

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

*На правах рукописи*

**ТЕЛЕШ АРИНА АЛЕКСАНДРОВНА**

**КРИТЕРИИ КОМПЛЕКСНОГО ВЫБОРА ASL-ПЕРФУЗИИ ПРИ  
МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С  
ДИФФУЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ**

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Морозова Татьяна Геннадьевна**

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) ...</b>	15
1.1. Проблема распространенности различных этиологических форм диффузных заболеваний печени .....	16
1.1.1. Влияние острой и перенесенной инфекции COVID-19 на состояние печени у пациентов с диффузными заболеваниями печени .....	19
1.2. Современные подходы к использованию лучевых методов исследования в алгоритмах ведения пациентов с диффузными заболеваниями печени .....	21
1.2.1. Актуальные вопросы применения современных ультразвуковых технологий в диагностике диффузных заболеваний печени .....	22
1.2.2. Роль компьютерной томографии в диагностике диффузных заболеваний печени .....	24
1.2.3. Магнитно-резонансная томография: основы диагностических возможностей при диффузных заболеваниях печени .....	26
1.3. Роль магнитно-резонансной томографии в современной мультимодальной диагностике диффузных заболеваний печени .....	28
1.4. Метод маркирования артериальных спинов (ASL-перфузия): принципы и особенности применения .....	31
1.4.1. Диагностические возможности бесконтрастной ASL-перфузии в клинической практике: основные критерии .....	33
1.4.2. ASL-перфузия у пациентов с осложненным и неосложненным течением ДЗП различной этиологии: комплексное патогенетическое обоснование .....	37
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
2.1. Общая характеристика клинических наблюдений .....	44
2.2. Характеристика инструментальных методов исследования пациентов .....	48
2.2.1. Характеристика ультразвукового исследования .....	49
2.2.2. Компьютерная томография .....	50
2.2.3. Магнитно-резонансная томография .....	52

2.3. Применение ASL-перфузии печени у пациентов с ДЗП .....	54
2.3.1. Методология комплексного выбора и тактика проведения ASL-перфузии печени у пациентов с ДЗП различной этиологии .....	57
2.3.2. Методология комплексного выбора и тактика проведения ASL-перфузии печени у пациентов с осложненным течением ДЗП .....	62
2.4. Статистический анализ результатов исследования .....	66
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
3.1. Лучевые методы в алгоритме обследования пациентов с ДЗП .....	68
3.1.1. Характеристика и анализ результатов ультразвукового исследования .....	68
3.1.2. Характеристика и анализ результатов компьютерной томографии .....	71
3.1.3. Характеристика и анализ результатов магнитно-резонансной томографии .....	73
3.2. Критерии комплексного выбора ASL-перфузии у пациентов с ДЗП: анализ результатов	
3.2.1. Оценка результатов комплексного выбора ASL-перфузии печени у пациентов с неосложненным течением ДЗП различной этиологии .....	75
3.2.2. Оценка результатов комплексного выбора ASL-перфузии у пациентов с осложненным течением ДЗП .....	82
3.3. Результаты комплексного выбора ASL-перфузии при динамическом наблюдении пациентов с ДЗП .....	97
3.4. Клинические примеры .....	108
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	120
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	126
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	127
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	129
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	131

## ВВЕДЕНИЕ

Выполняя большое количество функций, печень является уязвимой для широкого спектра патологических факторов различной этиологии: токсических, метаболических, инфекционных, сосудистых, опухолевых и др.

Диффузные заболевания печени (ДЗП) различной этиологии являются актуальной проблемой медицины современности. Данная группа патологий распространена во всех странах мира, в том числе в России [11, 53, 150]. Опасность диффузных заболеваний печени обусловлена трудностями в диагностике их на ранних стадиях, когда клинические симптомы нерезко выражены и неспецифичны, а зачастую вовсе отсутствуют. Несмотря на это, прогрессирование заболевания приводит к тяжелым последствиям: развитию фиброзных процессов в печени, циррозу, влечет за собой нарушение функционирования практически всех систем организма [14, 41, 42, 107].

Особенность ДЗП заключается в том, что различные этиологические факторы способны приводить к сходным последствиям в виде развития некроза и апоптоза гепатоцитов и холангиоцитов, формированию фиброза, воспалительным изменениям стенок печеночных сосудов, что в конечном итоге опасно развитием цирроза печени [43, 97]. Однако при схожести последствий, патогенетические механизмы, приводящие к ним, весьма различаются, что обуславливает необходимость поиска этиологического фактора в каждом случае, использования различных методов диагностики и лечения [60, 103, 122].

Немаловажной особенностью этой группы патологических состояний является возможность сочетания нескольких этиологических факторов у одного пациента [4, 117]. Необходимо также упомянуть, что течение ДЗП может изменяться под действием различных внешних и внутренних факторов, например, при присоединении иного заболевания [4, 49, 52]. В этой связи показательным является изменение тяжести ДЗП у пациентов с инфекцией COVID-19 [137, 145]. Исследования достоверно доказали, что наличие у

человека, инфицированного вирусом SARS-CoV-2, цирроза печени в стадии декомпенсации повышает риск госпитализации, тяжелого течения коронавирусной инфекции и смерти [45, 117, 137, 145].

Комплексное использование клинико-лабораторных и инструментальных данных сохраняет большое значение в диагностике ДЗП и динамическом наблюдении пациентов с этими заболеваниями [55, 60, 63, 65, 95, 122, 144]. В алгоритмах ведения пациентов с диффузной патологией печени возможности методов лучевой диагностики продолжают совершенствоваться. Особенно важным в тактике ведения пациентов с использованием лучевых методов диагностики, является их значимость на ранних этапах развития заболевания, в определении его прогноза и в оценке эффективности назначенного лечения [11, 126, 151]. Современные алгоритмы инструментальной диагностики, используемые при прогнозировании исхода ДЗП, включают ультразвуковое исследование (УЗИ), эластографию, биопсию печени [60, 103, 122]. На данный момент существует большое количество работ по применению УЗИ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в оценке объемных и диффузных поражений печени, а также посвященных применению эластографических методик в оценке степени фиброза печени при гепатитах [77, 107, 151].

Трепан-биопсия печени – инвазивный метод, имеющий риск развития побочных реакций (кровотечения), а также противопоказания, в связи с чем нередко происходит отказ пациентов от данной процедуры [55].

МРТ печени является эффективным методом диагностики ДЗП [95, 65, 144, 122, 63]. Достоинством метода МРТ является неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки. С развитием МРТ появились возможности использования дополнительных опций (например, диффузионно-взвешенные изображения – ДВИ), повышающих диагностическую значимость метода без применения контрастных веществ (КВ) [20, 97, 122].

Патогенетически нарушение перфузии паренхимы печени является одним из механизмов развития ДЗП, причем наряду с иммуноопосредованным цитолизом, синдромом холестаза, мезенхимально-воспалительным синдромом,

а также процессом фиброзирования паренхимы печени, нарушение перфузии является относительно универсальным процессом, встречающимся на разных стадиях развития заболевания [98, 99, 109, 111]. Таким образом, необходим поиск методики, которая позволит диагностировать ДЗП на начальных этапах их развития, определять риск возникновения осложнений, проводить мониторинг состояния перфузии печени на фоне лечения.

### **Степень разработанности темы исследования.**

Основанием для диссертации послужила необходимость изучения возможностей ASL-перфузии (arterial spin labeling) печени в диагностике и динамическом наблюдении пациентов с ДЗП различной этиологии, особенно при осложненном их течении.

Опубликованы несколько работ, посвященных изучению возможностей методики в оценке перфузии печени у здоровых добровольцев [135, 146, 160]. Авторы этих работ отмечают высокую диагностическую значимость и хорошую индивидуальную переносимость метода [135]. Существуют также единичные работы, показывающие эффективность применения методики ASL для прогнозирования неблагоприятного течения вирусных гепатитов [21, 32, 33]. Данные исследования показывают, что применение метода маркирования артериальных спинов помогает с высокой точностью прогнозировать неблагоприятное течение цирроза печени, а также риск развития портальной гипертензии у пациентов с вирусными гепатитами.

Научные работы, посвященные изучению возможностей ASL-перфузии печени в диагностике и динамическом наблюдении пациентов с ДЗП различного (в том числе смешанного) генеза, при осложненном и неосложненном их течении, а также при сопутствующей системной инфекции (новая коронавирусная инфекция, НКВИ) в настоящее время отсутствуют.

Изучение возможностей включения ASL-перфузии печени в алгоритм ведения пациентов с ДЗП различной этиологии, переменных клинических форм позволит повысить эффективность лучевого обследования для данной категории пациентов, а также облегчить для лечащего врача решение вопроса о

целесообразности применения данной методики при осложненном и неосложненном течении заболевания.

**Цель исследования:**

Обосновать критерии комплексного выбора ASL-перфузии при МРТ у пациентов с диффузными заболеваниями печени.

**Задачи исследования:**

1. Изучить показатели объемного печеночного кровотока в паренхиме печени при ДЗП различных клинических форм и различной этиологии по данным ASL-перфузии.
2. Исследовать взаимосвязь критериев комплексной оценки результатов ASL-перфузии печени с данными УЗИ.
3. Оценить возможности ASL-перфузии в диагностике и прогнозировании неблагоприятного течения ДЗП.
4. Разработать диагностический алгоритм с включением критериев комплексного выбора метода ASL-перфузии для пациентов с ДЗП различной этиологии.

**Научная новизна**

Работа, направленная на изучение возможностей ASL-перфузии при ведении пациентов с ДЗП различной этиологии, в том числе при осложненном их течении, осуществляется впервые. Впервые проведено сопоставление результатов ASL-перфузии печени с этиологией ДЗП, изучение изменения перфузионных показателей по данным ASL-перфузии при развитии различных осложнений, а также при сочетании ДЗП с острым инфекционным процессом (COVID-19). На основании полученных результатов разработаны рекомендации по включению критериев комплексного выбора ASL-перфузии печени в диагностический алгоритм обследования пациентов с ДЗП различного генеза при осложненном и неосложненном их течении.

**Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Результаты данной работы позволят повысить эффективность ранней визуализации перфузионных нарушений в печени при ДЗП, что будет способствовать своевременному назначению и коррекции терапии.
2. Определение значений перфузионных показателей для различных клинических форм ДЗП позволит в случае отказа от инвазивных методов диагностики (биопсия) косвенно судить о стадии морфологических нарушений в печени.
3. Оптимизация алгоритма ведения пациентов с ДЗП с использованием критериев комплексного выбора ASL-перфузии позволит своевременно и обоснованно назначать данное исследование пациентам в разных клинических ситуациях, в том числе при риске развития осложнений.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационное исследование осуществлялось в несколько этапов. На первом этапе изучалась опубликованная литература, посвященная данной проблеме. Всего проанализировано 173 источника, из них 46 – отечественных и 127 – зарубежных.

На втором этапе были обследованы 152 пациента с диффузными заболеваниями печени алкогольной, вирусной, лекарственной и смешанной этиологии, а также в сочетании с НКВИ, которые составили группу наблюдения.

Обследование включало в себя проведение МРТ органов брюшной полости с включением бесконтрастной ASL-перфузии печени. Протокол первичного исследования включал следующие импульсные последовательности: аксиальная T2, аксиальная T2 с жироподавлением, аксиальная T1 in-phase and out-of-phase, коронарная T2-ВИ, аксиальные T2 pre-ASL или аксиальные FLAIR pre-ASL, аксиальные 3D ASL. При проведении динамического МР-контроля протокол исследования включал только последовательности T2, pre-ASL и 3D ASL.

Всем пациентам также проведено УЗИ печени, результаты эластографии печени (транзиентной, компрессионной, сдвиговой волной) оценены по данным

медицинских карт, 15 пациентам была проведена МСКТ органов брюшной полости с контрастным усилением. Для оценки динамики изменения течения ДЗП оценивались также результаты лабораторных исследований (общий и биохимический анализ крови, иммуноферментный анализ (ИФА) и полимеразная цепная реакция (ПЦР) крови на маркеры вирусных гепатитов, коагулограмма), а также результаты дополнительных тестов (тест Рейтана).

На третьем этапе диссертационного исследования проводился анализ данных, полученных при бесконтрастной ASL-перфузии печени в сопоставлении с данными УЗИ, лабораторных исследований, дополнительных тестов, с последующей статистической обработкой результатов.

Объект исследования – пациенты с ДЗП различной этиологии, проходившие МР-исследование, а также лечение в ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г.Смоленска в период с 2021 по 2023 год.

Предмет исследования – объемный печеночный кровоток, измеряемый методом ASL в мл/100г/мин.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. ASL-перфузия печени позволяет проводить неинвазивную дифференциальную диагностику гепатитов и циррозов различной этиологии.
2. Объемный печеночный кровоток, измеряемый методом ASL-перфузии, может использоваться в качестве альтернативной оценки гиперкинетического/нормокинетического и гипокинетического типов кровотока при гепатите и циррозе печени различной этиологии.
3. Комплексная оценка результатов ASL-перфузии позволяет выявлять пациентов с риском развития осложнений ДЗП.
4. Критерии комплексного выбора ASL-перфузии печени повышают эффективность алгоритма ведения пациентов с ДЗП различной этиологии.

### **Связь работы с научными программами, планами.**

Диссертационная работа была выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом дополнительного последиplomного образования ФГБОУ ВО

«Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ (номер государственной регистрации 122011200086-7).

Работа проводилась в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Протокол диссертационного исследования на тему «Критерии комплексного выбора ASL-перфузии при магнитно-резонансной томографии у пациентов с диффузными заболеваниями печени» одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №2 от 28.10.2021г.).

#### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в разработке дизайна исследования, постановке цели и задач работы. Автор лично проводил анализ доступной литературы по теме исследования. Проведение МР-исследований исследуемой группы пациентов проводилось лично автором. Роль автора является определяющей в анализе результатов исследования, их статистической обработке, а также в формулировке выводов.

#### **Степень достоверности исследования**

Достаточная группа наблюдения (152 человека), включающая пациентов с различной этиологией ДЗП, сравнение результатов ASL-перфузии с клинико-лабораторными и инструментальными данными, а также статистическая обработка полученных данных позволяют считать результаты и выводы диссертационной работы достоверными и обоснованными.

#### **Апробация работы**

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на заседании кафедры лучевой диагностики и терапии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 9 от 24.01.2024 г.). Диссертация апробирована и рекомендована к защите

Государственной аттестационной комиссией ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 20.02.2024 г.).

**Основные положения и результаты работы доложены и обсуждены на отечественных и международных конференциях:**

1. Visual diagnostics methods including ASL MR perfusion in patients with diffuse liver diseases and new coronavirus infection COVID-19. A. Telesh. 29th International Student Congress Of (bio) Medical Sciences – Groningen, Netherlands, 2022.
2. Эффективность применения методов лучевой диагностики с включением ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии для диагностики поражений печени у пациентов с диффузными заболеваниями печени в сочетании с новой коронавирусной инфекцией Авторы: Телеш А.А., Морозова Т.Г. XVI Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «РАДИОЛОГИЯ – 2022», Москва, 2022.
3. Эффективность применения бесконтрастной ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с диффузными заболеваниями печени. Авторы: Телеш А.А., Морозова Т.Г. Двадцать восьмая объединенная российская гастроэнтерологическая неделя, Москва, 2022.
4. Оценка эффективности применения бесконтрастной ASL-перфузии печени у пациентов с диффузными заболеваниями печени. Авторы: Телеш А.А., Морозова Т.Г. Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов, секционное заседание «Инновационные технологии МРТ в клинической практике», Москва, 2022.
5. Опыт применения ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии в комплексном наблюдении пациентов с диффузными заболеваниями печени в сочетании с новой коронавирусной инфекцией. Автор: Телеш А.А. X Всероссийская конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века», Смоленск, 2022.

6. Возможности применения бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии печени в диагностическом алгоритме у пациентов с диффузными заболеваниями печени различной этиологии. Автор: Телеш А.А. Дистанционная научно-практическая конференция студентов и молодых учёных «Инновации в медицине и фармации - 2022», Минск, 2022.
7. Возможности методов лучевой диагностики с включением ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с диффузными заболеваниями печени в сочетании с новой коронавирусной инфекцией. Автор: Телеш А.А. III Научно-практическая конференция с международным участием «Лучевая диагностика Смоленск – зима 2022», Смоленск, 2022.
8. Опыт применения бесконтрастной ASL-перфузии для прогнозирования и комплексной диагностики висцеропатий у пациентов с диффузными заболеваниями печени. Авторы: Телеш А.А, Морозова Т.Г. Научно-практическая конференция с международным участием online «Лучевая диагностика: Смоленск – зима 2023», Смоленск, 2023.
9. Возможности бесконтрастной ASL-перфузии в прогнозировании висцеропатий у пациентов с диффузными заболеваниями печени. Автор: Телеш А.А. XI Всероссийская конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века», Смоленск, 2023.
10. Прогнозирование и диагностика висцеропатий у пациентов с диффузными заболеваниями печени: возможности бесконтрастной ASL-перфузии. Авторы: Телеш А.А., Морозова Т.Г. Международный конгресс «Невский радиологический форум» НРФ-2023, Санкт-Петербург, 2023.
11. Возможности включения бесконтрастной ASL-перфузии печени в алгоритм дифференциальной диагностики анемий у пациентов с гепатитами и циррозами печени. Авторы: Телеш А.А. Морозова Т.Г. XXXI международная научно-практическая конференция «Фундаментальные и прикладные науки сегодня», Bengaluru, Karnataka, India, 2-3 мая 2023.

12. Применение бесконтрастной ASL-перфузии у пациентов с осложненными диффузными заболеваниями печени на примере решения нестандартных клинических задач. Авторы: Телеш А.А, Морозова Т.Г. VII Научно-практическая конференция союзного государства online «Лучевая диагностика – 2023. Конкурс молодых ученых», 22 сентября 2023.

13. Опыт применения бесконтрастной ASL-перфузии печени для прогнозирования и динамического наблюдения печеночной энцефалопатии у пациентов с диффузными заболеваниями печени. Авторы: Телеш А.А., Морозова Т.Г. Постерный доклад. Конгресс российского общества Рентгенологов и радиологов, Санкт-Петербург, 2023.

14. Применение бесконтрастной ASL-перфузии у пациентов с диффузными заболеваниями печени. Как и для чего? Автор: Телеш А.А. XI всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века: Осенний марафон» – Смоленск, 2023.

15. ASL-перфузия для пациентов с диффузными заболеваниями печени. От теории к практике. Авторы: Телеш А.А, Морозова Т.Г. Научно-практическая конференция с международным участием online «Лучевая диагностика: Смоленск – зима 2024», 26 января 2024.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты работы апробированы и внедрены в работу рентгенологического отделения ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 20 печатных работ (11 тезисов, 9 статей), из них 7 – в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки Российской Федерации

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация представлена в виде рукописи, изложена на 152 страницах машинописного текста, иллюстрирована 10 таблицами и 44 рисунками. Диссертационная работа включает в себя введение, три главы, выводы и практические рекомендации. К работе прилагается список сокращений и список литературы (46 отечественных и 127 иностранных источников).

## **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Диффузные заболевания печени многие десятилетия являются актуальной проблемой мирового здравоохранения [50, 68, 82, 101]. Так, крупное исследование, посвящённое изучению распространённости вирусного гепатита В, показало, что на момент 2019 года в России по сравнению с 1990 годом показатель смертности от ВГВ увеличился более, чем в 1,5 раза [150].

Обеспокоенность вызывает также тот факт, что распространённость данной группы патологий высока среди населения трудоспособного возраста [42, 50, 82, 102]. Особенность ДЗП заключается в высокой вероятности бессимптомного течения патологического процесса на начальных этапах. Даже на этапе возникновения симптомов диагностика зачастую осложнена неспецифическим их характером, что требует проведения комплексного анализа клинических, лабораторных данных и результатов лучевых методов диагностики [4, 14, 41, 76].

Цирроз печени является наиболее частой причиной смерти от болезней органов пищеварения [11]. Кроме того, общепризнано, что гепатоцеллюлярная карцинома в большинстве случаев развивается на фоне цирроза печени. Повреждение печени, как острое, так и хроническое, может приводить к большому числу осложнений, таких как отечно-асцитический синдром, печеночная энцефалопатия (ПЭ), гепаторенальный синдром (ГРС), развитие кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и т.д. [28, 70, 14]. Лечение этих осложнений не всегда является простой задачей для врачей клиницистов, а поэтому своевременная их диагностика и предотвращение являются важными задачами в алгоритме ведения пациентов с повреждениями печени различного генеза [11, 14, 122].

## 1.1. Проблема распространенности различных этиологических форм диффузных заболеваний печени

Диффузные заболевания печени, не смотря на наличие некоторых общих патогенетических закономерностей, существенно различаются по этиологии, патогенезу, исходам и распространенности [4, 14, 77]. Одной из наиболее часто встречающихся этиологических форм ДЗП являются вирусные гепатиты. Наиболее распространенными среди возбудителей вирусных гепатитов как в нашей стране, так и в странах Европы являются вирусы гепатита А (HAV), В (HBV), С (HCV), Е (HEV) и D (HDV) [27, 28, 53, 82].

По данным ВОЗ в настоящее время около 354 миллионов человек в мире имеют вирусный гепатит В или С [86]. Глобальная стратегия ВОЗ ставит своей целью сокращение новых случаев инфицирования гепатитами на 90% и смертности от гепатитов на 65% в период с 2016 по 2030 год [89]. В стратегии подчеркивается особая роль в процессе достижения намеченных целей всеобщего охвата услугами здравоохранения. По результатам аналитического обзора на 2017 год хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) составлял около 20% от всех хронических вирусных гепатитов в нашей стране [27]. Численность населения, инфицированного вирусом гепатита С составляет в среднем около 1% населения Земли, но широко варьируется в зависимости от региона [27, 42, 82]. В Российской Федерации распространенность вирусного гепатита С находится на высоком уровне (3,3%), но начиная с 2009 года заболеваемость постепенно снижается [82]. Таким образом, в настоящее время вирусные гепатиты сохраняют свои позиции в статистике заболеваемости и смертности во всех странах мира. Помимо профилактики (как специфической, так и неспецифической), для снижения распространенности вирусных гепатитов важным этапом является повышение качества диагностики данной группы заболеваний, в том числе на ранних и даже доклинических этапах [27, 86, 89].

В контексте ДЗП нельзя не упомянуть такой важный этиологический фактор, как алкоголь. Распространенность алкогольной зависимости является высокой как в Российской Федерации, так и в странах Европы, США и других

странах мира [2, 68, 162]. В России в последние годы отмечается тенденция к снижению количества людей с официально подтвержденным диагнозом алкоголизм (МКБ-10 – Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя (F10)). Так, по данным Росстата, опубликованным на сайте Министерства Здравоохранения Российской Федерации в октябре 2019 года, общее количество больных с данным диагнозом в нашей стране с 2008 по 2017 год сократилось с 2,08 млн до 1,3 млн человек (с 1,46 % до 0,88 % населения соответственно). Однако не стоит забывать, что далеко не все пациенты, имеющие алкогольную зависимость, имеют официально выставленный диагноз.

В мире почти половина смертей, ассоциированных с употреблением алкоголя, связана с поражением печени [68]. Стоит также отметить, что нарушения ментального здоровья и деградация личности при алкоголизме приводят к понижению степени внимания человека к своему здоровью, из-за чего диагностика заболеваний зачастую происходит на поздних стадиях [68, 162].

Алкогольная болезнь печени (АБП) – собирательное понятие, объединяющее различные формы повреждения печени, этиологическим фактором которых является злоупотребление алкоголем [2, 162]. Различные формы АБП развиваются у 60-100% людей, злоупотребляющих алкоголем [2]. Алкогольный гепатит (АГ) составляет 20-30% случаев АБП [7]. Острый АГ характеризуется развитием острого дистрофического и воспалительного процесса в печени и ассоциирован с высокой частотой дальнейшего прогрессирования в цирроз печени (до 38% случаев в пятилетний период). Хронический АГ ассоциирован с развитием процессов фиброгенеза в печени, прогрессирование которых приводит к развитию цирроза [7].

«Золотым стандартом» в установлении точного диагноза и оценке степени фиброза при АБП является биопсия печени, однако в настоящее время все большее внимание уделяется неинвазивным методикам оценки степени фиброза, в частности ультразвуковой эластографии [126, 151]. Диагностика

АБП на ранней стадии является актуальной задачей и для решения ее также используются различные методы визуализации, в том числе МРТ [126].

Немаловажным этиологическим фактором повреждения печени в современном мире являются гепатотоксичные лекарственные препараты [76]. Риск развития лекарственных повреждений печени (ЛПП) варьирует в зависимости от возраста, состояния здоровья, генетической предрасположенности человека, типа лекарственного препарата, длительности применения, получаемой пациентом дозы [76, 69, 132, 167].

В диагностике и лечении ДЗП следует учитывать значительное количество смешанных форм, например, алкогольно-вирусных поражений (3% - алкоголь + HBV, 14% - алкоголь + HCV) и возможность сочетания токсического действия алкоголя и этиологических факторов неалкогольного повреждения печени (ожирение, сахарный диабет 2-го типа и т.д.) [69, 132, 167].

Другой группой заболеваний печени являются аутоиммунные повреждения. Аутоиммунный гепатит представляет собой неинфекционное неконтагиозное воспалительное заболевание печени, возникающее у генетически предрасположенных лиц и характеризующееся образованием антител к нормальным клеткам печени [6, 109, 112]. Результаты иммунологического анализа крови при данном виде гепатита включают обнаружение антинуклеарных антител и/или антител к гладкой мускулатуре, антител к микросомальной фракции печени и почек (анти-LKM) [112]. Исследования обнаружили, что антитела анти-LKM встречаются у каждого десятого пациента с гепатитом С [54]. Более того, обнаружено сходство строения вируса гепатита С с мишенью анти-LKM-антител – цитохромом P4502D6, что позволяет предположить, что некоторые экзогенные агенты, например, вирусы, способны в результате такой молекулярной «маскировки» вызывать развитие аутоиммунного гепатита у генетически предрасположенных лиц [54, 99].

Важно отметить, что у пациента может иметь место полиэтиологическое повреждение печени, включающее как инфекционную составляющую, так и воздействие алкоголя, других токсических веществ, а также аутоиммунный процесс [4, 6]. Следует учитывать, что у пациентов с комбинацией нескольких повреждающих факторов ДЗП в целом протекают тяжелее [4, 22, 69]. Вышеизложенное показывает, что процесс установления диагноза и дальнейшее лечение пациентов с ДЗП в ряде случаев являются непростыми задачами для врача.

#### 1.1.1. Влияние острой и перенесенной инфекции COVID-19 на состояние печени у пациентов с диффузными заболеваниями печени

Новая коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2 – инфекционное заболевание, распространяющееся во всему миру начиная с 2019 года, ставшее причиной самого масштабного кризиса в мировом здравоохранении со времен пандемии гриппа 1918-1919 годов [8, 104]. С начала пандемии НКВИ появлялись сообщения о том, что наиболее тяжело инфекция протекает у пациентов с сопутствующими острыми и хроническими заболеваниями, в том числе заболеваниями печени [45, 59, 104].

Патогенез поражения легких при инфекции COVID-19 относительно хорошо описан, и представляет из себя развитие особой формы диффузного альвеолярного повреждения. Для НКВИ также характерно возникновение тромбозов [45, 59, 93]. Необходимо упомянуть, что эта цепочка патогенеза начинается со связывания спайкового белка вируса с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) в легких. Рецептор ACE2 присутствует не только в ткани легких, но и в других органах, таких как сердце, почки, тонкая кишка, щитовидная железа [9, 46]. В печени эти рецепторы экспрессируются в холангиоцитах и, в меньшей степени, в гепатоцитах [46]. Из вышесказанного следует, что цитопатическое действие вируса может затрагивать печень.

Повреждение печени при НКВИ чаще всего проявляется повышением уровня печеночных трансаминаз в сыворотке крови, и коррелирует с неблагоприятными исходами заболевания, включая летальный исход [45, 93, 137, 145]. Механизм повреждения печени у пациентов с НКВИ в настоящее время продолжает изучаться [10, 145].

В первую очередь стоит обратить внимание на развивающееся при данной инфекции диффузное повреждение внутренней стенки сосудов, в том числе внутripеченочных – эндотелиопатию [1, 123]. Дисфункция эндотелия является центральным звеном патогенеза нарушения коагуляции, а именно – повышенного тромбообразования у пациентов с НКВИ [123]. Также эндотелиопатию относят к факторам, лежащим в основе синдрома длительного COVID-19 (Long-COVID) [1]. Отмечается корреляция между высоким показателем Д-димера и повышением уровня печеночных трансаминаз, что говорит о взаимосвязи между гиперкоагуляцией и повреждением печени [154]. Другим фактором повреждения печени у пациентов с НКВИ является развитие в организме системной воспалительной реакции – цитокинового шторма [123, 124].

Не последнюю роль в возникновении поражений печени при НКВИ играет проводимая лекарственная терапия. Стоит отметить существенную частоту ЛПП при НКВИ [83]. Помимо описанных механизмов повреждения печени, необходимо отметить, что гипоксия, сердечная недостаточность, применение искусственной вентиляции легких также могут способствовать развитию воспалительных и застойных явлений в печени, в ряде случаев – к развитию ишемии органа [66, 124].

Вышеописанные механизмы повреждения печени при НКВИ приобретают еще большее значение при наличии у пациента сопутствующего хронического заболевания печени. Наиболее сильные статические различия в риске тяжелого течения COVID-19 выявляются у пациентов с циррозом печени [116, 117]. Опубликованные данные многоцентровых исследований показали, что наличие у пациента с инфекцией COVID-19 декомпенсированного цирроза

печени увеличивает риск госпитализации, тяжелого течения НКВИ, а также летального исхода [117]. Немаловажным фактом, оказывающим влияние на течение НКВИ является не только тяжесть цирроза печени, но и его этиология. Так, статистически значимое повышение риска смертности, независимо от тяжести цирроза, наблюдается при алкогольной его этиологии [117].

Помимо конкретных нозологических форм, характеризующихся синдромом холестаза, изменения со стороны печени могут встречаться у пациентов в рамках постковидного синдрома [3, 168]. Со стороны печени в отдаленный период НКВИ возможно развитие как синдрома цитолиза, так и холестаза [3].

Влияние НКВИ на состояние печени – сложный и многогранный процесс. Патогенез, тяжесть и последствия этого влияния зависят от множества факторов, таких как степень тяжести течения коронавирусной инфекции, возраст пациента, наличия у него сопутствующих заболеваний печени и других органов и систем, применяемых при лечении лекарственных препаратов, генетической предрасположенности и т.д. [83, 117, 123, 137, 143, 145].

## 1.2. Современные подходы к использованию лучевых методов исследования в алгоритмах ведения пациентов с диффузными заболеваниями печени

Высокая распространенность, вариабельность клинических форм ДЗП, а также тяжелые последствия, такие как цирроз печени, приводящий к необходимости трансплантации печени и даже к летальному исходу, диктуют необходимость пристального внимания к диагностике и динамическому наблюдению пациентов, страдающих данным патологическим состоянием [11, 43]. В связи с этим необходимо упомянуть два важных момента.

Во-первых, успех лечения ДЗП, в частности вирусных гепатитов, аутоиммунного гепатита, лекарственных повреждений печени во многом зависит от своевременно начатой терапии [4, 76, 92, 112]. Во многих случаях при грамотно назначенном лечении возможно достижение стойкой ремиссии,

которая позволит пациенту полноценно жить и избежать либо отдалить тяжелые последствия прогрессирования заболевания. Для достижения этой цели необходима разработка алгоритма ранней диагностики ДЗП различной этиологии, с использованием как лабораторных методов исследования, так и различных методик визуализации, которые помогли бы выявить признаки заболевания на ранней стадии, когда зачастую еще отсутствуют специфические клинические проявления [11, 126].

Во-вторых, существует необходимость в динамическом наблюдении пациентов с уже установленным диагнозом ДЗП той или иной этиологии. Своевременное динамическое наблюдение ставит своей целью контроль эффективности проводимой терапии, диагностику и прогнозирование возможных осложнений [2, 11, 50, 68, 126]. Алгоритм наблюдения формируется индивидуально в зависимости от многих факторов, таких как этиология и клиническая форма ДЗП, тяжесть течения, наличие у пациента сопутствующих заболеваний, особенности применяемой терапии и т.д. Здесь, как и при первичной постановке диагноза, играют роль как клиничко-лабораторные, так и лучевые методы исследования [2, 11, 76].

В последние годы отмечается быстрый рост возможностей методов лучевой диагностики, что отражается на изменениях алгоритмов ведения пациентов с различными заболеваниями, в том числе ДЗП. Отмечается общая тенденция к уменьшению количества инвазивных диагностических манипуляций с целью минимизации риска осложнений, увеличение доли неинвазивных диагностических методик в постановке диагноза и дальнейшем наблюдении за пациентом [11, 14, 28, 42, 92, 97].

### 1.2.1. Актуальные вопросы применения современных ультразвуковых технологий в диагностике диффузных заболеваний печени

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, согласно современным клиническим

рекомендациям по диагностике и лечению ДЗП, является методом визуализации, который рекомендован всем пациентам с подтвержденным или подозреваемым ДЗП для оценки размеров, структуры внутренних органов, оценки крупных сосудов, выявления сопутствующей патологии органов желудочно-кишечного тракта, наличия асцита [14, 41, 42, 102]. К преимуществам УЗИ печени относят возможность количественной оценки жировой инфильтрации печени путем проведения ультразвуковой стеатометрии. Однако стоит отметить, что УЗИ обладает высокой чувствительностью (до 100%) и специфичностью (90%) при жировой инфильтрации как минимум 20% паренхимы печени, а при жировой инфильтрации менее 20% паренхимы, чувствительность метода значительно снижается, что сопровождается риском возникновения ложноотрицательных результатов [121]. С помощью доплерографии можно оценить кровоток (его скорость, направление) как в крупных, так и в более мелких сосудах печени и других органах брюшной полости [15, 17]. Для пациентов с ДЗП, особенно с циррозом печени, в протокол УЗИ исследования может быть включена оценка кинетического типа кровотока в печени, которая оценивается путем измерения пиковой систолической скорости кровотока (PSV) в воротной вене с помощью доплерографии, а также оценки диаметра воротной вены. Кинетический тип кровотока печени учитывается в прогнозировании течения заболевания и при назначении терапии [15, 17].

Известно, что точное измерение пиковой скорости кровотока с помощью доплерографии зависит от многих параметров, включая доплеровский угол и угол ультразвукового луча [96]. Наличие турбулентного потока может привести к занижению или завышению скорости потока крови [96, 163]. Таким образом, существуют некоторые ограничения методики доплерографии, что, однако, не уменьшает ее значения как неинвазивной, хорошо переносимой методики оценки портального кровотока, в том числе у нетранспортабельных пациентов.

Согласно утверждённым на настоящий момент клиническим рекомендациям по ведению ДЗП, для постановки диагноза необходима оценка

степени фиброза печени [14, 41, 42, 102]. Определение степени фиброза печени важно для оценки прогноза заболевания, определения тактики динамического наблюдения и лечения пациента. В настоящее время с развитием современных методов визуализации, в частности – эластографических методик, у многих пациентов удастся избежать использования инвазивных диагностических манипуляций, таких как биопсия печени, хотя она на настоящий момент все еще является «золотым стандартом» в оценке локализации и распространенности фибротического процесса, воспалительных и некротических изменений в печени [42].

Диагностическая точность метода ультразвуковой эластографии в вопросе определения степени фиброза печени была доказана в исследованиях [77, 107], и в настоящее время метод активно применяется как в России, так и за рубежом.

#### 1.2.2. Роль компьютерной томографии в диагностике диффузных заболеваний печени

Компьютерная томография – современный высокотехнологичный метод визуализации, который активно используется для диагностики широкого спектра патологических состояний различных органов и систем, в том числе печени [8, 18, 173]. Современная МСКТ позволяет получать высококачественные изображения печени, имеет хорошую воспроизводимость и легко переносится пациентами [18, 173]. Дополнительное внутривенное введение КВ повышает возможности метода в диагностике различных патологий печени, в основном очагового характера. МСКТ печени показывает хорошие результаты в диагностике стеатоза и стеатогепатита, причем по данным МСКТ возможна количественная оценка стеатоза и его стадирование [8, 18, 30]. Метод МСКТ обладает высокими показателями диагностической значимости (чувствительностью 64-90% и специфичность 95-100%) при

выявлении стеатоза средней и тяжелой степени, однако менее надежен в выявлении начальной стадии стеатоза [55, 103, 106, 173].

Стоит отметить наличие сложностей дифференциальной диагностики стеатоза, стеатогепатита и гепатита по данным МСКТ [173]. В клинических рекомендациях Министерства Здравоохранения РФ, посвященных хроническим вирусным гепатитам В и С у взрослых, МСКТ с контрастным усилением (либо МРТ с контрастным усилением) рекомендуется использовать у пациентов при неоднозначных УЗ-данных, при подозрении на очаговое образование печени или цирроз печени [41, 42]. В диагностике цирроза печени МСКТ с контрастным усилением показывает хорошие результаты и использование ее большинством авторов признается целесообразным [14, 30].

КТ-перфузия печени позволяет с высокой точностью оценить изменения печеночного кровотока, обладает достаточным пространственным разрешением [141, 149]. Проведение и интерпретация данного исследования относительно хорошо стандартизированы, КТ-перфузия является доступным методом исследования в ряде медицинских учреждений. При ДЗП патогенетически перфузия печени изменяется уже на ранних стадиях, а с развитием и нарастанием степени фиброза эти изменения прогрессивно увеличиваются [141, 164]. КТ-перфузия позволяет количественно оценить снижение общей перфузии печени при ДЗП, а также выявить компенсаторное увеличение вклада артериального компонента в общий кровоток органа [141]. Наибольшее число исследований в этой связи посвящено пациентам с циррозом печени. Достигнуты определенные успехи также в выявлении ранних степеней фиброза печени, однако полученные показатели в ряде случаев не позволяли проводить точное разграничение между различными стадиями фиброзного процесса [141, 164].

