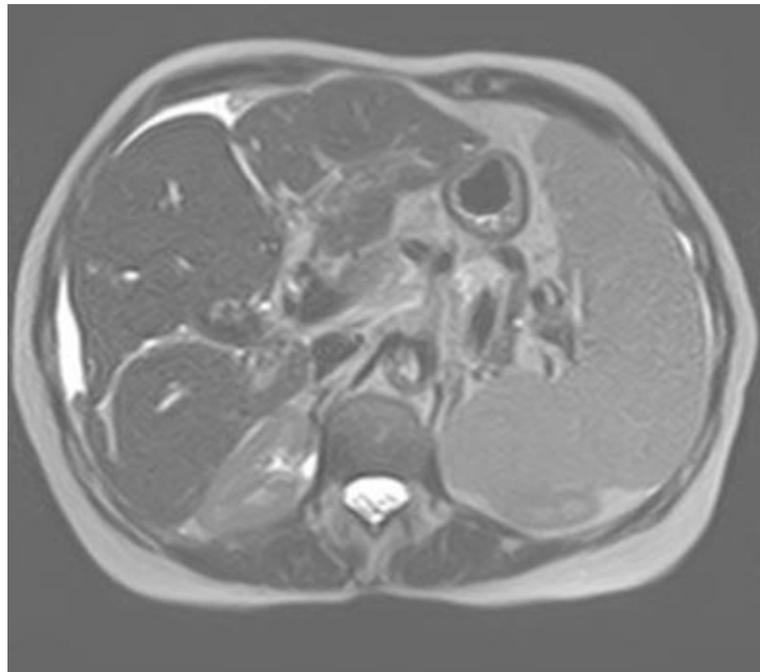
МРТ печени с ASL-перфузией: HBF = 111 мл/100г/мин, карта синего типа, ABF = 183 мл/100г/мин, $K_{SBF} = 116$ мл/100г/мин.

Заключение: есть риск прогрессирования фиброза, лечение эффективно. Динамика положительная.

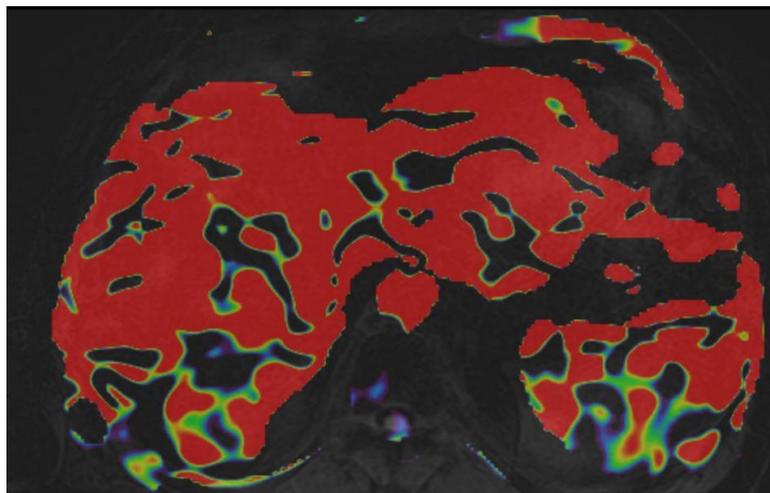
Гистологическое исследование биоптата печени: F4-стадия фиброза по шкале METAVIR.



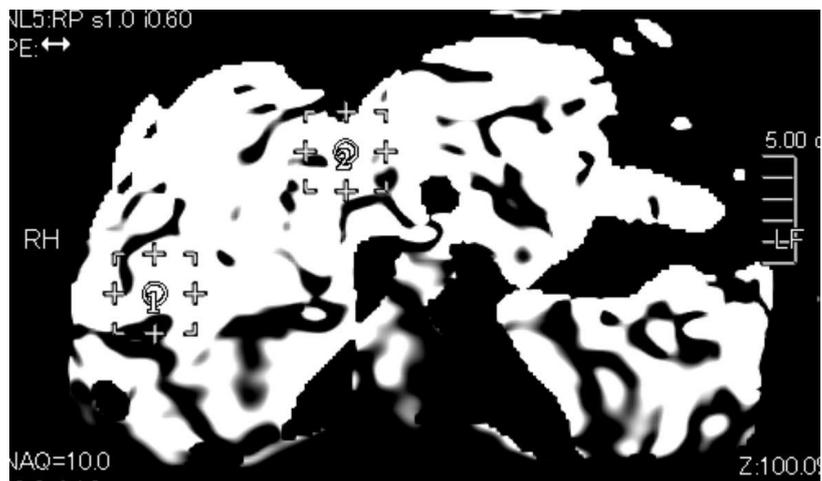
a



б



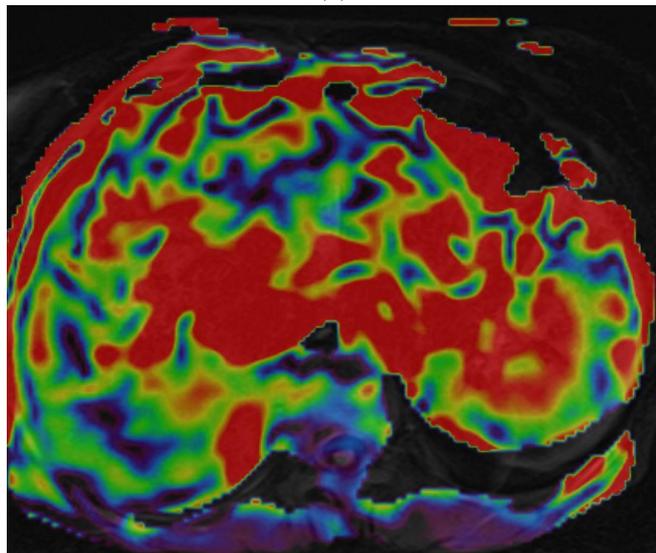
B



Г

Statistics	ROI#1	ROI#2
Mean	95.101	101.117
Std dev	97.47	93.117
Minimum	48 (55 31)	105 (98 31)
Maximum	104 (93 26)	106 (102 31)
No of pts	16	16
Area	0.56 cm x cm	0.56 cm x cm

Д



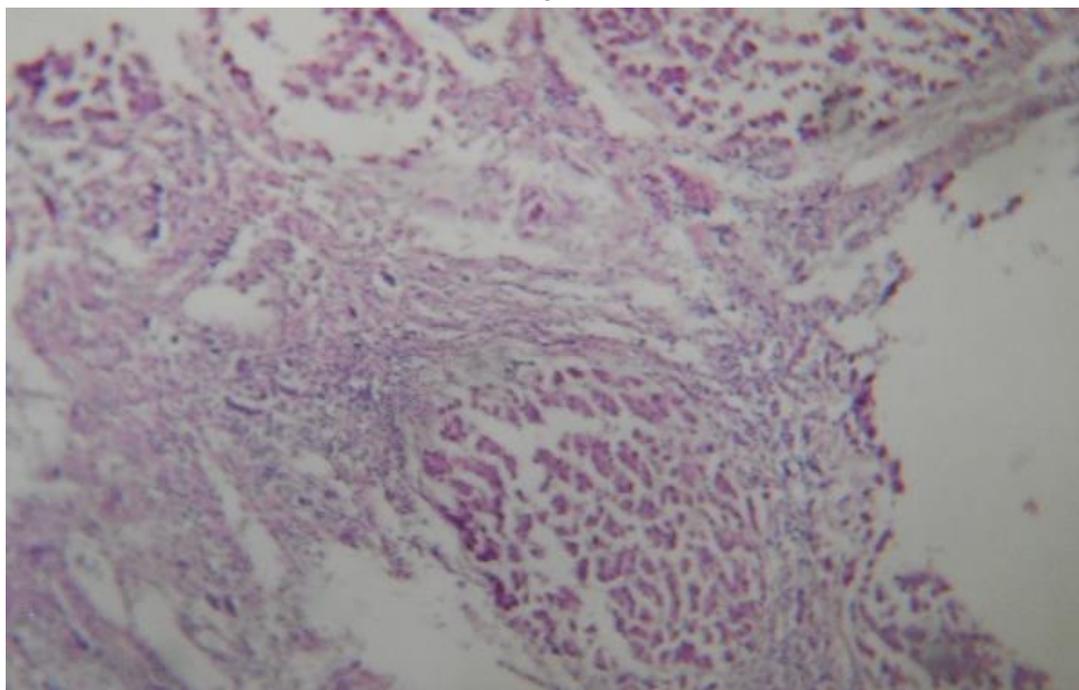
е



ж

Statistics	ROI#1	ROI#2	ROI#3
Mean	111.99	183.75	116.67
Std dev	100.98	99.101	107.176
Minimum	97 (98 21)	96 (145 48)	102 (94 53)
Maximum	115 (108 124)	185 (171 29)	121 (99 17)
No of pts	16	16	16
Area	0.57 cm x cm	0.57 cm x cm	0.57 cm x cm

3



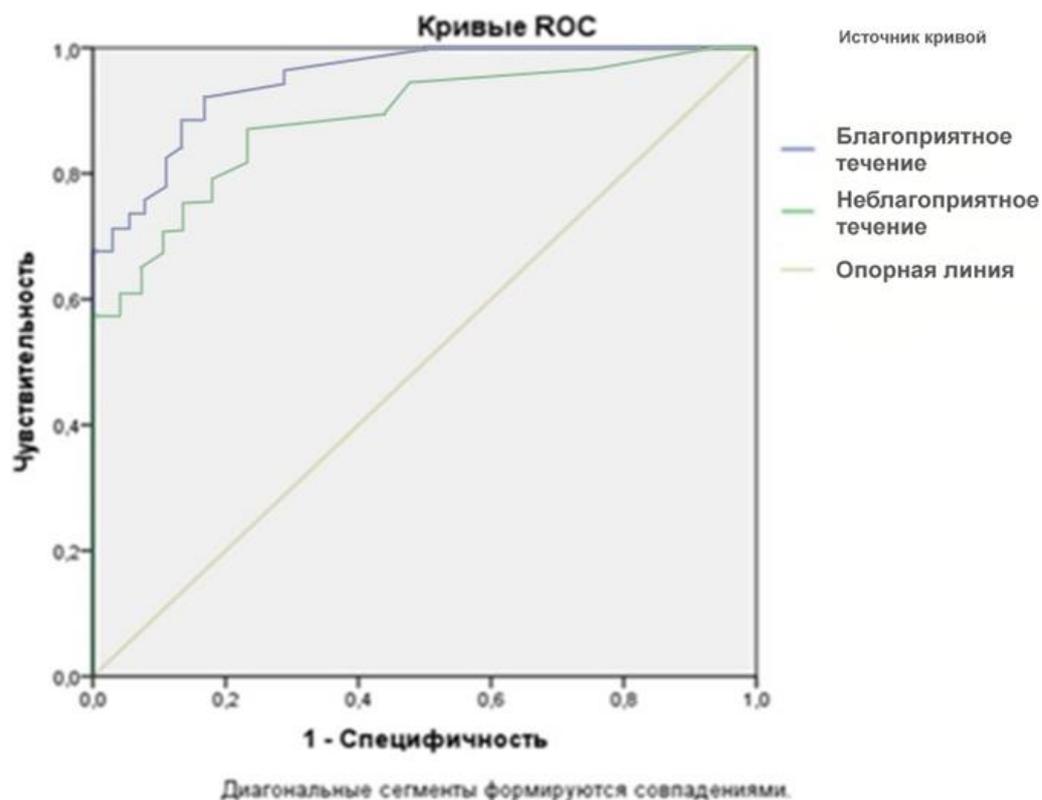
и

Рис. 47. Пациент 3., 57 лет, с цирротической трансформацией печени по Чайлд-Пью класса В, высокая степень активности, F4- стадия по METAVIR (противовирусное лечение в течение 9 месяцев); при поступлении в лечебное учреждение: а – УЗИ печени с эластографией сдвиговой волной (21,8 кПа); б – аксиальный срез, T2 FS ВИ органов брюшной полости – асцит, гепатомегалия, неоднородность структуры печени; в – качественная карта ASL-перфузии печени при МРТ (красный тип картирования); г – серошкальная карта ASL-перфузии печени при МРТ (ROI 1 – узел-регенерат, ROI 2 – печеночная артерия); д – количественная карта ASL-перфузии печени при МРТ (ROI 1 – узел-регенерат, ROI 2 – печеночная артерия). Через 9 месяцев после начала лечения: е – качественная карта ASL-перфузии печени при МРТ (синий тип картирования); ж – серошкальная карта ASL-перфузии печени при МРТ (ROI 1 – печеночная артерия, ROI 2 – аорта, ROI 3 – селезеночная артерия); з – количественная карта ASL-перфузии печени при МРТ (ROI 1 – печеночная артерия, ROI 2 – аорта, ROI 3 – селезеночная артерия); и – биоптат паренхимы печени, окраска г-э, x2000 – F4

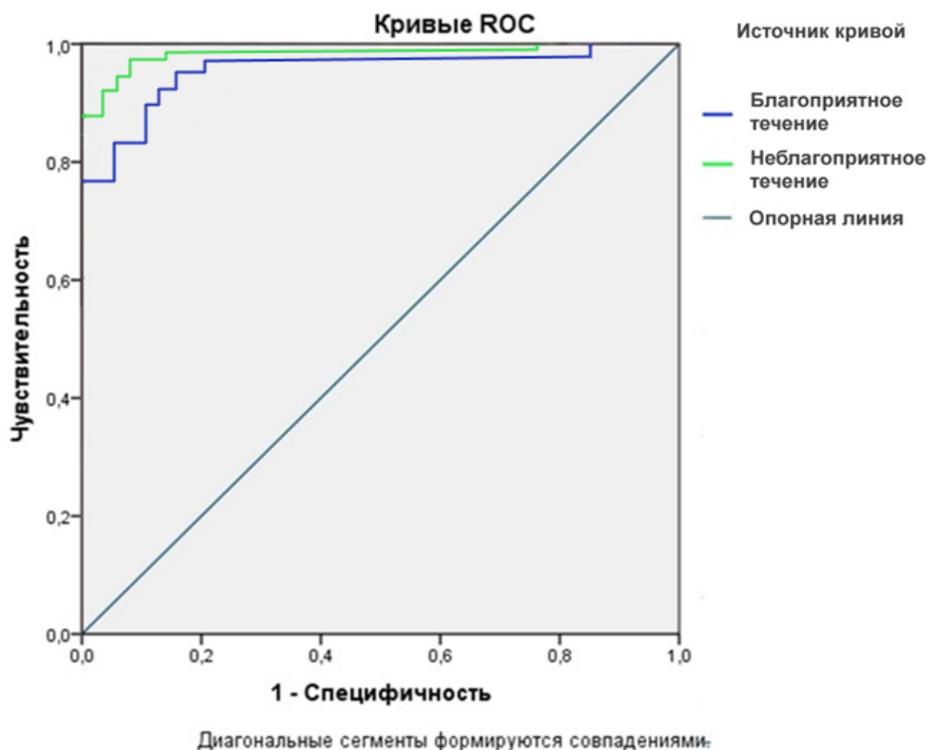
Пациентке поставлен клинический диагноз: ЦП вирусной этиологии (С), минимальной степени активности, стадия ремиссии, F4-стадия по шкале METAVIR.

3.4. Диагностическая и прогностическая значимость ASL-перфузии печени при вирусных гепатитах

В алгоритме инструментального исследования больных с ВГ при госпитализации в стационар инфекционного профиля отмечена большая диагностическая и прогностическая значимость бесконтрастной ASL-перфузии печеночной паренхимы в диагностике благоприятного исхода – AUROC = 0,865 (95% ДИ 0,843 – 0,928) и неблагоприятного исхода патологии – AUROC = 0,915 (95% ДИ 0,881 – 0,946). Также в мониторинге за больными отмечена большая диагностическая и прогностическая значимость бесконтрастной ASL-перфузии печеночной паренхимы в диагностике благоприятного течения – AUROC = 0,897 (95% ДИ 0,884 – 0,951) и неблагоприятного – AUROC = 0,895 (95% ДИ 0,881 – 0,953) (Рисунок 48).



а



б

Рис. 48. Характеристика ROC-анализ ASL-перфузии печеночной паренхимы при гепатитах вирусной этиологии: а – при госпитализации; б – при мониторинге

Следовательно, данные ASL-перфузии печеночной ткани можно использовать при госпитализации в стационар инфекционного профиля и в мониторинге за больными. Показатели ASL-перфузии печеночной паренхимы, эластографических методик соотнесли с результатами биопсии печени, что представлено в Таблице 23.

Таблица 23. Данные ASL-перфузии печеночной паренхимы, эластографических методик при диагностике фиброза печени в мониторинге за больными с гепатитами вирусной этиологии

Показатели объемного печеночного кровотока по данным ASL –перфузии в печеночной паренхиме (n=158)*	Клиническая эластография (n=134)*/**	Гистологический материал (n=17)**
140 – 151 мл/100г/мин	F0	F0
124 – 139 мл/100г/мин	F0-F1	F0
119 – 123 мл/100г/мин	F1 – F2	F1
82 – 118 мл/100г/мин	F2 – F3	F2
51 – 81 мл/100г/мин	F3 – F4	F3
> 50 мл/100г/мин	F4	F4

Примечание: * - $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$;

На основании проведенных исследований можно утверждать, что уменьшение значений кровотока при мониторинге за исследуемыми с ВГ подтверждает наличие прогрессирования фиброза в печени (AUROC 0,934 (95% ДИ, 0845 – 0,957)). При мониторинге за больными (через 1 год после начала терапии) повторно проводить биопсию печени необходимо было у 4,3% (n=17) исследуемых, так как требовалось проведение исключения или подтверждения очагового гепатоза, узлов-регенератов.

В заключительной части исследования комплексного анализа диагностической и прогностической ценности ASL-перфузии в печеночной паренхиме при МРТ у исследуемых с гепатитами вирусной природы, на основании полученных результатов, данных эластографических методик, биопсийного материала печени, создана шкала ASL-перфузии при МРТ печени (Рисунок 49).

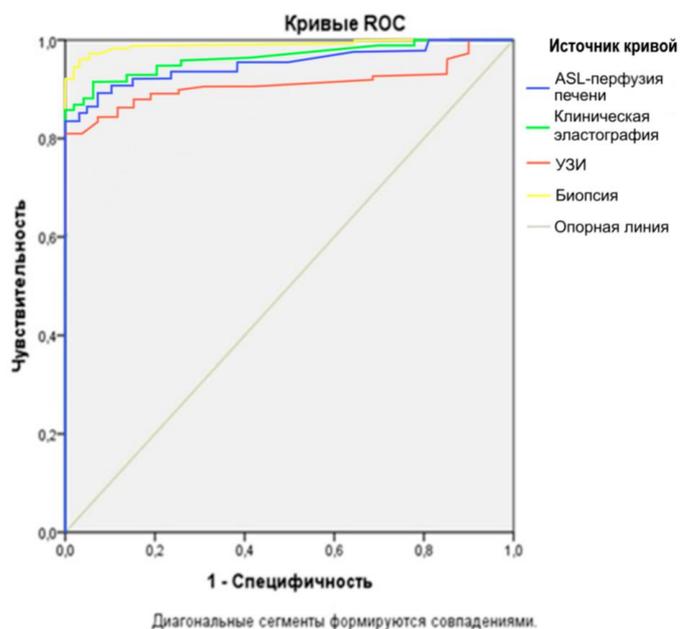
Шкала ASL-перфузии печени при МРТ для пациентов с вирусными гепатитами

РЕМИССИЯ					ОБОСТРЕНИЕ				
НОРМА	макроvesкулярный стеатоз	регенерирующие гепатолиты / макроvesкулярный стеатоз	фиброз (вариабельный) / регенерирующие гепатолиты	скопление купферовских клеток и мононуклеаров вокруг поврежденных и/или потыбших гепатолитов / фиброз	апоптоз гепатолитов / скопление купферовских клеток и мононуклеаров вокруг поврежденных и/или потыбших гепатолитов	перипортальный гепатит с нарушением поральных трактов и повреждение гепатолитов / апоптоз гепатолитов	инфильтрация поральных трактов лимфоцитами / перипортальный гепатит с нарушением поральных трактов и повреждение гепатолитов	макроvesкулярный стеатоз / инфильтрация поральных трактов лимфоцитами	НОРМА
РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ									
F0	F0 - F1	F1 - F2	F2 - F3	F3 - F4	F2 - F3	F0 - F1			
РЕЗУЛЬТАТЫ БИОПСИИ ПЕЧЕНИ									
F0	F1	F2	F3	F4	F3	F1 - F2	F0		

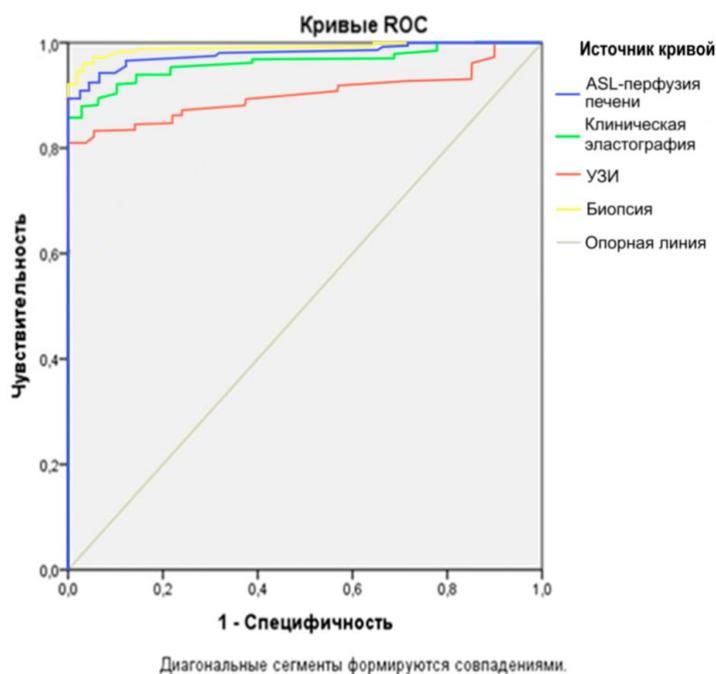
Рис. 49. Шкала ASL-перфузии при МРТ печени для больных с гепатитами вирусной этиологии

Шкала ASL-перфузии печени дала возможность прогнозировать стадию обострения или ремиссии ВГ, результаты эластографических методик, биопсии.

Определена большая диагностическая и прогностическая значимость ASL-перфузии при МРТ печени при госпитализации в стационар инфекционного профиля – AUROC = 0,865 (95% ДИ 0,843 – 0,928) и мониторинге за больными с гепатитами вирусной этиологии – AUROC = 0,915 (95% ДИ 0,881 – 0,946) (Рисунок 50).



а



б

Рис. 50. Диагностическая и прогностическая значимость бесконтрастной ASL-перфузии при МРТ печени при госпитализации в стационар инфекционного профиля и мониторинге за больными с гепатитами вирусной природы: а – при госпитализации; б – при мониторинге

Бесконтрастная ASL-перфузия при МРТ печеночной ткани у больных с гепатитами вирусной природы способна предположить фиброз в печеночной паренхиме (AUROC = 0,934 (95% ДИ, 0,845 – 0,957)). Перфузионные ASL-карты при МРТ структуры печеночной ткани у исследуемых с гепатитами вирусной этиологии указывают на недостающие данные о нарушениях микроциркуляции в печеночной ткани ($p < 0,005$). Следует давать расшифровку качественной и количественной характеристик ASL-перфузии при МРТ печеночной ткани, учитывая клинические и лабораторные результаты, потому что на этапах острого течения гепатитов есть риск увеличения кровотока, а это сужает способность ASL – технологии в постановке стадии фиброза. В структуре наблюдения за больными с гепатитами вирусной природы следует использовать бесконтрастную ASL-перфузию печеночной ткани при госпитализации в стационар инфекционного профиля – AUROC = 0,865 (95% ДИ 0,843 – 0,928) и мониторинге – AUROC = 0,915 (95% ДИ 0,881 – 0,946).

При анализе результатов динамического наблюдения за пациентами группы сравнения ($n=57$), было установлено, что у 5 наблюдаемых (8,7%) через два года динамического наблюдения был поставлен диагноз «цирроз печени»; у 2 больных (40%) отмечалось неблагоприятное течение. Через 1,5 года динамического наблюдения портальная гипертензия как осложнение ВГ была установлена у 6 исследуемых (10,5%). В течение всего периода наблюдения прогрессирование фиброзного процесса в печени зафиксировано у 7 больных (12,3%). Таким образом, в группе сравнения неблагоприятное течение ВГ было отмечено у 18 больных (31,5%), что устанавливалось в течении всего мониторинга. В мониторинге за пациентами основной группы ($n=158$) данные были противоположными: установить неблагоприятное течение заболевания удалось при поступлении в лечебное учреждение у 48 больных (30,4%), затем через 3 месяца еще у 4 исследуемых. Проводя коррекцию лечения на каждом из представленных этапов динамического наблюдения, удалось добиться положительной динамики, стабилизировать течение процесса в 98,2% случаев ($n=157$), лишь в 1,8% ($n=1$) отмечался переход ВГ в ЦП (Рисунок 51).