Основное ограничение применения метода КТ-перфузии печени как в научных целях, так и в клинической практике, связано со значительной дозой ионизирующего облучения, получаемой пациентом [141, 149]. Данное исследование подразумевает проведение серии последовательных

сканирований, количество которых может достигать двадцати, и каждое из которых сопряжено с радиационным воздействием на пациента.

Таким образом, компьютерная томография печени, и, в частности, КТ-перфузия, позволяют получить достаточной большой объем информации о структуре печени и параметрах ее кровотока, однако ограничены в применении в связи с высокой лучевой нагрузкой и необходимостью применения КВ.

### 1.2.3. Магнитно-резонансная томография: основы диагностических возможностей при диффузных заболеваниях печени

Магнитно-резонансная томография обладает большими возможностями в диагностике ДЗП. Метод МРТ является современным и быстроразвивающимся, регулярно дополняется новыми опциями, предоставляющими дополнительные диагностические возможности, а также не сопровождается лучевой нагрузкой. В силу отсутствия лучевой нагрузки МРТ может быть использована многократно в динамическом наблюдении за пациентами, в том числе для оценки эффективности проводимой терапии [20, 21, 33, 141, 164]. В настоящее время МРТ является методом визуализации, который, как показывают исследования, чувствителен в выявлении активного воспалительного процесса в печени, так по данным исследования Martin D. R. и соавторов [Martin D. R. et al, 2005] чувствительность метода достигает 100% [120].

Важным в этом контексте являются трехмерные изображения в режимах градиентного эха (3D GRE), полученные в артериальную фазу после внутривенного введения контрастного вещества – гадолиния. Повышение степени и изменение времени накопления контрастного вещества указывают на наличие активного патологического процесса в печени, а также коррелируют со степенью его выраженности [120].

Опубликованный в 2018 году метаанализ показал, что показатели диагностической значимости МРТ в диагностике неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) составили: чувствительность 82%, специфичность

87% с площадью под кривой ошибок AUROC 0,95 [166]. Для МР-диагностики стеатоза печени используются изображения, полученные в режиме фазы и противофазы (in-phase and opposed-phase), которые позволяют выявить стеатоз, используя разницу резонансных частот сигналов от протонов воды и жира. Также стеатоз может быть выявлен при оценке изображений, полученных в режимах жироподавления [155, 166].

Наиболее чувствительной методикой для выявления стеатоза у пациентов с НАЖБ среди всех неинвазивных методов в настоящее время признается МР-оценка протонной плотности жировой фракции (MR-Proton Density Fat Fraction, MRI-PDFF), причем MRI-PDFF показывает лучшие результаты, чем ультразвуковая эластография для диагностики всех степеней стеатоза (AUROC 0,99 против 0,85 соответственно;  $p = 0,0091$ ) [60, 88, 131]. Этот метод высокоэффективен в выявлении жировой дегенерации печени на всех ее стадиях, однако, использование его ограничено в связи с высокой стоимостью требуемого оборудования и необходимостью дополнительного специального обучения персонала [60, 121].

Что касается оценки выраженности фиброза печени, МРТ с использованием различных последовательностей, в том числе контраст-усиленных 3D GRE позволяет проводить оценку степени фиброза, которая коррелирует с данными гистологического исследования (95% доверительный интервал  $0,941 < r < 0,976$ ,  $p = 5 \times 10^{-7}$ ) [Martin D. R. et al, 2012], отмечается также что гетерогенность паренхимы печени при наличии фиброза визуализируется при использовании различных последовательностей МРТ [119, 141, 166]. Исследования возможностей использования контраст-усиленной МРТ для выявления фиброзных процессов в печени в настоящее время продолжают и МРТ уже вышла за рамки лишь метода макроскопической диагностики. Так, было показано, что внеклеточное контрастное усиление при использовании контрастных веществ на основе гадолиния при фиброзе печени коррелирует с гистологической стадией фиброза [119]. Также участки фиброза могут выявляться на T2-ВИ как линейные зоны повышенного сигнала [64, 141].

МРТ, таким образом, обладает широким спектром возможностей в диагностике патологии печени, и использование современных МР-технологий позволяет решать все больший спектр диагностических задач.

### 1.3. Роль магнитно-резонансной томографии в современной мультимодальной диагностике диффузных заболеваний печени

Стандартная МРТ имеет ограничения в выявлении ранних степеней фиброза печени [64, 141]. В настоящее время изучаются возможности современных методик МРТ, таких как ДВИ, МР-перфузия, текстурный анализ, изображения, взвешенные по восприимчивости (SWI) и МР-эластография в контексте их применения к оценке фиброза печени [64, 144, 170].

Диффузионно-взвешенные изображения полезны для выявления прогрессирующего фиброза и цирроза, однако методика их получения и интерпретации не стандартизирована, а результаты не всегда имеют высокую точность, поскольку значения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) не всегда точно различаются в нормальной паренхиме печени и фиброзной/цирротической ткани [144, 122]. Существуют исследования, которые показывают потенциальную возможность применения ДВИ для дифференциальной диагностики различных клинических форм АБП, в том числе цирроза алкогольной этиологии [20]. Положительной стороной методики ДВИ является возможность получения количественных параметров. Так, выявлено, что у пациентов с хроническими вирусными гепатитами имеется обратная корреляция между стадией фиброза и значениями ИКД печени ( $p < 0,05$ ) [64]. В случае с измеряемым коэффициентом диффузии нельзя забывать о том, что значения его зависят в том числе от содержания в печени жира и железа, что в рутинной практике учитывается крайне редко [47, 57]. В связи с этим возможности количественной оценки диффузионно-взвешенных изображений для оценки степени фиброза в настоящее время продолжают обсуждаться [20, 64].

Протонная МР-спектроскопия (Proton magnetic resonance spectroscopy, <sup>1</sup>H-MRS) – методика, которая дает возможность определить изменения биохимического состава тканей при заболеваниях по концентрации различных метаболитов. Эта современная методика также является высокоинформативной в диагностике стеатоза печени, в том числе на самых ранних его стадиях. Так, по данным крупного мета-анализа, <sup>1</sup>H-MRS показала чувствительность 73-91% и специфичность 92-96% в выявлении стеатоза печени, причем показатели диагностической значимости метода при выявлении легкой формы стеатоза значительно превышали аналогичные показатели УЗИ и МСКТ и составили 83-89% и 94-96% для чувствительности специфичности соответственно [55].

Такие методики как МРТ с определением протонной плотности жировой фракции и МР-спектроскопия, хоть и не признаются в настоящий момент, в отличие от гистологического исследования биоптата, «золотым стандартом» в диагностике жировой инфильтрации печени, обладают высокой информативностью, неинвазивны и не сопряжены с риском осложнений, характерных для биопсии [61, 103].

МР-эластография (МРЭ) печени была внедрена в клиническую практику в 2007-2009 годах и в настоящее время является одним из наиболее точных методов для выявления фиброза печени [121, 157, 158]. МРЭ обладает чувствительностью 98% и специфичностью 99% в выявления фиброза печени, что позволяет считать ее потенциально возможной альтернативой биопсии печени [158]. Важно, что МРЭ не теряет своей чувствительности при наличии у пациента избыточной массы тела, асцита, стеатоза печени, при внутривенном введении контрастного вещества, а результаты ее не зависят от этиологии ДЗП [169]. Воспалительный процесс в печени также не оказывает влияния на результаты МРЭ, что выгодно отличает методику от ультразвуковых эластографических методов [63, 152, 169].

К ограничениям этой методики, как и других МР-режимов, относят чувствительность к двигательным артефактам, в том числе артефактам от

дыхания и сердцебиения, что, однако, может быть успешно технически решено при использовании дыхательной и кардио-синхронизации [152, 169].

МР-перфузия печени является перспективным неинвазивным методом изучения кровотока органов, микроциркуляторных нарушений при различных патологических состояниях, в том числе – при заболеваниях печени. Данный метод показывает хорошие результаты в диагностике фиброза и цирроза печени с показателем чувствительности в определении степени фиброза до 0,933 [73, 79, 134].

Данная методика, по аналогии с КТ-перфузией, основана на количественном и полуколичественном анализе перфузионных показателей при анализе кривых зависимости концентрации контрастного агента от времени. В результате этого анализа можно количественно и полуколичественно оценить степень нарушения кровотока печени при ДЗП, а также косвенно судить о степени фиброза печени [73]. Не смотря на преимущества методики МР-перфузии печени, ее применение требует внутривенного введения контрастного препарата, и также неоднократной надежной задержки дыхания пациентом для исключения дыхательных артефактов [134, 73].

Таким образом, возможности МРТ в диагностике различных стадий и этиологических форм ДЗП на настоящий момент достаточно велики и продолжают расширяться. Однако стоит отметить, что ряд МР-методик (такие как МР-оценка протонной плотности жировой фракции, протонная МР-спектроскопия) являются сложными и малодоступными, а также требуют специального оснащения, другие методики (мультифазная контраст-усиленная МРТ, МР-перфузия печени) подразумевают внутривенное введение контрастного препарата, что имеет свои ограничения у пациентов с заболеваниями почек, индивидуальной чувствительностью к контрастному препарату [78]. Это обуславливает необходимость продолжения исследований с целью поиска методики, которая позволяла бы эффективно диагностировать и контролировать в динамике ДЗП различного генеза, но не требовала для применения специального дорогостоящего оборудования и/или программных

пакетов, необходимости внутривенного введения контрастного вещества и не сопровождалась лучевой нагрузкой.

Перспективы замены инвазивных методов диагностики ДЗП, в том числе на ранних стадиях, современными неинвазивными методами делают важным процесс их дальнейшего изучения и совершенствования.

#### 1.4. Метод маркирования артериальных спинов (ASL-перфузия): принцип и особенности применения

Метод маркирования артериальных спинов (ASL) – методика бесконтрастной МР-перфузии, которая была впервые описана более 25 лет назад, но длительное время применялась лишь в научных исследованиях в связи со сложностью и длительностью необходимой постпроцессинговой обработки [40, 153].

Физической основой метода является маркирование ядер атомов водорода артериальной крови с помощью избирательной пространственной магнитной инверсии, вызываемой воздействием радиочастотного импульса [5, 40]. Затем, по истечении определенного периода времени, меченая кровь достигает исследуемого уровня, и происходит сбор данных от паренхимы в маркированном и контрольном (т.е. немаркированном) состоянии. Разница между контрольным и меченым изображением дает сигнал, пропорциональный объемному кровотоку в зоне интереса (blood flow, BF), и может быть приравнен к объему перфузии ткани [40]. Таким образом, как и другие перфузионные методики, ASL-перфузия ставит своей целью выявление нарушений микроциркуляции, в том числе на ранних стадиях патологических процессов [5, 21, 40, 118].

Для визуальной и количественной оценки перфузии используют получаемые в результате вычитания изображений серошкальные карты, которые отражают перфузию в ткани, и с помощью которых можно провести ее количественный подсчет в мл/100г/мин [5]. Получаемые серошкальные

изображения могут подвергаться дальнейшей обработке на рабочей станции, в том числе преобразованию в цветные карты, совмещению с изображениями, полученными с использованием других импульсных последовательностей с получением fusion-изображений, использование которых позволяет более точно определить анатомические области для последующего выбора зон интереса [21, 33, 40]. Разница в сигнале между контрольными и маркированными изображениями обычно составляет 1-2% от сигнала ткани и зависит от многих параметров, таких как скорость потока, интенсивности сигнала T1 крови и ткани, времени прохождения крови из области маркировки в плоскость сбора данных [40]. Для обеспечения достаточного соотношения сигнал/шум (SNR) в процессе сбора данных получают несколько контрольных и меченных изображений, которые подвергаются затем цифровому усреднению [40, 153]. Методика ASL-перфузии обладает высокой чувствительностью к движениям, поэтому для выполнения ее чаще используют импульсные последовательности, обладающие низкой чувствительностью к движениям [138, 153].

В настоящее время существует несколько типов методик проведения ASL-перфузии: импульсная ASL-перфузия (pulsed ASL, PASL), непрерывная ASL-перфузия (continuous ASL, CASL), псевдонепрерывная ASL-перфузия (pseudo-continuous ASL, PCASL) и селективная по скорости ASL-перфузия (velocity-selective ASL, VS-ASL). Основное различие между этими техниками ASL заключается в способе маркирования поступающей артериальной крови.

Двумя наиболее часто используемыми техниками являются псевдонепрерывная и импульсная ASL-перфузия. Основным преимуществом первой является более высокое соотношение сигнал-шум, что является важным для методики с изначально невысоким SNR, и лучшее соотношение между эффективностью маркирования протонов артериальной крови и получаемым на выходе SNR [90, 138].

Большое значение для получения качественных перфузионных изображений имеет длительность времени задержки после маркирования (post labeling delay, PLD), то есть того промежутка времени, который проходит

между «маркированием» протонов крови и началом сканирования [5, 90]. При слишком коротком PLD время сбора данных сокращается, однако кровь не имеет достаточно времени, чтобы в должном объеме достичь исследуемого уровня паренхимы к моменту сбора данных, в связи с чем сигнал перфузии ткани будет низким. Полученная таким образом карта может неточно отражать перфузию органа [40, 90]. При более длинном PLD у меченной крови будет больше времени для проникновения в ткань, что, соответственно, позволяет произвести точную оценку перфузии. Полученные таким образом карты будут выглядеть более однородными. Стоит, однако, отметить, что в этом случае время сбора данных увеличивается, а интенсивность получаемого сигнала снижается в связи с T1-релаксацией меченных протонов [90, 138].

Очевидное преимущество метода ASL-перфузии – отсутствие необходимости внутривенного введения КВ, а также характерное для всех МР-методик отсутствие лучевой нагрузки позволяют рассматривать данный метод как перспективный в оценке перфузии органа, изменений ее при различных патологических состояниях.

#### 1.4.1. Диагностические возможности бесконтрастной ASL-перфузии в клинической практике: основные критерии

Большинство исследований, касающихся ASL-перфузии, посвящены применению данной методики для диагностики патологий головного мозга [5, 40, 90, 138, 153, 172]. В настоящее время бесконтрастная ASL-перфузия головного мозга уже вошла в клиническую практику во многих медицинских учреждениях в качестве диагностического метода у пациентов с инсультами. В острой и острейшей фазе ишемического инсульта добавление в протокол МРТ головного мозга данной методики позволяет не только поставить или подтвердить диагноз ишемического инсульта, но и дифференцировать зону ядра и пенумбры, соотношение между которыми имеет важное, зачастую

решающее значение для решения вопроса о тактике лечения пациента [40, 90, 138].

Помимо острой ишемии, методика ASL помогает в выявлении участков с потенциальным риском ишемии у пациентов со стенозами артерий каротидного бассейна [40]. Другими патологическими состояниями, в диагностике которых успешно применяется ASL-перфузия головного мозга, являются различные новообразования. При опухолях головного мозга использование метода ASL особенно важно в случаях, когда применение контрастной МР-перфузии с использованием гадолиния противопоказано (например, при нарушении функции почек или аллергии) и позволяет во многих случаях дифференцировать прогрессирование опухоли от доброкачественных причин повышения перфузии ткани мозга [90, 138, 153].

Не менее интересным представляется внедрение бесконтрастной ASL-перфузии в диагностику различных неврологических и психиатрических заболеваний, таких как черепно-мозговая травма легкой степени тяжести или посттравматическое стрессовое расстройство, при которых имеются изменения на перфузионных картах при отсутствии видимых структурных изменений в других МР-режимах и/или на КТ головного мозга [40, 90, 127, 138]. Помимо прочего, ASL-перфузия представляется как полезный инструмент для неинвазивной, бесконтрастной оценки перфузии мозга при определенных подтипах деменции в качестве дополнения к другим методам визуализации головного мозга [90, 118, 127, 129].

В настоящее время множество исследований посвящено изучению возможностей применения методики ASL-перфузии для оценки кровотока различных органов [94, 115, 130, 135, 148, 160, 161]. Методы маркирования артериальных спинов показывают хорошие результаты в оценке перфузии почек, в частности – при хронической болезни почек, до и после трансплантации почки и при опухолях этого органа [160, 94, 130, 161, 171, 115]. Исследования показывают, что показатели перфузии кортикального слоя почек у пациентов с хронической болезнью значительно отличаются от соответствующих

показателей у здоровых лиц [85, 115, 139, 171]. Использование гадолиний-содержащих контрастных препаратов у пациентов со сниженной функцией почек ограничено, что делает еще более востребованной методику бесконтрастной ASL-перфузии [78]. Важным достоинством данной методики является также то, что с ее помощью возможна диагностика хронической болезни почек на разных стадиях. Так, недавнее исследование показало, что нарушение перфузии коркового слоя почек у пациентов на ранних стадиях хронической болезни почек, отражающееся в изменении показателя Renal Blood Flow выявляются достоверно раньше, чем происходит изменение параметра скорости клубочковой фильтрации [115]. Это позволяет авторам рекомендовать метод ASL почек к клиническому применению у данной категории пациентов.

Исходя из принципа методики ASL-перфузии, нарушение кровоснабжения органа вследствие стеноза приносящей артерии также может быть выявлено и измерено в числовом эквиваленте. Так, при стенозе почечной артерии показатели перфузии как коркового, так и мозгового вещества почки, оцененные с использованием ASL, снижаются, с последующим восстановлением их после лечения, что показано экспериментально и подтверждается в клинической практике [160, 171].

Методика маркирования артериальных спинов имеет перспективы для оценки легочного кровотока, и отсутствие необходимости в использовании КВ (как внутривенно, так и ингаляционно), безусловно делает ее интересной для изучения [160]. Кровеносная система легких устроена сложно и имеет множество анатомических вариантов, кроме того, кровотоки в легочных артериях характеризуется значительной пульсацией, что технически усложняет применение методики ASL-перфузии. Однако, исследования показывают потенциальные возможности в преодолении имеющихся трудностей и использовании данной технологии для оценки легочного кровотока как с целью комплексной его оценки, так и для диагностики конкретных патологических

состояний дыхательной системы, таких как, например, муковисцидоз [91, 147, 160].

Перспективным представляется также применение ASL-перфузии в оценке кровотока поджелудочной железы [159]. Использование PCASL с использованием аксиальных изображений для расположения зоны интереса в ряде исследований показало хорошие результаты в оценке панкреатического кровотока [148, 159, 160]. В настоящее время идет процесс накопления научных теоретических и экспериментальных данных в этом направлении, однако уже сейчас некоторые авторы прогнозируют высокий потенциал метода в тактике ведения пациентов с воспалительными, метаболическими и онкологическими заболеваниями поджелудочной железы, в том числе – с сахарным диабетом [159]. Технические сложности методики связаны со значительным смещением поджелудочной железы во время акта дыхания, а также с наличием газосодержащих петель кишечника непосредственно рядом с железой, что в ряде случаев (например, при выраженном метеоризме) затрудняет процесс исследования [160].

Активно изучаются возможности использования метода ASL для изучения кровотока печени, в том числе при ДЗП [21, 32, 33]. В этом направлении достигнуты определенные успехи. Так, показано, что использование данной методики расширяет возможности прогнозирования течения вирусных гепатитов и позволяет усовершенствовать алгоритм ведения пациентов с ДЗП вирусной этиологии [21, 32]. В данных исследованиях, однако, не были отражены возможности методики при ДЗП иной этиологии (алкогольной, лекарственной, смешанной), что обуславливает интерес к продолжению изучения данного вопроса.

Таким образом, в диагностике широкого спектра заболеваний внутренних органов бесконтрастная ASL-перфузия уже занимает важное место, помогая оценить изменения кровотока, ассоциированные с различными онкологическими, сосудистыми, воспалительными заболеваниями. Метод позволяет глубже изучить взаимосвязь изменений микроциркуляции с

клиническими проявлениями и структурными изменениями, визуализируемыми с помощью лучевых методов исследования [5, 21, 153].

#### 1.4.2. ASL-перфузия у пациентов с осложненным и неосложненным течением ДЗП различной этиологии: комплексное патогенетическое обоснование.

Описанные выше разнообразные диффузные заболевания печени (вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени, аутоиммунные заболевания печени, лекарственные повреждения и т.д.) различаются между собой как по этиологии, так и по патогенезу и последствиям для организма [4, 27, 68, 76]. Однако стоит отметить, что существуют универсальные патогенетические процессы, которые характерны для многих заболеваний печени вне зависимости от первоначально вызвавшей их причины. К таким процессам относятся, например, некроз и апоптоз гепатоцитов, повреждение холангиоцитов желчных протоков, повреждение эндотелия сосудов печени, диффузная или регионарная гиперемия печени как часть процесса воспаления, гипоксия клеток [4, 15, 66]. В качестве частого исхода длительно текущих заболеваний печени выступает фиброз, поражающий в разной степени структуры печени и приводящий к нарушению кровотока в органе [15, 44, 62, 66].

Печень обладает особой системой кровоснабжения, сочетающей в себе артериальный и портальный кровоток, что отличает ее от других органов. При различных заболеваниях печени, таких как, например, гепатит или цирроз, изменяется как вклад каждого из этих компонентов в общий кровоток органа, так и соотношения между ними в общем объеме перфузии [15]. Таким образом, перфузия печени в разной степени нарушается при многих ДЗП. Степень этого нарушения, направление его (увеличение или уменьшение перфузии), время возникновения и изменение в динамике различаются в зависимости от этиологии заболевания, тяжести его течения, эффективности проводимой терапии, сопутствующих заболеваний и иных факторов [15].

Для вирусных гепатитов изменение артериального кровотока является одним из ранних патогенетических процессов, связанных с тем, что вирус гепатита, как прямой повреждающий агент, уже на ранних этапах развития заболевания вызывает развитие воспалительного процесса, сопровождающегося гиперемией органа, рефлекторным спазмом мелких сосудов и выходом жидкости за их пределы (экссудация) [32]. Клинически на этом этапе могут быть выявлены симптомы острого воспалительного процесса в печени: лихорадка, боль в правом подреберье (связанная с отеком органа и растяжением капсулы), лабораторные маркеры острого воспаления [92].

Один из факторов антимикробной защиты организма – оксид азота (NO), синтезируемый гепатоцитами, нейтрофилами, макрофагами в ответ на действие повреждающего фактора, увеличивает образование простагландинов, усиливает антиоксидантную защиту, а также может усиливать кровоток в синусоидах, тем самым выполняя защитную роль при повреждениях печени различного генеза [13].

Вышеописанное усиление микроциркуляции, гиперемия печени закономерно сопровождается увеличением объемного печеночного кровотока, количественное измерение которого (hepatic blood flow, HBF) в мл/100г/мин возможно с применением бесконтрастной ASL-перфузии.

Немаловажным патогенетическим механизмом повреждения печени является гипоксия, поражающая клетки печени [15]. Клеточная гипоксия играет ведущую роль в патогенезе печеночного центрилобулярного некроза, который является типичным проявлением ишемического гепатита [66]. В развитии клеточной гипоксии играют роль три основных патологических процесса: во-первых, снижение печеночного кровотока с развитием ишемии органа, во-вторых, застой крови в печени и в-третьих, развивающаяся тяжелая системная гипоксия. При прогрессировании застойных явлений в печени нарастающие структурные изменения (центрилобулярная синусоидальная дилатация, атрофия гепатоцитов, перисинусоидально-перивенулярный фиброз), нарушают обмен кислорода, усиливают гипоксию и ишемию [15, 66]. Со стороны других

органов и систем, эти состояния могут приводить к сердечной и/или дыхательной недостаточности, шоку, гипоксическому поражению головного мозга и т.д. Таким образом снижение перфузии печени в соответствующей клинической ситуации может быть проявлением системной гипоксии, выявление и лечение которой необходимо для избежания тяжелых последствий, вплоть до летального исхода [15, 44].

Снижение перфузии печени также неизбежно находит свое отражение в изменении показателя НВФ. Наиболее эффективно оценить эти изменения позволяет проведение бесконтрастной ASL-перфузии печени в динамике, когда имеется возможность сопоставить показатели перфузии не просто с нормальными значениями, а с теми, которые имелись у этого же пациента ранее [32, 33].

Прогрессирование ДЗП может приводить к нарастанию фиброзных изменений в печени с развитием цирроза. При циррозе печени нарушение гемодинамики является одним из центральных звеньев патогенеза [15, 44]. В частности, у таких пациентов увеличивается скорость кровотока в селезеночной артерии, происходит расширение чревного ствола, печеночной и селезеночной артерий, а также воротной вены [15, 32]. Изменения сосудистого русла в этом случае являются компенсаторными и обусловлены хроническим воспалением в печени, формированием артериовенозного шунтирования в области селезенки, а также реакцией рецепторов, улавливающих изменения внутрисосудистого давления и химического состава крови. На этом этапе возможно развитие портальной гипертензии, которая является грозным осложнением заболеваний печени [15, 19, 44].

При прогрессирующем снижении кровотока по воротной вене происходит компенсаторное расширение печеночной артерии и увеличение кровотока по ней, что направлено на поддержание перфузии синусоидов печени [15]. Усиление кровотока в печеночной артерии может быть оценено с применением ASL-перфузии печени [21, 32, 33, 160]. Анатомические особенности системы кровоснабжения печени обуславливают особый подход к

технике применения методики маркирования артериальных спинов. Так, выбор плоскости сканирования, размера матрицы изображения и других параметров обусловлены анатомией и топографией сосудистой системы органа [32, 160]. В настоящее время двухмерная импульсная ASL и псевдонепрерывная ASL показали свои возможности в оценке общей перфузии печени [32, 33, 135, 146, 160]. Кроме того, методика ASL-перфузии позволяет оценить отдельно артериальный и портальный кровоток [146, 160]. Методика позволяет выбрать в качестве «зоны интереса» собственную печеночную артерию и получить показатель объемного артериального кровотока печени (ArBF). При выявлении подобных изменений, особенно впервые, тактика ведения пациента меняется с целью коррекции этих изменений и профилактики их прогрессирования [32, 136].

Гемодинамика в сосудах печени и внепеченочных сосудах, перфузия печени, таким образом, существенно различаются при различных формах и стадиях заболеваний печени, но всегда являются важной частью патогенеза [44]. Более того, нарушения кровотока способны в совокупности с другими факторами запускать последующие этапы патогенеза ДЗП, такие, например, как развитие портальной гипертензии, что обуславливает необходимость прицельного наблюдения за развитием нарушений кровотока в печени [11, 15, 28, 97].

Кроме того, прогрессирующие нарушения кровотока печени и метаболических процессов в ней, приводящие к снижению функциональной активности органа, зачастую ассоциированы с возникновением вторичных поражений со стороны различных органов: почек (с развитием гепаторенального синдрома), головного мозга (печеночная энцефалопатия), больших слюнных желез, легких и т.д. [52, 67, 75, 113, 136]. Развитие этих осложнений, относящихся к так называемым висцеропатиям, усложняет процесс лечения пациентов, а также само по себе связано с риском прогрессирования ДЗП [52, 108, 113].

В современной клинической практике остается актуальным вопрос взаимосвязи патологии печени, неврологических расстройств и иной связанной с ними клинической симптоматики, объединенных в симптомокомплекс печеночной энцефалопатии (ПЭ) [67, 75, 136, 142]. Исследования показывают, что негативное влияние на работу головного мозга оказывает не нарушение со стороны синтетической функции печени, а дефект со стороны метаболических процессов в ее паренхиме, основные же токсины поступают из кишечника в кровеносное русло [67, 75, 136, 142]. Таким образом, изменения в метаболических процессах и кровотоке печени, накопление токсических веществ являются звеньями патогенеза поражения нервной системы у пациентов с ДЗП [142]. Пирамидные расстройства, нейромышечные изменения, когнитивные нарушения – все это может привести к заблуждению клинициста относительно последующей маршрутизации больного, особенно когда на фоне назначаемой неврологом терапии не отмечается улучшений, что в целом может способствовать некорректному подходу к лечению пациента.

Развитие осложнений диффузных заболеваний печени связано с развивающейся иммуносупрессией, дисбалансом Т- и В- лимфоцитов, возникающими у пациентов с прогрессирующими нарушениями структуры и функции печени [108, 167]. Одним из признаков неблагоприятного течения патологии печени, относящихся к группе так называемых висцеропатий, является появление сиалоаденита, на что нередко не акцентируется внимание специалистов, тогда как данная патология у пациентов с ДЗП связана с риском последующего прогрессирования заболевания [52, 113]. Так, в настоящее время доказано, что вирус гепатита С обладает прямым цитопатическим действием не только на ЦНС, но и сиалотропностью, что объясняет причину, например, лимфопролиферации в тканях слюнных желез [113]. В этом же контексте стоит упомянуть, что хроническая алкогольная интоксикация, являющаяся одним из этиологических факторов ДЗП, может проявляться, помимо прочего, воспалительно-дистрофическими изменениями тканей ротовой полости и слюнных желез [87].

Одним из частых осложнений ДЗП является анемия [98, 111, 114, 136]. Из многих патологических процессов, сопровождающих анемию, в контексте темы исследования необходимо отметить, что у пациентов с хронической анемией снижается содержание кислорода в артериальной крови (arterial oxygen content) [98, 111]. Это приводит к недостаточной оксигенации тканей, особенно в ситуациях, когда потребность в кислороде увеличивается (например, при физической нагрузке). Компенсаторные механизмы в этом случае включают гиперкинетическую сердечно-сосудистую реакцию, то есть объемная скорость кровотока увеличивается (в том числе в печени), что отражается в увеличении перфузионных показателей [114].

Системность повреждений при ДЗП диктует необходимость вовлечения врачей различных специальностей в процесс наблюдения за пациентом, а также применения широкого спектра лабораторно-инструментальных методик для выявления вторичных изменений и мониторинга основного заболевания [11, 68, 75, 125, 126, 136]. Создание алгоритмов ведения пациентов с включением методик, позволяющих заподозрить развитие осложнений позволило бы клиницистам в последующем разработать критерии эффективного проведения комплекса профилактических мероприятий для снижения риска развития и прогрессирования осложненного течения ДЗП.

Методика ASL-перфузии печени в недавних исследованиях показала свою эффективность при диагностике и динамическом наблюдении пациентов с вирусными гепатитами [21, 33]. Данный метод является неинвазивным и позволяет избежать необходимость выполнения инвазивных вмешательств, сопряженных с рисками возникновения осложнений. Кроме того, для оценки перфузии печени при ASL не требуется внутривенное введение контрастного вещества, что особенно актуально для пациентов с нарушением функции почек, которое кроме прочих причин, может быть спровоцировано и заболеванием печени (в виде гепаторенального синдрома), а также для пациентов с индивидуальной непереносимостью контрастного вещества [78].

ASL-перфузия позволяет провести как качественную, так и количественную оценку артериального кровотока печени, что, что очень важно при необходимости динамического контроля за пациентом, оценки эффективности лечения, диагностики и прогнозирования развития осложнений [21, 32]. При проведении постпроцессинговой обработки перфузионные карты могут быть срез в срез совмещены с другими полученными в результате МРТ изображениями, что позволяет более точно определять интересующие анатомические области. Методика ASL-перфузии печени является воспроизводимым и хорошо переносимым пациентом методом визуализации [5, 21, 33]. Кроме того, немаловажно, что выполнение ASL-перфузии печени не сопровождается лучевой нагрузкой на пациента, что актуально в связи с современными тенденциями радиобезопасности.

Таким образом, для пациентов с ДЗП диагностический потенциал ASL-перфузии печени, исходя из особенностей патогенеза, обуславливает актуальность исследования. Научные сведения о возможностях ASL-перфузии печени при МРТ для пациентов с ДЗП различной этиологии, сравнительные данные, основные критерии использования метода в алгоритме диагностики и динамического наблюдения за пациентами с различными формами диффузных заболеваний печени в современной отечественной и зарубежной медицинской литературе не представлены. Разработка критериев комплексного включения ASL-перфузии в алгоритм ведения пациентов с ДЗП позволит получить пороговые количественные и качественные значения для оценки клинических форм и прогноза течения заболевания. В последующем это приведет к совершенствованию персонифицированной тактики лучевого обследования пациентов с ДЗП.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика клинических наблюдений

В исследование было последовательно включено 204 пациента, из них 152 человека с ДЗП в возрасте от 27 до 61 года (средний возраст  $46 \pm 12$  лет), а также 52 добровольца без патологии со стороны печени в возрасте от 29 до 56 лет (средний возраст  $39 \pm 8$  лет). В период с 2021 г. по 2024 г. пациенты исследуемой группы ( $n=152$ ) находились на лечении в инфекционном, гепатологическом и гастроэнтерологическом отделениях ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. По половому признаку пациенты с ДЗП были распределены следующим образом: 102 (67%) мужчин и 50 (33%) женщин. В группе сравнения находилось 37 (71%) мужчин и 15 (29%) женщин.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

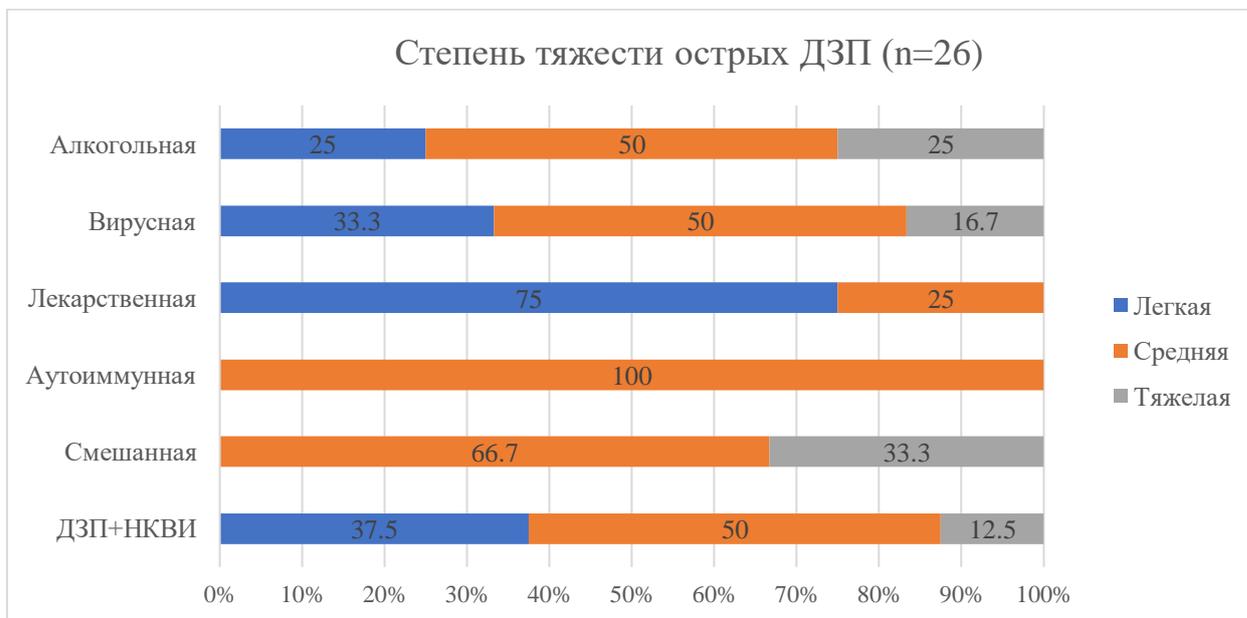
- наличие диффузного заболевания печени (стеатоз/стеатогепатит/гепатит/цирроз) верифицированной этиологии (вирусной, алкогольной, смешанной, лекарственной, аутоиммунной);
- возраст более 18 лет;
- отсутствие артефактов на перфузионных изображениях печени (ASL-перфузия).

Критериями исключения пациентов из исследования являлись:

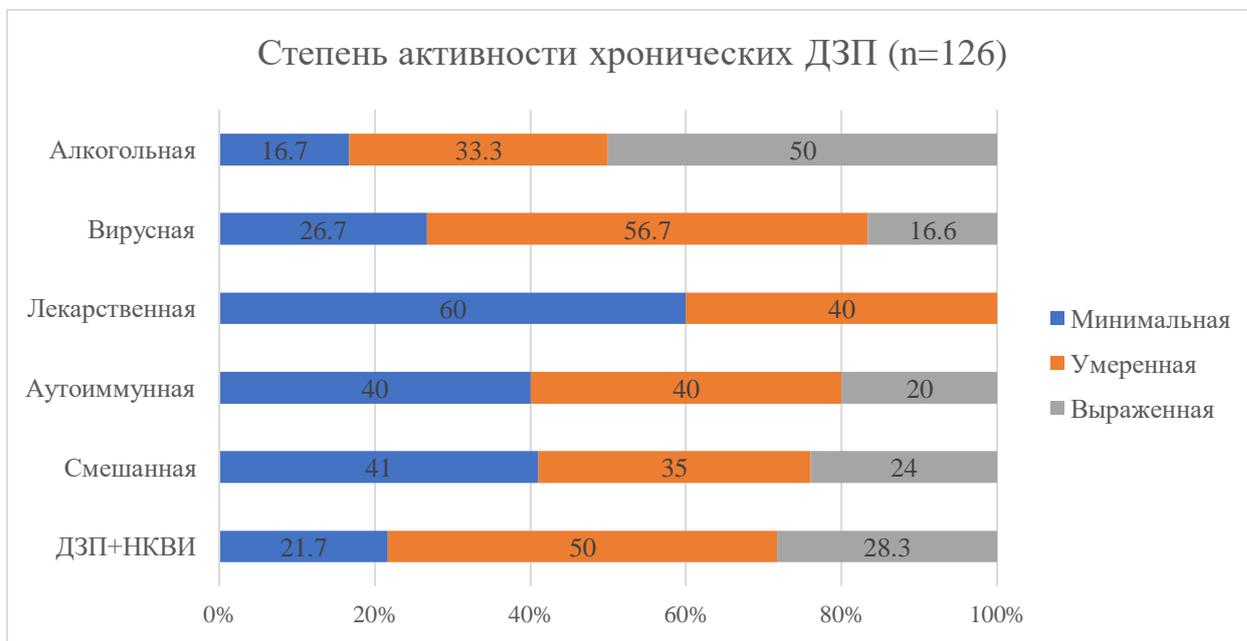
- наличие противопоказаний к проведению МРТ или КТ-исследования;
- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (кровотворной, сердечно-сосудистой систем, онкологических заболеваний);
- наличие объемных образований печени с подозрением на злокачественность и/или образований печени размерами более 3см;
- наличие признаков острых инфекционных заболеваний (в том числе ОРЗ), за исключением острых гепатитов и группы сочетания ДЗП с НКВИ.