Исходя из вышеизложенного, в исследуемых группах неблагоприятное течение установлено лишь через 1,5 года динамического наблюдения в группе сравнения, тогда как в основной группе пациентов возможность прогнозирования неблагоприятного течения при использовании ASL-перфузии печени была при поступлении в лечебное учреждение и на каждом из представленных сроков динамического наблюдения.

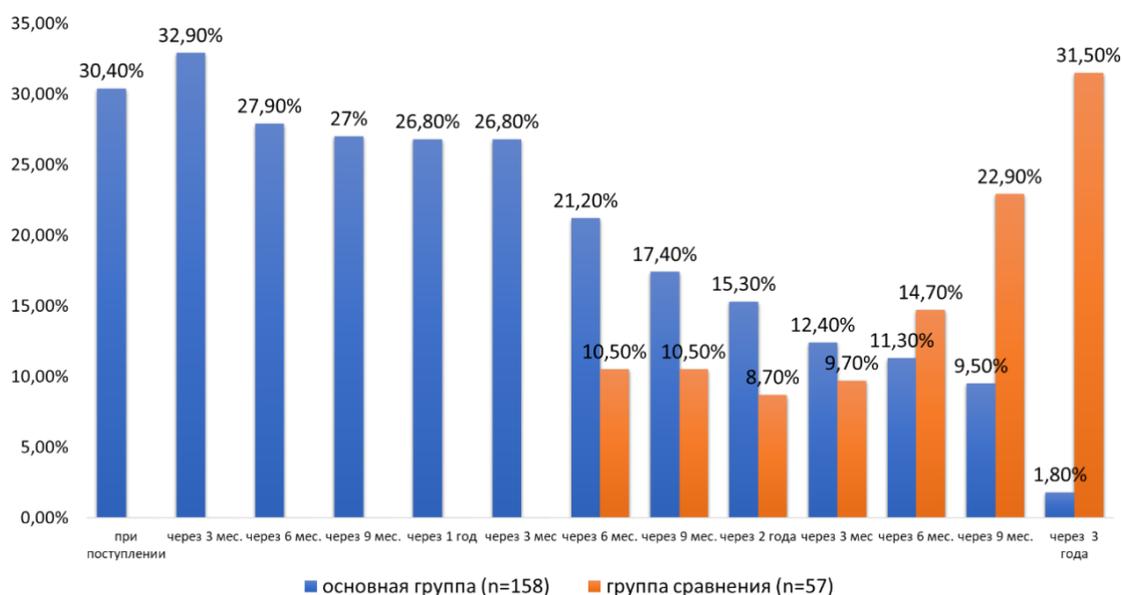


Рис. 51. Данные динамического наблюдения в оценке неблагоприятного прогноза у пациентов с ВГ

Разработанный алгоритм ведения пациентов с ВГ при включении ASL-перфузии печени при МРТ предусматривал на первом этапе качественную оценку ASL-перфузии печени (ремиссия/обострения), затем комплексную оценку «качественная+количественная» по представленным методологическим подходам (Рисунок52).

Через 1 месяц наблюдения за пациентами последующий временной интервал проведения ASL-перфузии при МРТ печеночной ткани зависел от показателей клинико-лабораторных данных, наличия у пациента ВГ или ЦП, результатов методологических подходов проведения ASL-перфузии печени. При положительной динамике консилиум врачей (врач лучевой диагностики + инфекционист) рекомендовал для исследуемых с гепатитами и циррозами переменчивой этиологии включение ASL-перфузии печеночной паренхимы при

госпитализации в лечебное учреждение, через 9 и 12 месяцев, затем 1 раз в год при эффективном лечении и через 3 месяца при неэффективности лечения.

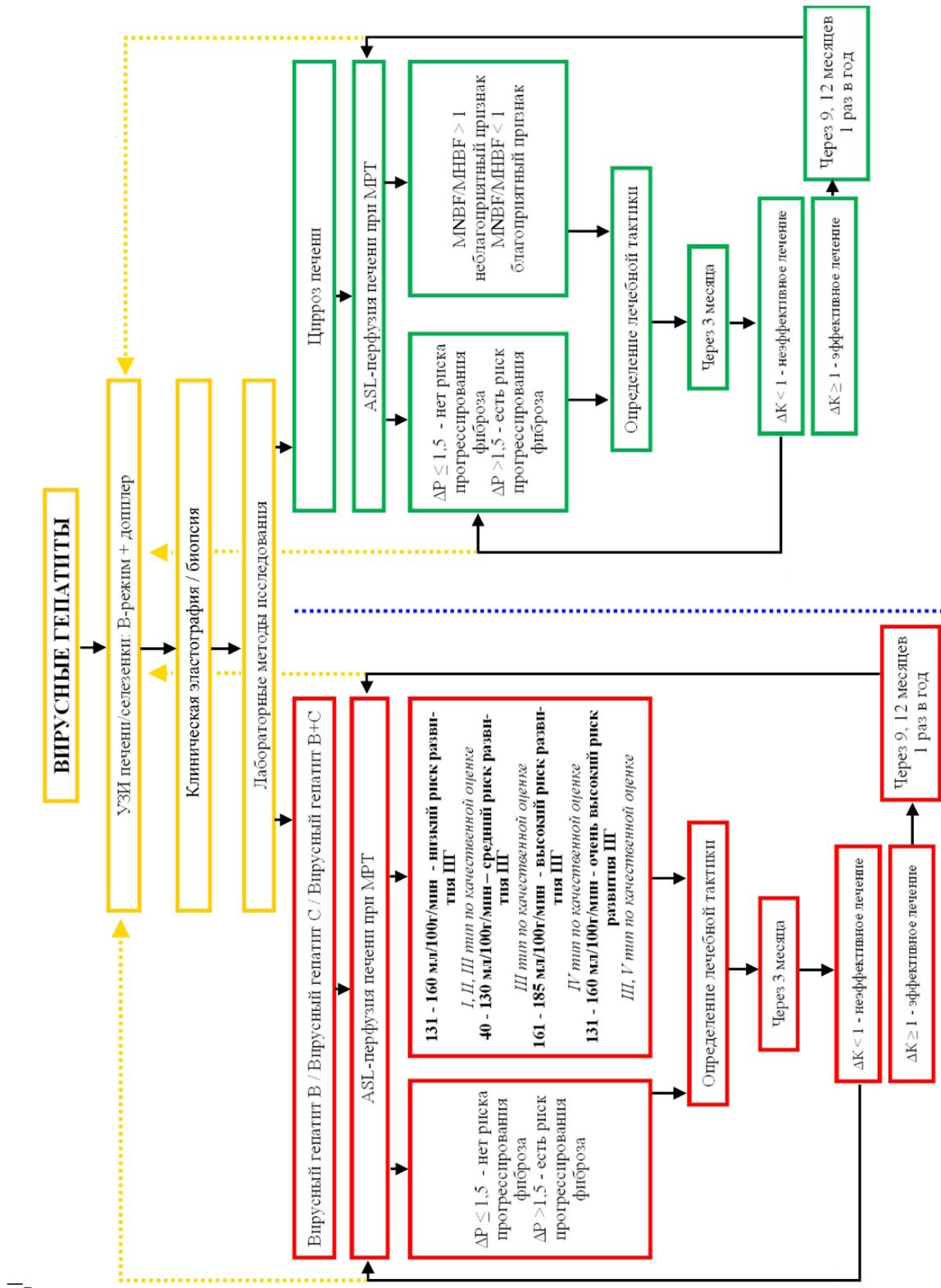


Рис. 52. Алгоритм ведения пациентов с ВГ при использовании ASL-перфузии печени при МРТ

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Число публикаций о перфузионных методиках в лучевой сфере диагностики диффузной патологии печени, мало. В научных трудах нет сведений о диагностической и прогностической значимости ASL-перфузии печеночной ткани при гепатитах вирусной природы, их неблагоприятном течении. С высокой частотой цель перфузионных методик состоит в проведении дифференциального исследования очаговых новообразований, с указанием на целесообразность применения КТ-перфузии, где требуется проведение контрастного усиления, хотя у пациента могут быть противопоказания к его проведению. Во всех клинических ситуациях больным с гепатитами вирусной природы назначается УЗИ абдоминальной зоны, в 72% с подробным анализом гемодинамики главных вен: в воротной и селезеночной. Но данные УЗИ не дают возможности заподозрить развитие портальной гипертензии, подтверждая только признаки ее наличия или отсутствия. Гистологическое исследование и эластографические методики паренхимы печени дают возможность определить фиброз в ткани, соотнести данные с клиническим диагнозом, при отсутствии данных о возможном развитии и течении портальной гипертензии.

На данном этапе развития медицины, её современных технологий, МРТ, дополнительное программное обеспечение, предоставляют разработку критериев выявления начальных признаков заболевания, давая возможность прогнозировать исход патологии. Базовый научные работы об ASL-перфузии содержат информацию о её возможностях определения заболеваний головного мозга. Авторы Е.И. Шульц, А.И. Баталов, Р.М. Афандиев и соавт. (2020) рассматривают перспективы ASL-перфузии с позиции дифференциальных акцентов новообразований боковых желудочков мозга и прозрачной перегородки [66]. В научных публикациях А.Н. Сергеева, Е.В. Селивёрстова, Л.А. Добрынина и соавт. (2019) технология ASL-перфузии при МРТ модернизируется, но её основным направлением остается диагностика изменений со стороны центральной нервной системы [52].

Анализирую результаты исследований А. А. Станжевского, Л. А. Тютинина (2015), где указано, что МР-перфузия дает оценку характера нарушения кровотока, причем только при патологии центральной нервной системы [53]. В работах Г.Е. Труфанов, В.А. Фокин, Е.Г. Асатурян и соавт. (2019), технология ASL- перфузии при МРТ характеризуется отсутствием инвазивности, можно проводить неоднократно, не требует введения контрастного вещества, что исключает побочные реакции у больных с хронической болезнью почек, но возможность ASL – технологии в обследовании структуры печеночной ткани авторы не рассматривают, хотя печень как орган, имеет большое значение в гемодинамике [57]. Большинство авторов отмечают на превалирование ASL-перфузии среди других методик, основное, что исключается применение контрастного усиления [5, 10].

H.S. Kim, S.Y. Kim (2007), S.G. Kim, N.V. Tsekos (1997) отмечают о технологии ASL-перфузии, что она в большом объеме применялась в научно-исследовательских направлениях, для установки ряда нозологических форм, но в практической деятельности использовалась не часто в связи со сложностями лицензирования и постпроцессорной архивации результатов. Из этого следует, что требуется пересмотр методологических подходов к проведению ASL-перфузии при патологиях других органов и систем [120, 121].

В вышеуказанных научных работах отсутствуют данные о прогностических критериях ASL-технологии при МРТ печеночной ткани в определении портальной гипертензии, ведь прогнозирование осложнений способствует своевременной коррекции инструментального и лечебного алгоритмов у больных с гепатитами вирусной этиологии.

В медицинских источниках отсутствуют указания о клинических, диагностических особенностях ASL-перфузии печеночной паренхимы при вирусных гепатитах. Наиболее часто для диагностики ВГ используют лабораторные данные, проводят биопсию печени, а из лучевых методов – УЗИ абдоминальной зоны. В связи с этим на современном этапе развития лучевой диагностики, при имеющемся наборе высокотехнологических методов

исследования, стоит вопрос выбора такой методики, которая будет обладать неинвазивностью, быстротой, отсутствием лучевой нагрузки и не требовать использования дорогостоящих контрастных веществ, обладающих в ряде случаев для пациентов с ВГ определенными ограничениями (например, аллергические реакции, заболевания почек и т.д.).

Согласно работе Е.А. Кулюшиной (2010), в постановке диагноза диффузной патологии печени хронического течения, вирусной природы применяются разнообразные методики лучевого исследования, при чем при каждой из них не всегда возможно получить точный достоверный ответ [28]. Комплексный подход в постановке диагноза диффузных заболеваний печени хронического течения позволяет оценивать характер изменений в печеночной ткани. Дезорганизация внутripеченочного и внепеченочного кровотока, фокальная патология печеночной паренхимы, увеличение селезенки, свободная жидкость в брюшной полости - это лучевыми признаки, обладающие высокой специфичностью, но с довольно часто диагностируются уже на запущенных стадиях циррозов печени любой вирусной этиологии.

На основании собственных данных В.А. Ратников и соавт. (2016) отмечают, о значительной диагностической и прогностической значимости МСКТ и МРТ в 95% случаев для исследуемых с новообразованиями гепатопанкреатодуоденальной области, что свидетельствует о важности расширения спектра диагностических лучевых методов при различных клинических формах, применяя современные программы [45].

Как отмечают Г.Е. Труфанов и соавт. (2019), возможности ASL-перфузии в оценке насыщения кислородом тканей важны при любой патологии, особенно когда стоит вопрос о динамическом наблюдении за пациентами и невозможности использования контрастных веществ и малоинвазивных вмешательств [58]. Но в своих работах авторы делают акцент только на патологию центральной нервной системы, характеризуя показатели объемного мозгового кровотока.

МРТ, современное программное обеспечения, предоставляют качественные и количественные параметры начальных признаков заболевания, с возможностью прогнозировать исход патологии. Базовые исследовательские работы о технологии ASL-перфузии печеночной ткани отмечают значимость технологии в постановке диагноза при заболеваниях головного мозга. Тема КТ-перфузии затронута в исследованиях М.Б. Долгушина, П.Е. Тулиной, А.А. Оджаровой и соавт. (2015), где рассматриваются вопросы дифференциального ряда новообразований печеночной ткани. В. А. Малаханов, П. В. Селиверстов (2018) положительно оценили данные перфузионной компьютерной томографии в определении нарушений кровотока в печеночной паренхиме при желтухе механического генеза [14, 31]. Следует помнить, что КТ имеет лучевую нагрузку, что сужает ее использование для мониторинга за больными, опция перфузии основана на применении контрастного вещества, это представляет собой экономическую составляющую, удлинняет нахождение больного в КТ - кабинете.

В публикациях К.А. Александровой и соавт. (2018), J.B. Winter et al. (2011) указывается на совершенствование методики ASL-перфузии печени при МРТ для пациентов с патологией почек, которым невозможно проведение КУ [2, 177]. Но необходимо отметить, что ASL-перфузия при МРТ не является «золотым стандартом» обследования пациентов с патологией почек (например, мочекаменная болезнь). X. Li et al. (2013) в своей работе освещают преимущества ASL-перфузии предстательной железы [126]. Но современная лучевая классификация заболеваний предстательной железы, основанная на результатах МРТ, предусматривает использование методики диффузионно-взвешенного изображения и КУ.

В.Е. Van Beers et al. (2001) рассматривают нарушения перфузии в печеночной паренхиме по данным КТ [165], в то время как современная лучевая диагностика предусматривает исключение или минимизацию лучевой нагрузки, особенно когда в практической деятельности врач сталкивается с диффузными заболеваниями печени. R. Materne и соавт. (2000) отмечают высокую

диагностическую и прогностическую значимость технологии ASL-перфузии при МРТ печеночной ткани в качестве неинвазивной методики, но в сопоставлении с данными КТ [133]. Описанный подход удлиняет диагностический алгоритм ведения пациентов и обладает лучевой нагрузкой.

Был сделан вывод об отсутствии научных публикаций о технологии ASL-перфузии печеночной паренхимы для при МРТ для больных с гепатитами вирусной этиологии, нет указаний на базисные оценки для последующей постановки клинического диагноза по классификации.

В научных источниках отсутствуют сведения о клинической, диагностической составляющих технологии ASL-перфузии при МРТ структуры печеночной ткани у пациентов с гепатитами вирусной природы. В вышеописанных источниках возможности ASL-перфузии печени ограничиваются характеристикой нарушений кровотока, тогда как любое нарушение кровотока приводит к гипоксии ткани, развитию фиброзного процесса. Следовательно, в оценке изменений со стороны печеночной паренхимы диагностическая значимость ASL-перфузии печени должна рассматриваться не только в оценке нарушений кровотока, но и как предиктор развития фиброза, портальной гипертензии, что указывается в нашем исследовании.

В.М. Дурлештер и соавт. (2020) в публикации о мультидисциплинарном подходе к ведению пациентов с в циррозе печени рассматривают клинико-лабораторные данные с акцентом на результаты ультразвукового исследования и эластографию [15]. Следует указать, что лучевые методы исследования для данной категории пациентов наиболее актуальны, так как в момент ведения больного врач лучевой диагностики, гепатолог, гастроэнтеролог, инфекционист часто сталкиваются с проблемой дифференциально-диагностического ряда: узел-регенерат/узел гепато-целлюлярной карциномы. Подбор неинвазивного метода (так как в ряде случаев проведение биопсии пациентам противопоказано из-за риска кровотечения), возможность его многократного использования в динамическом наблюдении за пациентом (т.е. в лучевом алгоритме такая

методика должна обладать минимальной лучевой нагрузкой или ее отсутствием) играет важное клинико-диагностическое значение. Е.В. Розенгауз, А.Г. Караханова (2020) рассматривают трудности КТ-диагностики ГЦР [47]. Это дополнительно свидетельствует о необходимости поиска такой методики, которая не обладает дополнительной лучевой нагрузкой и является неинвазивной.

Наше исследование позволило строго систематизировать, обосновать с патогенетических позиций методологию ASL-перфузии печени с объяснением выбора зон для проведения диагностического исследования: 1) изменения в печеночном артериальном кровотоке могут быть предикторами последующего развития портальной гипертензии; 2) изменения в данных скоростных показателей перфузии общей печеночной артерии, собственно печеночной артерии еще до последующих изменений диаметра могут быть предикторами развития фиброза; 3) изменения в скоростных показателях перфузии в печеночной артерии и селезеночной артерии могут быть прогностическим критерием эффективности назначаемой терапии; 4) сравнение показателей перфузии в узле-регенерате, в котором развиваются индивидуальные изменения кровотока, и окружающей паренхиме печени позволяет прогнозировать неблагоприятное течение ЦП вирусной этиологии; 5) возможность цветового картирования позволяет рассматривать результаты ASL-перфузии печени в качестве предикторов фиброзного процесса, уточняющего маркера для печеночной, селезеночной артерий и аорты, что дополнительно дает возможность четкого проведения количественной оценки, то есть выбора «зоны интереса».

Предложенные нами критерии ASL-перфузии печени позволили разработать мультимодальный подход к оценке последовательности ASL-перфузии: анализ качественных и количественных показателей у пациентов с ВГ (Рисунок 53). разработать мультимодальный подход к оценке последовательности ASL-перфузии: анализ качественных и количественных показателей у пациентов с ВГ

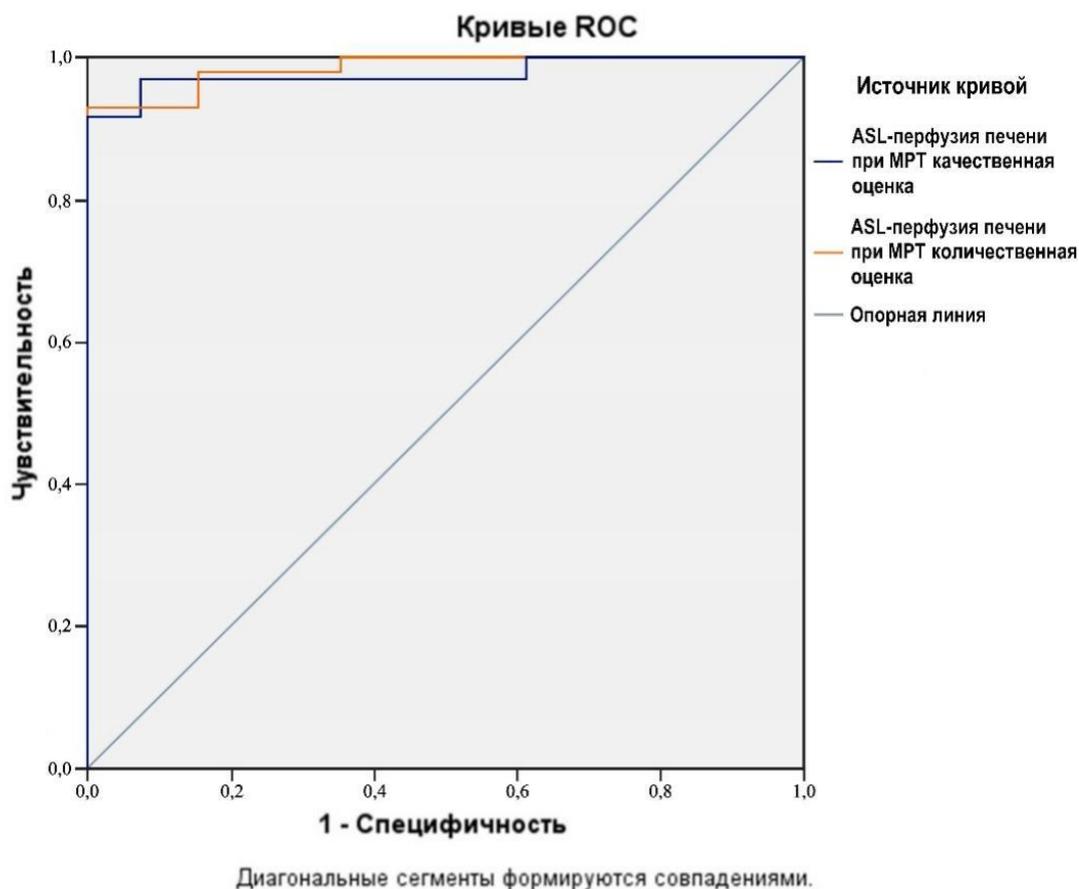


Рис. 53. Диагностическая и прогностическая значимость качественных и количественных показателей ASL-перфузии печени при ВГ (n=158)

Таким образом, диагностическая и прогностическая ценность качественного критерия методики ASL-перфузии при МРТ структуры печени у больных с ВГ – AUROC 0,951 (95% ДИ, 0,907 – 0,969), количественной – AUROC 0,963 (95% ДИ, 0,919 – 0,975).

Полученные нами данные позволили разработать шкалу ASL-перфузии печени для пациентов с ВГ, а ее результаты сопоставить с данными эластографических методик и результатами биопсийного материала ($p < 0,05$). При мониторинге за больными по результатам количественных и качественных критериев методики ASL-перфузии печеночной ткани созданы опорные признаки рисков: прогрессирование фиброзного процесса в паренхиме и портальной гипертензии. При всех наработанных комплексных методиках ASL-перфузии при МРТ ткани печени для больных с гепатитами вирусной природы определена диагностическая и прогностическая значимость (Рисунок 54).

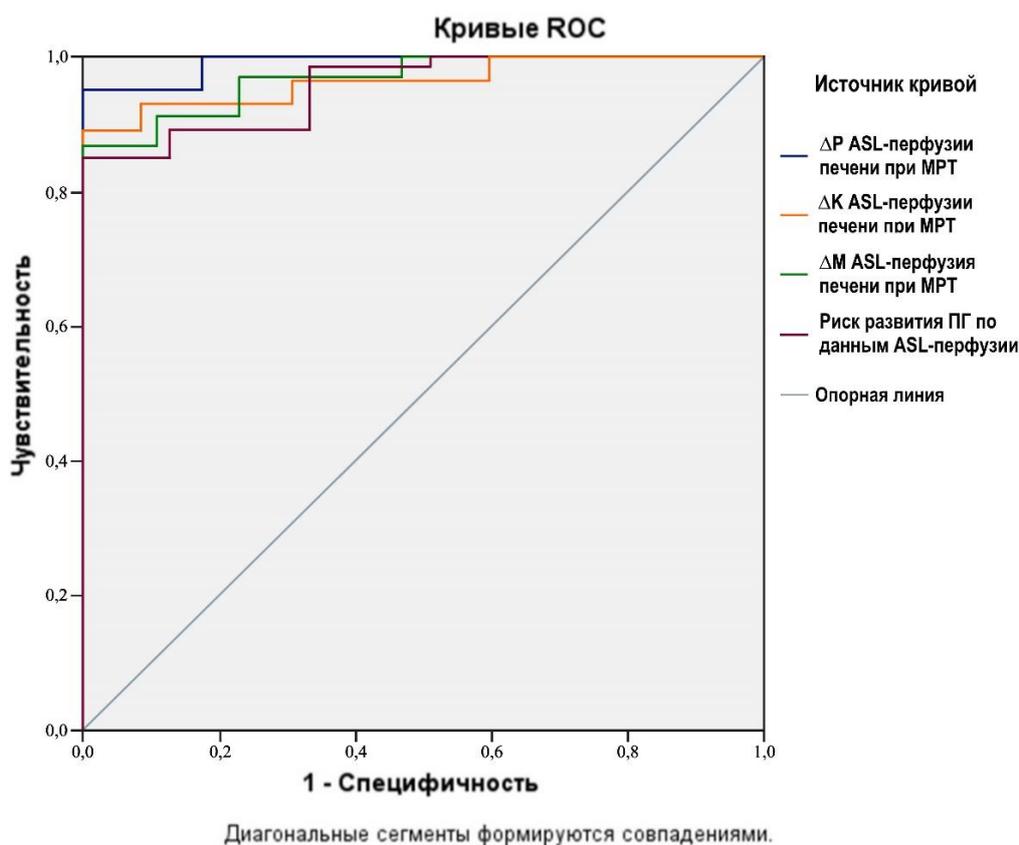


Рис. 54. Диагностическая и прогностическая значимость методологических подходов ASL-перфузии при MPT печеночной ткани для больных с гепатитами вирусной этиологии (n=158)