Пациенты с ДЗП были распределены по этиологии (вирусная, алкогольная, смешанная, лекарственная, аутоиммунная), остроте процесса, степени тяжести (для острых гепатитов) и активности (для хронических ДЗП).

Распределение пациентов с острыми гепатитами по степени тяжести было основано на особенностях клинического состояния пациентов и результатах лабораторных исследований. Распределение пациентов с хроническими ДЗП по степени активности процесса было обусловлено лабораторными показателями (степень повышения активности трансаминаз в сыворотке крови) (Рисунок 1).



А



Б

Рисунок 1. Распределение исследуемой группы пациентов в зависимости от длительности течения заболевания, этиологической формы ДЗП и степени тяжести: А – острые ДЗП, Б – хронические ДЗП.

Таким образом, в исследуемой группе преобладали пациенты с хроническими ДЗП. Наибольшее количество пациентов имели вирусную (n=36), алкогольную (n=28) или смешанную (n=20) этиологию заболевания.

В данной работе «стеатоз» выставлялся пациентам при наличии признаков жировой инфильтрации печени при УЗИ, КТ и/или МРТ, при отсутствии изменений со стороны биохимического анализа крови (печеночные ферменты, уровень белка, уровень билирубина). Диагноз «стеатогепатит» в данной работе применялся для пациентов с сочетанием признаков жировой инфильтрации печени (по данным методов визуализации) с признаками повреждения печени (цитоллиз, холестаза) по данным биохимического анализа крови.

Диагноз «вирусный гепатит» устанавливался на основании анамнеза, клинических данных, выявления специфических антигенов и антител в сыворотке крови по данным ИФА, выявления ДНК/РНК возбудителя по результатам ПЦР.

Диагноз АБП выставлялся в результате сбора анамнеза, клинического и лабораторного исследований согласно Таблице критериев установления диагноза алкогольной болезни печени (Клинические рекомендации Алкогольная болезнь печени, 2019) [2].

Для установления диагноза ЛПП использовались критерии, разработанные Советом международных организаций медицинских наук (Council for International Organizations of Medical Sciences, 1993, дополнения 2008-2013), включающие клинико-анамнестические и лабораторные (уровень печеночных трансаминаз в сыворотке крови) данные [76].

Диагностика аутоиммунного гепатита основывалась на Клинических рекомендациях по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита МЗ РФ (2013) и Методических рекомендациях по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита в условиях стационарных и поликлинических учреждений (2022) и включала в том числе проведение серологической диагностики (определение анинуклеарных антител (ANA), антител к гладкой

мускулатуре (anti-SMA), анти-LKM методом непрямой реакции иммунофлуоресценции) [16, 29].

Диагноз цирроза печени, согласно клиническим рекомендациям «Цирроз и фиброз печени» 2021 года устанавливался на основании клинических, лабораторно-инструментальных, морфологических признаков внутривнутрипеченочной портальной гипертензии.

Этиологический и клинический спектр ДЗП в исследуемой группе пациентов представлен в Таблице 1.

Таблица 1. Структура этиологических и клинических форм ДЗП (n=152)

Этиологический фактор	Клиническая форма (абс. (%))			
	стеатоз (n=18)	стеатогепатит (n=26)	гепатит (n=53)	цирроз (n=55)
Алкогольный	4 (2,6)	-	8 (5,3)	16 (10,5)
Вирусный	-	-	21 (13,8)	15 (9,9)
Лекарственный	-	6 (4)	3 (2)	-
Аутоиммунный	-	2 (1,3)	3 (2)	-
Смешанный	4 (2,6)	1 (0,6)	9 (5,9)	6 (4)
ДЗП+НКВИ	6 (4)	8 (5,3)	22 (14,4)	18 (11,8)

Таким образом, исследуемая группа включала пациентов с широким спектром клинических форм ДЗП различной этиологии, что было необходимо для стандартизации критериев комплексного выбора ASL-перфузии для каждой из групп пациентов.

## 2.2. Характеристика инструментальных методов исследования пациентов

Дизайн обследования пациентов представлял собой комплексный вариант, основанный на действующих рекомендациях по ведению пациентов с ДЗП (Рисунок 2) [2, 14, 41, 42].



\*при наличии показаний (для исключения другой патологии)

Рисунок 2. Дизайн обследования пациентов с ДЗП

Пациенты находились под наблюдением на протяжении срока от 1 до 36 месяцев и проходили динамическое лучевое обследование, результаты которого сопоставлялись с клинико-лабораторной картиной. В Таблице 2 представлены методики визуализации печени у пациентов группы наблюдения.

Таблица 2. Методы визуализации печени у пациентов с ДЗП (n=152)

Методы визуализации печени	Количество пациентов (абс., (%))
МРТ печени/МРТ печени с КУ	152 (100) / 21 (14)
ASL-перфузия печени	152 (100)
УЗИ ОБП с доплеровским исследованием сосудов печени	152 (100)
МСКТ печени с КУ	15 (10)

УЗИ ОБП и МРТ печени с включением режима ASL-перфузии были проведены всем пациентам исследуемой группы, ASL-перфузия также была проведена всем пациентам группы сравнения. Решение о назначении других методов визуализации принималось индивидуально в зависимости от клинической картины и особенностей течения заболевания. Гистологическое исследование ткани печени было проведено при аутопсии тем пациентам (n=18), у которых, не смотря на проводимую терапию, заболевание привело к летальному исходу.

### 2.2.1. Характеристика ультразвукового исследования

УЗИ органов брюшной полости проводилось с использованием аппарата экспертного класса VINNO 8 (VINNO Technology), с применением конвексного датчика с частотой 2,5 – 5,0 МГц. Оценивались размеры и структура печени (косой вертикальный размер и толщина правой доли, краниокаудальный размер и толщина левой доли), контуры органа, эхогенность и эхоструктура, диаметр желчных протоков.

Ультразвуковое исследование печени дополнительно включало оценку кинетического типа кровотока в печени, которая оценивалась путем измерения пиковой систолической скорости кровотока (PSV) в воротной вене с помощью импульсной доплерографии, а также оценки диаметра воротной вены. Также при импульсной доплерографии исследовали селезеночную вену, общую печеночную артерию и селезеночную артерию: их диаметр и PSV. Исследование предусматривало визуализацию в продольных, поперечных и косых срезах в положении пациента лежа на спине и на левом боку.

При наличии клинико-лабораторных признаков патологии почек (увеличение уровня креатинина сыворотки крови  $> 1,5$  мг/дл, олигурия, протеинурия и др.) (n=16), дополнительно проводилось УЗИ почек с измерением их размеров и оценкой структуры, а также дуплексное исследование почечных артерий от их начала до междольковых артерий с

измерением PSV и индекса резистентности (resistive index, RI) по ходу почечных артерий до междольковых артерий. RI вычислялся автоматически после получения значений пиковой систолической и конечной диастолической скоростей кровотока в артериях. Ультразвуковое исследование нетранспортабельным пациентам, а также пациентам инфекционного отделения проводилось с использованием портативного ультразвукового аппарата (VINNO 8) непосредственно в палате.

### 2.2.2. Компьютерная томография

Компьютерная томография органов брюшной полости проводилась для исключения/подтверждения иной, не связанной с ДЗП, патологии (панкреатит, образования печени, поджелудочной железы) 15 пациентам. КТ проводилась на спиральном 16-срезовом компьютерном томографе Toshiba и мультиспиральном 64-срезовом компьютерном томографе Revolution EVO (GE Healthcare) (Рисунок 3).

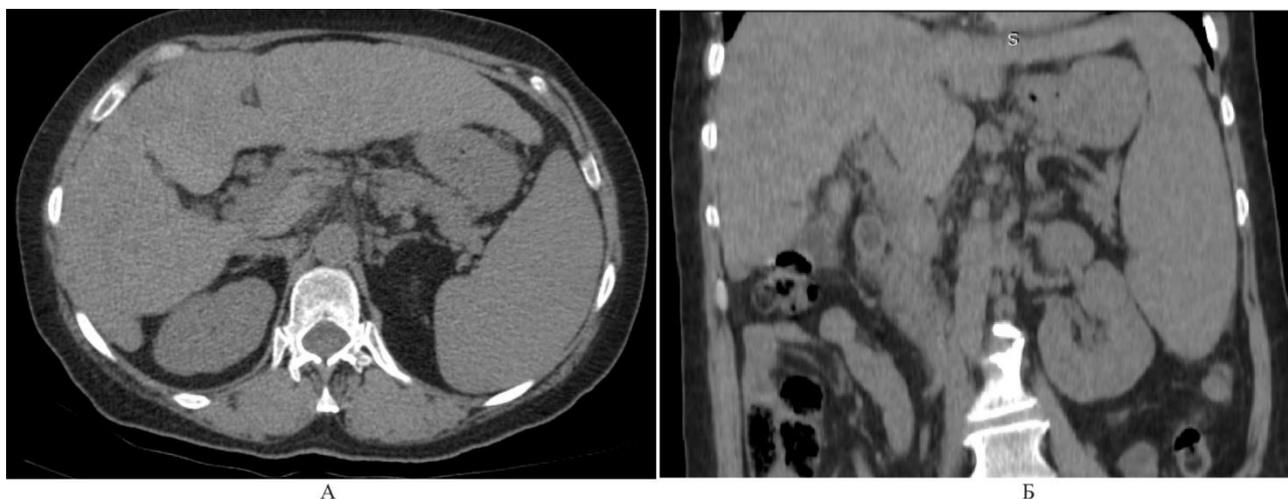


Рисунок. 3. КТ органов брюшной полости пациентки с циррозом печени смешанной этиологии. А – аксиальная реконструкция. Определяется неоднородность плотности паренхимы, бугристость контура печени. Б – коронарная реконструкция. Признаки спленомегалии.

Толщина среза, получаемого при реконструкции составляла от 1,8 до 2,5 мм. При подозрении по данным УЗИ (n=4) или нативной КТ (n=1) на объемное

образование печени КТ проводилась с болюсным введением неионного КВ (до 100 мл КВ («Ультравист», Bayer, Германия) в периферическую вену со скоростью 3 – 5 мл/с. При проведении КТ органов брюшной полости пациент располагался лежа на спине с отведенными за голову руками.

Пациентам (n=54) с сочетанием ДЗП с новой коронавирусной инфекцией проводилась КТ органов грудной клетки на спиральном 16-срезовом компьютерном томографе Toshiba и мультиспиральном 64-срезовом компьютерном томографе Revolution EVO (GE Healthcare) для диагностики и динамического наблюдения поражения легких. При этом в зоне исследования частично визуализировалась печень, что позволяло, например, выявить визуально и подтвердить количественно (в единицах Хаунсфилда, HU) наличие признаков стеатоза/стеатогепатита (Рисунок 4).

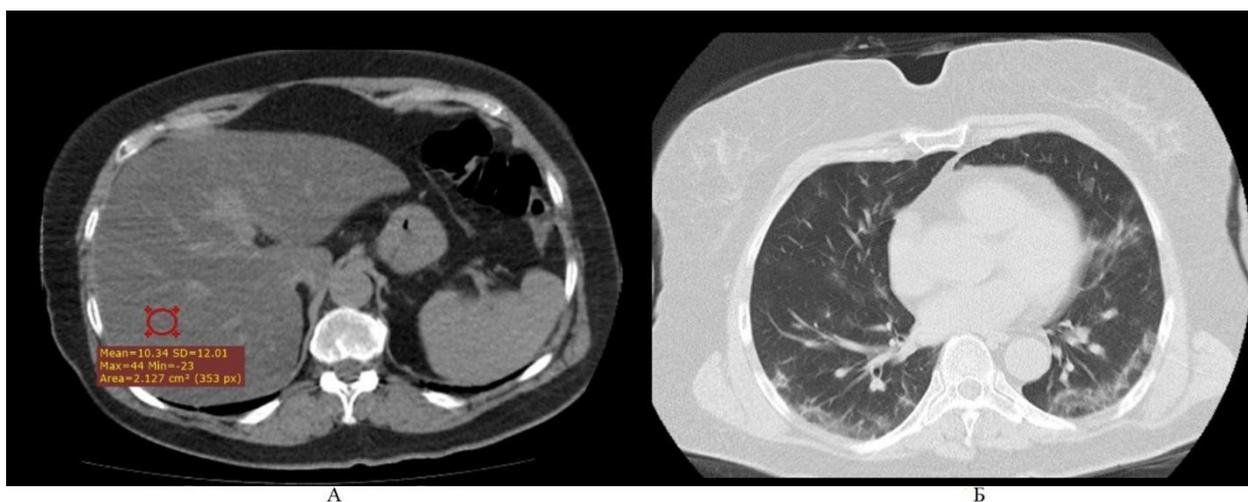


Рисунок 4. КТ органов грудной клетки с захватом верхнего этажа брюшной полости у пациентки со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции и признаками ЛПП. А – мягкотканное окно. Определяется диффузное снижение плотности паренхимы печени до 10HU, симптом гиперденсивности внутрипеченочных сосудов. Б – легочное окно. Участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в субплевральных отделах легких.

Таким образом, МСКТ печени позволяло выявить признаки стеатоза печени, оценить структуру паренхимы и контуры органа, в ряде случаев – провести дифференциальную диагностику объемных образований.

### 2.2.3. Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости проводилась на томографе Vantage Titan 1,5 Тл (Toshiba) с применением 16-канальной абдоминальной катушки.

Положение пациента горизонтальное лежа на спине, головой вперед; 16-канальную абдоминальную катушку располагали на передней брюшной стенке пациента с захватом области печени (охватывая область от межсосковой линии до линии подвздошных гребней). Датчик дыхательной синхронизации располагали на передней брюшной стенке в наивысшей точке спокойного вдоха (на 3-5см выше пупка). Центральный луч лазера фокусировали над мечевидным отростком грудины (Рисунок 5).



Рисунок 5. Укладка пациента для проведения ASL-перфузии печени (А).  
Общий вид рабочей станции врача (Б)

В ряде случаев использовались специальные подушки под ноги и голову, обеспечивающие комфорт пациента во время проведения исследования и минимизацию двигательных артефактов.

Протокол первичного исследования включал следующие импульсные последовательности (Таблица 3):

Таблица 3. Протокол МРТ органов брюшной полости пациентов с ДЗП

Импульсная последовательность	Характеристики
T2 аксиальная	толщина среза 6 мм, межсрезовой интервал 1 мм
T2 аксиальная с жироподавлением (fat-saturated)	толщина среза 6 мм, межсрезовой интервал 1 мм
T1 аксиальная in-phase and out-of-phase	толщина среза 6 мм, межсрезовой интервал 1 мм
T2 коронарная	толщина среза 6 мм, межсрезовой интервал 5 мм
T2 pre-ASL или FLAIR pre-ASL аксиальная	толщина среза 5 мм, межсрезовой интервал 3 мм
3D ASL аксиальные	толщина среза 5 мм, межсрезовой интервал 3 мм

При проведении динамического МР-контроля протокол исследования сокращался и включал только последовательности T2, pre-ASL и 3D ASL.

В связи с тем, что ряд пациентов (n=31) в течение периода наблюдения предъявляли жалобы на боль в подчелюстной области и/или сухость во рту, а также жалобы со стороны нервной системы, в алгоритм обследования для них был включен осмотр врача оториноларинголога, стоматолога и/или невролога, с последующими рекомендациями о тактике ведения пациента. С целью уточнения состояния головного мозга и слюнных желез этим пациентам проводилась МРТ области «голова-шея» с дополнительной оценкой мягких тканей подчелюстной области. Укладка пациента для проведения МРТ области «голова-шея» проводилась стандартным образом: лежа на спине в удобном положении, датчик дыхательной синхронизации не использовался.

### 2.3. Применение ASL-перфузии печени у пациентов с ДЗП

Важно отметить, что методика ASL-перфузии обладает высокой чувствительностью к движениям пациента. Артефакты от движения могут приводить к локальному, или диффузному изменению интенсивности сигнала на перфузионных картах [21, 33, 153]. Наиболее распространенным из артефактов является отсутствие или существенное ослабление сигнала в периферических отделах печени. В связи с особенностями методики, повышенное внимание уделялось правильной укладке пациента (лежа на спине в удобном положении), так как нарушение ее также может привести к искажению результатов исследования [21, 33]. Еще одним физиологически обусловленным требованием являлась правильная подготовка пациента к исследованию: исследование проводилось натощак (после 6-часового голодания) с целью исключения постпрандиальных изменений регионарного кровотока.

Карты печеночного кровотока были получены при обработке данных последовательности 3D ASL, которая проводилась со следующими параметрами: толщина среза = 5 мм, межсрезовый интервал = 3 мм, количество срезов = 26–30, поле обзора (FOV) = 24–43 см, время повторения (TR) = 6,2 м/с, время эхо (TE) = 2,4 м/с, матрица = 64 x 64. Длительность сканирования составляла в среднем 15 мин. Постпроцессинговая обработка изображений проводилась в программе M-Power 4.0 с использованием функций Calculation и Fusion.

На первом этапе с помощью функции Calculation производят вычитание контрольных серий изображений из меченных, таким образом получают серошкальные перфузионные карты для количественной оценки перфузии печени (Рисунок 6, 7).



Рисунок 6. Постпроцессинговая обработка изображений на рабочей станции. Окно функции Calculation. 1 – панель выбранных ИП для постпроцессинговой обработки с выбранными последовательностями 3D ASL. 2 – панель ввода формулы и параметров пациента для вычислений. 3 – матрица изображений с выделенными ИП 3D ASL.



Рисунок 7. Матрица изображений в окне Calculation с выделенной серией 3D ASL (серошкальные перфузионные карты), полученной после применения функции Calculation.

На следующем этапе с помощью функции Fusion производят совмещение полученных перфузионных карт с pre-ASL-ВИ и представление полученных

fusion-изображений в цветном виде (в виде цветных перфузионных карт) для последующей качественной оценки перфузии печени (Рисунок 8, 9).

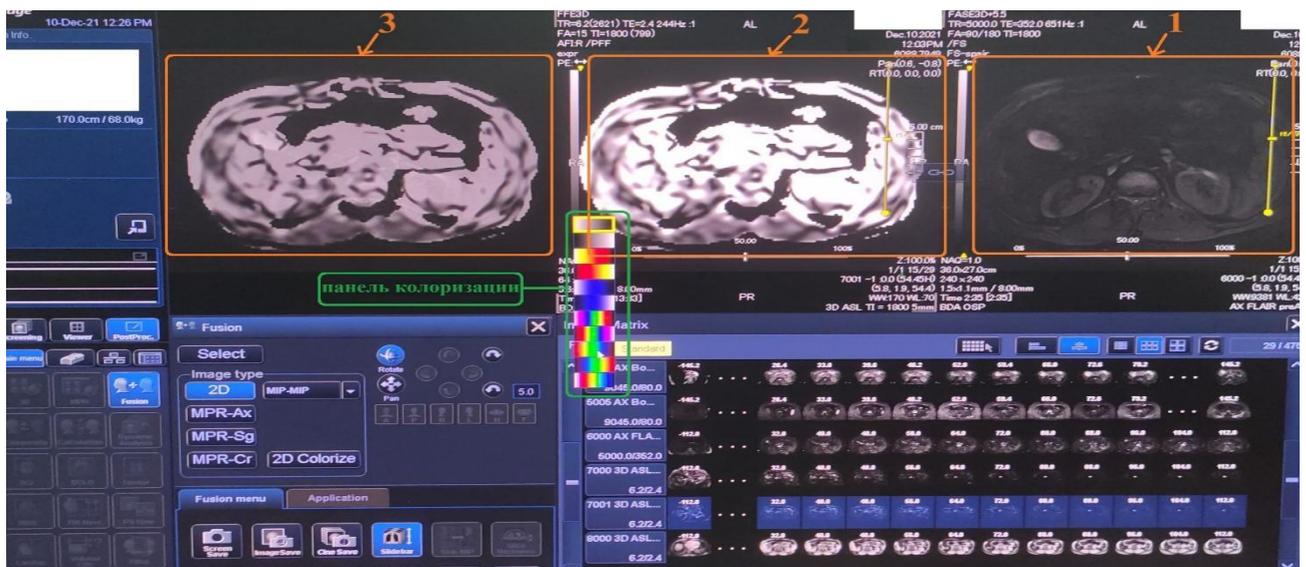


Рисунок 8. Постпроцессинговая обработка серошальных изображений на рабочей станции. Окно функции Fusion. 1 – выбранная ИП pre-ASL. 2 – выбранная серия 3D ASL, полученная в результате применения функции Calculation. 3 – серия Fusion, объединяющая две выбранных серии изображений.

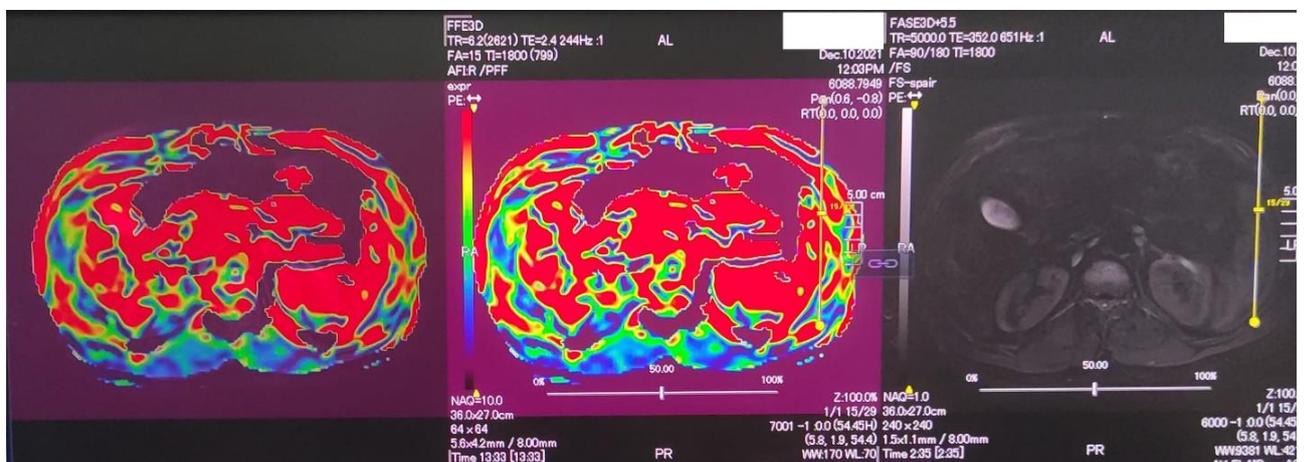


Рисунок 9. Постпроцессинговая обработка цветных изображений на рабочей станции. Окно функции Fusion. Полученные цветные перфузионные карты после применения функции Fusion и колоризации изображения с помощью панели колоризации с параметрами цвета «Standard».

Полученные серошальные и цветные перфузионные карты, а также изображения, совмещенные в режиме Fusion, используются для качественной и количественной (мл/100г/мин) оценки перфузионных показателей печени.

### 2.3.1. Методология комплексного выбора и тактика проведения ASL-перфузии печени у пациентов с ДЗП различной этиологии

Количественная оценка перфузии печени проводилась с помощью параметра HBF – показателя объемного печеночного кровотока, измеряемого в мл/100г/мин. Данный показатель отражает перфузию артериального кровотока печени. Расчет показателя HBF производился двумя способами, выбор которых был основан на особенностях анатомии собственной печеночной артерии у пациента и характеристиках полученных МР-изображений.

#### *1 способ*

На серошкальной перфузионной карте с помощью совмещенных аксиальных или сагиттальных T2-ВИ находится срез с наилучшей визуализацией собственной печеночной артерии (в максимально ортогональной проекции). Зона интереса (ROI) в виде окружности площадью 0,3 – 0,5см<sup>2</sup> устанавливается на собственную печеночную артерию в месте ее наилучшей визуализации. ROI должен полностью входить в просвет артерии и не захватывать соседние анатомические структуры. Оценивается значение «mean» в полученной статистической карте. Данное значение и будет отражать параметр HBF (Рисунок 10).

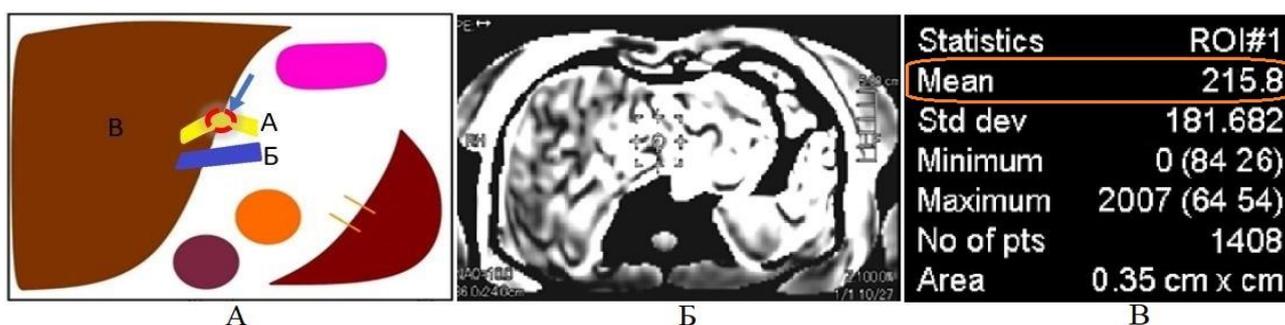


Рисунок 10. Первый способ определения показателя объемного печеночного кровотока. А – схематичное отображение аксиального МР-среза, где А – печеночная артерия, Б – воротная вена, В – печень. Стрелкой указана выбранная зона интереса. Б – серошкальная перфузионная карта с выбранной зоной интереса в печеночной артерии. В – статистическая карта, где показатель Mean = 215.8 отражает значение HBF у пациента.

## 2 способ

Данный способ был разработан для тех случаев, когда в связи с анатомическими особенностями хода печеночной артерии и/или в связи с особенностями полученных МР-срезов, не удастся достаточно четко визуализировать собственную печеночную артерию и установить на ней ROI.

В таких случаях на серошкальных перфузионных изображениях выбираются 2 зоны интереса:

- Первая зона интереса (ROI 1) включает всю паренхиму печени на аксиальном или сагиттальном срезе, обведенную на серошкальной перфузионной карте по границам органа на уровне ворот печени.
- Вторая зона интереса (ROI 2) в виде окружности площадью  $0,3 - 0,5\text{см}^2$  устанавливается на воротную вену в месте ее ортогонального расположения в плоскости среза.

После получения статистических карт для обеих зон интереса, производят вычисление разности показателей перфузии в зоне ROI 1 (которая отражает общую перфузию паренхимы печени - PBF) и зоне ROI 2 (которая отражает перфузию воротной вены - VBF). Вычисленное таким образом значение и отражает ArBF и количественно соответствует параметру HBF (Рисунок 11).

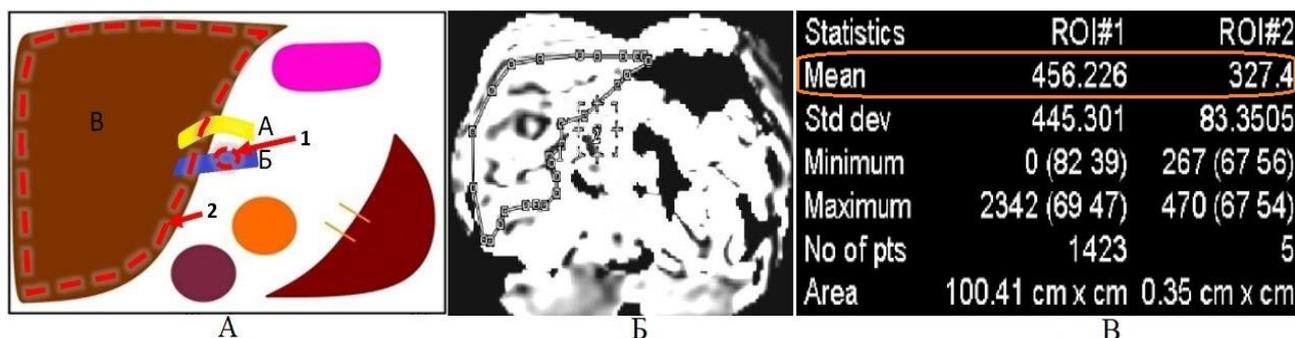


Рисунок 11. Второй способ определения показателя объемного печеночного кровотока. А – схематичное отображение аксиального МР-среза, где буква А – печеночная артерия, Б – воротная вена, В – печень. Стрелкой 2 указана первая выбранная зона интереса - паренхима печени, стрелкой 1 указана вторая зона интереса – воротная вена. Б – серошкальная перфузионная карта с выбранными зонами интереса. В – статистическая карта, где показатель ROI#1 Mean =

456.226 отражает значение PBF, а показатель ROI#2 Mean = 327.4 отражает значение VBF. Формула расчета:  $PBF - VBF = ArBF \approx HBF$ .

Следует отметить, что первый способ оценки показателя HBF является более точным и методологически выверенным и рекомендован к использованию во всех случаях, когда анатомические и технические особенности не препятствуют адекватному его применению. Возможность применения второго способа была доказана сравнением результатов HBF, вычисленных обоими способами у нескольких пациентов (n=20) с хорошей визуализацией печеночной артерии. Статистически значимых различий HBF, вычисленного разными способами, не было выявлено ( $p > 0,01$ ).

Для качественной оценки перфузии печени производят интерпретацию цветных перфузионных карт. По преобладанию цвета картирования разработано 4 типа ASL-карт перфузии: I тип – преобладание зеленого картирования, II – преобладание красного картирования, III – преобладание синего картирования IV – «мозаичный» или смешанный тип.

Красный оттенок отражает быстрый кровоток в паренхиме печени, зеленый соответствует средним показателям перфузии, синий цвет отображает замедление перфузии. Оценка проводилась визуально по преобладанию того или иного цвета на цветных перфузионных картах (Рисунок 12).

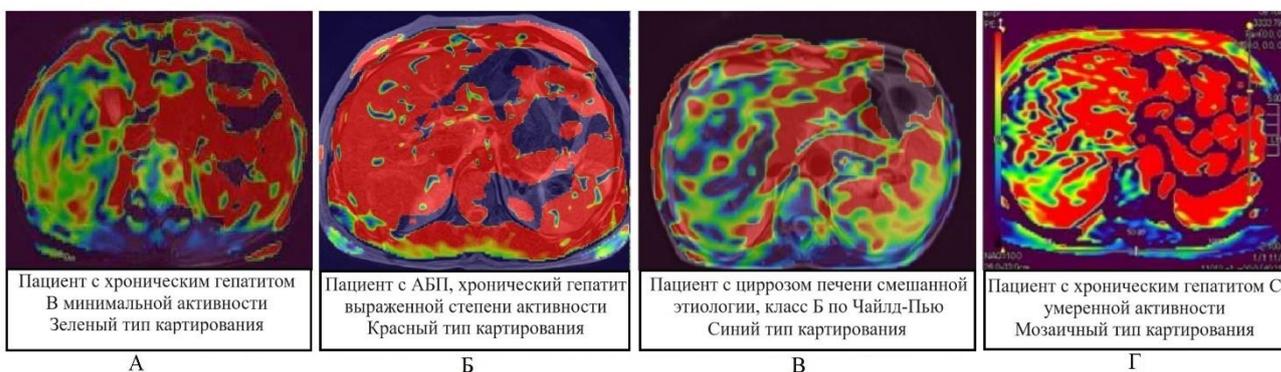


Рисунок 12. Типы перфузионных карт для качественной оценки ASL-перфузии печени, где А – преобладание зеленого картирования, Б – преобладание красного цвета, В – преобладание синего цвета, Г – карта «мозаичного типа».

На основании анализа результатов бесконтрастной ASL-перфузии у пациентов с различными ДЗП, а также у здоровых добровольцев для унификации были приняты следующие обозначения для ASL-карт печени: карты мозаичного и зеленого характера – нормоперфузия, «синего» паттерна – гипоперфузия, «красного» – гиперперфузия.

Наличие у пациента перфузионной карты того или иного типа как изолированный факт не отражает наличие или отсутствие нарушений кровотока печени, но позволяет судить о преобладающей тенденции в перфузии органа. Так, карты «нормоперфузии» встречались у пациентов с гепатитами (в 32% наших наблюдений), и с циррозами (7% наблюдений). Однако разделение по преобладающему типу картирования показало себя удобным в практической работе для первичной визуальной оценки перфузионной карты печени.

Наблюдение пациентов с ДЗП различной этиологии осуществлялось нами на протяжении 6–24 месяцев с проведением ASL-перфузии печени с качественной и количественной ее оценкой 1 раз в 1–6 месяцев в зависимости от клинико-лабораторных показателей с целью разработки оптимального алгоритма применения методики.

Группе пациентов с сочетанием ДЗП и новой коронавирусной инфекции ASL-перфузия печени назначалась после выписки из инфекционного стационара и при динамическом наблюдении в амбулаторных условиях через 1, 3, 6 месяцев с целью стандартизации методики и определения возможности включения ASL-перфузии печени в алгоритм наблюдения вышеописанной категории пациентов.

Подход к качественной и количественной оценке результатов ASL-перфузии печени не отличался от интерпретации результатов у пациентов с ДЗП без сочетания с НКВИ. Однако, наличие у пациента в анамнезе перенесенного инфекционного заболевания, одной из патогенетических особенностей которого является непосредственное влияние на сосудистую

систему, вносило коррективы в оценку полученных качественных и количественных результатов. Необходимо было учитывать возможность изменения перфузии печени у этой категории пациентов под влиянием как самой НКВИ, так и проводимого в инфекционном отделении медикаментозного лечения (в том числе включавшего глюкокортикостероиды, антикоагулянты и противовирусные препараты).

В связи с этим, подход к данной категории пациентов был строго персонализированным и в обязательном порядке включал оценку медицинской карты стационарного больного за время лечения в стационаре, а также (при наличии) данных амбулаторных карт из гепатологического центра либо поликлиники по месту жительства, где пациенты наблюдались до поступления в стационар.

Особый интерес представляла группа пациентов, у которых на фоне лечения НКВИ отмечались признаки развития лекарственного повреждения печени, помимо проявлений основного заболевания печени. Установление диагноза ЛПП у этих пациентов было затруднительно, т.к. критерии его установления, включающие оценку показателей биохимического анализа крови и клинические признаки повреждения печени, пересекаются с проявлениями основного ДЗП (гепатита или цирроза) [76]. В этой связи было важно изучить у этих пациентов изменения печеночного кровотока, как возможное отражение реакции печени на полиэтиологическое повреждение.

### 2.3.2. Методология комплексного выбора и тактика проведения ASL-перфузии печени у пациентов с осложненным течением ДЗП

#### *Печеночная энцефалопатия*

Пациентам с жалобами со стороны нервной системы была проведена консультация невролога, тест Рейтана (тест «связывания чисел») для оценки наличия и выраженности печеночной энцефалопатии (n=44). Диагноз минимальной ПЭ выставлялся в случае отсутствия у пациента жалоб или видимых клинических симптомов ПЭ, но при наличии отклонений при выполнении специальных диагностических тестов. В случае же наличия клинически манифестной ПЭ стадия ее (от 1 до 4) зависела как от результатов тестов, так и от сочетания и выраженности симптомов.

Алгоритм проведения ASL-перфузии печени пациентам с клиническими признаками ПЭ выглядел следующим образом (Рисунок 13):



Рисунок 13. Алгоритм проведения ASL-перфузии печени пациентам с ПЭ.

Данный алгоритм был разработан нами на основании опыта наблюдения пациентов с различными стадиями ПЭ и отражен в изобретении (Патент № 2792568 «Способ верификации клинически манифестной и минимальной

печеночной энцефалопатии при хронических гепатитах и циррозах печени»; авторы: Т. Г. Морозова, А. А. Телеш) [25].

#### *Сиалоаденит*

Диагноз сиалоаденита при возникновении характерных жалоб у пациентов с ДЗП устанавливался клинически (осмотр оториноларинголога, стоматолога). При наличии достаточного количества отделяемого из слюнной железы производился посев на флору и чувствительность к антибиотикам.

По рекомендации узкого специалиста (невролога, оториноларинголога или стоматолога) пациентам с жалобами со стороны нервной системы и/или слюнных желез была проведена МРТ головного мозга (n=32), МРТ мягких тканей шеи (n=18) при проведении которой прицельно исследовалась подчелюстная область с использованием МР-протокола для мягких тканей (МР-последовательности: T1, T2, ДВИ, T2/T1 с жироподавлением (T2 STIR/T1 fat sat)).

Для обследования слюнных желез при развитии сиалоаденита оказалось полезным применение ДВИ, которые в сочетании с картами измеримого коэффициента диффузии позволяли оценить клеточность, вязкость структуры желез и косвенно судить о возможной этиологии сиалоаденита (Патент № 2806122 «Способ прогнозирования этиологии сиалоаденитов у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени»; авторы Т. Г. Морозова, А. А. Телеш, А. А. Тарасов, В. Г. Морозов) [26].

#### *Портальная гипертензия*

Одним из грозных осложнений ДЗП, в значительной степени влияющим на прогноз заболевания, является портальная гипертензия. Стадии развития ПГ имеют различные клинические признаки (Таблица 4), однако в клинической практике не всегда бывает просто определить стадию у конкретного пациента.