Как видим, диагностическая и прогностическая значимость качественной оценки ASL-перфузии печени при MPT в определении стадии риска прогрессирования фиброза в печеночной ткани (ΔP) при гепатитах вирусной природы была AUROC 0,943 (95% ДИ, 0,884 – 0,953). Отмечается значительная диагностическая и прогностическая ценность ASL-перфузии печеночной ткани в установлении риска обнаружения портальной гипертензии (AUROC 0,889 (95% ДИ, 0,815 – 0,927)) и прогрессирования ЦП независимо от класса по Чайлд-Пью (ΔM) (AUROC 0,931 (95% ДИ, 0,902 – 0,956)) при мониторинге за больными с гепатитами вирусного происхождения. Рекомендуемый критерий эффективности лечения (ΔK) увеличивал диагностическую и прогностическую значимость методики ASL-перфузии при MPT для пациентов с ВГ (AUROC 0,899 (95% ДИ 0,886 – 0,921)). Нам не удалось найти исследований, в которых измерялся бы объем печеночной гемодинамики по результатам методики ASL-перфузии при MPT, нет данных о количественных показателях ASL-перфузии печени в

динамическом наблюдении за пациентами. В медицинской литературе отсутствуют данные о диагностических и прогностических результатах методики ASL-перфузии при МРТ печени при соотношении с клиническими и лабораторными исследованиями. Ни в одной из доступных нам научных работ не удалось обнаружить результаты о диагностическом спектре методики ASL-перфузии при МРТ при патологии печени в ранней диагностике изменений в паренхиме и ее роли в оценке объемной скорости кровотока для прогнозирования течения ВГ, которая обладает несомненным преимуществом в структуре всех лучевых методов исследования.

Будущее в развитии использования методики ASL-перфузии печени должно быть связано с важностью новейших протоколов сбора МР-результатов, совершенствование программных технологий с полноценной количественной и качественной интерпретацией финальных данных, активное применение модернизированных перфузионных оценок при патологии печеночной ткани, требуемой унификацией обработанных результатов гемодинамики, развитие новых подходов в инструментальных алгоритмах мониторинга за больными с гепатитами вирусной этиологии.

Обобщив полученные данные, мы пришли к выводу, что результаты ASL-перфузии при МРТ печеночной ткани у исследуемых с гепатитами вирусной природы способны определять риск прогрессирования фиброзного процесса, развития портальной гипертензии, оценивать критерии эффективности лечения, определять критерий благоприятного и неблагоприятного прогноза циррозов печени вирусной природы. При этом в выполненной работе при сопоставлении результатов клинической эластографии, биопсии печени с данными ASL-перфузии печени при МРТ была выявлена корреляция между наличием стадии фиброзного процесса и морфологическими изменениями. При сопоставлении с результатами УЗИ и доплеровского исследования сосудов была доказана взаимосвязь портальной гемодинамики и показателей количественных показателей ASL-перфузии печени для пациентов с ВГ.

В нашем исследовании мы вычислили пороги отсечения показателей ASL-перфузии печени при МРТ для каждой этиологической формы изучаемых ВГ, проанализировав их в динамике и в сопоставлении с показателями биохимического анализа крови. На основании полученных данных нами разработаны практические рекомендации по результатам ASL-перфузии печени, согласно которым указываются рекомендуемые сроки динамического наблюдения при положительной/отрицательной динамике течения ВГ.

Таким образом, методика анализа ASL-перфузии при МРТ печеночной ткани в мониторинге за исследуемыми с гепатитами вирусной этиологии является важным инструментом в оценке прогноза и течения заболевания. Включение ее в структуру алгоритма обследования больных стало основой для конкретного установления активности клинической картины, стадии течения патологии, ее осложненного течения, т.е. блокирование декомпенсации процесса, проведение своевременной корректировки лечения на стадии отсутствия манифестации клинической картины.

Методика ASL-перфузии при МРТ структуры печеночной ткани для больных с гепатитами вирусной этиологии является взаимозаменяемой и/или дополнительной методикой в оценке фиброзного процесса при наличии противопоказаний к биопсии печени или отказе пациента от нее.

ВЫВОДЫ

1. Количественные показатели ASL-перфузии печени при МРТ при поступлении в лечебное учреждение позволяют оценивать степень активности ВГ (AUROC 0,913 (95% ДИ, 0,865 – 0,921)): при ВГ В минимальной степени активности – $118,3 \pm 1,5$ мл/100г/мин, умеренной – $119,2 \pm 4,8$ мл/100г/мин, высокой – $116,3 \pm 10,8$ мл/100г/мин; при ВГ С минимальной степени активности – $113,5 \pm 1,2$ мл/100г/мин, умеренной – $114,7 \pm 2,4$ мл/100г/мин, высокой – $113,9 \pm 0,8$ мл/100г/мин; при ВГ В+С минимальной степени активности – $111,8 \pm 2,2$ мл/100г/мин, умеренной – $112,4 \pm 1,6$ мл/100г/мин, высокой – $111,5 \pm 0,3$ мл/100г/мин.

2. У пациентов с ВГ отмечена высокая корреляция увеличения показателей ASL-перфузии печени и положительной клинико-лабораторной динамики ($r=0,889$); высокая корреляция уменьшения показателей ASL-перфузии печени и отрицательной клинико-лабораторной динамики ($r=0,887$).

3. Диагностическая и прогностическая значимость ASL-перфузии печени при МРТ в определении стадии фиброза AUROC 0,952 (95% ДИ, 0,944 – 0,989), для биопсии AUROC 0,997 (95% ДИ, 0,988 – 0,999), для клинической эластографии – AUROC 0,991 (95% ДИ, 0,893 – 0,995), в определении риска прогрессирования фиброзного процесса в печени (ΔP) при ВГ – AUROC 0,943 (95% ДИ, 0,884 – 0,953).

4. При динамическом наблюдении за пациентами с ВГ отмечена высокая диагностическая и прогностическая значимость ASL-перфузии печени в оценке риска развития портальной гипертензии (AUROC 0,889 (95% ДИ, 0,815 – 0,927)) и неблагоприятного течения цирроза печени независимо от класса по Чайлд-Пью (ΔM) (AUROC 0,931 (95% ДИ, 0,902 – 0,956)).

5. В структуре инструментального алгоритма ведения пациентов с ВГ в динамическом наблюдении установлено увеличение диагностической и прогностической значимости ASL-перфузии печени: при поступлении в лечебное учреждение – AUROC 0,865 (95% ДИ 0,843 – 0,928), в динамическом наблюдении – AUROC 0,915 (95% ДИ 0,881 – 0,946).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ВГ В, С, В+С, циррозами печени для оценки риска прогрессирования фиброзного процесса, развития портальной гипертензии, прогрессирования ЦП рекомендуется проведение количественной и качественной оценок ASL-перфузии печени при поступлении в лечебное учреждение, через 9, 12 месяцев, затем 1 раз в год при положительной динамике; через 3 месяца – при отрицательной динамике.

2. Количественная характеристика ASL-перфузии печени при МРТ для пациентов с ВГ может быть использована для определения риска прогрессирования фиброзного процесса (заявка на патент № 2021125909 от 01.09.2021 г.), развития портальной гипертензии (патент на изобретение № 2741369 от 25.01.2021 г.).

3. На основании динамического наблюдения за пациентами было рекомендовано через 3 месяца после начала лечения оценивать критерий эффективности лечения ВГ на основании данных ASL-перфузии печени по коэффициенту $\Delta K = K_{HBF}/K_{SBF}$, где K_{HBF} – коэффициент объемного печеночного кровотока, K_{SBF} – коэффициент объемного селезеночного кровотока. При $\Delta K \geq 1$ лечение эффективно, при $\Delta K < 1$ – неэффективно (патент на изобретение № 2737499 от 01.12.2020 г.).

4. Для пациентов с ЦП необходимо определять коэффициент прогноза $\Delta M = M_{NBF}/M_{HBF}$, где M_{NBF} – коэффициент объемного кровотока в узле цирроза, M_{HBF} – коэффициент объемного печеночного кровотока в окружающей паренхиме. Данные ASL-перфузии печени при МРТ для пациентов с ЦП вирусной природы подтверждают благоприятный и неблагоприятный прогноз: $\Delta M > 1$ – неблагоприятный прогноз, $\Delta M \leq 1$ – благоприятный прогноз (патент на изобретение № 2741691 от 28.01.2021 г.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Акчурина Э.Д. Диффузионно-взвешенные изображения в комплексной лучевой диагностике очаговых поражений печени. Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 113 с.
2. Александрова К.А., Серова Н.С., Руденко В.И., Капанадзе Л.Б. Оценка перфузии почек у больных мочекаменной болезнью с помощью методов лучевой диагностики // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2018. – Т. 8. – № 4. – С. 208 – 219.
3. Багненко С.С., Труфанов Г.Е. МРТ-диагностика очаговых заболеваний печени – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 128 с.
4. Балуква Е.В. Поражение печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического): от этиологической гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – № 1(1). – С. 35 – 40.
5. Баталов А.И., Захарова Н.Е., Погосбемян Э.Л., Фадеева Л.М., Горяинов С.А., Баев А.А., Шульц Е.И., Челушкин Д.М., Потапов А.А., Пронин И.Н. Бесконтрастная ASL-перфузия в предоперационной диагностике супратенториальных глиом // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2018. – 82(6). – С. 15 – 22.
6. Бацких С.Н., Винницкая Е.В., Сбикина Е.С., Борунова Ж.В., Дорофеев А.С., Сандлер Ю.Г. Риск развития цирроза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, перенесших вирусный гепатит В // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т.30. – № 4. – С. 28 – 34.
7. Билалова А.Р., Макашова В.В. Клинико-лабораторная характеристика хронических гепатитов и циррозов печени различной этиологии // Архивь внутренней медицины. – 2015. – № 2 (22). – С. 8 – 14.

8. Борсуков А.В., Крюковский С.Б., Покусаева В.Н., Перегудов И.В., Морозова Т.Г. Эластография в клинической гепатологии (частные вопросы). Монография. – Смоленск: Смоленская государственная типография, 2011. – 276 с.
9. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Мациевич М.В. Возможности этиотропной терапии больных вирусным циррозом печени // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2014. – № 6. – С. 11 – 17.
10. Бунак М.С., Вишнякова М.В., Сташук Г.А., Биктимиров Р.Г. Применение метода маркирования артериальных спинов (ASL-перфузия) для оценки резидуальной ткани глиобластомы // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – № 99(6). – С.305 – 309. <https://DOI.org/10.20862/0042-4676-2018-99-6-305-309>.
11. Гепатит и последствия гепатита / Пер. с нем. Майер К.-П.; [пер. и] науч. ред. Шептулин А. А. – М. ГЭОТАР-Медиа, 2000 (VIII). – 423 с.
12. Гугушвили Л.Л. Ретроградное кровообращение печени и портальная гипертензия. – М.: Медицина, 1972. – 196 с.
13. Дипак Д., Джери К., Элисон Б. Наглядная гепатология: учебное пособие (пер. с англ.) / Под ред. Павлова Ч. С. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 168 с.
14. Долгушин М.Б., Тулин П.Е., Оджарова А.А., Мещерякова Н.А., Невзоров Д.И., Меньков М.А., Патютко Ю.И., Долгушин Б.И. КТ-перфузия в дифференциальной диагностике опухолей печени // Медицинская визуализация. – 2015. – № 5. – С. 18 – 31.
15. Дурлештер В.М., Габриэль С.А., Корочанская Н.В., Ковалевская О.В., Серикова С.Н., Марков П.В., Усова О.А., Мурашко Д.С., Дынько В.Ю., Бухтояров А.Ю., Басенко М.А. Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с циррозом печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – № 4 (Т.30). – С. 35 – 43.
16. Еремеева Ж.Г. Анализ эффективности специфической профилактики гепатита В в группе риска // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2019. – № 3. – С. 39 – 46.

17. Жирков И.И. Диагностика стеатоза при неалкогольной жировой болезни печени у военнослужащих // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2020. – № 1 (69). – С. 100 – 104.
18. Жирков И.И., Гордиенко А.В., Яковлев В.В., Сердюков Д.Ю., Дорохов Г.Ю., Ващенко В.В., Брынюк А.С., Шичкин М.Ф. Возможности транзиентной эластографии в диагностике фиброза при невирусных хронических диффузных заболеваниях печени у военнослужащих // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2020. – № 2 (70). – С. 11 – 15.
19. Зотова А.С., Афанасьева Н.Г., Важенина Д.А. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ-КТ): возможности метода в дифференциальной диагностике объемных образований печени, а также поиске первичного очага при подозрении на злокачественные образования печени метастатического характера // Человек. Спорт. Медицина. – 2017. – Т. 17. – № 3. – С. 35 – 42.
20. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосына Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – 26 (4). – С. 71 – 102.
21. Инфекционная и паразитарная заболеваемость в Российской Федерации за январь – декабрь 2018 г. Статистические материалы [электронный ресурс]. // http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistic_detail.php?ID=11277&spphrase_id=1643918.
22. Инфекционная гепатология: руководство для врачей / Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Смирнов А.В. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 608 с.
23. Карев В.Е. Клинические и иммуно-морфологические аспекты патогенеза хронической HBV- и HCV инфекции. Автореф. дис. ...докт. мед. наук. – СПб, 2016. – 40с.

24. Кармазановский Г.Г. Роль МСКТ и МРТ в диагностике очаговых заболеваний печени // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2019. – 24 (4). – С. 91 – 110.
25. Клиническая цитология: Практическое руководство / Полонская Н.Ю. – М.: Практическая медицина, 2018. – 144 с.
26. Крабак И.А., Лобзин Д.Ю., Карев В.Е. Клинические и иммуноморфологические предикторы неблагоприятного течения хронического гепатита С // *Журнал инфектологии*. – 2020. – Том 12. – № 2. – С. 79 – 87.
27. Кульберг Н.С., Елизаров А.Б., Новик В.П., Гомболевский В.А., Гончар А.П., Босин В.Ю., Владзимирский А.В., Морозов С.П. Автоматическое пакетное определение рентгеновской плотности печени для выявления субклинических заболеваний печени // *Радиология – практика*. – 2020. – № 3 (81). – С. 50 – 61.
28. Кулюшина Е.А. Синдром изменения состояния органов брюшной полости и забрюшинного пространства у больных циррозом печени // *Сибирский медицинский журнал*. – 2010. – № 1. – С. 30 – 32.
29. Маевская М.В., Новрузбеков М.С., Боровков И.М., Трофимова Д.Г., Жаркова М.С., Луньков В.Д., Луцык К.Н., Олисов О.Д. Структура пациентов с гепатоцеллюлярным раком (анализ данных двух специализированных центров) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2020. – 30(2). – С. 58 – 67.
30. Макашова В.В., Омарова Х.Г., Хохлова О.Н., Лукашенко Т.Н. Хронический вирусный гепатит С с исходом в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (клиническое наблюдение) // *РМЖ «Медицинское обозрение*. – 2018. – № 8 (II) – С. 92 – 96.
31. Малаханов В.А., Селиверстов П.В. Перфузионная компьютерная томография как эффективный метод диагностики гемодинамики печени при механической желтухе // *Радиология – практика*. – 2018. – № 2 (68). – С. 28 – 36.
32. Морозова Т.Г., Борсуков А.В. Клиническая эластография органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. – Смоленск: Смоленская городская типография, 2020 г. – 324 с.

33. Национальное научное общество инфекционистов. Клинические рекомендации: энтеральные гепатиты (гепатит А и Е) у взрослых. – 2014. – 99 с.
34. Никушкина И.Н. Состояние портально-печеночного кровотока при хронических диффузных заболеваниях печени. Дисс. ... докт. мед. наук. – М. – 2007. – с.401
35. Остроумова Т.М., Парфенов В.А., Остроумова О.Д., Перепелова Е.М., Перепелов В.А., Борисова Е.В. Возможности метода бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии для выявления раннего поражения головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10. – № 1. – С. 17 – 23.
36. Парпибоева Д.А., Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш. Клеточно-молекулярные механизмы фиброза печени: роль микро-РНК-122 при хронических вирусных гепатитах // Клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 8. – С. 50 – 53.
37. Патология печени для клиницистов / О’Нил М., Дамьянов И., Тэйлор Р.; пер. с англ. под ред. Криволапова Ю.А. – М.: Практическая медицина, 2021. – 192 с.
38. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.
39. Пиманов С.И. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии. – М.: Практическая медицина, 2016. – С. 53 – 7.
40. Полисиндромность цирроза печени / Ибадильдин А. С., Андреев Г. Н., Борисов А. Е. – Великий Новгород: Новгор. гос. ун-т им. Ярослава Мудрого, 1999. – 196 с.
41. Полунина Т.Е. Хронический вирусный гепатит С в свете современных Российских и Европейских рекомендаций. Фарматека: руководства и рекомендации для семейных врачей и терапевтов. – 2013. – №14. – С. 9–15.
42. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / Под ред. Митькова В.В. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Издательский дом Видар-М, 2019. – 756 с.
43. Прокоп М., Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография. – 4 изд., Том 2. – М.: МЕДпресс-информ, 2020. – 712 с.

44. Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Подопригора А.Е., Захарова Н.Е., Серков С.В., Родионов П.В., Шульц Е.И., Коршунов А.Е., Усачев Д.Ю., Лукшин В.А., Celik A., Потапов А.А., Корниенко В.Н. Спиновое маркирование артериальной крови (ASL) – метод визуализации и оценки мозгового кровотока // Лучевая диагностика и терапия. – 2012. – № 3 (3). – С. 64 – 78.
45. Ратников В.А., Скульский С.К. Роль магнитно-резонансной томографии в комплексной лучевой диагностике причин обструкции дистального отдела общего желчного протока // Медицинская визуализация. – 2016. – №4. – С. 64 – 75.
46. Ревешвили А.Ш., Кармазановский Г.Г., Шантаревич М.Ю., Замятина К.А., Сташкив В.И., Курочкина А.И., Демидова В.С., Кузнецова С.Ю., Хохлов В.А., Калинин Д.В. Характеристика паренхимы печени по данным нативной КТ на этапах лечения COVID-19 // Анналы хирургической гепатологии. – 2020. – 25 (3). – С. 72 – 87.
47. Розенгауз Е.В., Караханова А.Г. Трудности компьютерно-томографической диагностики гепатоцеллюлярного рака. Лекция и демонстрация наблюдений // Анналы хирургической гепатологии. – 2020. — № 2(25). – С. 39 – 48.
48. Розенгауз Е.В., Караханова А.Г., Нестеров Д.В. Особенности паттерна контрастирования гепатоцеллюлярного рака при тромбозе воротной вены // Медицинская визуализация. – 2019. – 23 (4). – С. 68 – 75.
49. Рубис Л.В. Некоторые результаты изучения эффективности вакцинации против гепатита В // Журнал инфектологии.– 2020. – Том 12. – № 2.– С. 71 – 78.
50. Рыжкова О.В. Дифференциальная диагностика хронических гепатитов: учебное пособие. – Иркутск: ИГМУ, 2020. – 62 с.
51. Сенча А.Н., Моргунов М.С., Патрунов Ю.Н., Пеняева Э.И., Кашманова А.В., Сенча Е.А. Ультразвуковое исследование с использованием контрастных препаратов. – М.: Видар-М, 2015. – 144 с.
52. Сергеева А.Н., Селивёрстова Е.В., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В., Гаджиева З.Ш., Забитова М.Р. Импульсное спиновое маркирование

артериальной крови (PASL) в получении перфузионных и функциональных данных: возможности метода // REJR. – 2019. – 9(1). – С.148 – 159.

53. Станжевский А.А., Тютин Л.А., Костеников Н.А., Поздняков А.В. Возможности позитронно-эмиссионной томографии С 18F-фтордезоксиглюкозой в дифференциальной диагностике сосудистой деменции // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 2 – С. 233 – 237.

54. Талли Н.Д. Гастроэнтерология и гепатология: клинический справочник / Под ред. Талли Н.Д., Исакова В.А., Сигала А., Уэлтмана М.Д. – М.: Практическая медицина, 2012. – 584 с.

55. Тиханкова А.В. Возможности контраст-усиленного ультразвукового исследования в оценке клинического течения хронических вирусных гепатитов В и С. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. – М. – 2021. – с.24

56. Трофимова Т.Н., Беликова М.Я, Яковлева Д.М., Друзина М.М. КТ-перфузия и МР-эластография поджелудочной железы в прогнозировании риска развития панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной резекции // Лучевая диагностика и лучевая терапия. – 2020. – 1 (11). – С. 80 – 86.

57. Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Асатурян Е.Г., Ефимцев А.Ю., Чегина Д.С., Левчук А.Г., Баев М.С., Романов Г.Г. Методика артериального спинового маркирования: физические основы и общие вопросы // Russian electronic journal of radiology. – 2019. – 9 (3). – С. 190 – 200.

58. Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Асатурян Е.Г., Ефимцев А.Ю., Шмедьк Н.Ю., Машенко И.А., Чегина Д.С., Алдатов Р.Х. Методика артериального спинового маркирования: клиническое применение // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2019. – Т. 9. – № 4. – С. 129 – 147.

59. Уэстбрук К. Наглядная магнитно-резонансная томография / Пер. с англ. под ред. Кармазановского Г.Г. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 160 с.

60. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени / Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 592 с.

61. Шахгильдян И.В., Ясинский А.А., Михайлов М.И., Ершова О.Н., Хухлович П.А., Хасанова В.А., Лыткина И.Н., Шулакова Н.И., Романенко В.В.,

- Патлусова В.В., Коленова Т.В., Ооржак Н.Д., Коршунова Г.С., Клименко С.М. Эпидемиологическая характеристика хронических гепатитов В и С в Российской Федерации // Мир вирусных гепатитов. – 2008. – № 5. – С. 11 – 16.
62. Шелкопляс Э.Н. Некоторые аспекты диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии при очаговых поражениях печени // Радиология-практика. – 2013. – № 1 – С. 46 – 53.
63. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и жёлчных путей. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. – 864 с.
64. Шифф Ю.Р.; Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Вирусные гепатиты и холестатические заболевания. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 408 с.
65. Шифф Ю.Р. Введение в гепатологию. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 704 с.
66. Шульц Е.И., Баталов А.И., Афандиев Р.М., Баев А.А., Тюрина А.Н., Фадеева Л.М., Маряшев С.А., Никитин П.В., Захарова Н.Е., Пронин И.Н. ASL-перфузия в дифференциальной диагностике опухолей боковых желудочков и прозрачной перегородки // Радиология-практика. – 2020. – № 4 (82). – С. 16 – 26.
67. Якимова В.Б. Артериальная гемодинамика на различных стадиях хронических гепатитов и циррозе печени // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2005. – Т. 57. – № 7. – С. 51 – 53.
68. Alsop D.C, Detre J.A. Multisection cerebral blood flow MR imaging with continuous arterial spin labeling // Radiology. – 1998. – 208. – P. 410 – 416.
69. Asllani I., Borogovac A., Brown T.R. Regression algorithm correcting for partial volume effects in arterial spin labeling MRI // Magn. Reson Med. – 2008. – 60. – P. 1362 – 1371.
70. Belle V., Kahler E., Waller C. et al. In vivo quantitative mapping of cardiac perfusion in rats using anoninvasive MR spin-labeling method. Journal of magnetic resonance imaging: JMRI. – 1998. – 8(6). – P. 1240 – 1245.
71. Berman K.F., Torrey E.F., Daniel D.G. et al. Regional cerebral blood flow in monozygotic twins discordant and concordant for schizophrenia // Arch Gen Psychiatry. – 1992. – 49. – P. 927 – 934.