Таблица 4. Стадии портальной гипертензии

Стадия портальной гипертензии	Клинические проявления
I стадия	Общее недомогание, тяжесть в правом подреберье, умеренный

	метеоризм
II стадия	Болевой абдоминальный синдром в правом подреберье, диспепсия, гепатоспленомегалия, метеоризм
III стадия	Асцит, диспепсия, «печеночные знаки», болевой абдоминальный синдром, возможно расширение вен передней брюшной стенки
IV стадия	Устойчивый к терапии асцит, кровотечения из варикозно расширенных вен

На основании анализа данных МРТ исследуемой группы пациентов, был разработан способ неинвазивной оценки давления в системе воротной вены, основанный на подсчете объема селезенки при МРТ с использованием функции «pixel value» (Патент № 2649453 «Способ неинвазивной оценки давления в системе воротной вены»; авторы Т. Г. Морозова, А. В. Ковалев, А. А. Телеш, А. А.) [23]. Безусловно, оценка корреляции между стадией ПГ и объемом селезенки возможна лишь при исключении других возможных причин спленомегалии (например, гематологических заболеваний). Однако в повседневной клинической практике такой способ показал себя удобным, так как позволяет неинвазивно оценивать и мониторировать выраженность ПГ, своевременно корректировать лечебно-диагностическую тактику ведения пациентов, к тому же не требует дополнительного оснащения, кроме аппарата МРТ.

Пациентам с ДЗП различной этиологии, у которых за время динамического наблюдения возникали дополнительные жалобы, либо клинико-лабораторные изменения, указывающие на изменения со стороны почек (n=16), нервной системы (n=44) или слюнных желез (n=21), были назначены консультации соответствующих узких специалистов (уролога, невролога, стоматолога или оториноларинголога) с последующей коррекцией терапии и тактики наблюдения.

Методика проведения и подходы к интерпретации ASL-перфузии печени у этих пациентов не отличались от тактики при исследовании других пациентов с ДЗП. Бесконтрастная ASL-перфузия печени проводилась 1 раз в 1-3 месяца в

зависимости от клинико-лабораторных показателей с целью разработки оптимального алгоритма применения методики.

#### *Гепаторенальный синдром*

Для диагностики ГРС использовались критерии, разработанные международным клубом асцита [Baraldi O et al. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and treatment. World J Nephrol. 2015], включающие в себя как клинико-анамнестические (наличие острой или хронической патологии печени, отсутствие многократной рвоты, диареи и др.), так и лабораторные (уменьшение скорости клубочковой фильтрации при увеличении в сыворотке крови уровня креатинина  $>1,5$  мг/дл или снижении 24-часового клиренса креатинина  $<40$  мл/мин и др.) изменения. Дополнительно в алгоритм обследования данной категории пациентов включалось проведение МРТ органов брюшной полости с включением методики бесконтрастной ASL-перфузии печени. МР-протокол исследования включал стандартные импульсные последовательности (T1, T2, ДВИ) и был дополнен режимом 3D ASL. МРТ проводилась на аппарате Toshiba Titan с напряженностью магнитного поля 1,5 Т.

Дополнительным методом для инструментального подтверждения повреждения почек в исследовании являлось ультразвуковое исследование почек с доплеровским исследованием сосудов. Данная методика доказала свою эффективность в диагностике гепаторенального синдрома [125].

#### *Анемия*

При анализе результатов лабораторного исследования исследуемой группы была выявлена группа пациентов с признаками анемии (n=61). Для диагностики анемии использовались критерии ВОЗ [WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System / Geneva: World Health Organization. 2011].

Всем этим пациентам была проведена МРТ органов брюшной полости с включением режима бесконтрастной ASL-перфузии печени. Параметры последовательности 3D ASL были аналогичны параметрам при исследовании

всей исследуемой группы пациентов. Помимо этого, проводилось лабораторное исследование, включавшее общий анализ крови с оценкой содержания эритроцитов и гемоглобина, среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), среднего объема эритроцита (MCV), уровень ретикулоцитов (RTC), показателя гематокрита и цветового показателя, а также биохимический анализ крови с оценкой уровня сывороточного железа, коэффициента насыщения трансферрина железом, С-реактивного белка (СРБ), ИФА для определения содержания ферритина, гепсидина.

Проводилась ASL-перфузия печени у пациентов в динамике до и после лабораторного купирования или уменьшения проявлений анемии. Сопоставление результатов позволяло оценить корреляцию изменений перфузионных параметров с изменениями лабораторных показателей у каждого пациента.

#### 2.4. Статистический анализ результатов исследования

Статистическая обработка данных, полученных в результате работы, проводилась с использованием программного обеспечения Jamovi 2.3.21, также для ROC-анализа использовался калькулятор «ROC Analysis» (web-based calculator for ROC curves. Baltimore: Johns Hopkins University). Для статистического анализа в данной работе использовались непараметрические методы.

Для корреляционного анализа использовался коэффициент корреляции Спирмена, групповое сравнение проводилось с использованием метода Манна-Уитни, также для непараметрической оценки взаимосвязи между переменными использовался критерий Хи-квадрат с оценкой величины эффекта с помощью коэффициента V Крамера.

Демографические, клинические и инструментальные данные каждого из пациентов вносились в таблицу, созданную в программе Microsoft Excel 2019, затем эти данные использовались для статистического анализа с применением программного обеспечения Jamovi 2.3.21. Для анализа информации,

полученной при инструментальном исследовании пациентов, использовались методы описательной статистики, включающие табличное представление, графическое отображение и расчет статистических характеристик и показателей (медиана, дисперсия, стандартное отклонение и т.д.). С помощью программного обеспечения осуществляли групповое сравнение (тест Манна-Уитни) исследуемых выборок (из таблиц Microsoft Excel), корреляционный анализ (тест Спирмена), а также ROC-анализ.

Для проверки диагностической значимости изучаемых методов визуализации рассчитывали показатели чувствительности (отражает долю истинно положительных результатов), специфичности (отражает долю истинно отрицательных результатов) и точности (отражает совокупную информативность метода). Для оценки качества классификатора использовали ROC-анализ с подсчетом площади под кривой (Area Under Curve – AUC), которая тем больше, чем лучше работает изучаемая модель.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Лучевые методы в алгоритме обследования пациентов с ДЗП

Необходимость и кратность лучевых исследований определялись индивидуально в зависимости от клинико-лабораторных параметров, наличия осложнений и особенностях течения заболевания. Но вместе с тем, процесс назначения той или иной методики мы стремились объединить в алгоритм, который бы позволял принимать решение относительно тактики обследования пациента, учитывая особенности и возможности каждого метода.

Назначение динамических, повторных исследований ставило своей целью оценить процесс изменения морфологических и функциональных параметров печени пациента на фоне лечения, при возникновении осложнений и при их купировании. Кроме того, проведение повторных исследований через определенный промежуток времени решало задачу определения оптимальных сроков динамического наблюдения пациента в той или иной клинической ситуации. Для комплексного анализа состояния печени проводилась сравнительная оценка доступных методов исследования (УЗИ, МРТ, ASL-перфузия) в сопоставлении с клинико-лабораторными показателями.

#### 3.1.1. Характеристика и анализ результатов ультразвукового исследования

При проведении УЗИ печени у пациентов (n=152) обнаруживались изменения, непосредственно характеризующие поражение печени (гепатомегалия, повышение эхогенности паренхимы печени и др.), а также сопутствующие изменения (асцит и др.) (Таблица 5).

Таблица 5. Признаки, выявленные при УЗИ органов брюшной полости у пациентов с ДЗП (n=152)

УЗ-признаки	Абсолютное число	%
Гепатомегалия	124	81,6
Изменение эхогенности печени	119	78,3
Расширение воротной вены	49	32,2
Биллиарный сладж	38	25
Холецистолитиаз	30	19,7
Лимфаденопатия	17	11,2
Асцит	27	17,8

У пациентов с циррозами (n=55) и у части пациентов гепатитами (n=31) проводилась УЗ-оценка кинетического типа кровотока печени (Рисунок 14).

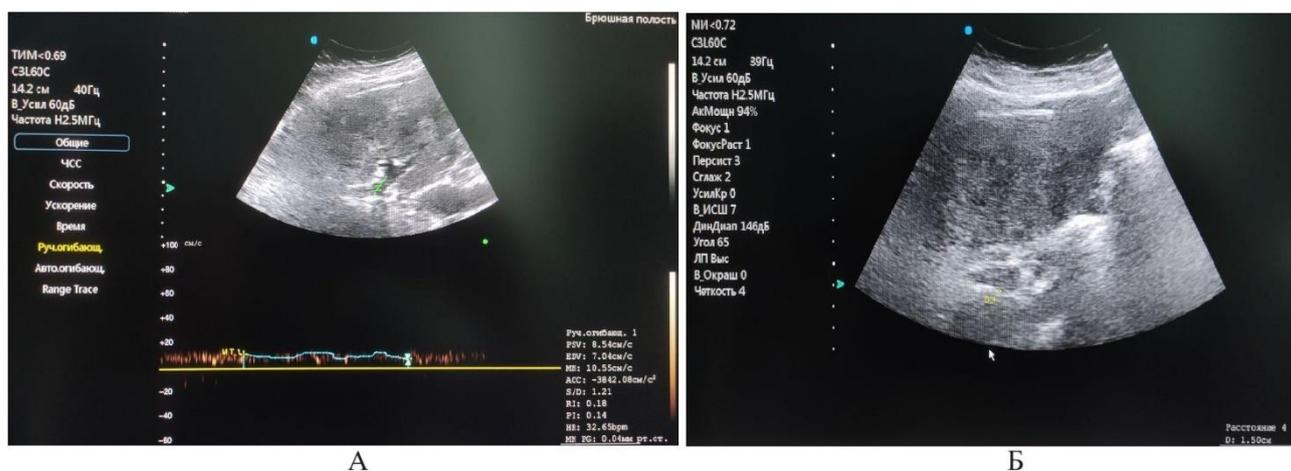


Рисунок 14. Ультразвуковые сканы с оценкой скоростных показателей кровотока в воротной вене (А) и диаметра воротной вены (Б) у пациента с циррозом смешанной этиологии (вирусная/алкогольная) демонстрируют гипокинетический тип кровотока (PSV в воротной вене = 8,54 см/с, диаметр v. portae = 1,5 см).

При оценке кинетических особенностей кровотока, эти пациенты были распределены на несколько групп в зависимости от полученных доплерографических показателей (Таблица 6):

Таблица 6. Кинетические типы кровотока у пациентов с ДЗП (n=86)

Тип кровотока	УЗ-характеристика	абс.число	%
Нормокинетический	нормальные показатели кровотока	21	24,4
Гиперкинетический	увеличение PSV и/или диаметра воротной вены	25	29
Гипокинетический	уменьшение PSV	34	39,6
Псевдонормокинетический	уменьшение PSV и увеличение диаметра воротной вены	6	7

Таким образом, нашла свое очередное подтверждение теория о возможности разнонаправленного изменения кровотока печени при гепатитах и циррозах на разных их стадиях. В исследуемой группе (n=86) отмечалось преобладание гипокинетического типа кровотока, характеризующегося снижением пиковой систолической скорости кровотока в воротной вене (n=34).

Пациентам с подозрением на ГРС (по данным клинических и лабораторных критериев), проводилось УЗИ почек, а также дуплексное исследование почечных артерий. По результатам исследования УЗИ почек с доплеровским исследованием артерий показало высокую эффективность в диагностике ГРС (Рисунок 15).

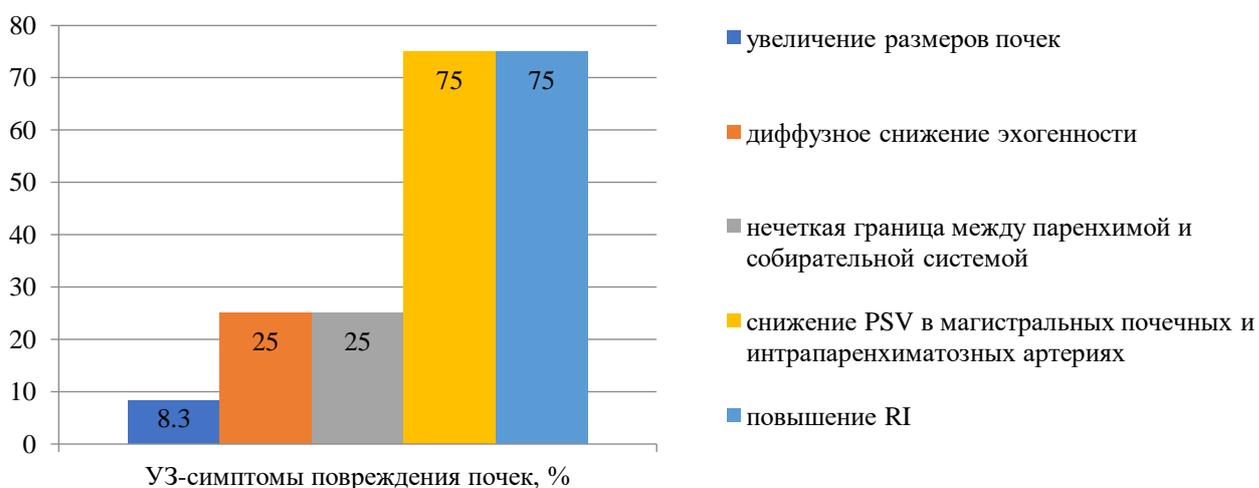


Рисунок 15. Ультразвуковые симптомы повреждения почек у пациентов с клинически и лабораторно подтвержденным ГРС (n=12)

Наиболее постоянными УЗ-симптомами ГРС являлись: снижение PSV в магистральных почечных и интрапаренхиматозных артериях, а также повышение RI по ходу почечных артерий. Стоит отметить, что у 2 (17%) пациентов из выборки УЗ-изменения почек были выявлены еще в доклинический период ГРС (при отсутствии клинических и лабораторных изменений), и через 1 месяц ГРС был подтвержден появившимися клинико-лабораторными симптомами. При статистической обработке результатов показатели диагностической значимости ультразвукового метода у пациентов с ГРС составили: чувствительность – 0,75, специфичность – 0,87, точность – 0,81, что является достаточно хорошим результатом, особенно учитывая широкую доступность метода.

### 3.1.2. Характеристика и анализ результатов компьютерной томографии

Проведение компьютерной томографии органов брюшной полости не ставило своей задачей оценку степени поражения печени при ДЗП, а было обусловлено диагностикой иных патологических состояний, заподозренных клинически, либо по данным УЗИ или нативной КТ (n=15). Направительными диагнозами при назначении КТ ОБП (органов брюшной полости) в исследуемой группе пациентов являлись: панкреатит (n=6), образования печени (n=5), поджелудочной железы (n=3), билиарная обструкция (n=1).

При проведении КТ у пациентов качественно и количественно оценивалась плотность печени, что позволяло составить представление о наличии признаков стеатоза либо гепатита.

При динамическом наблюдении пациентов с сочетанием НКВИ и ДЗП в ряде случаев КТ органов грудной клетки проводилась неоднократно с целью оценки динамики изменений в легких. При этом можно было оценить плотность паренхимы печени в видимых ее отделах. Интересная особенность была выявлена при оценке результатов КТ у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19 и наличием значимого снижения плотности паренхимы

печени при первичном МСКТ-исследовании органов грудной клетки (n=21). У большинства из этих пациентов (n=17) положительная клинико-инструментальная динамика пневмонии сочеталась с относительным увеличением плотности паренхимы печени (в среднем на  $9 \pm 3$  HU) (Рисунок 16).

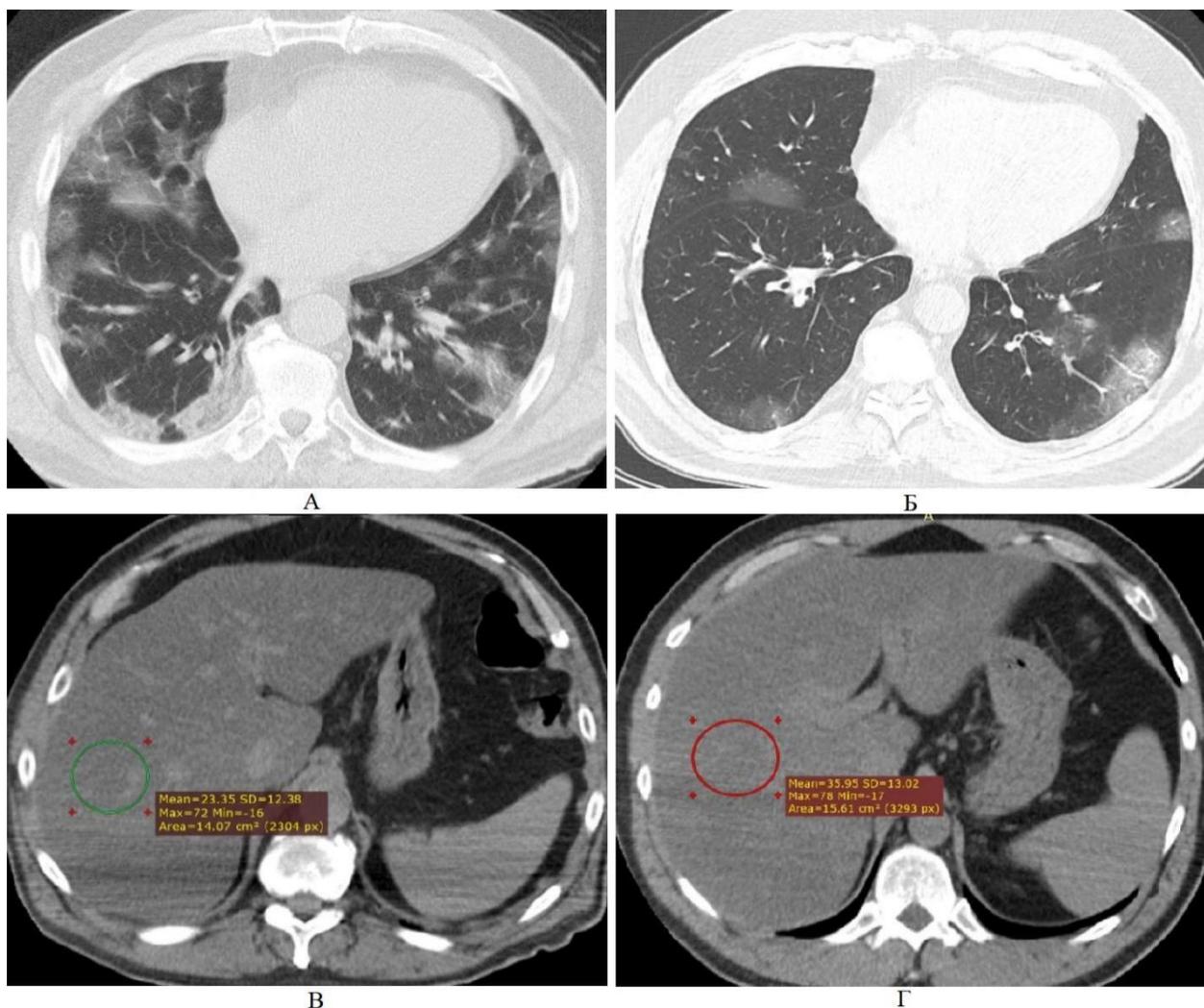


Рисунок 16. КТ органов грудной клетки с захватом верхнего этажа брюшной полости у пациента с пневмонией COVID-19 и ХВГС. А, Б – скан легких ниже бифуркации трахеи, легочное электронное окно; В, Г с скан верхних отделов брюшной полости, мягкотканное электронное окно. Исследование при поступлении в стационар (А, В) и при выписке через 17 дней (Б, Г). В легких определяется положительная динамика в виде уменьшения распространенности зон «матового стекла» и консолидации. Плотность печени при поступлении + 23 HU, при повторном исследовании + 35 HU.

Увеличение плотности печени при положительной динамике инфекции COVID-19 может свидетельствовать о том, что нарушения в печени при НКВИ носят зачастую преходящий характер, и обусловлены происходящими в организме системными патологическими процессами, такими как эндотелиопатия, системная воспалительная реакция, гипоксия. В сочетании с влиянием лекарственных препаратов, данные реакции могут приводить к ухудшению состояния печени у пациентов с имеющимся фоновым заболеванием со стороны этого органа.

### 3.1.3. Характеристика и анализ результатов магнитно-резонансной томографии

Магнитно-резонансная томография позволяла получить большое количество информации о размерах, структуре печени, степени ее жировой инфильтрации, состоянии желчных протоков, а также окружающих органов и тканей. При проведении первичной МРТ были обнаружены следующие изменения: снижение интенсивности МР-сигнала от печени на T1-ВИ в opposite phase (жировая дегенерация), гепатомегалия и перераспределение объема паренхимы печени с гипертрофией хвостатой и левой доли, регионарная лимфаденопатия (выявление лимфоузлов ворот печени размерами более 5 мм по короткой оси), отек паренхимы печени и перипортальной жировой клетчатки, проявлявшийся повышенным сигналом на T2-ВИ (что проявлялось интенсивностью сигнала равной или превышающей интенсивность сигнала от селезенки) (Рисунок 17).

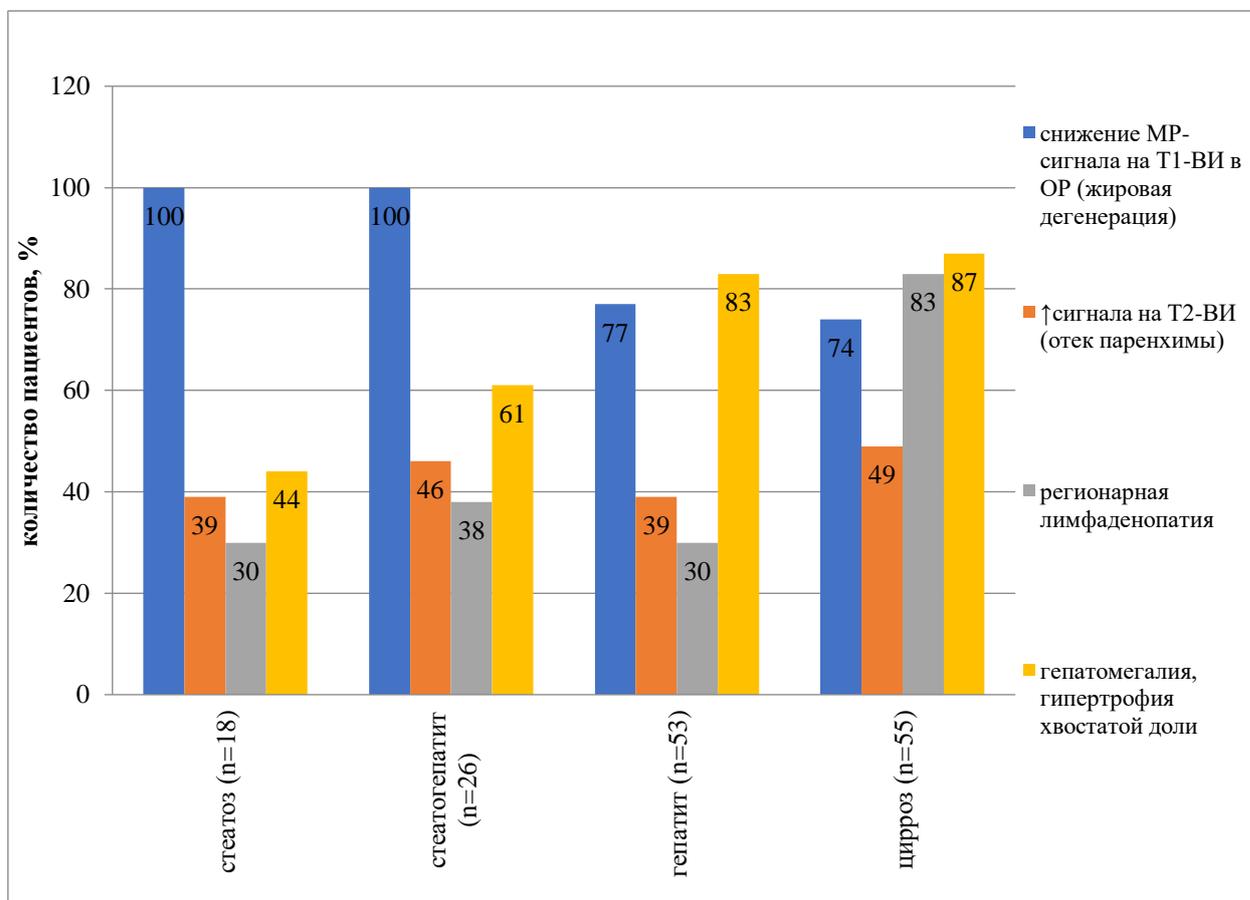


Рисунок 17. MR-признаки повреждения печени у пациентов с различными клиническими формами ДЗП.

Анализ результатов МРТ печени свидетельствует о том, что данный метод дает большое количество информации о структурных изменениях органа, позволяет оценить также прилежащие анатомические зоны. У пациентов с вирусными гепатитами и смешанным генезом ДЗП чаще, чем в других группах, встречался отек паренхимы печени и перипортальной жировой клетчатки. Перераспределение объема паренхимы печени чаще встречалось у пациентов с алкогольной и смешанной этиологией ДЗП.

У 47 (85%) пациентов с циррозом печени были обнаружены регенераторные и диспластические узлы. Безусловно, при МРТ печени встречались также различные фоновые находки, такие как кисты, гемангиомы, но в статистический анализ результатов они не включены, так как достоверной взаимосвязи таких находок и ДЗП не описано.

### 3.2. Критерии комплексного выбора ASL-перфузии у пациентов с ДЗП: анализ результатов

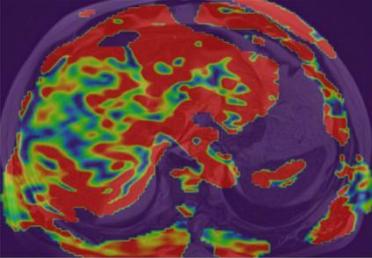
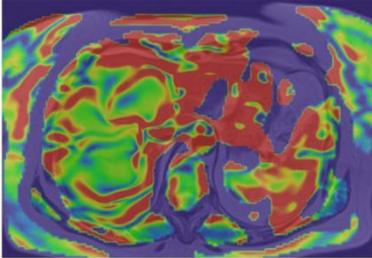
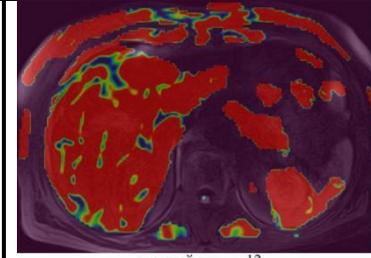
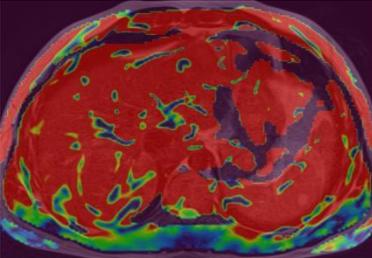
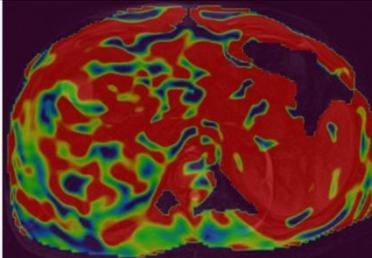
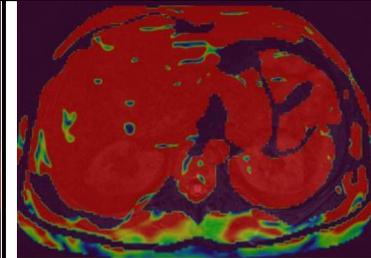
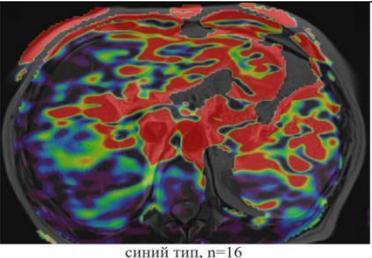
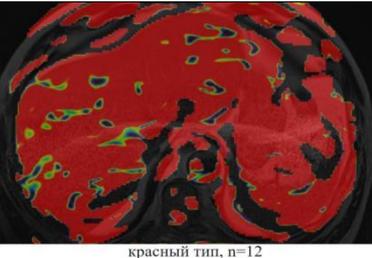
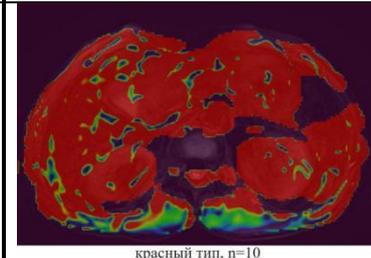
#### 3.2.1. Оценка результатов комплексного выбора ASL-перфузии печени у пациентов с неосложненным течением ДЗП различной этиологии

При анализе результатов ASL-перфузии печени в исследуемой группе пациентов оценивались различные показатели: HBF, PBF, VBF. Однако наиболее точным, патофизиологически оправданным и методологически выверенным считаем показатель HBF, который и использовался в качестве основного количественного параметра перфузии печени. Кроме того, немаловажное значение имеет и визуальная оценка качественной характеристики перфузии, которая, не смотря на простоту, играет важную роль в комплексном анализе результатов исследования. Результаты количественной и качественной оценки ASL-перфузии печени при первичной МРТ у пациентов с ДЗП различной этиологии, а также в контрольной группе, представлены в Таблице 7.

Таблица 7. Результаты ASL-перфузии печени у пациентов с различными формами ДЗП, а также в контрольной группе

Клиническая форма ДЗП	Этиологическая форма ДЗП					
	Алкогольная (n = 28)	Вирусная (n = 36)	Лекарственная (n = 9)	Аутоиммунная (n = 5)	Смешанная (n = 20)	ДЗП + НКВИ (n = 54)
	Значение HBF (мл/100г/мин) min; max Me					
стеатоз (n = 18)	131; 205 162	132; 193 154	–	–	130; 167 151	135; 219 185
стеатогепатит (n = 26)	–	134; 169 152	132; 149 141	140; 169 154	148	140; 227 189
гепатит (n = 53)	124; 211	121; 181	130; 185	130; 185	110; 162	132; 253

	157	144	164	169	152,9	179,6	
цирроз (n = 55)	87; 132	82; 137	–	–	99; 126	100; 204	
	119	125			116,2	158,4	
без ДЗП (n = 52)	135; 168						
	145						

Клиническая форма ДЗП	Этиологическая форма ДЗП					ДЗП + НКВИ
	Алкогольная	Вирусная	Лекарственная	Аутоиммунная	Смешанная	
	Качественная оценка перфузии печени (преобладающие типы)					
Стеатоз						
Стеатогепатит	мозаичный тип, n=15	зеленый тип, n=7	красный тип, n=12			
Гепатит						
	красный тип, n=14	мозаичный тип, n=12	красный тип, n=8			
Цирроз						
	синий тип, n=16	красный тип, n=12	красный тип, n=10			

По обследованию группы здоровых добровольцев (n=52) медиана показателя НВФ составила 145 мл/100г/мин, что согласуется с опубликованными ранее нормальными показателями НВФ (140 – 151 мл/100г/мин) [140, 141]. Результаты статистического анализа показали, что значимых различий уровня НВФ между контрольной группой и группой пациентов со стеатозом/стеатогепатитом/гепатитом не отмечается ( $p > 0,05$ ),

однако отмечаются статистически значимые различия НВФ у контрольной группы и группы пациентов с циррозами ( $p < 0,01$ ). Сопоставление результатов качественной оценки перфузионных карт показало, что признаки нормоперфузии согласно качественной оценке карт в контрольной группе встречались в 83% случаев (против 67% в группе пациентов со стеатозом/стеатогепатитом/гепатитом).

Усиление артериального кровотока печени (а следовательно, и увеличение значения НВФ по сравнению с нормальными показателями) наблюдалось у пациентов с острым воспалительным процессом в печени различной этиологии ( $n=23$ ), при обострении хронических диффузных заболеваний печени ( $n=29$ ), при применении антикоагулянтной терапии ( $n=48$ ) и в других состояниях, приводящих к ускорению артериальной перфузии органа (в том числе при нарушении подготовки к исследованию, приводящем к постпрандиальным изменениям регионарного кровотока печени). Также повышение артериальной перфузии наблюдалось у ряда пациентов с циррозом печени ( $n=25$ ), что можно объяснить развитием артериальной вазодилатации у этих пациентов. Таким образом, признак гиперперфузии печени по данным ASL является неспецифическим.

Уменьшение значения НВФ по сравнению с нормальными показателями наблюдалось при длительно текущих ДЗП, приводящих к нарушению гемодинамики (с замедлением скорости кровотока), в том числе при развитии выраженного фиброза у пациентов с циррозом печени ( $n=22$ ).

Была проведена оценка статистической значимости различий между группой пациентов со стеатозом и стеатогепатитом и группой пациентов с гепатитом по уровню НВФ. Результаты группового сравнения с использованием теста Манна-Уитни представлены на Рисунке 18.

## Т-тест независимых выборок

Т-тест независимых выборок

		Статистика	p	Разница средних	95% доверительный интервал	
					Нижняя	Верхний
НВФ	Манн-Уитни U	968	0.151	7.00	-3.00	19.0

Примечание.  $H_0: \mu_1 \text{ steatosis} = \mu_2 \text{ hepatitis}$

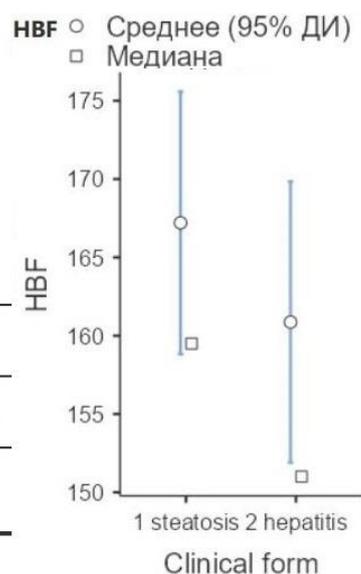


Рисунок 18. Результаты непараметрической оценки различий уровня НВФ между группами пациентов со стеатозом/стеатогепатитом и гепатитом.

Статистически значимых различий уровня НВФ между группой пациентов со стеатозом/стеатогепатитом и группой пациентов с гепатитом не отмечалось ( $p > 0,05$ ). Следовательно, как и ряд других лучевых методов (КТ, УЗИ), данная методика не может быть использована для точного прогнозирования клинической формы ДЗП у пациентов со стеатозом и гепатитом.

Для решения вопроса о возможности использования методики ASL в определении цирроза печени, была проведена оценка статистической значимости различий НВФ в группах пациентов с гепатитом и циррозом. Были построены графики плотности распределения, которые визуально отражают часто и редко встречающиеся значения НВФ среди пациентов с гепатитом и циррозом (Рисунок 19).

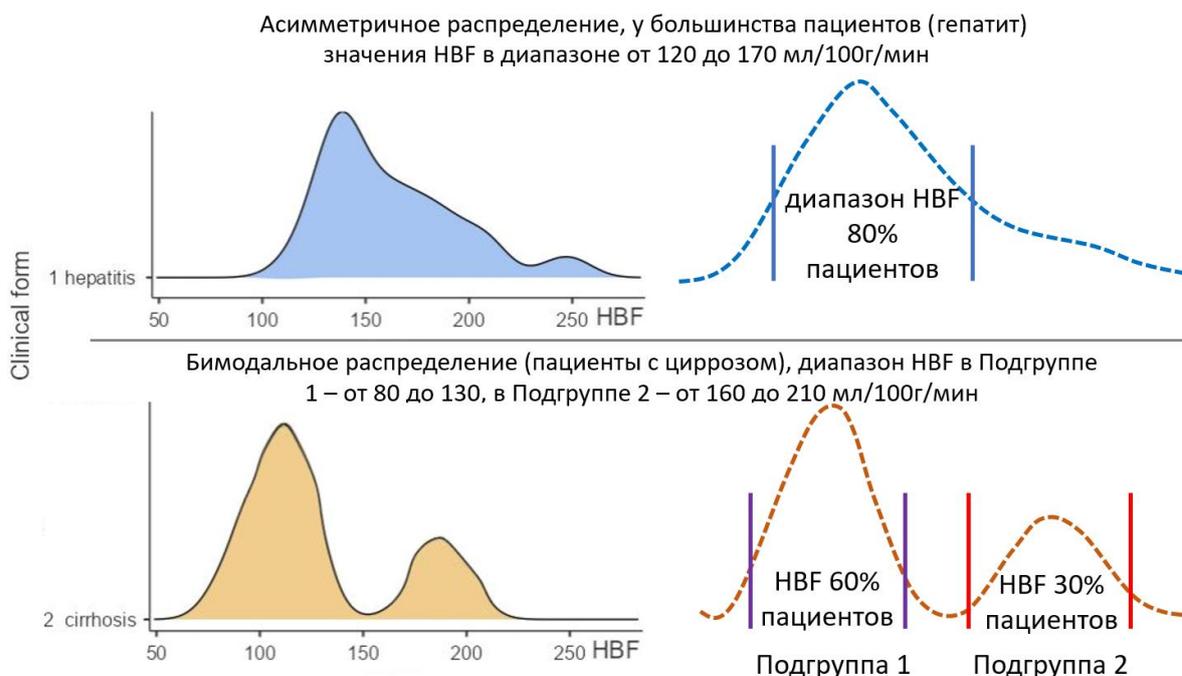


Рисунок 19. Графики плотности распределения результатов измерения HBF показывают признаки асимметричного распределения в группе 1 (включавшей пациентов с гепатитом, n=53) и бимодального распределения в группе 2 (пациенты с циррозом, n=55).

В полученном графике плотности распределения в группе пациентов с циррозом печени прослеживаются две неравнозначные тенденции, формирующие «вершины» в графике и позволяющие распределить пациентов с циррозом на две условные подгруппы согласно показателю объемного печеночного кровотока (первая подгруппа со значениями HBF 80 – 130 мл/100г/мин, вторая – HBF 160 – 210 мл/100г/мин). При прицельной оценке данных обследования отдельных пациентов из этих подгрупп, было выявлено, что такой тип графика обусловлен различиями в кинетических типах кровотока печени. Так, обнаружено, что большинство пациентов, относящихся к первой подгруппе (с меньшими значениями HBF), имели нормокинетический либо гиперкинетический тип кровотока по данным доплерографического исследования печени (n=32). Для второй подгруппы (с большими значениями HBF) была замечена обратная тенденция: у большинства этих пациентов (n=18) был определен гипокинетический тип кровотока по данным УЗИ. Таким образом, высказанная ранее мысль о разнонаправленных изменениях кровотока

при циррозе печени нашла свое подтверждение и по данным ASL-перфузии (Рисунок 20).

Тест $\chi^2$				Номинальный	
	Значение	df (степеней свободы)	p		Значение
$\chi^2$	51.4	8	< .001	Крамер V	0.683
N	55				

Рисунок 20. Результаты непараметрической оценки взаимосвязи между значениями НВФ и кинетическим типом кровотока по данным УЗИ печени (критерий Хи-квадрат) с оценкой величины эффекта (коэффициент V Крамера) показывают наличие значимой взаимосвязи между изучаемыми переменными

Для оценки статистической значимости различий НВФ в группах пациентов с гепатитом и циррозом, был проведен анализ с использованием непараметрических методов. Результаты сравнения данных выборок с использованием теста Манна-Уитни представлены на Рисунке 21.

### Т-тест независимых выборок

Т-тест независимых выборок					
		Статистика	p		Размер эффекта
НВФ	Манн-Уитни U	497	< .001	Ранговая бисериальная корреляция	0.659

Примечание.  $H_0: \mu_1 \text{ hepatitis} > \mu_2 \text{ cirrhosis}$

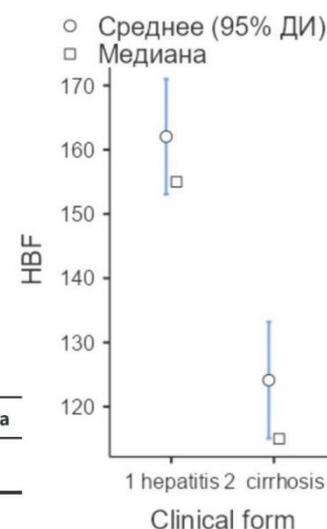


Рисунок 21. Результаты непараметрической оценки различий уровня НВФ между группами пациентов с гепатитом и циррозом с графическим отображением результатов.

Уровень НВФ в группе пациентов с гепатитом статистически значимо превышает соответствующие показатели в группе с циррозом ( $p < 0,01$ ) с

размером эффекта более 0,6 (умеренный эффект)<sup>1</sup>. Исходя из этих результатов становится возможным считать методику ASL-перфузии печени возможным инструментом для определения цирроза печени, что важно как с научной, так и с практической точки зрения.

Статистически значимых различий в количественном отображении перфузии печени среди различных этиологических форм ДЗП выявлено не было, что не позволяет рассматривать ASL-перфузию в качестве возможного метода определения этиологии заболевания печени. Исключение составляет лишь группа пациентов с сочетанием заболевания печени с инфекцией COVID-19. Результаты статистического анализа показывают, что уровень НВФ в группе пациентов с заболеванием печени (как гепатитом, так и циррозом) без сопутствующей коронавирусной инфекции статистически значимо ниже соответствующих показателей в группе с сочетанием ДЗП и НКВИ ( $p < 0,01$ ) с размером эффекта более 0,5 (умеренный эффект), что продемонстрировано на Рисунке 22.

### Т-тест независимых выборок

Т-тест независимых выборок

		Статистика	р	Размер эффекта	
НВФ	Манн-Уитни U	486	< .001	Ранговая бисериальная корреляция	0.557

Примечание.  $\mu_{дзп} < \mu_{дзп+нкви}$

А

### Т-тест независимых выборок

Т-тест независимых выборок

		Статистика	р	Размер эффекта	
НВФ	Манн-Уитни U	104	< .001	Ранговая бисериальная корреляция	0.688

Примечание.  $\mu_{дзп} < \mu_{дзп+нкви}$

Б

Рисунок 22. Результаты непараметрической оценки различий уровня НВФ между группами пациентов с ДЗП (стеатогепатиты, гепатиты – А, циррозы – Б) и сочетанием соответствующих ДЗП с НКВИ.

<sup>1</sup> Размер эффекта – это способ количественной оценки разницы между двумя группами. Размер эффекта считается малым при значениях до 0,2, умеренным при значениях 0,5 и большим при значениях 0,8 и более.

Эти результаты могут быть объяснены с точки зрения патофизиологии процессов, происходящих при коронавирусной инфекции в печени пациентов. При развитии НКВИ происходит как прямое повреждение клеток печени, так и поражение сосудов в ней. Все это в сочетании с влиянием цитокинового шторма приводит к развитию гиперемии органа, усилению объемного артериального кровотока, что отражается на результатах ASL-перфузии печени в виде увеличения количественных перфузионных параметров.

### 3.2.2. Оценка результатов комплексного выбора ASL-перфузии у пациентов с осложненным течением ДЗП

#### *Печеночная энцефалопатия*

Клинически признаки ПЭ той или иной степени выраженности были обнаружены у 44 (29%) пациентов из всей выборки, причем из них 43% (n=19) имели алкогольную, 27% (n=12) вирусную, 20% (n=9) смешанную этиологию ДЗП, 4 пациента относились к группе сочетания ДЗП с НКВИ.

МРТ головного мозга была проведена 32 (73%) пациентам с клиническими признаками ПЭ. При анализе полученных МР-изображений у 8 пациентов не было выявлено никаких патологических изменений, либо выявлялись изменения, связь которых с ПЭ была сомнительной и слабо доказуемой (единичные лакунарные кисты, участки лейкоареоза, единичные очаги глиоза). У 24 (55%) пациентов были выявлены МР-признаки, которые укладывались в диагноз ПЭ. Среди таких признаков были отмечены: участки гиперинтенсивного сигнала от базальных ядер, таламусов и/или субкортикальных отделов островковых долей в режиме T2 и FLAIR.

Стоит отметить, что выявляемые при МРТ признаки не являются строго специфичными для ПЭ и требуют обязательного сопоставления с клинико-анамнестическими данными. Среди пациентов с признаками ПЭ были как те, у которых клинические симптомы дебютировали относительно недавно – до

нескольких месяцев (n=15), так и те, кто имел жалобы со стороны нервной системы на протяжении долгого времени – от несколько лет до десятилетий (n=29). При анализе карт ASL-перфузии печени этих пациентов было отмечено, что у группы пациентов с дебютом признаков ПЭ в 87% случаев определялась перфузионная карта красного типа. Более того, при динамическом наблюдении у большинства этих пациентов отмечалось стойкое сохранение данного типа карты до 3х месяцев даже на фоне лечения (Рисунок 23).

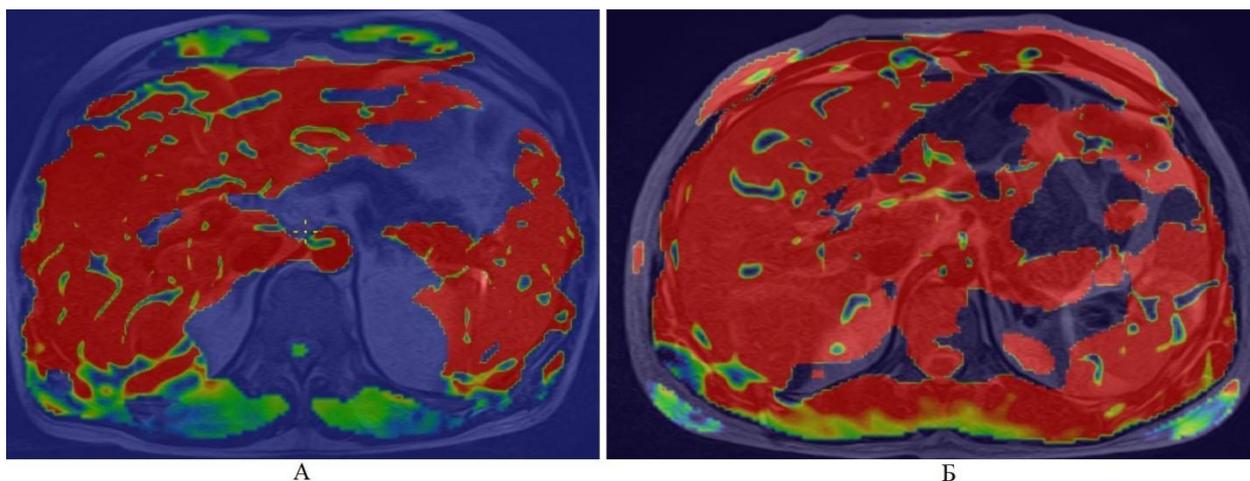
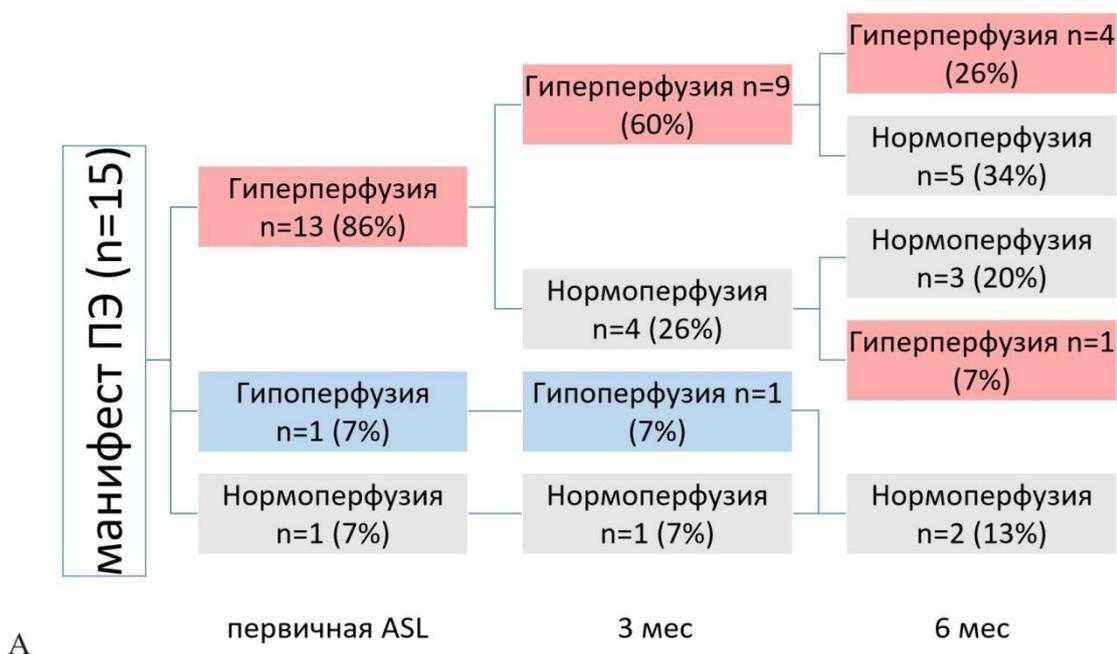


Рисунок 23. Цветная перфузионная ASL-карта печени в режиме fusion пациента с алкогольным гепатитом и дебютом признаков ПЭ. Перфузионное изображение печени при первичном исследовании (А) и через 3 месяца (Б) демонстрирует красный тип картирования.

Интересным также представляется тот факт, что у 2 пациентов стойкое сохранение перфузионной карты печени красного типа на протяжении 3-6 месяцев предшествовало клиническому манифесту ПЭ. Был проведен статистический анализ с целью выявления взаимосвязи факта наличия недавнего (до нескольких месяцев) дебюта ПЭ с типом перфузионной карты. Результаты непараметрической оценки взаимосвязи между изучаемыми переменными (критерий Хи-квадрат) показали наличие значимой взаимосвязи со значением  $p < 0,01$  между наличием признаков гиперперфузии печени по данным ASL и дебютом ПЭ. У пациентов с длительным наличием ПЭ значимого преобладания того или иного типа перфузионной карты не отмечено.

Также не было выявлено статистически значимой корреляции между результатами ASL-перфузии печени и стадией клинически манифестной ПЭ ( $p > 0,05$ ).

При динамическом наблюдении пациентов с ПЭ лечащим врачом оценивалась прежде всего эволюция клинических симптомов. Помимо контрольного УЗИ органов брюшной полости пациентам проводилась контрольная ASL-перфузия печени через 3 и 6 месяцев после первичного исследования, далее решение о проведении ASL-перфузии принималось индивидуально. На фоне лечения у пациентов наблюдалась разнонаправленная динамика не только клинической симптоматики, но и результатов перфузии, что схематично отражено на Рисунке 24.



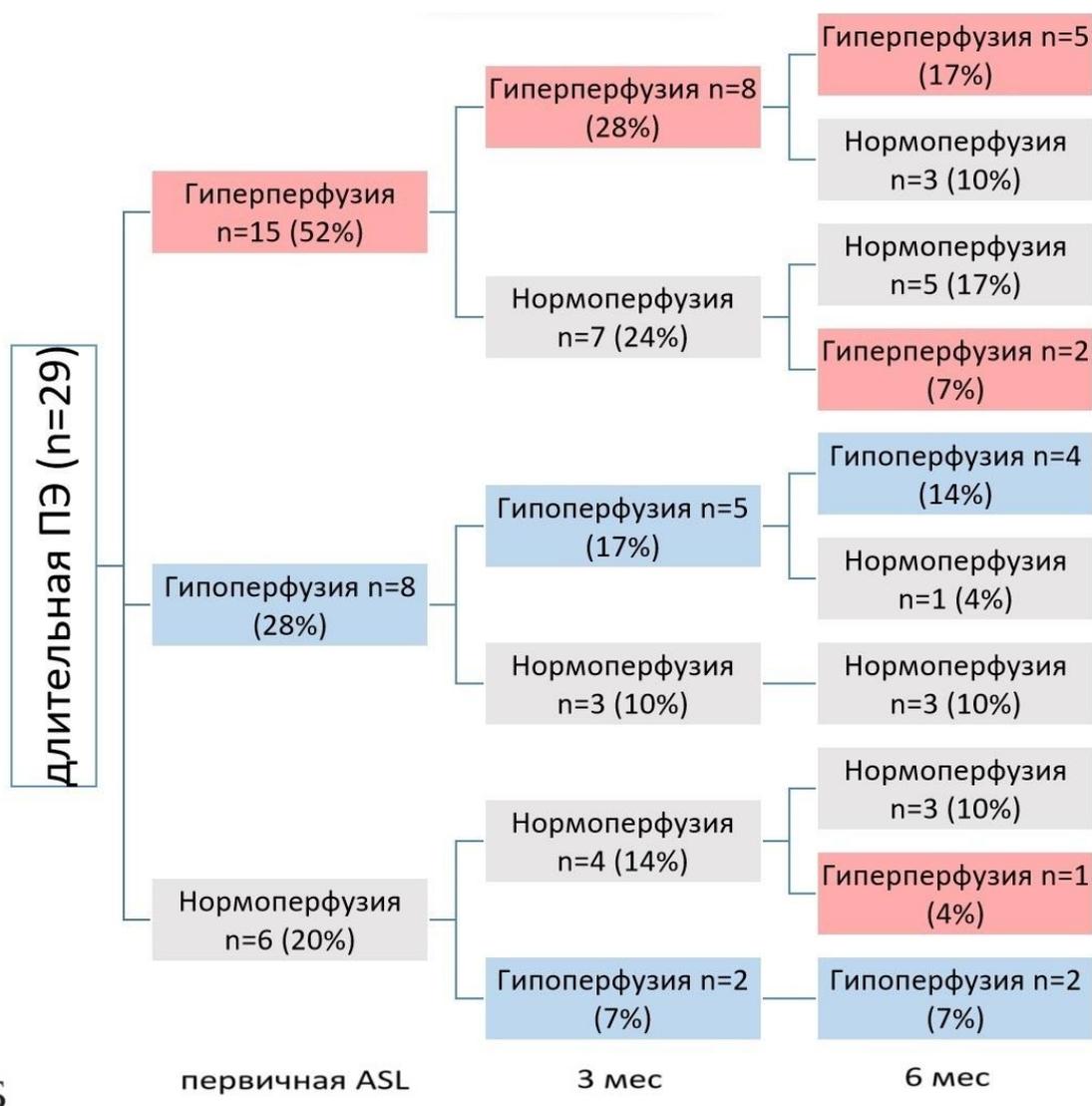


Рисунок 24. Схема динамики изменения типов перфузионных карт печени у пациентов с дебютом ПЭ (А) и длительно текущей ПЭ (Б), где в графах указан цветовой тип карты и число пациентов с данным типом картирования на протяжении 6 месяцев динамического наблюдения.

Анализ изменения результатов ASL-перфузии проводился параллельно с анализом динамики клинической симптоматики у каждого из пациентов. При динамическом наблюдении было определено, что манифестация ПЭ, при отсутствии или неэффективности терапии сопровождается стойким сохранением ASL-признаков гиперперфузии печени. Выявлено, что у пациентов с ДЗП и признаками минимальной ПЭ увеличение показателя HBF

по данным ASL-перфузии более, чем в 1,5 раза за 1 месяц коррелирует с развитием клинически манифестной ПЭ ( $r=0,939$ ).

Были также выявлены следующие клинико-диагностические параллели. Во-первых, у пациентов с дебютом клинически манифестной ПЭ в 86% случаев отмечались признаки гиперперфузии печени по данным ASL, что позволяет рассматривать пациентов с гиперперфузией печени как группу риска по возможному развитию ПЭ. Во-вторых, динамика изменения перфузионной карты в большей степени коррелировала с остротой и тяжестью основного заболевания печени, нежели с тяжестью ПЭ. Несмотря на то, что манифестация и прогрессирование ПЭ сопровождается гиперперфузией печени по данным ASL, динамика изменения перфузионной карты печени в значительной степени обусловлена остротой и тяжестью основного заболевания печени. У 6 (21%) пациентов с обострением ДЗП и признаками ПЭ, имевших при поступлении красный тип перфузионной карты, на фоне лечения отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика основного заболевания, а также изменение типа перфузионной карты, которая приобретала мозаичный тип через 3 месяца. При этом степень тяжести ПЭ по результатам обследования у этих пациентов не изменялась. Таким образом, не рекомендуется рассматривать на данный момент ASL-перфузию как возможный метод оценки тяжести ПЭ и эффективности ее лечения, однако этот метод позволяет выявить среди пациентов с ДЗП тех, у кого имеется риск развития ПЭ.

Из вышеописанного следует:

1. При наличии клинического манифеста ПЭ перфузионная карта печени в большинстве (86%) случаев демонстрирует признаки гиперперфузии.
2. Гиперперфузия печени в приведенном исследовании встречалась и у пациентов без ПЭ: при острых гепатитах (у 88% пациентов), при развитии портальной гипертензии (у 81% пациентов), при сочетании ДЗП с НКВИ (у 89% пациентов).

Соответственно, низкая специфичность данного признака не позволяет указывать его как точный метод диагностики ПЭ. Однако, в клинической

практике при работе с пациентами было выявлено следующее преимущество данного признака. При наличии стертой клинической симптоматики со стороны нервной системы, промежуточных результатов диагностических тестов, когда установление диагноза печеночной энцефалопатии бывает затруднительно, может оказать помощь качественная оценка карты ASL-перфузии печени. Отсутствие гиперперфузии печени у пациента со стертой неврологической симптоматикой позволяет усомниться в том, что причиной развившихся неврологических симптомов является ПЭ. В свою очередь, это может помочь в правильном выборе дальнейшей тактики обследования, а в последующем и лечения, которое, безусловно, существенно различается при ПЭ и иных, сходных по клинике, патологических состояниях.

Наличие признака гиперперфузии печени позволяет также отнести пациента к группе риска по возможному развитию осложнений (что будет отражено ниже в алгоритме включения ASL-перфузии в тактику ведения пациентов с ДЗП), что обуславливает прицельное наблюдение таких пациентов лечащим врачом с назначением при необходимости консультаций узких специалистов и проведением дополнительных методов диагностики (в частности, теста Рейтана).

#### *Сиалоаденит*

Патологические изменения со стороны слюнных желез той или иной степени выраженности за время исследования возникли у 21 (14%) пациента. Выраженность симптомов варьировала от минимальных проявлений, таких как сухость во рту, неприятные ощущения во время пережевывания пищи до более выраженных симптомов, таких как отек в области слюнных желез, боль с иррадиацией в челюсти, шею, уши, реже - обнаружение патологических примесей в слюне. Такая клиническая картина требовала дополнительной консультации стоматолога и оториноларинголога, а также решения вопроса о необходимости проведения лучевых методов исследования для визуализации мягких тканей области «голова-шея».

МРТ мягких тканей области «голова-шея» была проведена 18 пациентам с клиническими признаками сиалоаденита. При анализе полученных МР-изображений у 7 (39%) пациентов не было выявлено патологических изменений, у 11 (61%) пациентов были выявлены МР-признаки увеличения размеров слюнных желез одностороннего (n=4) или двустороннего (n=7) характера. У 28% пациентов течение сиалоаденита носило затяжной характер, что при неэффективности проводимой терапии обусловило проведение биопсии ткани слюнной железы с последующим гистологическим исследованием биоптата. Наиболее часто в процесс вовлекались околоушные слюнные железы (Рисунок 25).

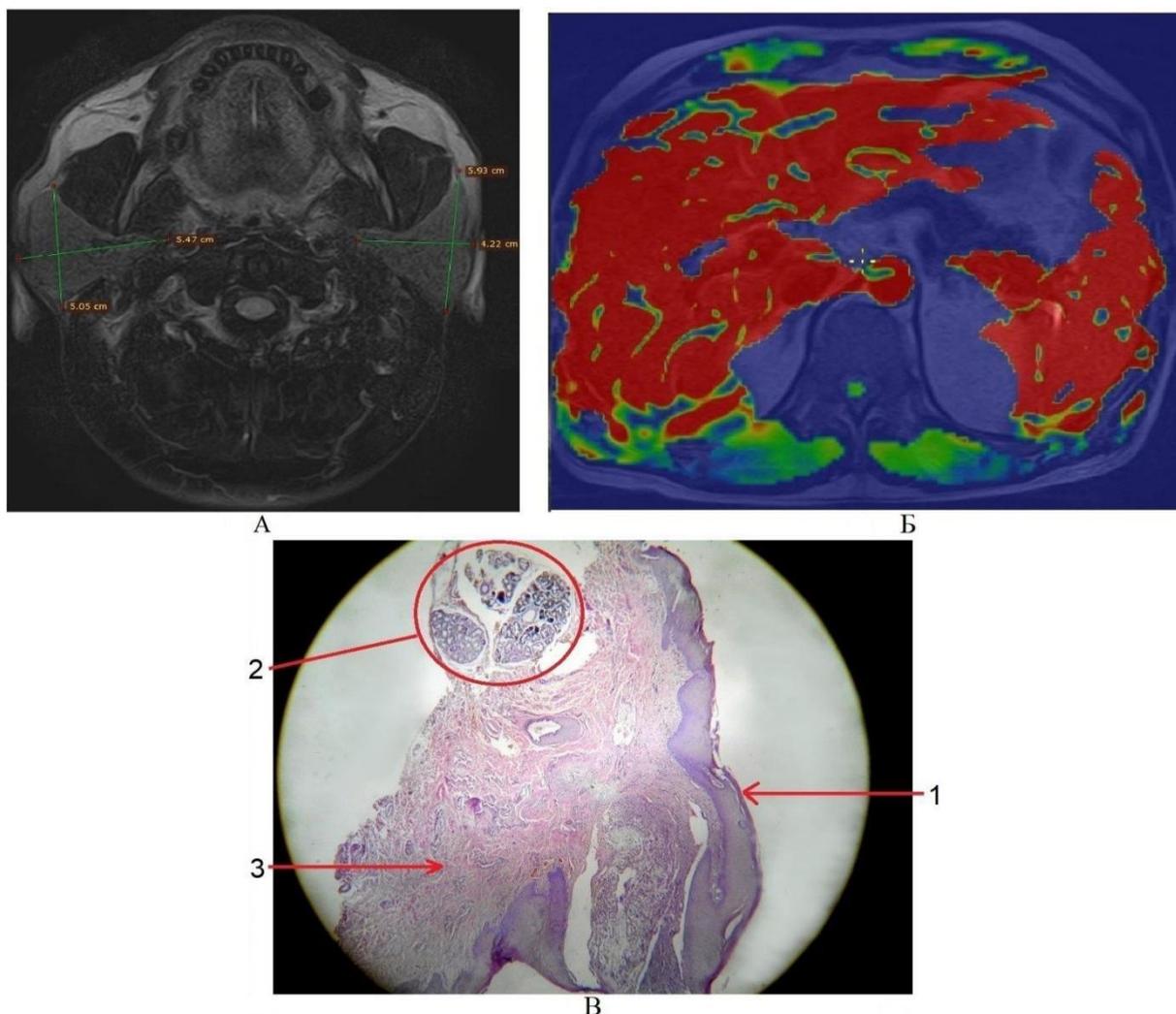


Рисунок 25. МР-томограмма мягких тканей шеи (А), цветная перфузионная ASL-карта печени в режиме fusion (Б) и изображение биоптата околоушной слюнной железы (В) пациента с алкогольным гепатитом. МР-

изображение в режиме T1 fat sat в аксиальной плоскости\* (А) демонстрирует двустороннее увеличение околоушных слюнных желез с однородным МР-сигналом. Перфузионное изображение печени в режиме ASL демонстрирует красный тип картирования (Б). Снимок гистологического препарата слюнной железы (окраска г-э, х 200) (В), где 1 – многослойный плоский эпителий, 2 – ацинусы с признаками атрофии, 3 – воспалительные инфильтраты в структуре ткани железы.

\* Примечание: неравномерное подавление сигнала от жировой ткани связано с неоднородностью магнитного поля.

При гистологическом исследовании ткани слюнных желез были выявлены микроциркуляторные нарушения, воспалительная инфильтрация в структуре ткани железы, атрофия ацинусов, что характеризовало признаки сиалоаденита.

При оценке данных ASL-перфузии печени у данных пациентов было выявлено, что в 81% случаев перфузионная карта печени на момент возникновения симптомов сиалоаденита отражала признаки гиперперфузии печени. Был проведен статистический анализ с целью выявления взаимосвязи возникновения сиалоаденита с типом перфузионной карты. Результаты непараметрической оценки взаимосвязи между изучаемыми переменными (критерий Хи-квадрат) показали наличие значимой взаимосвязи со значением  $p < 0,01$  между наличием признаков гиперперфузии печени по данным ASL и развитием сиалоаденита (Рисунок 26).

<b>Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска</b>		
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	30.062	<0,01
<b>Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом</b>		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи
Критерий ф Критерий V Крамера Критерий K Чупрова	0.554	относительно сильная

Рисунок 26. Результаты непараметрической оценки взаимосвязи между наличием гиперперфузии печени по данным ASL (фактор риска) и развитием сиалоденита (исход); критерий Хи-квадрат с оценкой величины эффекта показывают наличие значимой взаимосвязи с уровнем значимости  $p < 0,01$

Несколько пациентов с сиалоденитом и красной перфузионной картой печени ( $n=5$ ) имели также признаки печеночной энцефалопатии. Это позволяет провести параллели между двумя типами висцеропатий: печеночной энцефалопатией и сиалоденитом. Согласно полученным данным, развитие двух этих патологических состояний происходит в момент повышения артериальной перфузии печени, что способствует распространению как агрессивных метаболитов, так и непосредственно вирусов (в случае вирусного генеза ДЗП) в восприимчивые органы и ткани.

По аналогии с опытом применения ASL-перфузии в спорных клинических случаях для подтверждения/опровержения признаков развития ПЭ (см. выше), мы также можем рекомендовать данную методику в спорных случаях при поиске причины сиалоденита. Отсутствие гиперперфузии печени по данным метода ASL у пациента с клиническими признаками сиалоденита неясной этиологии позволяет усомниться в том, что первопричиной поражения слюнных желез является ДЗП. В свою очередь, это может помочь в правильном выборе дальнейшей тактики обследования и лечения пациента.

При динамическом наблюдении пациентов с ДЗП и сиалоаденитами оценивалась как эволюция клинико-лабораторных симптомов, так и результаты контрольной ASL-перфузии печени через 3 и 6 месяцев после первичного исследования. Как и в случае с ПЭ, положительная динамика в клиническом течении сиалоаденита не всегда коррелировала с изменением перфузионной карты печени, которая, вероятно, отражает влияние целого комплекса эндогенных и экзогенных факторов на артериальный печеночный кровоток.

### Портальная гипертензия

При проведении МРТ производилась оценка кровеносных сосудов, в частности, диаметра воротной и селезеночной вены, увеличение диаметра которых более 14 и 10 мм соответственно является признаком портальной гипертензии. Развитие нарушений регионарного кровотока в связи с прогрессированием заболевания печени и портальной гипертензии ассоциировано также с увеличением селезенки.

В результате исследования было показано, что степень увеличения объема селезенки коррелирует со стадией ПГ ( $\rho = 0,809$ ) (Рисунок 27).

Корреляция		Степень ПГ	Объем селезенки
Степень ПГ	Спирмен $\rho(\text{rho})$	—	—
	р-значение	—	—
Объем селезенки	Спирмен $\rho(\text{rho})$	0.809	—
	р-значение	< .001	—

Примечание. Н<sub>s</sub> - положительная корреляция

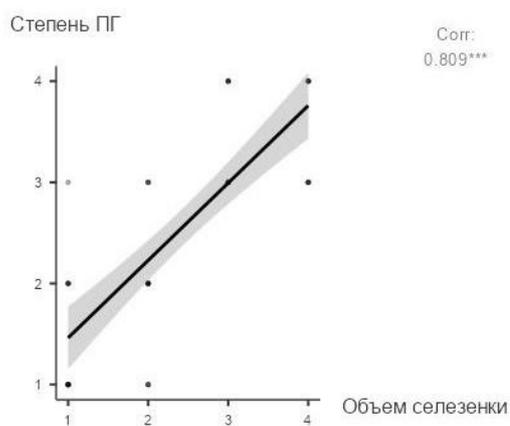


Рисунок 27. Диаграмма рассеивания и таблица корреляции степени портальной гипертензии и объема селезенки\*

\*результаты вычисления объема селезенки распределены в виде порядковых данных, где категория 1 соответствует объему селезенки  $\leq 299 \text{ см}^3$ , 2 – от 300 до 339  $\text{см}^3$ , 3 – от 400 до 599  $\text{см}^3$ , 4 – 600 и более  $\text{см}^3$ .

Признаки портальной гипертензии были выявлены у 48 (31%) пациентов исследуемой группы, и ожидаемо чаще ( $p < 0,01$ ) встречались у пациентов с циррозом печени, чем с другими клиническими формами ДЗП.

У 39 (81%) пациентов с портальной гипертензией отмечались признаки гиперперфузии по данным ASL, что не смотря на низкую специфичность данного признака было учтено при составлении алгоритма включения ASL-перфузии в тактику ведения пациентов с ДЗП (пациенты с признаками гиперперфузии относятся к группе риска по развитию осложнений).

#### *Гепаторенальный синдром*

Симптомы поражения почек при ГРС включали клинические и лабораторные изменения. Клинико-лабораторные признаки ГРС были выявлены у 16 (16,3%) пациентов, из них 11 (69%) составляли пациенты с алкогольной или смешанной этиологией ДЗП. Необходимо уточнить, что при расчетах здесь и далее при описании ГРС за общее число пациентов мы принимаем 98 человек – это пациенты с ДЗП всех групп, кроме сочетания ДЗП с НКВИ. Группу пациентов с сочетанием заболеваний печени с коронавирусной инфекцией для достоверности исследования решено было исключить из расчетов, так как согласно имеющимся в литературе данным, при инфекции COVID-19 могут возникать патологические изменения со стороны почек, что делает затруднительным дифференциальную диагностику нефропатий, обусловленных НКВИ и поражений почек, связанных с нарушением функции печени. В большинстве случаев (87,5%) ГРС возникал у пациентов с тяжелым течением острых гепатитов и с хроническими ДЗП умеренной/выраженной активности, значимой же корреляции возникновения ГРС с какой-либо этиологической формой ДЗП выявлено не было.

Клинически у этой категории пациентов встречались следующие симптомы: олигурия (реже поллакиурия) ( $n=9$ ), отеки ( $n=7$ ), боли в пояснице (либо положительный/сомнительный симптом Пастернацкого) ( $n=5$ ). При лабораторном исследовании отмечались следующие изменения: повышение уровня сывороточного креатина ( $n=12$ ), снижение скорости клубочковой

филтрации (n=12), эпителиурия (n=10), протеинурия (n=7), лейкоцитурия (n=7) и гематурия (n=2).

Был проведен анализ результатов ASL-перфузии печени у пациентов с ГРС. Было выявлено, что среди исследуемой выборки пациентов с ГРС преобладали пациенты с признаками гипоперфузии печени по данным ASL-перфузии (Рисунок 28).

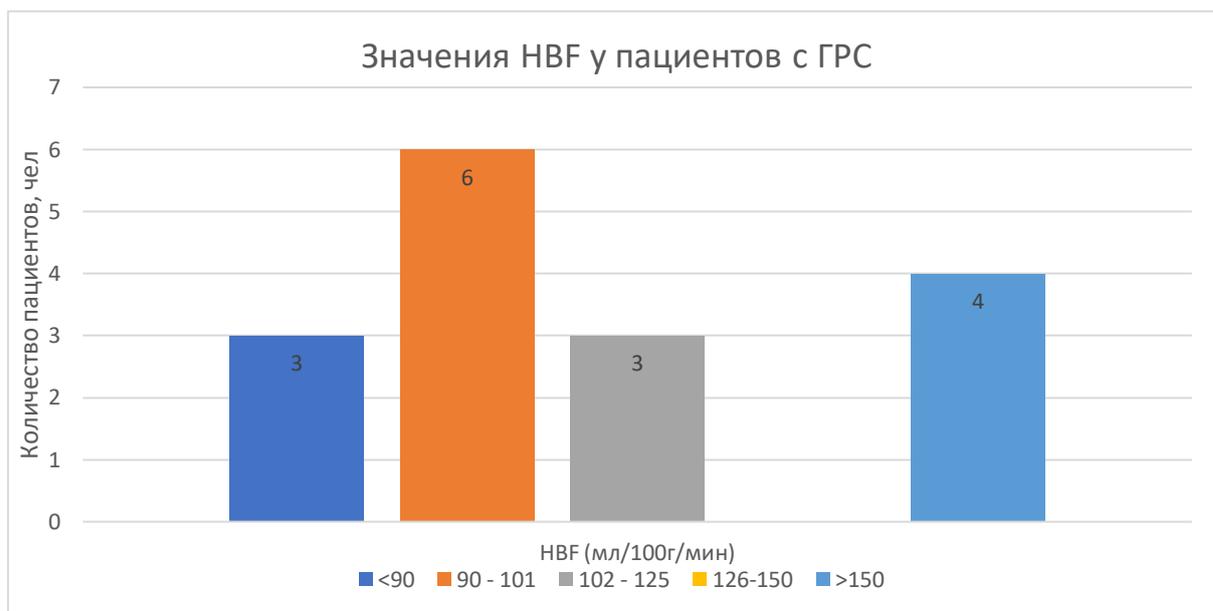


Рисунок 28. Распределение значений HBF (мл/100г/мин) у пациентов с ГРС

При анализе клинико-лабораторных данных каждого пациента с ГРС было выявлено, что показатели ASL-перфузии у них коррелируют с основным заболеванием печени. Так, у пациентов с острым гепатитом (n=26) наблюдались признаки гиперперфузии вне зависимости от наличия или отсутствия ГРС. У пациентов же с признаками гипоперфузии печени наличие ГРС являлось отражением прогрессирования нарушений печеночных функций в результате нарастания фиброзных изменений и нарушений портального кровотока. Относительно небольшое количество пациентов с признаками ГРС в исследуемой группе (n=16) затрудняет процесс достоверной статистической оценки взаимосвязи перфузионных показателей печени по данным ASL и риском развития нефропатии на фоне ДЗП, однако дальнейшие исследования в этом направлении представляют интерес.

## Анемия

При анализе результатов лабораторного исследования среди исследуемой выборки была выявлена группа пациентов с признаками анемии (n=61). Были определены пациенты (n=9) с признаками микроцитарной гипохромной анемии, имеющие повышенный либо нормальный уровень ферритина и увеличенный уровень СРБ. При постановке диагноза у этих пациентов было затруднительно дифференцировать тип анемии между железодефицитной (ЖДА) и анемией хронических заболеваний (АХЗ), так как обе этих анемии являются микроцитарными, а повышение уровня ферритина в свою очередь может быть как истинным, так и быть связанным с имеющимся в организме воспалительным процессом.

По результатам первичных лабораторных исследований пациенты с анемиями были распределены на группы, представленные в Таблице 8.

Таблица 8. Спектр анемий у пациентов исследуемой группы (n=61)

	Тип анемии по данным анализа крови						
	Микроцитарные гипохромные			Нормоцитарные нормохромные		Макроцитарные гиперхромные	
ОАК* и б/х*	Fer* ↓	Fer ↑/N		RTC* ↓/ N	RTC ↑	RTC ↓/ N	RTC ↑
		СРБ N	СРБ ↑				
Вид анемии	ЖДА	АХЗ	<b>АХЗ/ЖДА</b>	АХЗ	Острая постгеморрагическая	В12-дефицитная	Геморрагическая
Количество человек (абс. (%))	23 (38%)	12 (19%)	<b>9 (15%)</b>	6 (10%)	1 (2%)	3 (5%)	7 (11%)

\*ОАК – общий анализ крови, б/х – биохимический анализ крови, Fer – уровень ферритина в сыворотке крови, RTC – ретикулоциты крови.

Результаты дополнительного анализа крови (с оценкой величины уровня гепсидина, сывороточного железа, коэффициента насыщения трансферрина железом, общей железосвязывающей способности сыворотки) позволили дифференцировать ЖДА (n=2), от АХЗ (n=3) и анемии смешанного (АХЗ+ЖДА) генеза (n=4).