72. Brown G.G., Clark C., Liu T.T. Measurement of cerebral perfusion with arterial spin labeling: Part 2. Applications. *J Int Neuropsychol Soc.* – 2007. – 13. – P. 526 – 538.
73. Buxton R.B., Frank L.R., Wong E.C., Siewert B., Warach S., Edelman R.R. A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling. *Magn Reson Med.* – 1998. – 40. – P. 383 – 396.
74. Chappell M.A., MacIntosh B.J., Donahue M.J., Gunther M., Jezzard P., Woolrich M.W. Separation of macrovascular signal in multiinversion time arterial spin labelling MRI // *Magn Reson Med.* – 2010. – 63. –P. 1357 – 1365.
75. Choi H.S.J., Brouwer W.P., Zanjir W.M.R., de Man R.A., Feld J.J., Hansen B.E. et al. Non-alcoholic steatohepatitis is associated with liver – related outcomes and all-cause mortality in chronic hepatitis B. *Hepatology.* – 2020. –71(2). –P. 539 – 548.
76. Choi J.Y., Lee J.M., Sirlin C.B. CT and MRI imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. *Radiology.* – 2014. – 272 (3). –P. 635 – 654.
77. Chouhan M., Mookerjee R., Bainbridge A. et al. Caval subtraction 2D phase-contrast MRI to measure total liver and hepatic arterial blood flow: preclinical validation and initial clinical translation. *Radiology.* – 2015 (accepted, in submission).
78. Chouhan M., Ramasawmy R., Campbell-Washburn A. et al. Measurement of bulk liver perfusion: initial assessment of agreement between ASL and phase-contrast MRI at 9.4T. *Proc Intl Soc Mag Reson Med.* – 2013. – Vol. 21. – P. 2190.
79. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I., Cosgrove D.O., Kudo M., Nolsøe C.P. et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound Med. Biol.* – 2013. – 39(2). – P. 187 – 210. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.09.002.
80. Coppola N., Gentile I., Pasquale G., Buonomo A.R., Capaluongo N.D., Armiento M. et al. Anti-HBc positivity was associated with histological cirrhosis in

patients with chronic hepatitis C. *Ann Hepatol.* – 2014. – 13(1). – P. 20 – 26. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)30900-7.

81. Cosgrove D., Piscaglia F., Bamber J., Bojunga J., Correas J.M., Gilja O.H. et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med.* – 2013. – 34(3). – P. 238 – 253. DOI: 10.1055/s-0033-1335375.

82. Cosgrove D.O. Contrast-enhanced ultrasound of liver lesions. *Ultrasound Med. Biol.* – 2010. – 36(12). – P. 2146. – author reply 2146 – 7. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.06.011.

83. D'Ambrosio R. Should surveillance for liver cancer be modified in hepatitis C patients after treatment-related cirrhosis regression? / D'Ambrosio R., Colombo M. // *Liver International.* – 2016. – T. 36. – № 6. – P. 783 – 790.

84. De Bazelaire C., Rofsky N.M., Duhamel G., Michaelson M.D., George D., Alsop D.C. Arterial spin labeling blood flow magnetic resonance imaging for the characterization of metastatic renal cell carcinoma (1). *Acad Radiol.* – 2005. – 12. – P. 347 – 357.

85. De Franchis R., Baveno V.I. Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J. Hepatol.* – 2015. – 63(3). – P. 743 – 752. DOI 10.1016/j.jhep.2015.05.022.

86. Deibler A.R., Pollock J.M., Kraft R.A., Tan H., Burdette J.H., Maldjian J.A. Arterial Spin-Labeling in Routine Clinical Practice, Part 1: Technique and Artifacts // *American Journal of Neuroradiology* August 2008. – 29 (7). – P. 1228 – 1234. DOI: <https://DOI.org/10.3174/ajnr.A1030>.

87. Deibler A.R., Pollock J.M., Kraft R.A. et al. Arterial spin labeling in routine clinical practice, Part 1: Technique and artifacts. *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2008 – 29. – P. 1228 – 1234.

88. Deibler A.R., Pollock J.M., Kraft R.A. et al. Arterial spin-labeling in routine clinical practice, Part 2: Hypoperfusion patterns. *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2008. – 29. – P. 1235 – 1241.

89. Detre J.A., Alsop D.C., Vives L.R. et al. Noninvasive MRI evaluation of cerebral blood flow in cerebrovascular disease. *Neurology*. – 1998 – 50. – P. 633 – 641.
90. Detre J.A., Alsop D.C. Perfusion magnetic resonance imaging with continuous arterial spin labeling: methods and clinical applications in the central nervous system. *Eur J Radiol*. – 1999. – 30. – P. 115 – 124.
91. Detre J.A., Leigh J.S., Williams D.S. et al. Perfusion imaging. *Magn Reson Med*. – 1992. – 23. – P. 37 – 45.
92. Dietrich C.F., Tuma J., Badea R. Ultrasound of the liver. EFSUMB – European Course Book. Student Edition .– 2013. – P. 1 – 64.
93. Diffusion imaging concepts for clinicians. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2007. – 27 (1). – P. 1.
94. Dousse M., Mamo H., Ponsin J.C. et al. Cerebral blood flow in schizophrenia. *Exp Neurol*. – 1988. – 100. – P. 98 – 111.
95. Yongbi M.N., Fera F., Yang Y. et al. Pulsed arterial spin labeling: comparison of multisection baseline and functional MR imaging perfusion signal at 1.5 and 3.0 T: initial results in six subjects. *Radiology*. – 2002. – 222. – P. 569 – 575.
96. Duhamel B., Ferre J.C., Jannin P., Gauvrit J.Y., Verin M., Millet B. et al. Chronic and treatment-resistant depression: a study using arterial spin labeling perfusion MRI at 3 Tesla. *Psychiatry Res*. – 2010. – 182. – P. 111 – 116.
97. Dupui P., Gell A., Bessoles G. et al. Cerebral blood flow in aging. Decrease of hyperfrontal distribution. *Monogr Neural Sci*. – 1984. – 11. – P. 131 – 138.
98. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guideline for the management of non-alcoholic liver disease. European Association for the Study of the liver (EASL) and European Association for the study of diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59. – P. 1121 – 1140.
99. Elpek G.O. Cellular and molecular mechanism in the pathogenesis of liver fibrosis: an update // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – T. 20. – № 23. – P. 7260 – 7276.

100. Elsayes K.M. 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. 37 (7). – P. 1994 – 2017.
101. Epstein H.T. Stages of increased cerebral blood flow accompany stages of rapid brain growth. *Brain Dev.* – 1999. – 21. – P. 535 – 539.
102. European Association for the study of the liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* – 2018. – 69 (2). – P. 406 – 460. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024.
103. Feng G, Zheng K.I., Yan Q.Q., Rios R.S., Targher G., Byrne C.D., Poucke S.V., Liu W.Y., Zheng M.H. COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. *J. Clin. Translat. Hepatol.* – 2020. – 8 (1) – P. 18 – 24.
104. Fernandez-Seara M.A., Wang Z., Wang J., Rao H.Y., Guenther M., Feinberg D.A. et al. Continuous arterial spin labeling perfusion measurements using single shot 3D GRASE at 3 T. *Magn Reson Med.* – 2005. – 54. – P. 1241 – 1247.
105. Ferré J.C., Petr J., Bannier E., Barillot C., Gauvrit J.Y. Improving quality of arterial spin labeling MR imaging at 3 tesla with a 32-channel coil and parallel imaging // *J Magn Reson Imaging*, 35 (2012). – P. 1233 – 1239.
106. Ferré J.-C., Bannier E., Raoult H., Mineur G., Carsin-Nicol B., Gauvrit J.-Y. Arterial spin labeling (ASL) perfusion: Techniques and clinical use // *Diagnostic and Interventional Imaging*. – Issue 12, December 2013. – Vol. 94. – P. 1211 – 1223.
107. Friston K.J. et al. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping*. – 1995. – 2. – P. 189 – 202.
108. Frouin F., Duteil S., Lesage D., Carlier P.G., Herment A., Leroy Willig A. An automated image-processing strategy to analyze dynamic arterial spin labeling perfusion studies. Application to human skeletal muscle under stress. *Magn Reson Imaging*. – 2006. – 24. – P. 941 – 951.
109. Gara N. Durability of Antibody Response Against hepatitis B Virus in Healthcare Workers vaccinated as adults / Gara N., Abdalla A., Rivera E. et al. //

Clin. Infect. Dis. – 2015. – Feb 15. – 60(4). – P. 505 – 513. DOI: 10.1093/cid/ciu867.Epub 2104 Nov.

110. Golay X., Hendrikse J., Lim T.C. Perfusion imaging using arterial spin labeling. Topics in magnetic resonance imaging: TMRI. – 2004. – 15(1). – P. 10 – 27.

111. Golay X., Petersen E.T., Hui F. Pulsed star labeling of arterial regions (PULSAR): a robust regional perfusion technique for high field imaging. Magn Reson Med. – 2005 – 53. – P. 15 – 21.

112. Golay X., Hendrikse J., Lim T.C. Perfusion imaging using arterial spin labeling // Top Magn Reson Imaging, 15. – 2004. – P. 10 – 27.

113. Golay X., Petersen E.T. Arterial spin labeling: benefits and pitfalls of high magnetic field // Neuroimaging Clin N Am, 16. – 2006. – P. 259 – 268.

114. Golay X., Petersen E.T., Hui F. Pulsed star labeling of arterial regions (PULSAR): a robust regional perfusion technique for high field imaging // Magn Reson Med, 53. – 2005. – P. 15 – 21.

115. Hagstrom H. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD // Journal of hepatology. – 2017. – Vol. 67, № 6. – P. 1265 – 1273.

116. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C [Электронный ресурс] // American Association for the Study of liver Diseases (дата обращения 18.02.2020).

117. Hendrikse J., van der Grond J., Lu H., van Zijl P.C., Golay X. Flow territory mapping of the cerebral arteries with regional perfusion MRI. Stroke. – 2004 – 35. – P. 882 – 887.

118. Hepatitis E questions and answers for health professionals [Электронный ресурс] // Center for disease control and prevention. – 2018 (дата обращения 18.02.2020).

119. Jackson A., Haroon H., Zhu X.P., Li K.L., Thacker N.A., Jayson G. Breath-hold perfusion and permeability mapping of hepatic malignancies using magnetic resonance imaging and first-pass leakage model. NMR in biomedicine. – 2002 – 15(2). – P. 164– 173.

120. Kalchev E., Georgiev R., Balev B. Arterial spin labeling MRI-clinical applications. // Varna Medical Forum. – 2019. – 6 (2). – P. 28 – 32.
121. Kim H.S., Kim S.Y. A prospective study on the added value of pulsed arterial spin-labeling and apparent diffusion coefficients in the grading of gliomas. AJNR Am J Neuroradiol. – 2007. – 28. – P. 1693 – 1699.
122. Kim S.G., Tsekos N.V. Perfusion imaging by a flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: application to functional brain imaging. Magn Reson Med. – 1997. – 37. – P. 425 – 435.
123. Knodell R.G., Ishak R.G., Black W.C. et al. // Hepatology. – 1981. – N1. – P. 431 – 435.
124. Krinsky G.A., Lee V.S., Theise N.D. Focal lesions in the cirrhotic liver: high resolution ex vivo MRI with pathologic correlation. J. Comput. Assist. Tomogr. – 2000. – Mar-Apr; 24(2). – P. 189 – 196.
125. Kwon Y.-C. Hepatitis C virus infection: establishment of chronicity and liver disease progression / Kwon Y.-C., Ray R.B., Ray R. // EXCLI journal – 2014. – T. 13. – P. 977.
126. Li H. Hepatitis C: From inflammatory pathogenesis to anti-inflammatory/hepatoprotective therapy. / Li H., Huang M.-H., Jiang J.-D., Peng Z. – G // World journal of gastroenterology. – 2018. – T. 24. – № 47. – P. 5297 – 5311.
127. Li X., Metzger G.J. Feasibility of measurement of prostate perfusion with arterial spin labeling. NMR Biomed. – 2013. – 26(1). – P. 51 – 57.
128. Lingala S. Natural history of hepatitis C / Lingala S., Ghany M.G. // Gastroenterology Clinics of North America. – 2015. – T. 44. – № 4. – P. 717 – 734.
129. Luh W.M., Wong E.C., Bandettini P.A. et al. QUIPSS II with thinslice TI1 periodic saturation: a method for improving accuracy of quantitative perfusion imaging using pulsed arterial spin labeling. Magn Reson Med. – 1999. – 41. – P. 1246 – 1254.
130. Malik A. H., Lee W. Chronic Hepatitis B Virus Infection: Treatment Strategies for the Next Millennium. – 2000. DOI:10.7326/0003-4819-132-9-200005020-00007.