Результаты лабораторных методов у пациентов с анемией были сопоставлены с результатами бесконтрастной ASL-перфузии печени. Было выявлено, что у пациентов с анемией умеренно преобладает синий тип перфузионной карты печени – гипоперфузия (43%), однако значимой корреляции качественной характеристики перфузионной карты с фактом наличия анемии выявлено не было, что объясняется адаптацией кровотока печени к изменяющимся условиям гомеостаза. Оценивалась также количественная характеристика артериальной перфузии печени пациентов исследуемой группы (Таблица 9).

Таблица 9. Распределение пациентов в зависимости от типа анемии и показателя HBF.

Количество пациентов с анемией, абс	HBF у пациентов с анемией, мл/100г/мин					
	70-80	81-100	101-110	111-130	131-150	>150
	Количество пациентов (абс, %) с вышеуказанными значениями HBF					
ЖДА (n=25)		2 (8%)	<b>19 (76%)</b>	3 (12%)	1 (4%)	
АХЗ (n=21)		<b>18 (85%)</b>	2 (9%)		1 (5%)	
ЖДА+АХЗ (n=4)	3 (75%)	1 (25%)				
Постгеморрагическая (n=8)		1 (12,5%)	1 (12,5%)	3 (38%)	2 (25%)	1 (12,5%)
В-12 дефицитная (n=3)					2 (67%)	1 (33%)

В результате группового сравнения с использованием теста Манна-Уитни было вычислено, что показатели HBF у пациентов с ЖДА и АХЗ статистически значимо различаются ( $p < 0,05$ ). Показатель объемного печеночного кровотока при ЖДА в среднем на 14% превышал соответствующий показатель при АХЗ.

Для пациентов с ДЗП и микроцитарной гипохромной анемией были рассчитаны показатели диагностической значимости метода бесконтрастной ASL-перфузии печени в дифференциальной диагностике ЖДА и АХЗ. В качестве «золотого стандарта» использовались результаты комплексного лабораторного исследования (общий и биохимический анализ крови). В определении ЖДА у пациентов с ДЗП и микроцитарной гипохромной анемией методика ASL-перфузии продемонстрировала чувствительность – 90,9, специфичность – 91,6 (AUROC = 0,873) (Рисунок 29).

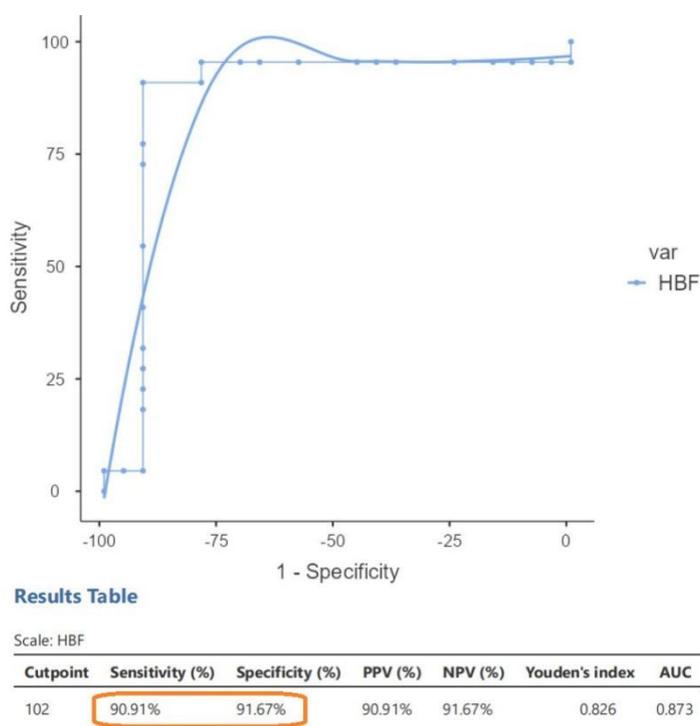


Рисунок 29. ROC-кривая и таблица результатов оценки информативности метода бесконтрастной ASL-перфузии печени в диагностике ЖДА у пациентов с ДЗП и микроцитарной гипохромной анемией. Таблица результатов

демонстрирует показатель чувствительности 90,91%, показатель специфичности 91,67%.

Был вычислен уровень НВФ, при котором у пациентов с микроцитарной гипохромной анемией следует подозревать железодефицитную анемию: 102 – 109 мл/100г/мин. Анемию хронических заболеваний у этих пациентов следует подозревать при НВФ от 82 до 101 мл/100г/мин. На основании полученных данных был разработан способ дифференциальной диагностики анемий при хронических гепатитах и циррозах печени, основанный на вычислении уровня НВФ [36].

Необходимо отметить, что подходы к лечению ЖДА и АХЗ различаются, в частности, использование при АХЗ пероральных препаратов железа, согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению анемии хронический болезней 2014 года, признается неэффективным, тогда как для ЖДА препараты железа являются основой терапии. Это обуславливает актуальность дифференциальной диагностики данных видов анемий.

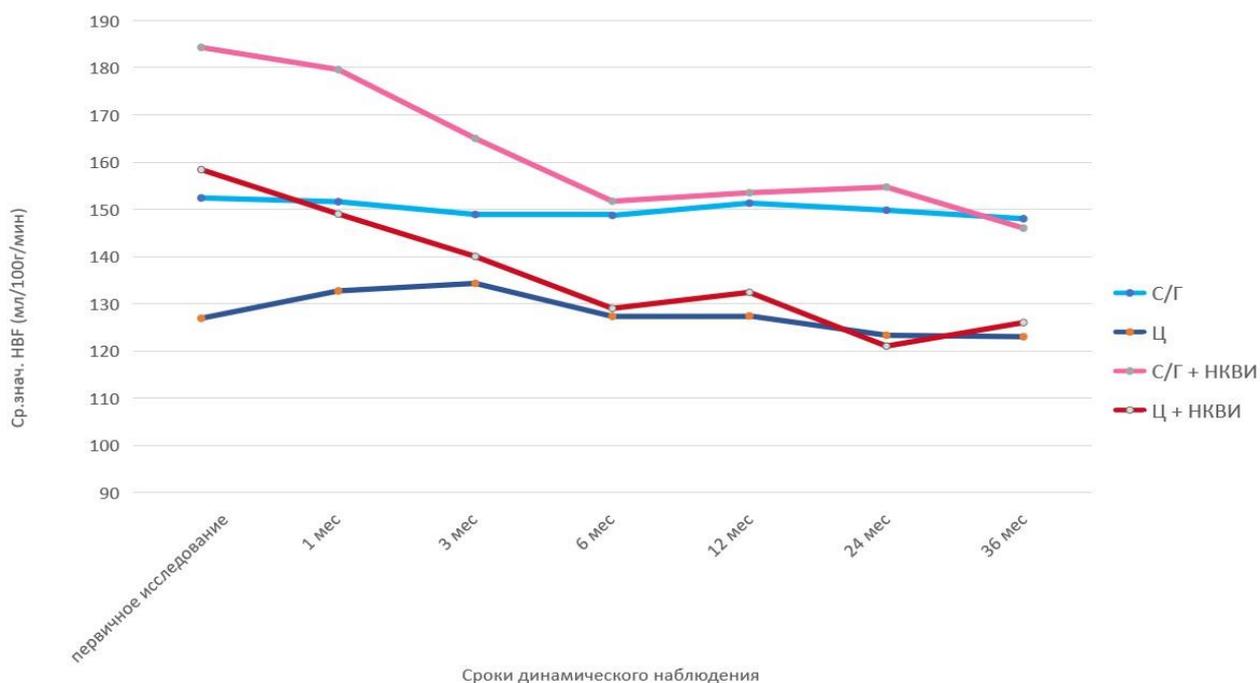
### 3.3. Результаты комплексного выбора ASL-перфузии при динамическом наблюдении пациентов с ДЗП

С целью создания диагностических алгоритмов, касающихся включения в тактику ведения пациентов с ДЗП ASL-перфузии печени, необходимо было выявить оптимальные сроки, кратность контрольных исследований при динамическом наблюдении пациентов в разных клинических ситуациях. Для реализации этой задачи был проведен анализ динамики изменения перфузионных показателей печени по данным ASL-перфузии у пациентов с разными формами ДЗП. В связи с тем, что при статистической обработке результатов не было получено статистически значимых различий значения показателя НВФ между различными этиологическими формами ДЗП, за исключением сочетания ДЗП с НКВИ, было решено сопоставить динамику

изменений объемного печеночного кровотока между пациентами с ДЗП различной этиологии с пациентами, имеющими сочетание заболевания печени с новой коронавирусной инфекцией. Для наглядности также было решено объединить в одну группу пациентов со стеатозом, стеатогепатитом и гепатитом, т.к. значения НВФ между ними также статистически значимо не различались ( $p > 0,05$ ). Таким образом, все пациенты были распределены на 4 группы:

1. ДЗП различной этиологии без цирротической трансформации (n=61)
2. Циррозы различной этиологии (n=37)
3. ДЗП без цирротической трансформации в сочетании с НКВИ (n=36)
4. Циррозы в сочетании с НКВИ (n=18)

Необходимо подчеркнуть, что при динамическом наблюдении количество пациентов составляло от 107 (через 3 месяца) до 65 (через 24 месяца) человек, так как не все из них давали согласие на повторное проведение обследования. Среди причин отказа от исследования наиболее часто звучало субъективное отсутствие жалоб, нехватка свободного времени, нежелание приезжать в больницу. На третьем году наблюдения количество пациентов составило 38 человек. Результаты динамического контроля показателя объемного печеночного кровотока у пациентов исследуемых групп представлены на Рисунке 30.



\*С/Г – ДЗП различной этиологии без цирротической трансформации; Ц – циррозы различной этиологии; С/Г+НКВИ – ДЗП без цирротической трансформации в сочетании с НКВИ; Ц+НКВИ – циррозы в сочетании с НКВИ.

Рисунок 30. График изменений показателя НВФ у пациентов изучаемых групп в срок до 36 месяцев.

У пациентов с ДЗП различной этиологии (как стеатогепатитами, так и циррозами) на фоне лечения в большинстве случаев (81%) наблюдается увеличение показателя объемного печеночного кровотока, либо его относительно стабильные значения. Однако у ряда пациентов с гепатитом (n=18) на фоне лечения наблюдалось снижение НВФ. Особенно часто такая ситуация встречалась у пациентов с обострениями гепатитов (n=12), а также при лекарственных повреждениях печени (n=3) (Рисунок 31).

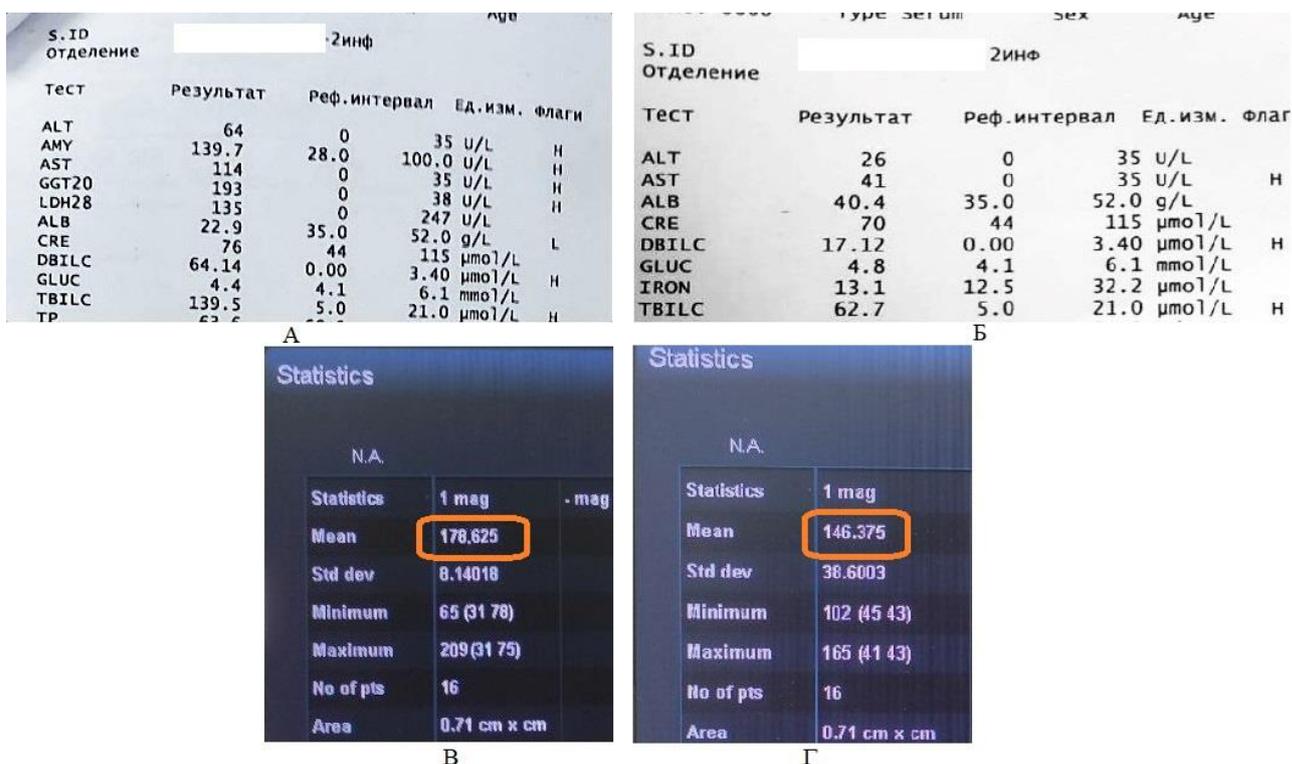


Рисунок 31. Результаты биохимического анализа крови (А, Б) и статистические карты ASL-перфузии печени (В, Г) пациента с вирусным гепатитом С. При первичных исследованиях (А, В) определяются признаки обострения процесса в виде синдромов цитолиза, холестаза и печеночно-клеточной недостаточности в биохимическом анализе крови, значение  $\text{HBF} = 178,625$  мл/100г/мин (признаки гиперперфузии печени). Через 3 месяца на фоне лечения (Б, Г) отмечается положительная динамика по данным биохимического анализа крови, в котором сохраняются, но менее выражены, признаки холестаза и минимальное повышение аспартатаминотрансферазы; значение  $\text{HBF} = 146,375$  мл/100г/мин (нормоперфузия печени).

Выявить достоверно тенденцию к изменению показателя объемного печеночного кровотока при исследовании через 1 месяц не всегда удавалось, так как за этот срок не всегда в достаточной степени проявляется реакция кровотока печени на проводимую терапию, также обострение воспалительного процесса спустя месяц все еще может исказить результаты количественной оценки перфузии печени. Более оптимальным в этом отношении оказалось выполнение контрольного исследования через 3 месяца. В этом случае при

соблюдении рекомендаций по лечению у большинства (86%) пациентов наблюдалось увеличение показателя НВФ. У пациентов, первично поступающих на фоне обострения ДЗП, за 3 месяца при успешном лечении также отмечалось видимое уменьшение показателя НВФ.

Результаты динамического мониторинга показателя НВФ у пациентов исследуемой группы в зависимости от особенностей течения заболевания представлены в Таблице 10.

Таблица 10. Показатель НВФ у пациентов с ДЗП при динамическом мониторинге (представлены сроки 1, 3, 6 и 12 месяцев) в зависимости от особенностей течения заболевания (согласно клинико-лабораторным данным)

Форма ДЗП	НВФ (мл/100г/мин)							
	min; max							
	Ме							
	Положительная/стабильная динамика				Отрицательная динамика			
Сроки мониторинга (мес.)				Сроки мониторинга (мес.)				
	1	3	6	12	1	3	6	12
С, С/Г	133; 165 153	131; 162 152	136; 160 150	138; 159 152	-	-	-	-
Г	132; 165 149	132; 160 147	134; 159 146	135; 160 153	115; 133 128	114; 130 128	109; 128 126	108; 125 123
Ц	107; 135 127	110; 136 121	109; 134 118	111; 137 123	103; 131 122	96; 137 117	92; 139 129	99; 145 141
С/Г + НКВИ	157; 220 181	145; 189 179	134; 162 151	138; 159 154	160; 209 189	153; 197 167	140; 183 159	-
Ц + НКВИ	140; 169 156	138; 163 147	117; 138 130	114; 137 125	121; 158 142	125; 152 139	108; 126 124	112; 153 138

\*С – стеатоз, С/Г – стеатогепатит, Г – гепатит, Ц – цирроз, С/Г+НКВИ – нецирротические ДЗП в сочетании с НКВИ, Ц+НКВИ – цирроз в сочетании с НКВИ

Было установлено, что у 13 (24%) пациентов с гепатитами различной этиологии в течение первого года наблюдения диагностирован цирроз печени, через 12 месяцев – у 4 (7%) больных, через 1,5 года у 4 (7%) исследуемых

определена цирротическая трансформация. Результаты анализа показывают, что показатель HBF в группе пациентов с гепатитом менее 130 мл/100г/мин является критерием риска неблагоприятного течения гепатитов различной этиологии ( $p < 0,01$ ).

Использование данного критерия показало себя полезным для выявления пациентов из группы риска по неблагоприятному течению (прогрессированию) гепатитов различной этиологии. Так, с помощью данного критерия было выявлено 8 (8,2%) пациентов с гепатитами, которые были отнесены в группу риска по прогрессированию заболевания согласно данным ASL-перфузии, у которых однако отсутствовали признаки отрицательной динамики по данным биохимического анализа крови (отсутствовало нарастание АЛТ и АСТ, уровня билирубина, снижение уровня белка относительно предыдущих исследований). Результаты ASL-перфузии обусловили в этом случае дополнительное определение уровня вирусной нагрузки (в случае вирусных гепатитов,  $n=5$ ), коррекцию патогенетической терапии (в том числе пересмотр дозировки гепатопротекторов), решение вопроса о проведении дезинтоксикационной терапии, дополнительное назначение биохимического анализа крови на фоне лечения. При этом 2 пациента из 8 (25%) от коррекции терапии и проведения дополнительных лабораторных исследований отказались.

При динамическом наблюдении через 3 месяца у 4 из 6 (67%) пациентов после коррекции терапии отмечалась положительная динамика по данным ASL-перфузии (увеличение показателя HBF). При этом клиничко-лабораторные данные также демонстрировали положительную ( $n=2$ ) либо стабильную ( $n=2$ ) картину. У 2 пациентов не смотря на коррекцию терапии отмечалось появление отрицательной динамики со стороны биохимического анализа крови (нарастание цитолиза, снижение уровня белка), что коррелировало с сохранением у них признаков гипоперфузии печени со значениями HBF менее 130 мл/100г/мин. Таким образом признак гипоперфузии печени по данным ASL позволил выявить пациентов из группы риска по неблагоприятному течению ДЗП и способствовал коррекции терапии.

У пациентов (n=2), отнесенных к группе риска и отказавшихся от дополнительного обследования за период наблюдения также отмечалось появление отрицательной клинико-лабораторной динамики, причем у 1 из них в течение года наблюдения был диагностирован цирроз печени.

Динамика изменения показателя НВФ у пациентов с положительной динамикой ДЗП либо стабильным его течением (при гепатите и циррозе) и неблагоприятным течением (согласно клинико-лабораторным показателям), исключая группу сочетания ДЗП с НКВИ представлена на Рисунке 32.

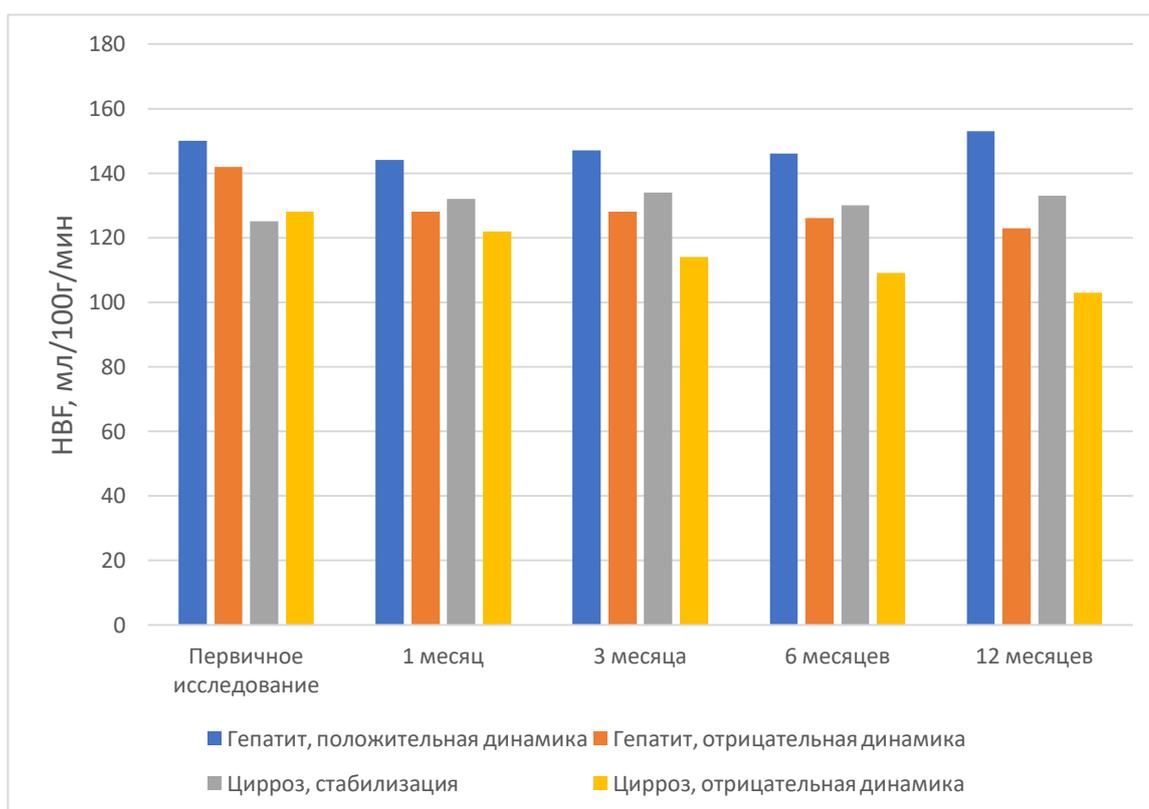


Рисунок 32. График изменения показателя НВФ у пациентов с гепатитами и циррозами (n=64) в зависимости от клинических особенностей течения заболевания.

Пациенты с лекарственными и аутоиммунными гепатитами в большинстве своем (86%) при успешном лечении уже через 3 месяца демонстрировали нормализацию показателя объемного печеночного кровотока. Для пациентов с лекарственными повреждениями печени дальнейшее динамическое наблюдение методом ASL-перфузии печени было

нецелесообразно, и было решено от него отказаться. Для пациентов с аутоиммунными гепатитами достоверно судить об универсальных рекомендациях по динамическому наблюдению было затруднительно в связи с малым объемом выборки.

Говоря о более поздних сроках динамического наблюдения, необходимо отметить, что результаты исследования через 6 месяцев, при отсутствии факта изменения терапии и обострения процесса, не добавляли значимой информации по сравнению с исследованием, выполненным через 3 месяца. Исключение составляли пациенты, у которых в срок с 3 до 6 месяцев наблюдения происходило изменение терапии.

Пациенты наблюдались на протяжении периода до 36 месяцев, на первом этапе наблюдения у 58 (38%) пациентов по данным ASL были зафиксированы признаки гиперперфузии печени, что коррелировало с высокой активностью процесса, изменениями в биохимическом анализе крови, причем у 13 (8,5%) пациентов признаки гиперперфузии были зафиксированы за 1 месяц до проявления изменений со стороны лабораторных методов исследования.

Категория пациентов с признаками гиперперфузии печени представляет группу риска по развитию висцеропатий (в частности, печеночной энцефалопатии и сиалоаденитов), которые усложняют процесс лечения пациента и требуют прицельного внимания лечащего врача. Динамическое наблюдение за пациентами с ДЗП позволило разработать следующие рекомендации в алгоритме ведения: при гиперперфузионной ASL-карте рекомендована коррекция лечебно-диагностического алгоритма, проведение профилактических мероприятий, препятствующих прогрессированию ДЗП, контрольное МР-исследование через 1 месяц.

Особую группу представляли пациенты с циррозом печени и признаками гиперперфузии (n=12) (исключая случаи сочетания цирроза с НКВИ). При динамическом наблюдении за этими пациентами было отмечено, что у 9 (75%) из них в течение периода наблюдения наблюдалось появление кровотечений (в 78% – из варикозно расширенных вен пищевода). У пациентов с циррозом и

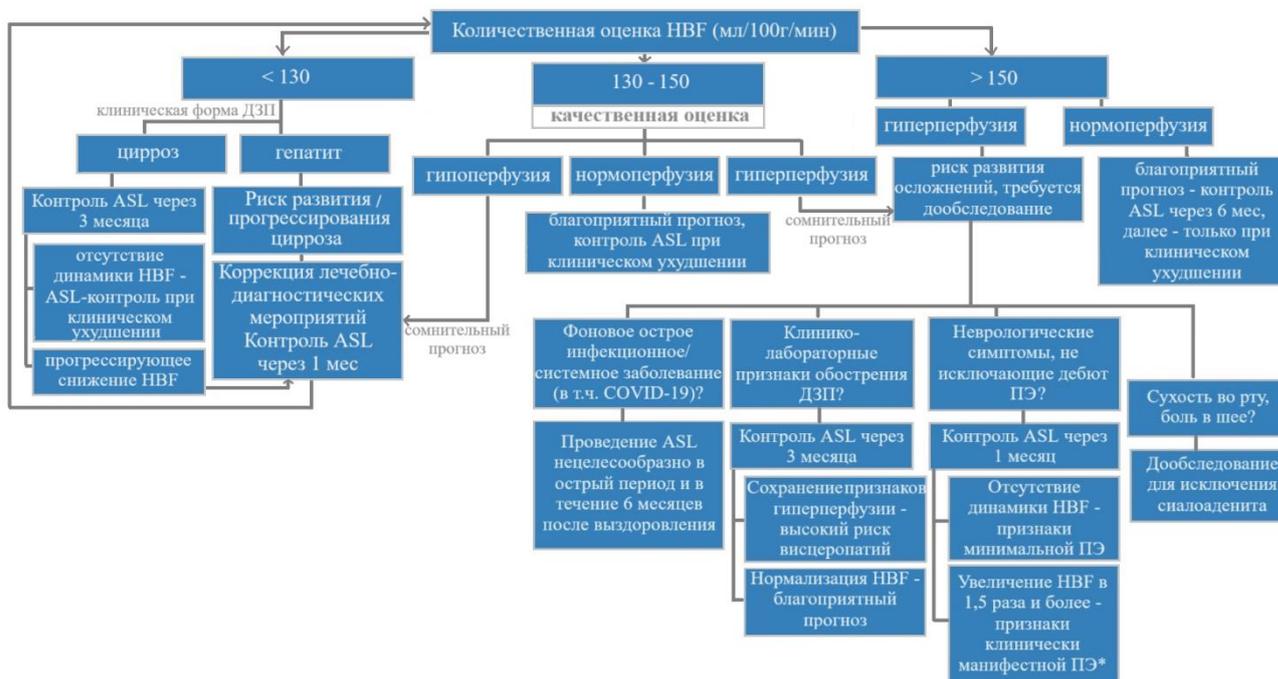
признаками нормо/гипоперфузии (n=25) кровотечения развивались в 28% случаев. Статистический анализ (метод биномиальной логистической регрессии) показал, что имеется взаимосвязь между наличием гиперперфузии печени при циррозе и возникновением кровотечения ( $p = 0,028$ ). Эти данные позволили отнести пациентов с циррозом печени и признаками гиперперфузии к группе риска по возможному развитию кровотечений, что влияло на изменение тактики ведения пациента со стороны лечащего врача (пересмотр патогенетической терапии с целью профилактики развития кровотечений).

Так как у этих пациентов наличие гиперперфузии печени по данным ASL коррелировало с риском развития кровотечения, т.е. с прогрессированием портальной гипертензии, для этих пациентов положительная динамика оценивалась по стабильным показателям ASL-перфузии с преобладанием гипоперфузионного характера ( $r=0,903$ ), дополнительно свидетельствующего о наличии фиброзного процесса при гепатитах ( $r=0,961$ ).

Целью отдельного рассмотрения группы пациентов с сочетанием ДЗП и НКВИ было выявление особенностей изменения перфузионных показателей печени по данным ASL при сочетании ДЗП с острым инфекционным заболеванием, способным оказывать влияние на состояние печени. При анализе результатов ASL-перфузии печени в сроки от 1 до 36 месяцев была обнаружена особая тенденция изменения показателя HBF. Она заключается в постепенном снижении увеличенного при острой коронавирусной инфекции показателя объемного печеночного кровотока в срок до 6 месяцев с дальнейшей постепенной его стабилизацией. Исходя из патофизиологии гемодинамических нарушений при НКВИ следует, что постепенное снижение HBF обусловлено уменьшением влияния перенесенной острой вирусной инфекции и проводимой в стационаре терапии на печеночный кровоток. Таким образом, достоверно оценить перфузию печени после среднетяжелой и тяжелой НКВИ представляется возможным не ранее, чем через 6 месяцев после выздоровления.

На основании анализа динамики клинико-лабораторных показателей и результатов ASL-перфузии печени у всех рассмотренных категорий пациентов,

была разработана тактика включения бесконтрастной ASL-перфузии в алгоритм ведения пациентов с ДЗП (Рисунок 33).



\*при отсутствии иных известных причин гиперперфузии печени

Рисунок 33. Алгоритм включения критериев комплексного выбора ASL-перфузии печени в тактику ведения пациентов с ДЗП

Нами разработаны пороговые количественные критерии ASL-перфузии печени, которые позволяют оценить риск неблагоприятного течения ДЗП, качественные критерии – для оценки течения заболевания и сроков динамического наблюдения. Рекомендованы следующие диагностические критерии: неблагоприятное течение – гиперперфузия печени (риск развития осложнений), ASL-контроль через 1-3 месяца в зависимости от клинической картины; гипоперфузия печени (риск неблагоприятного течения), мониторинг ASL через 1 месяц (для гепатитов) или 3 месяца (для циррозов); благоприятное течение – признаки нормоперфузии, контрольная ASL-перфузия при клиническом ухудшении.

При поступлении и динамическом мониторинге пациентов с ДЗП установлено высокое диагностическое значение ASL-перфузии печени в диагностике риска неблагоприятного течения ДЗП (Рисунок 34).

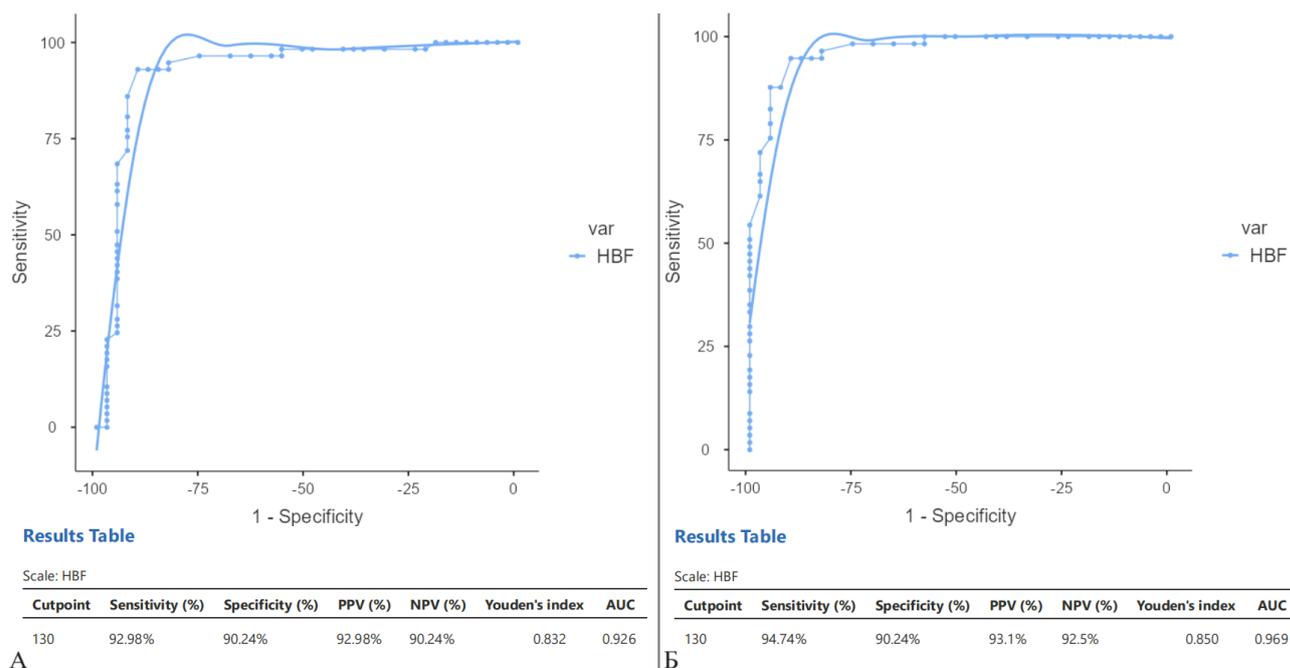


Рисунок 34. ROC-кривые и таблицы результатов оценки информативности метода бесконтрастной ASL-перфузии печени в диагностике риска неблагоприятного течения ДЗП при поступлении (А) и при динамическом наблюдении (Б)

Таблица результатов анализа демонстрирует показатель AUC при поступлении 0,926 (чувствительность 92,98%, специфичность 90,24%), при динамическом мониторинге AUC = 0,969 (чувствительность 94,74%, специфичность 90,24%).

### 3.4. Клинические примеры

#### Пример 1.

Пациентка Ж., 69 лет госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение ОГБУЗ «Клиническая больница №1» с жалобами на общую слабость, снижение аппетита, ноющие боли в верхней части живота, увеличение живота в объеме, забывчивость, рассеянность, головную боль, головокружение, сонливость.

Из анамнеза известно, что пациентка год состоит на учете у терапевта и гастроэнтеролога по месту жительства с диагнозом цирроз печени токсической этиологии класс С по Чайлд-Пью, осложненный печеночно-клеточной недостаточностью, портальной гипертензией, варикозным расширением вен пищевода 2ст. Асцит 2ст, гиперспленизм.

Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия 2 степени риск 3.

Получает лечение амбулаторно. Пациентка более 20 лет работала на вредном производстве с токсическими веществами.

Настоящее ухудшение состояния началось около 2 месяцев назад, амбулаторное лечение видимого эффекта не произвело.

Объективно: кожные покровы и склеры желтушные, язык обложен белым налетом; живот увеличен в объеме, при пальпации мягкий, печень не пальпируется из-за асцита.

Результаты лабораторно-инструментальных методов:

- Биохимический анализ крови: синдром печеночно-клеточной недостаточности, холестаза. В коагулограмме отмечались признаки гипокоагуляции.
- Исследование сыворотки крови на маркеры гепатита В, С методом ИФА – отрицательно.
- Общий анализ крови: анемия легкой степени, тромбоцитопения.
- Результаты УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения паренхимы печени, цирротические изменения печени, гепатоспленомегалия. Асцит.

- Ультразвуковая эластография печени: стадия фиброза F4.

Результаты МРТ органов брюшной полости с включением ASL-перфузии печени (Рисунок 35):

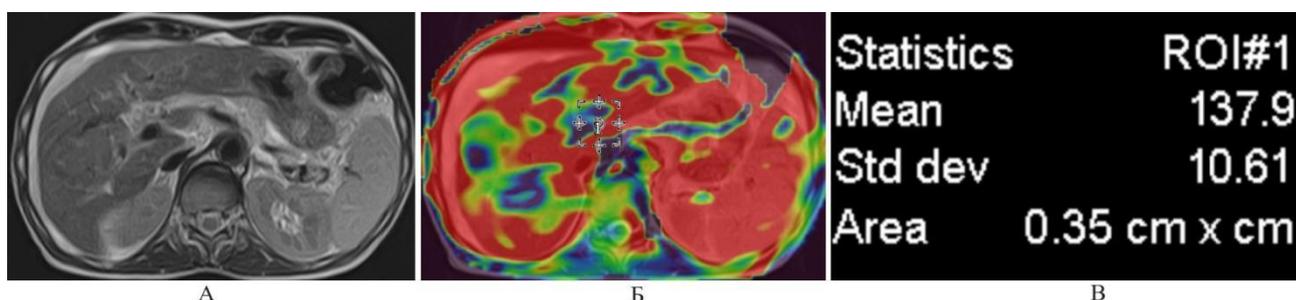


Рисунок 35. Результаты МРТ и ASL-перфузии печени пациента Ж с диагнозом цирроз печени. А – аксиальный срез печени, режим T2 ВИ, Б – цветная перфузионная карта в режиме fusion с признаками гиперперфузии и зоной интереса (собственная печеночная артерия), В – количественная оценка, где значение Mean отражает HBF = 137,9 мл/100г/мин.

Признаки гиперперфузии печени в сочетании с жалобами со стороны нервной системы обусловили необходимость дополнительного неврологического обследования для исключения дебюта ПЭ, а также назначения контрольной ASL-перфузии через 1 месяц согласно алгоритму (Рисунок 33). Проведенный тест Рейтана указывал на наличие печеночной энцефалопатии 2 степени.

Для исключения прогрессирования гиперперфузии печени консилиумом врачей (лечащий врач, врач-рентгенолог, врач-невролог) было принято решение о необходимости проведения контрольной ASL-перфузии печени через 1 месяц. На фоне лечения отмечалась минимально положительная клиничко-лабораторная динамика: незначительно улучшились показатели биохимического анализа крови (небольшое уменьшение АЛТ и общего билирубина), повысился уровень гемоглобина, субъективно пациентка отмечала умеренное улучшение самочувствия, уменьшение боли в животе. Сохранялись жалобы на приступы головокружения, рассеянность, периодические головные боли.

Контрольное проведение ASL-перфузии печени через 1 месяц (Рисунок 36):

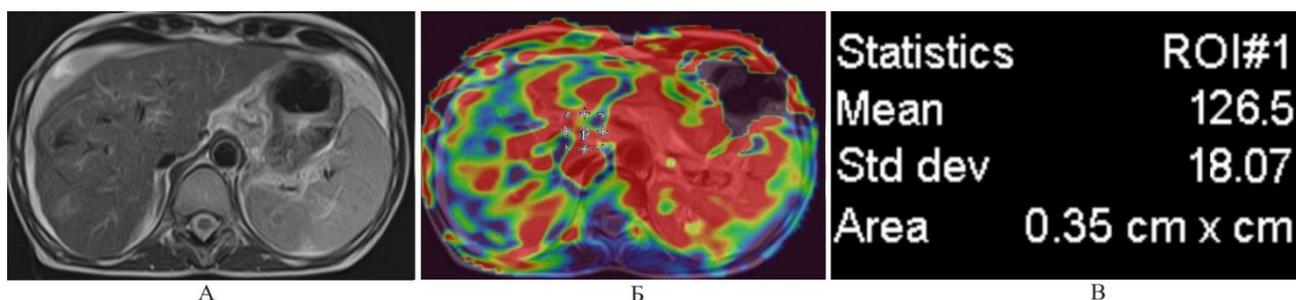


Рисунок 36. Результаты МРТ и ASL-перфузии печени пациента Ж. А – аксиальный скан печени в режиме T2 ВИ, Б – цветная перфузионная карта в режиме fusion с признаками нормоперфузии (мозаичный тип картирования) и зоной интереса (собственная печеночная артерия), В – количественная оценка, где значение Mean отражает  $\text{HBF} = 126,5 \text{ мл/100г/мин}$ .

Результаты ASL-перфузии печени отражали снижение объемного печеночного кровотока на фоне проводимой терапии, что коррелировало с отсутствием существенной положительной клиничко-лабораторной динамики. Согласно разработанному алгоритму (Рисунок 33), пациентка отнесена к группе риска по прогрессированию цирроза печени. Была проведена коррекция лечебных мероприятий, решением врачебного консилиума было рекомендовано проведение ASL-перфузии печени через 3 месяца.

На фоне лечения у пациентки незначительно уменьшилась неврологическая симптоматика, характеризующая ПЭ, однако сохранялись основные клиничко-лабораторные признаки цирроза печени. На фоне сохранения астенического синдрома, печеночно-клеточной недостаточности, анемии, пациентка приняла решение об отказе от дальнейшего лечения. Была проведена контрольная ASL-перфузия печени через 3 месяца, еще через 2 месяца пациентка, к сожалению, скончалась от кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

Контрольное проведение ASL-перфузии печени через 3 месяца, а также гистологическое исследование биоптата печени (посмертно) представлены на Рисунке 37.

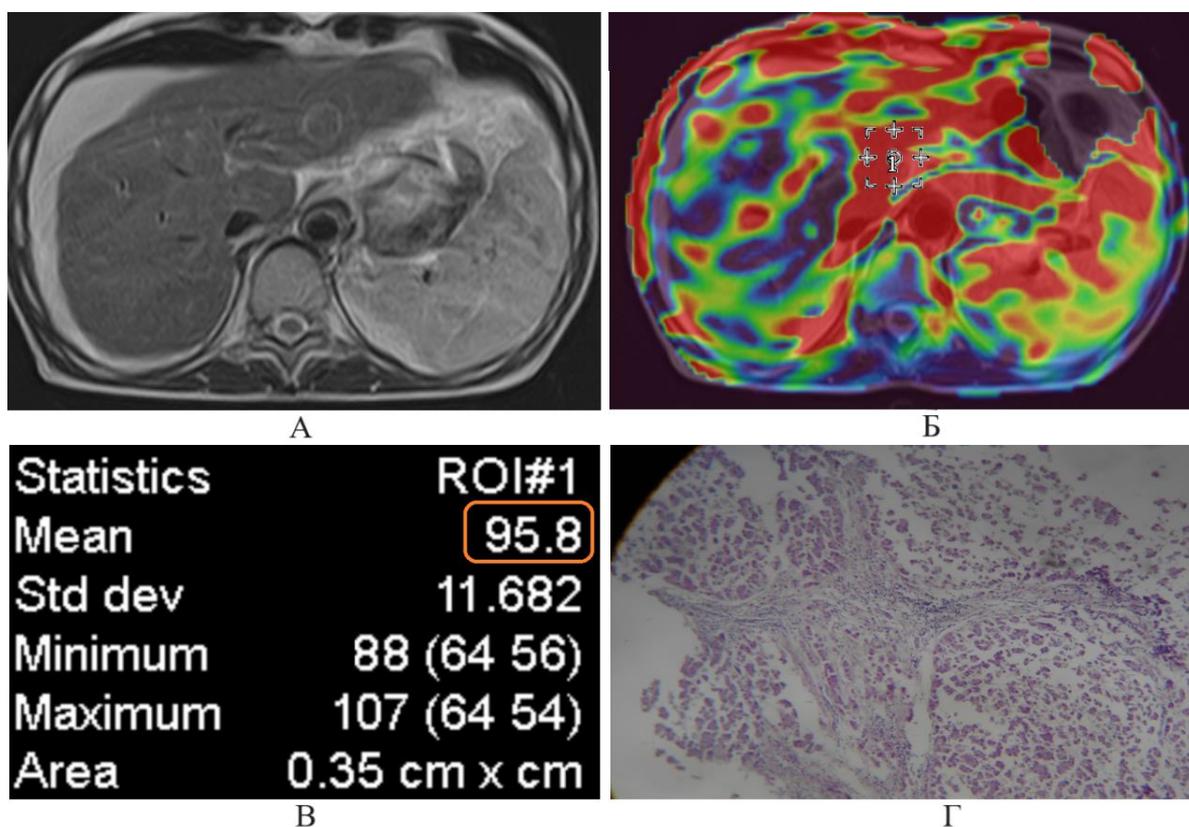


Рисунок 37. Результаты МРТ, ASL-перфузии и гистологического исследования биоптата печени пациента Ж. А – аксиальный срез печени, режим T2 ВИ, Б – цветная перфузионная карта режиме fusion с признаками гипоперфузии и зоной интереса (собственная печеночная артерия), В – количественная оценка, где значение Mean отражает HBF = 95,8 мл/100г/мин, Г – биоптат паренхимы печени, окраска г-э, x2000, степень фиброза F4.

Таким образом, в данном случае применение ASL-перфузии печени в алгоритме обследования пациента позволило определить наличие риска неблагоприятного лечения цирроза печени, а также внесло вклад в подтверждение установленной клинически ПЭ.

## Пример 2.

Пациент С., 31 года обратился в гепатологический центр ОГБУЗ «Клиническая больница №1» с жалобами на общую слабость, ноющие боли в верхней части живота.

Из анамнеза известно, что у пациента 2 года назад установлен диагноз гепатит С. Получает лечение амбулаторно. В анамнезе употребление наркотических веществ. Настоящее ухудшение состояния началось около недели назад. Также известно, что 4 дня назад пациент выписан из инфекционного отделения, где находился с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция средней степени тяжести, двусторонняя полисегментарная пневмония КТ-2».

Объективно: кожные покровы и склеры нормальной окраски, язык обложен белым налетом; живот при пальпации мягкий, печень пальпируется +1 см от края реберной дуги.

Результаты лабораторно-инструментальных методов:

- Биохимический анализ крови: признаки цитолиза.
- Исследование сыворотки крови на РНК HCV методом ПЦР – обнаружено; исследование сыворотки крови на анти-HCV методом ИФА - положительно.
- Общий анализ крови: без патологических изменений.
- Результаты УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения паренхимы печени, умеренная гепатомегалия.

Результаты МРТ органов брюшной полости с включением ASL-перфузии печени (Рисунок 38):

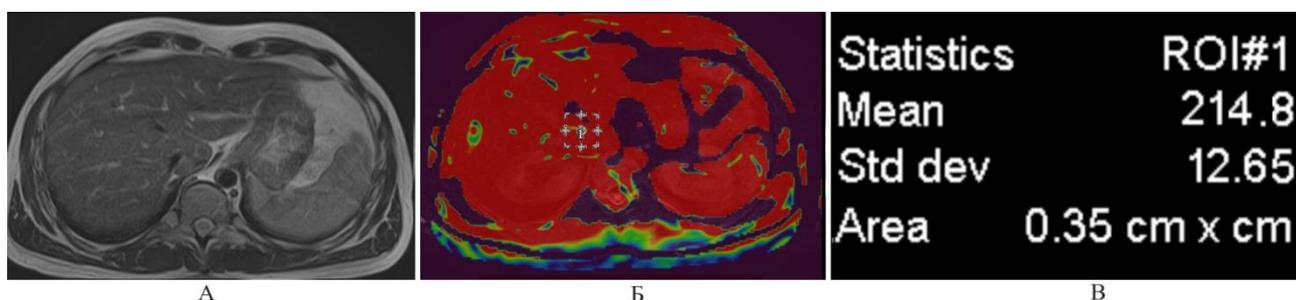


Рисунок 38. Результаты МРТ и ASL-перфузии печени пациента С. А – аксиальный скан печени в режиме T2 ВИ, Б – цветная перфузионная карта режиме fusion с признаками гиперперфузии и зоной интереса (собственная

печеночная артерия), В – количественная оценка, где значение Mean отражает  $\text{HBF} = 214,8$  мл/100г/мин (признак гиперперфузии печени – требуется дообследование).

По результатам ASL-перфузии были выявлены признаки гиперперфузии печени, отражающие наличие риска развития осложнений. Однако из анамнеза было выяснено, что при стационарном лечении по поводу НКВИ пациент получал комплексную медикаментозную терапию, включавшую системные глюкокортикостероиды (дексаметазон), антикоагулянты (гепарин). В связи с этим, гиперперфузия печени была расценена как реактивная реакция кровотока на перенесенную системную инфекцию (НКВИ) и проводимую по этому поводу терапию. Однако, в связи с имеющимися жалобами на боль в животе, консилиумом врачей (лечащий врач, рентгенолог) было предложено проведение контрольной ASL-перфузии печени через 3 месяца.

На фоне лечения отмечалась умеренно положительная клинико-лабораторная динамика: улучшились показатели биохимического анализа крови, субъективно пациент отмечал улучшение самочувствия, уменьшение тяжести в животе. *Контрольное проведение ASL-перфузии печени через 3 месяца* (Рисунок 39):

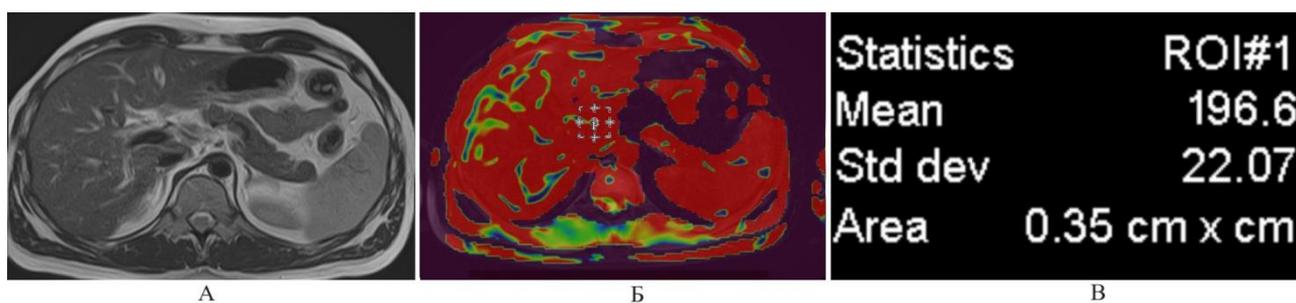


Рисунок 39. Результаты МРТ и ASL-перфузии печени пациента С. А – аксиальный скан печени в режиме T2 ВИ, Б – цветная перфузионная карта режиме fusion с признаками гиперперфузии и зоной интереса (собственная печеночная артерия), В – количественная оценка, где значение Mean отражает  $\text{HBF} = 196,6$  мл/100г/мин (сохранение признаков гиперперфузии печени – требуется дообследование).

Сохранение гиперперфузии печени через 3 месяца у пациента было объяснено влиянием перенесенной НКВИ. С учетом умеренно положительной клинико-лабораторной динамики было рекомендовано проведение контрольной ASL-перфузии печени через 3 месяца (6 месяцев после первичного обращения), по результатам которой ожидалась нормализация перфузионных показателей печени. *Контрольное проведение ASL-перфузии печени через 6 месяцев* (Рисунок 40):

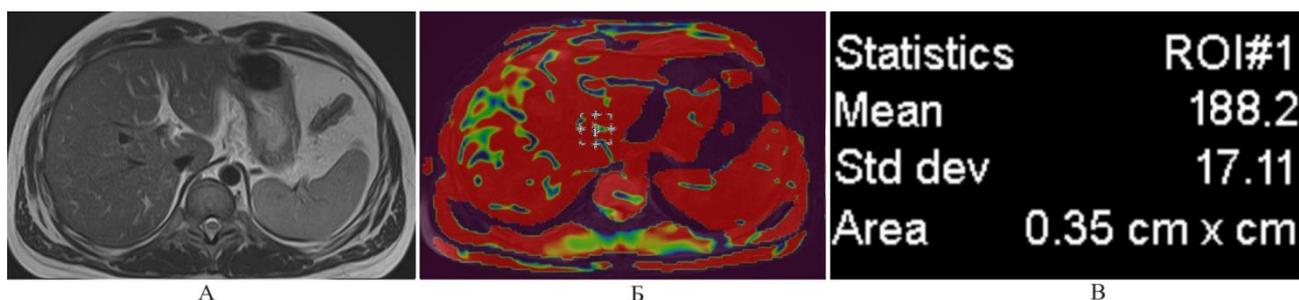


Рисунок 40. Результаты МРТ и ASL-перфузии печени пациента С. А – аксиальный скан печени в режиме T2 ВИ, Б – цветная перфузионная карта режиме fusion с признаками гиперперфузии и зоной интереса (собственная печеночная артерия), В – количественная оценка, где значение Mean отражает  $\text{HBF} = 188,2 \text{ мл/100г/мин}$  (сохранение признаков гиперперфузии печени – риск развития осложнений).

Сохранение признаков гиперперфузии печени через 6 месяцев после перенесенной НКВИ уже не могло быть объяснено влиянием перенесенной инфекции, что позволило отнести пациента к группе риска по развитию осложнений. При прицельном уточнении анамнеза и жалоб было выявлено, что в последние несколько недель пациент обращает внимание на сухость во рту, неприятные ощущения в шее и околоушной области. Гиперперфузия печени в сочетании с данными жалобами позволила направить пациента на консультацию к ЛОР-врачу, который установил диагноз сиалоаденита. Пациенту было назначено лечение, и рекомендован контроль ASL-перфузии печени через 3 месяца (9 месяцев после первичного обращения) для оценки

динамики перфузионных показателей. *Контрольное проведение ASL-перфузии печени через 9 месяцев* (Рисунок 41):

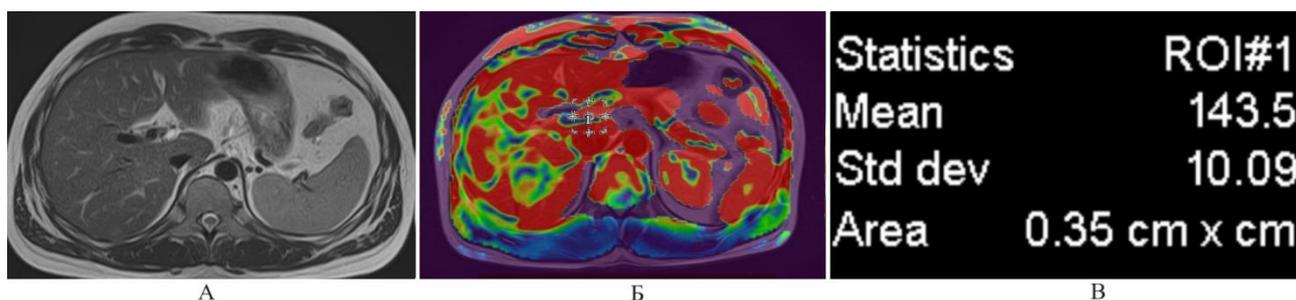


Рисунок 41. Результаты МРТ и ASL-перфузии печени пациента С. А – аксиальный скан печени в режиме T2 ВИ, Б – цветная перфузионная карта с признаками нормоперфузии и зоной интереса (собственная печеночная артерия), В – количественная оценка, где значение Mean отражает HBF = 143,5 мл/100г/мин (нормализация уровня HBF – благоприятный прогноз).

Результаты ASL-перфузии демонстрировали нормализацию количественной и качественной характеристики перфузии печени, что коррелировало с положительной клинико-лабораторной динамикой. Прогноз пациента был расценен как благоприятный. Повторное проведение ASL-перфузии ему рекомендовано только при развитии клинико-лабораторных признаков ухудшения основного заболевания. При последующем наблюдении в течение 12 месяцев признаков ухудшения состояния пациента не выявлялось.

### **Пример 3.**

Пациент М., 58 лет госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение ОГБУЗ «Клиническая больница №1» с жалобами на общую слабость, снижение аппетита, тяжесть в животе, сонливость.

Из анамнеза известно, что пациент состоит на учете у терапевта и гастроэнтеролога по месту жительства, а также в гепатологическом центре с диагнозом цирроз печени смешанной этиологии (гепатит С + АБП) класс В по Чайлд-Пью, осложненный портальной гипертензией. Анемия.

Получает лечение амбулаторно. Настоящее ухудшение состояния началось около 2 недель назад, амбулаторное лечение видимого эффекта не произвело.

Объективно: кожные покровы и склеры желтушные, бледные, язык обложен белым налетом; живот при пальпации мягкий, печень +3 см от края реберной дуги.

Результаты лабораторно-инструментальных методов:

- Биохимический анализ крови: синдром печеночно-клеточной недостаточности, холестаза. В коагулограмме признаки гипокоагуляции.
- Исследование сыворотки крови на маркеры гепатита В, С методом ИФА: кровь на анти-НСV – результат положительный.
- Общий анализ крови: анемия средней степени (микроцитарная гипохромная), тромбоцитопения.
- Результаты УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения паренхимы печени, гепатоспленомегалия.
- Ультразвуковая эластография печени: стадия фиброза F4.

Результаты МРТ органов брюшной полости с включением ASL-перфузии печени (Рисунок 42):

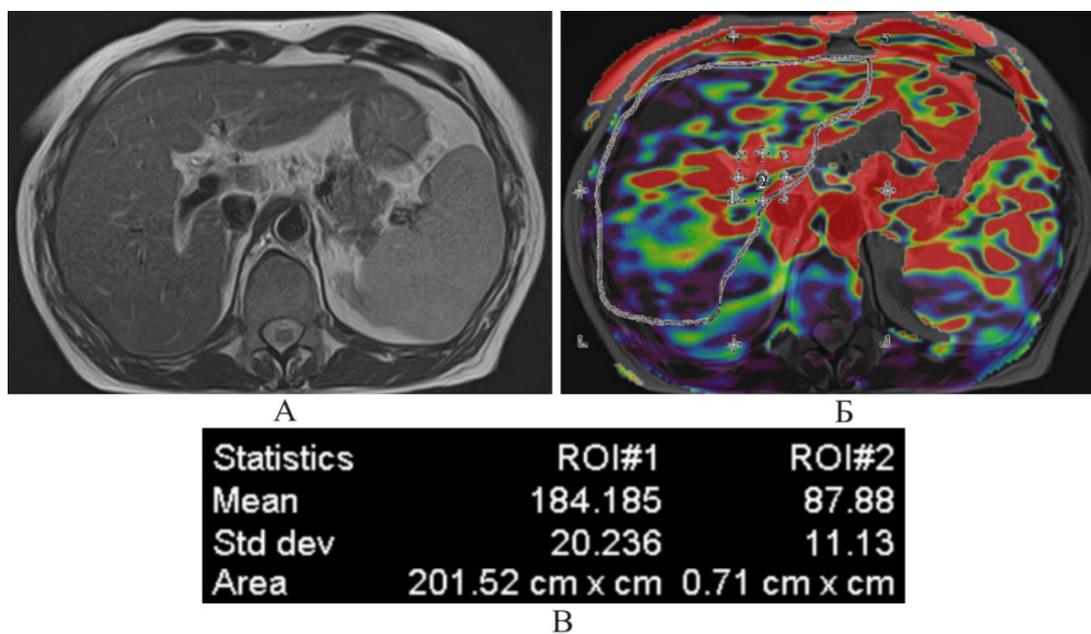


Рисунок 42. Результаты МРТ и ASL-перфузии печени пациента М с диагнозом цирроз печени. А – аксиальный срез печени, режим T2 ВИ, Б – цветная перфузионная карта в режиме fusion с признаками гипоперфузии и зонами интереса (ROI 1 – паренхима печени, ROI 2 – воротная вена), В –

количественная оценка, где значение Mean 1 отражает PBF = 184,185 мл/100г/мин, значение Mean 2 отражает VBF = 87,88 мл/100г/мин.

Вычисленный по формуле «PBF - VBF» параметр HBF составил 96,305 мл/100г/мин, что отражает риск неблагоприятного течения цирроза печени и диктует назначение контрольной ASL-перфузии печени через 3 месяца. Для коррекции анемии применялись препараты железа, однако в течение 2 недель показатели анализа крови (уровень гемоглобина и эритроцитов) не улучшились. С учетом результатов ASL-перфузии печени (параметры HBF от 82 до 101 мл/100г/мин более характерны для АХЗ, см. пункт 3.2.2), было предположено наличие у пациента АХЗ, для подтверждения которой был назначен дополнительный анализ крови с определения уровня гепсидина-25 и ферритина.

По результатам анализа крови уровень ферритина составил 203 нг/мл, уровень гепсидина-25 составил 38,9 нг/мл, что отражает проявления АХЗ. Была проведена коррекция терапии и последующие гематологические исследования демонстрировали умеренно положительную динамику показателей красной крови (увеличение уровня гемоглобина и эритроцитов).

Пациент относился к группе риска по неблагоприятному течению ДЗП (согласно алгоритму), в связи с чем на фоне проводимой терапии производился динамический контроль клинико-лабораторных показателей. В течение 1,5 месяцев при амбулаторном посещении врача-инфекциониста гепатологического центра, пациент обратил внимание врача на появление отеков и более редкое мочеиспускание. Был проведен общий анализ мочи, биохимический анализ крови, расчет СКФ.

- Биохимический анализ крови: сохранение синдрома печеночно-клеточной недостаточности, холестаза, без отрицательной динамики. Увеличение сывороточного креатинина до 152 мкмоль/л.
- Общий анализ мочи: протеинурия.
- Уровень СКФ = 42.89 (снижена).

Клинико-лабораторные данные позволили заподозрить у пациента наличие ГРС, развитие которого на фоне гипоперфузии печени является типичным. ГРС далее был подтвержден результатами доплеровского исследования артерий почек и требовало дополнительной консультации нефролога и коррекции терапии.

*Контрольное проведение ASL-перфузии печени через 3 месяца (Рисунок 43):*

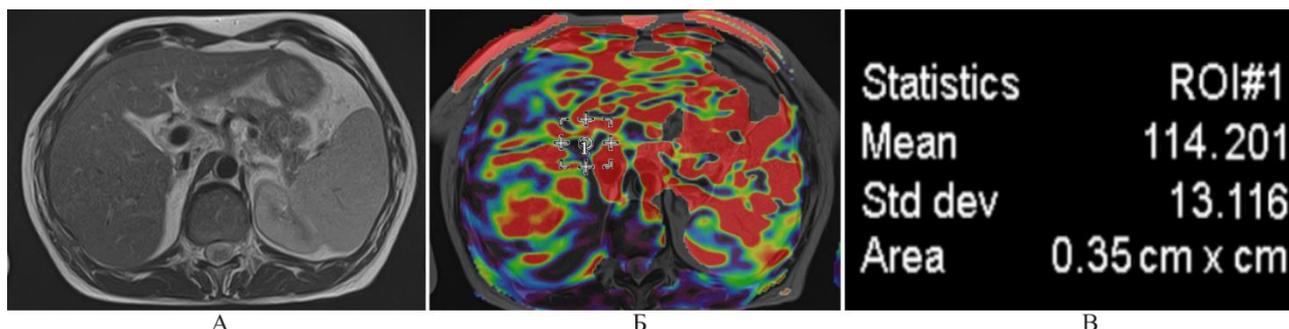


Рисунок 43. Результаты МРТ и ASL-перфузии печени пациента М. А – аксиальный скан печени в режиме T2 ВИ, Б – цветная перфузионная карта в режиме fusion с признаками гипоперфузии и зоной интереса (собственная печеночная артерия), В – количественная оценка, где значение Mean отражает HBF = 114,201 мл/100г/мин (признак гипоперфузии).

При контрольной ASL-перфузии печени отмечалось относительное увеличение HBF, что расценивалось как умеренно положительная динамика при сохранении гипоперфузии печени. Клинико-лабораторные признаки также демонстрировали относительно положительную динамику: отмечалось уменьшение проявлений ГРС (восстановление нормального объема выделенной жидкости, уменьшение отеков, улучшение показателей сывороточного креатинина и СКФ), уменьшение выраженности анемии.

С целью оценки динамики перфузионных нарушений в печени было принято решение о проведении повторной ASL-перфузии печени через 3 месяца (через 6 месяцев после первичного исследования). *Контрольное проведение ASL-перфузии печени через 6 месяцев (Рисунок 44):*

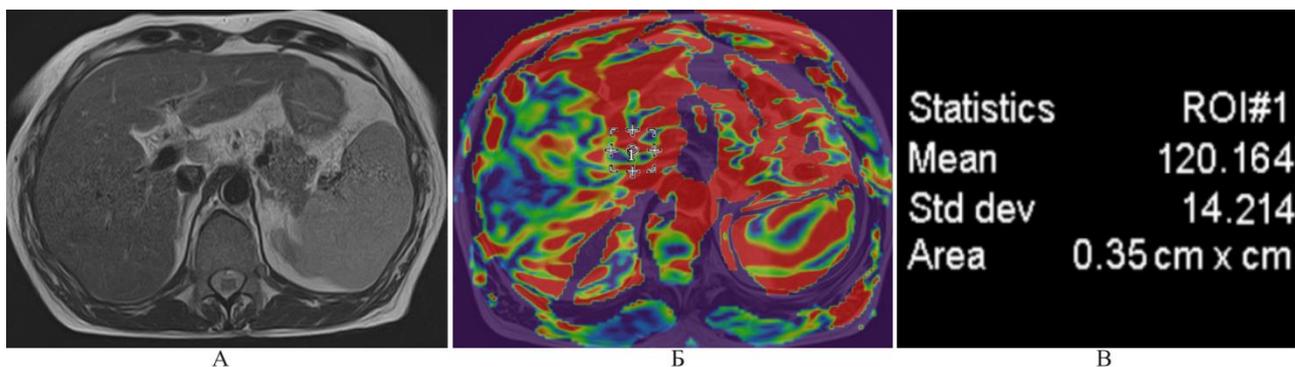


Рисунок 44. Результаты МРТ и ASL-перфузии печени пациента М. А – аксиальный скан печени в режиме T2 ВИ, Б – цветная перфузионная карта в режиме fusion с признаками гипоперфузии и зоной интереса (собственная печеночная артерия), В – количественная оценка, где значение Mean отражает  $\text{HBF} = 120,164$  мл/100г/мин (признак гипоперфузии).

При сравнительном анализе результатов ASL-перфузии печени было выявлено, что прогрессирующего снижения объемного печеночного кровотока не происходит. Таким образом, согласно алгоритму, последующее проведение ASL-перфузии показано пациенту при возникновении клинико-лабораторных признаков ухудшения течения ДЗП.

Таким образом, у данного пациента включение в диагностический алгоритм ASL-перфузии печени позволило предположить наличие АХЗ, внесло вклад в подтверждение диагноза ГРС, а также позволило контролировать динамику изменений перфузии печени на фоне лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные алгоритмы инструментальной диагностики, используемые при диагностике и прогнозировании течения диффузных заболеваний печени, включают УЗИ, эластографию, биопсию печени. Трепан-биопсия, до сегодняшнего дня являющаяся «золотым стандартом» определения морфологической формы ДЗП, является инвазивным методом, ассоциированным с риском развития побочных реакций (кровотечения), в связи с чем нередко происходит отказ пациентов от данного метода диагностики. В настоящее время имеется тенденция к максимально возможному использованию неинвазивных методов диагностики в тех ситуациях, где это не ведет к значительной потере диагностической информации. В связи с этим большое внимание в современной медицине (в том числе касаясь заболеваний печени) уделяется лучевым методам визуализации.

В литературных источниках обоснована роль КТ в диагностике ДЗП, однако КТ сопровождается лучевой нагрузкой, а показатели плотности, выражающиеся в единицах Хаунсфилда имеют «серые зоны», когда невозможно провести точную дифференциальную диагностику между клиническими формами ДЗП [122, 173]. КТ-перфузия требует дополнительного контрастного усиления, что ограничивает использование ее у пациентов с декомпенсированной хронической болезнью почек [173].

Нарушение гемодинамики является одним из важных звеньев патологического процесса при ДЗП [137]. Так, при вирусных гепатитах изменение кровотока возникает уже на первых этапах патогенеза, что обусловлено развитием гиперемии органа на фоне активного воспалительного процесса, спазмом мелких сосудов печени, усиленной реактивной продукцией активизирующих факторов [137, 138]. По данным исследований Di Pascoli et al. (2017) и других авторов при циррозе печени нарушения кровообращения в гепатолиенальной зоне могут носить разнонаправленный характер на разных этапах патологического процесса, однако при прогрессирующих

компенсаторных гемодинамических изменениях, обусловленных, в частности, хроническим воспалительным процессом и формированием артериовенозного шунтирования, существует большой риск развития портальной гипертензии [136, 137, 139, 204].

Опубликованы несколько работ, посвященных изучению возможностей методики ASL в оценке перфузии печени у здоровых добровольцев [135, 146, 160]. Авторы этих работ отмечают высокую диагностическую значимость и хорошую индивидуальную переносимость метода. Существуют также единичные работы, показывающие эффективность применения методики ASL для прогнозирования неблагоприятного течения вирусных гепатитов [21, 33]. Исследования показывают, что применение метода маркирования артериальных спинов помогает с высокой точностью прогнозировать неблагоприятное течение цирроза печени, а также риск развития портальной гипертензии у пациентов с вирусными гепатитами.

Научные исследования, посвященные изучению возможностей ASL-перфузии печени в диагностике и динамическом наблюдении пациентов с ДЗП различного (в том числе смешанного) генеза, при осложненном и неосложненном их течении, а также при сопутствующей системной инфекции (НКВИ) в настоящее время отсутствуют. Таким образом, в настоящее время нет научных сведений о применении ASL-перфузии печени для различных этиологических форм ДЗП, основные критерии по клиническим формам ДЗП в литературе также не представлены.

В данной работе был проведен анализ возможностей ASL-перфузии печени для диагностики, а также уточнения риска неблагоприятного течения ДЗП различной этиологии при осложненном и неосложненном их течении.

В исследование было включено 152 пациента с различными ДЗП. Пациентам проводилась МРТ с ASL-перфузией печени, оценивались также результаты УЗИ печени, клиничко-лабораторные данные и результаты дополнительных методов исследования.

Был проведен сравнительный анализ результатов бесконтрастной ASL-перфузии печени у пациентов с различными этиологическими, морфологическими формами ДЗП различной степени тяжести и активности. Результаты анализа показали, что статистически значимых различий уровня НВФ между группой пациентов со стеатозом, стеатогепатитом и группой пациентов с гепатитом не отмечается ( $p > 0,05$ ). Следовательно, как и ряд других лучевых методов (КТ, УЗИ), данная методика не может быть использована для точного прогнозирования клинической формы ДЗП у пациентов со стеатозом и гепатитом.

При анализе показателя объемного печеночного кровотока у пациентов с циррозом печени была выявлена статистически значимая взаимосвязь между значениями НВФ и кинетическим типом кровотока по данным УЗИ печени ( $p < 0,01$ ). Было обнаружено, что большинство пациентов, относящихся к подгруппе с меньшими значениями НВФ, имели нормокинетический либо гиперкинетический тип кровотока по данным доплерографического исследования, тогда как для подгруппы с большими значениями НВФ в большинстве случаев был определен гипокинетический тип кровотока по данным УЗИ. Таким образом, возможность разнонаправленных изменений печеночного кровотока при циррозе нашла свое очередное подтверждение.

Результаты сравнительного анализа показали, что уровень НВФ в группе пациентов с гепатитом статистически значимо превышает соответствующие показатели в группе с циррозом ( $p < 0,01$ ). Исходя из этих результатов методика ASL-перфузии печени может являться возможным инструментом для определения цирроза печени.

Значимых различий показателей перфузии печени среди различных этиологических форм ДЗП выявлено не было. Однако, результаты статистического анализа показывают, что уровень НВФ в группе пациентов с ДЗП без сопутствующей коронавирусной инфекции статистически значимо ниже соответствующих показателей в группе с сочетанием ДЗП и COVID-19 ( $p < 0,01$ ). Этот факт обуславливает необходимость тщательного сбора анамнеза

у пациентов с ДЗП перед проведением исследования, так как демонстрирует возможность влияния системного воспалительного процесса на кровоток печени.

Была проведена сравнительная оценка данных ASL-перфузии печени с клиническими, лабораторными данными, а также результатами УЗИ печени (в том числе доплеровского исследования сосудов) для оценки и обоснования достоверности получаемых результатов. Изучены возможности и ограничения метода бесконтрастной ASL-перфузии печени в диагностике и динамическом наблюдении ДЗП в зависимости от этиологии и клинической формы заболевания. Отдельно оценена возможность и степень влияния системного воспалительного синдрома (на примере НКВИ) на перфузию печени, также изучена стойкость сохранения возникающих изменений.

Выявлено, что угасание реактивной гиперперфузии печени происходит в среднем через 6 месяцев после перенесенной НКВИ. Большое внимание в работе уделялось случаям осложненного течения ДЗП. Было показано, что наличие у пациента с хроническим ДЗП алкогольного, вирусного и смешанного генеза длительно (более 3-6 месяцев) сохраняющейся перфузионной карты красного типа (отражающей гиперперфузию органа) может быть ассоциировано с риском развития осложнений (например ПЭ или сиалоденит) и при отсутствии иных выявленных причин гиперперфузии печени должно служить поводом к дополнительному обследованию пациента и/или консультации узких специалистов с целью раннего выявления и своевременной коррекции осложнений. При наличии осложнений ДЗП (ПЭ, сиалоденит, гепаторенальный синдром) было показано, что проведение бесконтрастной ASL-перфузии печени позволяет косвенно судить об эффективности проводимой терапии путем наблюдения изменений перфузионных характеристик печени. Так, при выявлении на фоне лечения стойкого сохранения гиперперфузии печени оптимально проведение дополнительной консультации узкого специалиста (невролога, оториноларинголога, нефролога)

и назначение повторного исследования через 1-3 месяца в зависимости от клинико-лабораторных данных.

Исследование показало, что показатель HBF в группе пациентов с ДЗП менее 130 мл/100г/мин является критерием риска неблагоприятного течения гепатитов различной этиологии ( $p < 0,01$ ). Установлено, что при гиперперфузии печени существует риск развития осложнений, в связи с чем рекомендован ASL-контроль через 1-3 месяца в зависимости от клинической картины; гипоперфузия печени ассоциирована с риском развития цирроза, при этом рекомендован мониторинг ASL через 1 месяц – для гепатитов, 3 месяца – для циррозов; наличие признаков нормоперфузии ассоциировано с благоприятным течением ДЗП.

На основании анализа полученных данных, можно сделать вывод о том, что бесконтрастная ASL-перфузия печени является полезным инструментом в алгоритме наблюдения пациентов с ДЗП различной этиологии и степени тяжести. Методика улучшает эффективность наблюдения за пациентами, позволяет в ряде случаев прогнозировать возникновение осложнений, в том числе еще до клинической их манифестации, а также выявлять категорию пациентов с риском неблагоприятного течения ДЗП. К преимуществам ASL-перфузии также относится отсутствие лучевой нагрузки и необходимости внутривенного введения контрастного препарата.

К ограничениям методики можно отнести наличие общих противопоказаний для проведения МРТ (не МР-совместимые кардиостимуляторы, имплантаты и т.д.), относительно длительное время исследования (по сравнению с УЗИ и МСКТ), возможность возникновения динамических артефактов от движения пациента, искажающих результаты исследования. Необходимо также указать на необходимость подготовки пациента к исследованию (исследование проводится натощак).

При выполнении необходимых условий по подготовке пациента, а также при грамотном проведении исследования, бесконтрастная ASL-перфузия показывает хорошие результаты в оценке перфузии печени, имеющие

перспективы в практическом применении в алгоритме ведения пациентов с ДЗП различной этиологии и степени тяжести, при осложненном и неосложненном течении.

## ВЫВОДЫ

1. Результаты ASL-перфузии печени достоверно не различаются при различных этиологических формах ДЗП ( $p > 0,05$ ), но объемный печеночный кровоток (НВФ) по данным ASL-перфузии печени достоверно выше у пациентов с гепатитами различной этиологии в сравнении с соответствующим показателем у пациентов с циррозом печени ( $p < 0,01$ ).

2. При циррозах и гепатитах имеется статистически значимая взаимосвязь между значениями количественного критерия объемного печеночного кровотока (НВФ) и кинетическим типом кровотока по данным УЗИ печени ( $p < 0,01$ ).

3. Показатель НВФ у пациентов с ДЗП менее 130 мл/100г/мин является критерием риска неблагоприятного течения ДЗП различной этиологии ( $p < 0,01$ ).

4. Диагностический алгоритм с включением критериев комплексного выбора метода ASL-перфузии повышает эффективность ведения пациентов с ДЗП различной этиологии.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При ДЗП различной этиологии средней/тяжелой степени, умеренной/выраженной активности рекомендовано проведение бесконтрастной ASL-перфузии печени с оценкой HBF (оптимально – с установкой ROI в просвете собственной печеночной артерии в аксиальной плоскости).

2. При значениях HBF  $<130$  мл/100г/мин не требуется обязательное проведение качественной оценки ASL-перфузии печени. При значениях HBF  $\geq 130$  мл/100г/мин рекомендуется оценка качественного критерия для уточнения оптимальной тактики ведения пациента.