131. Mamo H., Meric P., Luft A. et al. Hyperfrontal pattern of human cerebral circulation. Variations with age and atherosclerotic state. *Arch Neurol.* – 1983. – 40. – P. 626 – 632.
132. Mansfield P. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *J Phys C: Solid State Phys.* – 1977. – 10. – P. 55 – 58.
133. Materne R., Van Beers B.E., Smith A.M., Leconte I., Jamart J., Dehoux J.P., Keyeux A., Horsmans Y. Non-invasive quantification of liver perfusion with dynamic CT and a dual-input one-compartmental model. *Clin Sci.* – 2000. – 99. – P. 517 – 525.
134. Materne R., Smith A.M., Peeters F., Dehoux J.P., Keyeux A., Horsmans Y., Van Beers B.E. Assessment of hepatic perfusion parameters with dynamic MRI // *Magn Reson Med.* – 2002. – 47 (1).– P. 135 – 142.
135. Moeller M., Thonig A., Pohl S., Ripoll C., Zipprich A. Вазодилатация печеночных артерий не зависит от портальной гипертензии на ранних стадиях цирроза. *PLoS ONE* (2015) 10(3): e0121229. <https://DOI.org/10.1371/journal.pone.0121229>.
136. Moon M.A., Singal A.G., Tapper E.B. Contemporary Epidemiology of Chronic liver disease and Cirrhosis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – 8. – P. 1 – 16. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.060.
137. Nancy M., Carroll I.H., Richard Alexander Jr. Isolation perfusion of the liver // *Cancer J.* – 2002. – 8(2). – P. 181 – 93. DOI: 10.1097/00130404-200203000-00012.
138. Nderitu P., Bosco C., Garmo H., Holmberg L., Malmstrom H., Hammar N. et al. The association between individual metabolic syndrome components, primary liver cancer and cirrhosis: a study in the Swedish AMORIS cohort. *Int J Cancer.* – 2017. – 141(6). – P. 1148 – 1160. DOI: 10.1002/ijc.30818.
139. Olson J.C. Acute-on-chronic and decompensated chronic liver failure: definitions, epidemiology and prognostication. *Crit care Clin.* – 2016. – Vol. 32. – no. 3. – P. 301 – 309.

140. Ordidge R.J., Wylezinska M., Hugg J.W. et al. Frequency offset corrected inversion (FOCI) pulses for use in localized spectroscopy. *Magn Reson Med.* – 1996. – 36. – P. 562–566.
141. Organization W.H. Guidelines for the screening Care and treatment of person with chronic hepatitis C infection // Guidelines for the screening care and treatment of person with chronic hepatitis C infection: updated version. – 2016. – 140 p.
142. Otsuka M., Kishikawa T., Yoshikawa T. et al. MicroRNA-122 and liver disease. *J Hum Genet.* – 2017. – Jan, 62 (1). – P. 75–80. DOI: 10.1038/jhg.2016.53.
143. Petersen E.T., Lim T., Golay X. Model-free arterial spin labeling quantification approach for perfusion MRI // *Magn Reson Med*, 55. – 2006. – P. 219–232.
144. Petersen E.T., Zimine I., Ho Y.C., Golay X. Non-invasive measurement of perfusion: a critical review of arterial spin labelling techniques. *Br J Radiol.* – 2006. – 79. – P. 688–701.
145. Raimondo G., Locarnini S., Pollicino N., Levrero M., Zoulim F., Lok A.S. Taormina Workshop on Occult HBV Infection Faculty Members. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* – 2019. – 71(2). – P. 397–408.
146. Ramasawmy R., Campbell-Washburn A.E., Wells J.A. et al. Hepatic arterial spin labelling MRI: an initial evaluation in mice. *NMR in biomedicine.* – 2015. – 28(2). – P. 272–280.
147. Rino Y., Yukawa N., Yamamoto N. Does herbal medicine reduce the risk of hepatocellular carcinoma?. *World J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21. – № 37. – P. 10598–10603.
148. Roberts D.A., Detre J.A., Bolinger L., Insko E.K., Lenkinski R.E., Pentecost M.J. et al. Renal perfusion in humans: MR imaging with spin tagging of arterial water. *Radiology.* – 1995. – 196. – P. 281–286.
149. Roberts L.R., Sirlin C.B., Zaim F., Almasri J., Procop L.J., Heimbach J.K., Murad M.H., Mohammed K. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: systematic review and meta analysis. *Hepatology.* – 2018. – 67 (1). – P. 401–421.

150. Rui L. Energy metabolism in the liver // *Comprehensive Physiology*. – 2014. – Vol. 4. – № 1. – P. 177 – 197.
151. Sadowski E.A., Bennett L.K., Chan M.R. et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology*. – 2007. – 243. – P. 148 – 157.
152. Sakamoto T., Morishita A., Nomura T. et al. Identification of microRNA profiles associated with refractory primary biliary cirrhosis. *Mol Med Rep*. – 2016. – Oct; 14(4). – P. 3350 – 3356. DOI: 10.3892/mmr.2016.5606.
153. Salomao M., Verna E.C., Lefkowitz J.H., Moreira R.K. Histopathologic distinction between fibrosing cholestatic hepatitis C and biliary obstruction . *Am J Surg. Pathol*. – 2013. – 37. – P. 1837 – 1844.
154. Sayiner M., Koenig A., Henry L., Younossi Z.M. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world. *Clin Liver Dis*. – 2016. – Vol. 20. – №. 2. – P. 205 – 214.
155. Schraml C., Schwenzer N.F., Martirosian P., Claussen C.D., Schick F. Perfusion imaging of the pancreas using an arterial spin labeling technique // *J Magn Reson Imaging*, 28. – 2008. – P. 1459 – 1465.
156. Scoglund C., Lagging M., Castedal M. No need to discontinue hepatitis C virus therapy at the time of liver transplantation. *PloS ONE*. – 2019. – 14(2). – e0211437. DOI: 10.1371/journal.pone.021.
157. Sebastiani G. Chronic hepatitis C and liver fibrosis / Sebastiani G., Gkouvatsos K., Pantopoulos K. // *World journal of gastroenterology*. – 2014. – T. 20 – № 32 – P. 11033 – 11053.
158. Shahnazarian V. Hepatitis C virus genotype: Clinical features, current and emerging viral inhibitors, future challenges / Shahnazarian V., Ramai D., Reddy M., Mohanty S. // *Annals of Gastroenterology*. – 2018. – T. 31. – № 5. – P. 541 – 551.
159. Shi J. Current progress in host innate and adaptive immunity against hepatitis C virus infection / Shi J., Li Y., Chang W., Zhang X., Wang F.S. // *Hepatology international*. – 2017. – T.11. – № 4. – P. 374 – 383.

160. Strassburg C.P., Manns M.P. Liver biopsy (quality and use of gun). In: Boyer T.D., Manns M.P., Sanyal A.J., editors. *Zakim and Boyer's hepatology. A textbook of liver disease*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. – 2012. – P. 173 – 183.
161. Strobel D., Krodel U., Martus P. et al. Clinical evaluation of contrast-enhanced color Doppler sonography in the differential diagnosis of liver tumors. *Ultrasound*. – 2000. – Jan; 28(1). – P. 1 – 13.
162. Theise N.D., Saxena R. Algorithmic approach to diagnosis of liver diseases. In: Odze R.D., Goldblum J.R., editors. *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. – 2015. – P. 1143 – 1169.
163. Tran T.K., Vigneron D.B., Sailasuta N. et al. Very selective suppression pulses for clinical MRSI studies of brain and prostate cancer. *Magn Reson Med*. – 2000. – 43. – P. 23 – 33.
164. Tsuda Y., Hartmann A. Changes in hyperfrontality of cerebral blood flow and carbon dioxide reactivity with age. *Stroke*. – 1989. – 20. – P. 1667 – 1173.
165. Tsuda Y., Hartmann A. Hyperfrontal distribution of regional cerebral blood flow and vascular CO₂ reactivity in normal subjects and disturbances in ischemic cerebrovascular disorders. *Acta Radiol Suppl*. – 1986. – 369. – P. 69 – 72.
166. Van Beers B.E., Leconte I., Materne R., Smith A.M., Jamart J., Horsmans Y. Hepatic perfusion parameters in chronic liver disease: dynamic CT measurements correlated with disease severity. – *AJR* 2001. – 176. – P. 667 – 673.
167. Venkatesh S.K., Ehman R.L. Magnetic resonance elastography of abdomen // *Abdom. Imaging*. – 2015. – Vol. 40. – No. 4. – P. 745 – 759. DOI: 10.1007/s00261-014-0315-6.
168. Vinaixa C. Disease reversibility in patients with post-hepatitis C cirrhosis / Vinaixa C., Strasser S.I., Berenguer M. // *Transplantation*. – 2017. – T.101. – № 5. – P. 916 – 923.
169. Wang C.C. Tseng T.C., Kao J.H. Hepatitis B virus infection and metabolic syndrome: fact or fiction? *J. Gastroenterol Hepatol*. – 2015. – 30(1). – P. 14 – 20.

170. Wang J., Licht D.J., Jahng G.H. et al. Pediatric perfusion imaging using pulsed arterial spin labeling. *J Magn Reson Imaging*. – 2003. – 18. – P. 404 – 13.
171. Wang J., Licht D.J., Silvestre D.W. et al. Why perfusion in neonates with congenital heart defects is negative technical issues related to pulsed arterial spin labeling. *Magn Reson Imaging*. – 2006. – 24. – P. 249 – 54.
172. Warmuth C., Gunther M., Zimmer C. Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibilityweighted contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. – 2003. – 228. – P. 523 – 532.
173. Weber M.A., Gunther M., Lichy M.P. et al. Comparison of arterial spin-labeling techniques and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MRI in perfusion imaging of normal brain tissue. *Invest Radiol*. – 2003. – 38. – P. 712 – 18.
174. Wells J.A., Siow B., Lythgoe M.F., Thomas D.L. The importance of RF bandwidth for effective tagging in pulsed arterial spin labeling MRI at 9.4T. *NMR in biomedicine*. – 2012. – 25(10). – P. 1139 – 1143.
175. Werner R., Norris D.G., Alfke K., Mehdorn H.M., Jansen O. Continuous artery-selective spin labeling (CASSL) // *Magn Reson Med*, 53. – 2005. – P. 1006 – 1012.
176. Weskott H.P. Контрастная сонография. – Бремен: UNI-MED. – 2014. – 284 с.
177. What is Viral Hepatitis? [Электронный ресурс] // World Health Organization URL: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/348222/Fact-sheet-SDG-viral-hepatitis-FINAL-en.pdf (дата обращения 18.02.2020).
178. Winter J.D., St Lawrence K.S., Margaret Cheng H.L. Quantification of renal perfusion: comparison of arterial spin labeling and dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging*. – 2011. – 34(3). – P. 608 – 615.
179. Wintermark M., Sesay M., Barbier E. et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *J Neuroradiol*. – 2005. – 32. – P. 294 – 314.
180. Wolf R.L., Alsop D.C., McGarvey M.L. et al. Susceptibility contrast and arterial spin labeled perfusion MRI in cerebrovascular disease. *J Neuroimaging*. – 2003. – 13. – P. 17 – 27.
181. Wong E.C., Cronin M., Wu W.C., Inglis B., Frank L.R., Liu T.T. Velocity-selective arterial spin labeling // *Magn Reson Med*, 55. – 2006. – P. 1334 – 1341.

182. Wong E.C., Buxton R.B., Frank L.R. Implementation of quantitative perfusion imaging techniques for functional brain mapping using pulsed arterial spin labeling. *NMR Biomed.* – 1997. – 10. – P. 237 – 249.
183. Wong E.C., Buxton R.B., Frank L.R. Quantitative imaging of perfusion using a single subtraction (QUIPSS and QUIPSS II). *Magn Reson Med.* – 1998. – 39. – P. 702 – 708.
184. World Health organization: resolution of the 63rd World Health Assembly on Viral Hepatitis (WHA63.18). – 2010. – accessed 5Aug 2018. Available at: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R18-ru.pdf (In Russia).
185. Xiong J., Zhang H., Wang Y., Wang A., Bian J., Huang H. et al. Hepatitis B virus infection and the risk of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Oncotarget.* – 2017. – 8(63). – P. 107295 – 107302.
186. Yang Y., Frank J.A., Hou L. et al. Multislice imaging of quantitative cerebral perfusion with pulsed arterial spin labeling. *Magn Reson Med.* – 1998. – 39. – P. 825 – 832.
187. Ye F.Q., Frank J.A., Weinberger D.R., McLaughlin A.C. Noise reduction in 3D perfusion imaging by attenuating the static signal in arterial spin tagging (ASSIST). *Magn Reson Med.* – 2000. – 44. – P. 92 – 100.
188. Zhang C.-Y. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets. / Zhang C.-Y., Yuan W.-G., He P., Lei J.-H., Wang C.-X. // *World journal of gastroenterology.* – 2016. – T. 22. – № 48. – P. 10512 – 10522.