3. При HBF  $<130$  мл/100г/мин рекомендовано проведение контрольного исследования через 1 месяц (для стеатогепатитов, гепатитов), через 3 месяца (для циррозов) с целью определения риска неблагоприятного течения заболевания.

4. При количественном критерии HBF  $>150$  мл/100г/мин и признаках гиперперфузии по данным качественной оценки ASL-перфузии печени рекомендовано дообследование с целью исключения развития осложнений: ПЭ (с включением количественной оценки для верификации клинически манифестной и минимальной печеночной энцефалопатии (Патент № 2792568 [25]), сиалоаденита (Патент № 2806122 [26]), обострения хронического ДЗП.

Далее оптимально проведение контрольной ASL-перфузии печени через 3 месяца (в случае острых гепатитов), через 1 месяц (в случае наличия клинических признаков ПЭ).

5. При количественном критерии HBF  $>130$  мл/100г/мин и признаках нормоперфузии печени при качественной оценке прогноз течения ДЗП расценивается как благоприятный, контроль ASL-перфузии проводится только при клинико-лабораторных признаках прогрессирования/обострения основного заболевания.

6. У пациентов с ДЗП после перенесенной среднетяжелой или тяжелой НКВИ представляется возможным достоверная оценка перфузии печени

методом ASL не ранее, чем через 6 месяцев после перенесенного заболевания для исключения снижения показателя НВФ (что ассоциировано с риском неблагоприятного течения заболевания), а также наличия стойкой гиперперфузии (что ассоциировано с возможной манифестацией осложнений ДЗП).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 1H-MRS - proton magnetic resonance spectroscopy, протонная МР-спектроскопия
- ACE2 - angiotensin-converting enzyme 2, ангиотензин-превращающий фермент
- ANA - antinuclear antibody, антинуклеарные антитела
- anti-SMA - антитела к гладкой мускулатуре
- ArBF - arterial blood flow, объемный артериальный кровоток
- ASL - arterial spin labeling
- BF - blood flow
- CASL - continuous ASL, непрерывная ASL-перфузия
- HBF - hepatic blood flow, объемный печеночный кровоток
- HU - hounsfield unit, единицы Хаунсфилда
- MCH - среднее содержание гемоглобина в эритроците
- MCV - средний объем эритроцита
- MRI-PDFF - MR-Proton Density Fat Fraction
- PASL - pulsed ASL, импульсная ASL-перфузия
- PBF - общая перфузия паренхимы печени
- PCASL - pseudo-continuous ASL, псевдонепрерывная ASL-перфузия
- PLD - post labeling delay
- PSV - пиковая систолическая скорость кровотока
- RI - resistive index, индекс резистентности
- ROI - зона интереса
- RTC - уровень ретикулоцитов
- SNR - соотношение сигнал/шум
- SSC-CIP - secondary sclerosing cholangitis of the critically ill patient
- VBF - перфузия воротной вены
- VMS - volumetric spleen mass, объем селезенки
- VS-ASL - velocity-selective ASL, селективная по скорости ASL-перфузия
- АБП - алкогольная болезнь печени

- АГ - алкогольный гепатит
- анти-LKM - антитела к микросомальной фракции печени и почек
- АХЗ - анемия хронических заболеваний
- ВГА - вирусный гепатит А
- ВГЕ - вирусный гепатит Е
- ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения
- ГРС - гепаторенальный синдром
- ДВИ - диффузионно-взвешенное изображение
- ДЗП - диффузные заболевания печени
- ЖДА – железодефицитная анемия
- ИКД - измеряемый коэффициент диффузии
- ИФА - иммуноферментный анализ
- КВ - контрастное вещество
- КТ – компьютерная томография
- ЛПП - лекарственное повреждение печени
- МРТ - магнитно-резонансная томография
- МРЭ - МР-эластография
- МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография
- НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени
- НКВИ - новая коронавирусная инфекция
- ОБП – органы брюшной полости
- ПГ - портальная гипертензия
- ПЦР - полимеразная цепная реакция
- ПЭ - печеночная энцефалопатия
- СРБ - С-реактивный белок
- УЗИ - ультразвуковое исследование
- ХВГВ - хронический вирусный гепатит В

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адашева, Т. В. Синдром длительного COVID-19 и эндотелиопатия: патофизиологические механизмы и терапевтические стратегии / Т. В. Адашева, Е. И. Саморукова, Е. Е. Губернаторова, Е. Г. Лобанова, Е. И. Горюлева. – DOI 10.18565/therapy.2022.3.101-108 // Терапия. – 2022. – № 3. – С. 101–108.
2. Алкогольная болезнь печени. Клинические рекомендации МЗ РФ. – 2019. – 38 с.
3. Амиров, Н. Б. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты» / Н. Б. Амиров, Э. И. Давлетшина, А. Г. Васильева, Р. Г. Фатыхов. – DOI 10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104 // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 6. – С. 94–104.
4. Балукова, Е. В. Поражения печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического): от этиологической гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов / Е. В. Балукова, Ю. П. Успенский, Ю. А. Фоминых // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – № 1. – С. 35–40.
5. Баталов, А. И. Бесконтрастная ASL-перфузия в предоперационной диагностике супратенториальных глиом / А. И. Баталов, Н. Е. Захарова, Э. Л. Погосбекян и др. // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. – 2018. – Т. 82, № 6. – С. 15–22.
6. Буеверов, А. О. Лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит: редкая болезнь или редкий диагноз? / А. О. Буеверов, Е. Л. Буеверова. – DOI 10.17116/dokgastro20176147-55 // Доказательная гастроэнтерология. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. 47–55.
7. Винницкая, Е. В. Алкогольная болезнь печени в практике терапевта / Е. В. Винницкая, А. В. Киселева // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2014. – Т. 1, № 7. – С. 31–35.
8. Винокуров, А. С. COVID-19. Поражение печени – особенности визуализации и возможные причины / А. С. Винокуров, М. В. Никифорова, А.

А. Оганесян и др. – DOI 10.24835/1607-0763-2020-3-26-36 // Медицинская визуализация. – 2020. – Т. 24, № 3. – С. 26–36.

9. Голота, А. С. Патогенез начальных стадий тяжелой формы COVID-19 / А. С. Голота, Т. А. Камилова, О. В. Шнейдер // Клиническая практика. – 2021. – Т. 12, № 2. – С. 83–102.

10. Досыбаева, Г. Н. Постковидное поражение печени у больных циррозом печени / Г. Н. Досыбаева, Е. Т. Отумбаева, Ж. М. Рсалиева // Вестник КазНМУ. – 2021. – № 4. – С. 25–27.

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

12. Заявка на патент №623080700073-2 Российская Федерация. Способ дифференциальной диагностики анемий при хронических гепатитах и циррозах печени : № 2023110803 : заявл. 25.04.2023 / Морозова Т. Г., Телеш А. А.; заявитель ФГБОУ ВО СГМУ МЗ РФ. – 1 с.

13. Звенигородская, Л. А. Оксид азота как маркер воспаления при стеатогепатите у больных с метаболическим синдромом / Л. А. Звенигородская, Т. В. Нилова // Приложение РМЖ «Болезни Органов Пищеварения». – 2008. – № 2. – С. 47.

14. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, М. С. Жаркова и др. – DOI 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2021. – Т. 31, № 6. – С. 56–102.

15. Катин, М. Л. Патогенез и клиническое значение синдрома гипердинамического кровообращения при циррозе печени. Обзор литературы / М. Л. Катин, М. Ю. Гурова, П. С. Прилуцкий и др. – DOI 10.21320/1818-474X-

2021-1-123-133 // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2021. – № 1. – С. 123–133.

16. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита / В. Т. Ивашкин, А. О. Буеверов, М. В. Маевская, Д. И. Абдулганиева ; – Москва: 2013. – 20 с.

17. Крахмалова, Е. О. Состояние портального кровотока у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и сопутствующей кардиоваскулярной патологией / Е. О. Крахмалова, А. П. Козлов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3.

18. Кульберг, Н. С. Автоматическое пакетное определение рентгеновской плотности печени для выявления субклинических заболеваний печени / Н. С. Кульберг, А. Б. Елизаров, В. П. Новик и др. // Радиология – практика. – 2020. – Т. 81, № 3. – С. 50–61.

19. Левитан, Б. Н. Клинико-диагностическое значение доплерографического исследования портального кровотока при циррозах печени / Б. Н. Левитан, Б. А. Гринберг, А. В. Астахин и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. – Т.14, № 2. – С. 31–36.

20. Морозова, Т. Г. Диагностическая и прогностическая ценность диффузионно-взвешенного изображения печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с алкогольной болезнью печени / Т. Г. Морозова, Ф. С. Лозбенев, А. В. Ковалёв. – DOI 10.24835/1607-0763-987 // Медицинская визуализация. – 2021. – Т. 25, № 4. – 106–114.

21. Морозова, Т. Г. Основные критерии ASL-перфузии печени при вирусных гепатитах / Т. Г. Морозова, Е. Н. Симакина, Т. Д. Гельт. – DOI 10.24835/1607-0763-932 // Медицинская визуализация. – 2021. – Т. 25, № 1. – С. 73–79.

22. Никифоров, И. А. Поражение печени при алкоголизме (обзор литературы) / И. А. Никифоров, Т. В. Чернобровкина, Е. В. Жовнерчук и др. // Профилактическая медицина. – 2014. – Т. 17, № 3. – С. 55–61.

23. Патент № 2649453 Российская Федерация, МПК А61/В 6/00 (2006.01). Способ неинвазивной оценки давления в системе воротной вены : № 623061300033-9 : заявл. 27.02.2023: опубл. 13.06.2023 / Морозова Т. Г., Ковалев А. В., Телеш А. А.; заявитель ФГБОУ ВО СГМУ МЗ РФ. – 1 с.

24. Патент № 2792321 Российская Федерация. Способ оценки вероятности развития нефрита при диффузных заболеваниях печени: № 2022113862 : заявл. 23.05.2022: опубл. 21.03.2023 / Морозова Т. Г., Телеш А. А., Ковалев А. В., Гельт Т. Д.; заявитель ФГБОУ ВО СГМУ МЗ РФ. – 1 с.

25. Патент № 2792568 Российская Федерация. Способ верификации клинически манифестной и минимальной печеночной энцефалопатии при хронических гепатитах и циррозах печени № 2022116099 : заявл. 14.06.2022: опубл. 01.02.2023 / Морозова Т. Г., Телеш А. А.; заявитель ФГБОУ ВО СГМУ МЗ РФ. – 1 с.

26. Патент № 2806122 Российская Федерация. Способ прогнозирования этиологии сиалоаденитов у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени : № 2023100468 : заявл. 10.01.2023: опубл. 26.10.2023 / Морозова Т. Г., Телеш А. А., Тарасов А. А., Морозов В. Г.; заявитель ФГБОУ ВО СГМУ МЗ РФ. – 1 с.

27. Покровский, В. И. Вирусные гепатиты в Российской Федерации : аналитический обзор 11 выпуск / В. И. Покровский, А. А. Тололян. – Санкт-Петербург : ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. – 112 с.

28. Потешкина, Н. Г. Современные принципы диагностики и лечения осложнений цирроза печени : учебно-методическое пособие / Н. Г. Потешкина, С. К. Аджигайтканова. – Москва : ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, 2013. – 44 с.

29. Сандлер, Ю. Г. Методические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита в условиях стационарных и поликлинических учреждений / Ю. Г. Сандлер, Е. В. Винницкая, Е. Н. Александрова и др. – Москва : ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ», 2022. – 37 с.

30. Сафарова, Х. И. Диффузные поражения печени / Х. И. Сафарова // Евразийский Союз Ученых. – 2019. – №12-2. – С. 13–20.
31. Силин, А. Ю. Возможности применения модель-базированных итеративных реконструкций при компьютерной томографии легких / А. Ю. Силин, И. С. Груздев, Г. В. Беркович и др. – DOI 10.24835/1607-0763-2020-3-107-113 // Медицинская визуализация. –2020. – Т. 3, № 24. – С. 107–113.
32. Симакина, Е. Н. Диагностические возможности ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами : автореферат дис. на соискание ученой степени кандидата мед. наук : Симакина Елена Николаевна ; науч. рук. Т. Г. Морозова ; МГМСУ. – Москва, 2022. – 25 с.
33. Симакина, Е. Н. Совершенствование алгоритма ведения пациентов с вирусными гепатитами при использовании бесконтрастной ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии / Е. Н. Симакина, Т. Г. Морозова // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2021. – Т. 102, № 5. – С. 276–283.
34. Телеш, А. А. Возможности применения бесконтрастной ASL-перфузии почек при МРТ в диагностике и динамическом наблюдении повреждений почек у пациентов с диффузными заболеваниями печени / А. А. Телеш, Т. Г. Морозова. DOI 10.20862/0042-4676-2023-104-1-30-39 // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2023. – Т. 104, № 1. – С. 30–39.
35. Телеш, А. А. Диагностическое значение бесконтрастной ASL-перфузии в прогнозировании висцеропатий (сиалоаденитов и печеночной энцефалопатии) при диффузных заболеваниях печени / А. А. Телеш, Т. Г. Морозова, А. А. Тарасов, В. Г. Морозов. – DOI 10.52560/2713-0118-2023-2-50-62 // Радиология — практика. – 2023. – № 2. С. 50–62.
36. Телеш, А. А. Дифференциальная диагностика анемий у пациентов с гепатитами и циррозами печени: от лабораторных критериев к возможностям бесконтрастной ASL-перфузии / А. А. Телеш, Т. Г. Морозова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. – 2023. – № 5. – С. 174–179.

37. Телеш, А. А. Обоснование выбора методов лучевой диагностики с включением ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии для пациентов с диффузными заболеваниями печени в сочетании с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (пилотные результаты) / А. А. Телеш, Т. Г. Морозова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 145–152.

38. Телеш, А. А. Применение бесконтрастной перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с диффузными заболеваниями печени / А. А. Телеш, Т. Г. Морозова. – DOI 10.52560/2713-0118-2022-3-39-50 // Радиология — практика. – 2022. – № 3. – С. 39–50.

39. Тиханкова, А. В. Возможности контраст-усиленного ультразвукового исследования при диффузных заболеваниях печени (на примере хронических вирусных гепатитов) / А. В. Тиханкова, А. В. Борсуков // Гепатология и гастроэнтерология. – 2022. – Т. 6, № 1. – С. 25–31.

40. Труфанов, Г. Е. Методика артериального спинового маркирования: клиническое применение / Г. Е. Труфанов, В. А. Фокин, Е. Г. Асатурян и др. – DOI 10.21569/2222-7415-2019-9-4-129-147 // REJR. – 2019. – Т. 9, № 4. – С. 129–147.

41. Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ. – 2019. – 70 с.

42. Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ. – 2018. – 90 с.

43. Чекмазов, И. А. Рак печени: этиология, патогенез, итоги длительного клинико-эпидемиологического наблюдения / И. А. Чекмазов, И. О. Иванников, Г. В. Сапронов и др. // Доказательная гастроэнтерология. – 2019. – Т. 8, № 1–1. – С. 5–15.

44. Чистякова, М. В. Гемодинамические нарушения у больных с вирусным циррозом печени / М. В. Чистякова, А. В. Говорин, Е. В. Радаева // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2.

45. Щербак, С. Г. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19 / С. Г. Щербак, Т. А. Камилова, А. С. Голота, Д. А. Вологжанин. – DOI 10.36425/rehab104997 // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2022. – Т. 4, № 1. – С. 14–36.

46. Щикота, А. М. Поражение желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы при COVID-19 / А. М. Щикота, И. В. Погонченкова, Е. А. Турова и др. // Доказательная гастроэнтерология. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 30–37.

47. Abu Ata, N. Association between liver diffusion-weighted imaging apparent diffusion coefficient values and other measures of liver disease in pediatric autoimmune liver disease patients / N. Abu Ata, J. R. Dillman, D. B. Gandhi et al. – DOI 10.1007/s00261-020-02595-3 // Abdominal radiology (New York). – 2021. – Vol. 46, № 1. – P. 197–204.

48. Aid, M. Vascular disease and thrombosis in SARS-CoV-2-infected rhesus macaques / M. Aid, K. Busman-Sahay, S. J. Vidal et al. // Cell. 2020. – Vol. 183. – P. 1354–1366.

49. Andrade, R. Hepatic damage by natural remedies / R. Andrade, I. Medina-Caliz, A. Gonzalez-Jimenez et al. // Semin Liver Dis. – 2018. – Vol. 38. – P. 21–40.

50. Aslan, A. T. Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment / A. T. Aslan, H. Y. Balaban. DOI 10.3748/wjg.v26.i37.5543 // World J Gastroenterol. 2020. – Vol. 26, № 37. – P. 5543–5560.

51. Bende, F. Liver Elastography: Basic Principles, Evaluation Technique, and Confounding Factors / F. Bende, T. Moga. // Elastography - Applications in Clinical Medicine London: IntechOpen. – 2022. – URL: <https://www.intechopen.com/online-first/80143> (дата обращения 05.09.2022).

52. Biciuşcă, V. Hepatic pathological features in naïve patients with chronic hepatitis C who have developed thyroid disorder / V. Biciuşcă, M. Popescu, I. O. Petrescu et al. // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2020. – Vol. 61, № 4. – P. 1085–1097.

53. Blachier, M. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data / M. Blachier, H. Leleu, M. Peck-Radosavljevic. DOI 10.1016/j.jhep.2012.12.005 // J Hepatol. – 2013. – Vol. 58, № 3. – P. 593–608.
54. Bogdanos, D. P. Molecular mimicry and autoimmune liver disease: virtuous intentions, malign consequences / D. P. Bogdanos, K. Choudhuri, D. Vergani // Liver. – 2001. – Vol. 21. – P. 225–232.
55. Bohte, A. E. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: A meta-analysis / A. E. Bohte, J. R. Van Werven, S. Bipat et al. // Eur. Radiol. – 2011. – Vol. 21. – P. 87–97.
56. Bota, S. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis / S. Bota, H. Herkner, I. Sporea // Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. – 2013. – Vol. 33, № 8. – P. 1138–1147.
57. Bülow, R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for staging liver fibrosis is less reliable in the presence of fat and iron / R. Bülow, B. Mensel, P. Meffert et al. DOI 10.1007/s00330-012-2700-2 // European radiology. – 2013. – Vol. 23, №5. – P. 1281–1287.
58. Bütikofer, S. Secondary sclerosing cholangitis as cause of persistent jaundice in patients with severe COVID-19 / S. Bütikofer, D. Lenggenhager, P. D. Wendel Garcia et al. // Liver Int. – 2021. – Vol. 41. – P. 2404-2417.
59. Cascella, M. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19) / M. Cascella, M. Rajnik, A. Aleem et al. // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2022. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/> (дата обращения 30.07.2022).
60. Castera, L. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease / L. Castera, M. Friedrich-Rust, R. Loomba // Gastroenterology. – 2019. – Vol. 156. – P. 1264–1281.
61. Caussy, C. Noninvasive, quantitative assessment of liver fat by MRI-PDF as an endpoint in NASH trials / C. Caussy, S. B. Reeder, C. B. Sirlin et al. DOI

10.1002/hep.29797 // *Hepatology* (Baltimore, Md.). – 2018. – Vol. 68, № 2. – P. 763–772.

62. Chakravarti, A. Epidemiology of Hepatitis A: Past and Current Trends / A. Chakravarti, T. Bharara // *Hepatitis A and Other Associated Hepatobiliary Diseases*. 2019. – URL: <https://www.intechopen.com/chapters/69680> (дата обращения 28.06.2022).

63. Chalasani, N. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases / N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine et al. // *Hepatology*. –2018. – Vol. 67. – P. 328–357.

64. Charatchoenwitthaya, P. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis / P. Charatchoenwitthaya, K. Sukonrut, P. Korpraphong et al. DOI 10.1371/journal.pone.0248024 // *PloS one*. – 2021. – Vol. 16, № 3. – P. e0248024.

65. Chundru, S. MRI of diffuse liver disease: characteristics of acute and chronic diseases. S. Chundru, B. Kalb, H. Arif-Tiwari et al. DOI 10.5152/dir.2014.13170 // *Diagnostic And Interventional Radiology*. – 2014. – Vol. 20, № 3. – P. 200–208.

66. Ciobanu, A. O. Ischemic Hepatitis - Intercorrelated Pathology / A. O. Ciobanu, L. Gherasim // *Maedica (Bucur)*. – 2018. Vol. 13, №1. – P. 5–11.

67. Claeys, W. The neurogliovascular unit in hepatic encephalopathy / W. Claeys, L. Van Hoecke, S. Lefere et al. // *JHEP Reports*. – 2021. – Vol. 3, № 5. – P. 1–15.

68. Crabb, D. W. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases / D. W. Crabb, G. Y. Im, G. Szabo et al. DOI 10.1002/hep.30866 // *Hepatology*. – 2020. – Vol. 71, № 1. – P. 306–333.

69. Dawwas, M. F. End-stage methotrexate-related liver disease is rare and associated with features of the metabolic syndrome / M. F. Dawwas, G. P. Aithal // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2014. – Vol. 40. – P. 938–948.

70. Deleuran, T. Cirrhosis and mortality risks of biopsy-verified alcoholic pure steatosis and steatohepatitis: a nationwide registry-based study / T. Deleuran H. Gronbaek H. Vilstrup et al. // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2012. – Vol. 35. – P. 1336–1342.
71. Di Pascoli, M. Molecular mechanisms leading to splanchnic vasodilation in liver cirrhosis / M. Di Pascoli, D. Sacerdoti, P. Pontisso et al. DOI 10.1159/000462974 // *Journal of vascular research*. – 2017. – Vol. 54, № 2. – P. 92–99.
72. Dietrich, C.F. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) imaging of solid benign focal liver lesions / C.F. Dietrich, C. Tana, C. Caraianni et al. DOI 10.1080/17474124.2018.1464389 // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. – 2018. – Vol. 12, № 5. – P. 479–489.
73. Ding, K. Comparison of MR-PWI quantitative and semi-quantitative parameters for the evaluation of liver fibrosis / K. Ding, M. Liu, X. Wei et al. DOI 10.1186/s12880-020-00539-3 // *BMC medical imaging*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 8.
74. Dong, J. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: a retrospective study / J. Dong, Q. Enqiang, X. Jing et al. // *Journal of Hepatology*. – 2020. – Vol. 73, № 2. – P. 451–453.
75. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy / European Association for the Study of the Liver. DOI 10.1016/j.jhep.2022.06.001 // *Journal of Hepatology*. – 2022. – Vol. 77, № 3. – P. 807–824.
76. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury / European Association for the Study of the Liver. DOI 10.1016/j.jhep.2019.02.014 // *Journal of Hepatology*. – 2019. – Vol. 70, № 6. – P. 1222–1261.
77. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis / European Association for Study of Liver. DOI 10.1016/j.jhep.2015.04.006 // *Journal of Hepatology*. – 2015. – Vol. 63, № 1. – P. 237–264.

78. ESUR. Guidelines on contrast safety / European Society of Urogenital Radiology Contrast Media Safety Committee. – 2018. – Vol. 10. – URL: <https://www.esur.org/esur-guidelines-on-contrast-agents> (дата обращения 02.09.2022).

79. Fan, G. Application value of magnetic resonance perfusion imaging in the early diagnosis of rat hepatic fibrosis / G. Fan, Y. Ya, X. Ni et al. DOI 10.1155/2019/5095934 // BioMed research international. – 2019. – P. 5095934.

80. Fang, C. Ultrasound-based liver elastography: current results and future perspectives / C. Fang, P. S. Sidhu. DOI 10.1007/s00261-020-02717-x // Abdominal radiology (New York). – 2020. – Vol. 45, № 11. – P. 3463–3472.

81. Foo, C. T. Functional lung imaging using novel and emerging MRI techniques / C.T. Foo, D. Langton, B. R. Thompson et al. DOI 10.3389/fmed.2023.1060940 // Front. Med. – 2023. – Vol. 10. – P. 1060940.

82. Françoise, R-T. Epidemiology of hepatitis C virus infection / R-T Françoise // Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. – 2021. – Vol. 45, № 3. – P. 101596.

83. Gadour, E. A comprehensive review of drug-induced liver injury in COVID-19 patients; what do we know? / E. Gadour, Z. Hassan, A. Hassan // Gut. – 2021. – Vol. 70, – P. 9.

84. Gazda, J. The epidemiology of primary biliary cholangitis in European countries: A systematic review and meta-analysis / J. Gazda, S. Drazilova, M. Janicko et al. DOI 10.1155/2021/9151525 // Can J Gastroenterol Hepatol. – 2021. – Vol. 9151525.

85. Gillis, K. A. Non-contrast renal magnetic resonance imaging to assess perfusion and corticomedullary differentiation in health and chronic kidney disease / K. A. Gillis, C. McComb, R. K. Patel et al. // Nephron. – 2016. – Vol. 133. – P. 183–192.

86. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections / World Health Organization ; Accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact, 2021. – 108 p.

87. González-López, L. L. Damage to oral mucosae induced by weekend alcohol consumption: the role of gender and alcohol concentration / L. L. González-López, Á. Morales-González, A. Sosa-Gómez et al. // Applied Sciences. – 2022. – Vol. 12, № 7. – P. 3464.

88. Gu, J. Diagnostic value of MRI-PDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis / J. Gu, S. Liu, S. Du et al. // European Radiology. – 2019. – Vol. 29. – P. 3564–3573.

89. Guidelines on Hepatitis B and C Testing / World Health Organization ; The Global Hepatitis Health Sector Strategy, 2017. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442270/> (дата обращения: 11.01.2023)

90. Haller, S. Arterial spin labeling perfusion of the brain: emerging clinical applications / S. Haller, G. Zaharchuk, D. L. Thomas et al. DOI 10.1148/radiol.2016150789 // Radiology. – 2016. – Vol. 281, № 2. – P. 337–356.

91. Henderson, A. C. Characterizing pulmonary blood flow distribution measured using arterial spin labeling / A. C. Henderson, G. K. Prisk, D. L. Levin et al. DOI 10.1002/nbm.1407 // NMR in Biomedicine. – 2009. – Vol. 22, № 10. – P. 1025–1035.

92. Hepatitis B (chronic): diagnosis and management. – London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). – 2017. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553697/> (дата обращения: 22.12.2022).

93. Hernandez Acosta, R. A. COVID-19 pathogenesis and clinical manifestations / R. A. Hernandez Acosta, Z. Esquer Garrigos, J. R. Marcelin et al. DOI 10.1016/j.idc.2022.01.003 // Infect Dis Clin North Am. – 2022. – Vol. 36, № 2. – P. 231–249.

94. Hernandez-Garcia, L. Recent technical developments in ASL: A review of the state of the art / L. Hernandez-Garcia, V. Aramendía-Vidaurreta, D. S. Bolar et al. DOI 10.1002/mrm.29381 // Magn Reson Med. – 2022. – Vol. 88, № 5. – P. 2021–2042.

95. Hope, T.A. MR imaging of diffuse liver disease: from technique to diagnosis. T. A. Hope, M. A. Ohliger, A. Qayyum. DOI

10.17116/dokgastro20211001130 // Radiol Clin North Am. – 2014. – Vol. 52. – P. 709–724.

96. Iranpour, P. Altered Doppler flow patterns in cirrhosis patients: an overview / P. Iranpour, C. Lall, R. Houshyar et al. DOI 10.14366/usg.15020 // Ultrasonography (Seoul, Korea). – 2016. – Vol. 35, № 1. – P. 3–12.

97. Jiang, H. Liver fibrosis staging with diffusion-weighted imaging: a systematic review and meta-analysis / H. Jiang, J. Chen, R. Gao et al. DOI 10.1007/s00261-016-0913-6 // Abdom Radiol (NY). – 2017. – Vol. 42, № 2. – P. 490–501.

98. Joshi, D. A Cross-sectional study of the haematological profile of patients with chronic liver disease (CLD) / D. Joshi, M. Akram, K. Das et al. DOI doi.org/10.7759/cureus.40003 // Cureus. – 2023. – Vol. 15, № 6. – P. e40003.

99. Kerkar, N. Cytochrome P4502D6(193-212): a new immunodominant epitope and target of virus/self cross-reactivity in liver kidney microsomal autoantibody type 1-positive liver disease / N. Kerkar, K. Choudhuri, Y. Ma et al. // J Immunol. – 2003. – Vol. 170. – P. 1481–1489.

100. Kirchner, G. I. Update on sclerosing cholangitis in critically ill patients / G. I. Kirchner, P. Rümmele // Visc Med. – 2015. – Vol. 31. – P. 178–84.

101. Komova, A. Prevalence of Liver Disease in Russia's Largest City: A Population-based Study / A. Komova, M. Maevskaya, V. Ivashkin // American Journal of Clinical Medicine Research. – 2014. – Vol. 2, № 5. – P. 99–102.

102. Lazebnik, L. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version / L. Lazebnik, E. Golovanova, S. Turkina et al. DOI 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52 // Experimental & clinical gastroenterology. – 2021. – Vol. 1. – P. 4–52.

103. Lee, D. H. Non-invasive monitoring of hepatic steatosis via acoustic structure quantification of ultrasonography with MR spectroscopy as the reference standard / D. H. Lee, J. Y. Lee, M. S. Park et al. // Ultrasonography. – 2019. – Vol. 39. – P. 70–78.

104. Lee, I. C. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19 / I. C. Lee, T. I. Huo, Y. H. Huang. DOI 10.1097/JCMA.0000000000000319 // J Chin. Med. Assoc. – 2020. – Vol. 10. – P. 1097.
105. Lee, S. S. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: Prospective comparison of the accuracy of imaging examinations / S. S. Lee, S. H. Park, H. J. Kim et al. // J. Hepatol. – 2010. – Vol. 52. – P. 579–585.
106. Lennartz, S. Inter-scan and inter-scanner variation of quantitative dual-energy CT: Evaluation with three different scanner types / S. Lennartz, A. Parakh, J. Cao et al. // Eur. Radiol. – 2021. – Vol. 31. – P. 4438–4451.
107. Li, Y. Systematic review with meta-analysis: The diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B / Y. Li, Y. S. Huang, Z. Z. Wang et al. // Aliment Pharmacol Ther. – 2016. – Vol. 43. – P. 458–469.
108. Liaskou, E. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Novel insights in impaired adaptive immunity / E. Liaskou, G. M. Hirschfield // E. Bio. Medicine. – 2019. – Vol. 50. – P. 3–4.
109. Liberal, R. Cirrhosis and autoimmune liver disease: Current understanding / R. Liberal, C. R. Grant. DOI 10.4254/wjh.v8.i28.1157 // World J Hepatol. – 2016. – Vol. 8, № 28. – P. 1157–1168.
110. Lin, T. Sclerosing cholangitis in critically ill patients: an important and easily ignored problem based on a German experience / T. Lin, K. Qu, X. Xu et al. // Front Med. – 2014. – Vol. 8, № 1. – P. 118–126.
111. Lingas, E. C. Hematological abnormalities in cirrhosis: a narrative review / E. C. Lingas. DOI 10.7759/cureus.39239 // Cureus. – 2023. – Vol. 15, № 5. – P. e39239.
112. Linzay, C. D. Autoimmune Hepatitis / C. D. Linzay, B. Sharma, S. Pandit // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2022. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459186/> (дата обращения: 30.09.2022).

113. Maldonado, J. O. HCV infection alters salivary gland histology and saliva composition / J. O. Maldonado, M. E. Beach, Y. Wang et al. // *Journal of Dental Research*. – 2022. – Vol. 101, № 5. – P. 534–541.
114. Manrai, M. Anemia in cirrhosis: An underestimated entity / M. Manrai, S. Dawra, R. Kapoor et al. DOI 10.12998/wjcc.v10.i3.777 // *World journal of clinical cases*. – 2022. – Vol. 10, № 3. – P. 777–789.
115. Mao, W. Capability of arterial spin labeling and intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging to detect early kidney injury in chronic kidney disease / W. Mao, Y. Ding, X. Ding et al. DOI 10.1007/s00330-022-09331-z // *Eur Radiol*. – 2023. – Vol. 33, № 5. – P. 3286–3294.
116. Marjot, T. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. / T. Marjot, G. J. Webb, A. S. Barritt et al. // *Nature Reviews Gastroenterology Hepatology*. – 2021. – Vol. 18, № 5. – P. 348–364.
117. Marjot, T. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: an international registry study / T. Marjot, A. M. Moon, J. A. Cook et al. // *Journal of Hepatology*. – 2021. – Vol. 74, № 3. – P. 567–577.
118. Marterstock, D. C. Pulsed arterial spin labeling and segmented brain volumetry in the diagnostic evaluation of frontotemporal dementia, Alzheimer's disease and mild cognitive impairment / D. C. Marterstock, M. F. X. Knott, P. Hoelter et al. DOI 10.3390/tomography8010018 // *Tomography*. – 2022. – Vol. 8. – P. 229–244.
119. Martin, D. R. Liver MRI and histological correlates in chronic liver disease on multiphase gadolinium-enhanced 3D gradient echo imaging / D. R. Martin, T. Lauenstein, B. Kalb et al. // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2012. – Vol. 36. – P. 422–429.
120. Martin, D. R. Reversible heterogeneous arterial phase liver perfusion associated with transient acute hepatitis: findings on gadolinium-enhanced MRI / D. R. Martin, D. Seibert, M. Yang et al. // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2004. – Vol. 20. – P. 838–842.

121. Martinou, E. Diagnostic modalities of non-alcoholic fatty liver disease: from biochemical biomarkers to multi-omics non-invasive approaches / E. Martinou, M. Pericleous, I. Stefanova et al. DOI 10.3390/diagnostics12020407 // *Diagnostics*. – 2022. – Vol. 12. – P. 407.
122. Mathew, R. P. Imaging diffuse liver disease / R. P. Mathew, S. K. Venkatesh // *Applied Radiology*. – 2019. – Vol. 48, № 5. – P. 13–20.
123. McConnell, M. J. Covid-19 and liver injury: role of inflammatory endotheliopathy, platelet dysfunction, and thrombosis / M. J. McConnell, R. Kondo, N. Kawaguchi et al. DOI 10.1002/hep4.1843 // *Hepatol Commun*. – 2022. – Vol. 6. – P. 255–269.
124. Mehta, P. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown et al. // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 1033–1034.
125. Mogawer, M. S. Role of renal Duplex ultrasonography in evaluation of hepatorenal syndrome / M. S. Mogawer, S. A. R. Nassef, S. M. A. Elhamid et al. DOI 10.1186/s43066-021-00104-9 // *Egypt Liver Journal*. – 2021. – Vol. 11, № 34. – P. 1–7.
126. Moreno, C. Non-invasive diagnosis and biomarkers in alcohol-related liver disease / C. Moreno, S. Mueller, G. Szabo. DOI 10.1016/j.jhep.2018.11.025 // *Journal of Hepatology*. – 2019. – Vol. 70, № 2. – P. 273–283.
127. Morgan, C. A. Spatial variation of perfusion MRI reflects cognitive decline in mild cognitive impairment and early dementia / C. A. Morgan, T. R. Melzer, R. P. Roberts et al. DOI 10.1038/s41598-021-02313-z // *Sci Rep*. – 2021. – Vol. 11. – P. 23325.
128. Navarro, V. J. Hepatotoxicity induced by herbal and dietary supplements / V. J. Navarro, M. I. Lucena. DOI 10.1055/s-0034-1375958 // *Semin Liver Dis*. – 2014. – Vol. 34, № 02. – P. 172–193.
129. Nedelska, Z. Regional cortical perfusion on arterial spin labeling MRI in dementia with Lewy bodies: Associations with clinical severity, glucose metabolism

and tau PET / Z. Nedelska, M. L. Senjem, S. A. Przybelski et al. DOI 10.1016/j.nicl.2018.06.020 // *NeuroImage: Clinical*. – 2018. – Vol. 19. – P. 939–947.

130. Nery, F. Consensus-based technical recommendations for clinical translation of renal ASL MRI / F. Nery, C. E. Buchanan, A. A. Harteveld et al. DOI 10.1007/s10334-019-00800-z // *MAGMA*. – 2020. – Vol. 33, № 1. – P. 141–161.

131. Nouredin, M. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials / M. Nouredin, J. Lam, M. R. Peterson et al. // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 58. – P. 1930–1940.

132. Núñez, M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management / M. Núñez // *Journal of Hepatology*. – 2006. – Vol. 44. – P. 132–139.

133. Ohno, Y. Pulmonary functional imaging: Part 1-State-of-the-Art technical and physiologic underpinnings / Y. Ohno, J. B. Seo, G. Parraga et al. DOI 10.1148/radiol.2021203711 // *Radiology*. – 2021. – Vol. 299, № 3. – P. 508–523.

134. Ou, H. Y. MRI arterial enhancement fraction in hepatic fibrosis and cirrhosis / H. Y. Ou, S. Bonekamp, D. Bonekamp et al. // *American Journal of Roentgenology*. – 2013. – Vol. 201, № 4. – P. 596–602.

135. Pan, X. Quantification of liver perfusion using multidelay pseudocontinuous arterial spin labeling / X. Pan, T. Qian, M. Fernandez-Seara et al. DOI 10.1002/jmri.25070 // *Journal of magnetic resonance imaging*. – 2016. – Vol. 43, № 5. – P. 1046–1054.

136. Perez, I. C. Step by step: managing the complications of cirrhosis / I. C. Perez, F. J. Bolte, W. Bigelow et al. // *Hepatic medicine*. – 2021. – Vol. 25, № 13. – P. 45–57.

137. Phipps, M. M. Acute liver injury in COVID-19: prevalence and association with clinical outcomes in a large U.S cohort / M. M. Phipps, L. H. Barraza, E. D. LaSota et al. // *Hepatology*. – 2020. – Vol. 72. – P. 807–817.

138. Pollock, J. M. Arterial spin-labeled MR perfusion imaging: clinical applications / J. M. Pollock, H. Tan, R. A. Kraft et al. DOI

10.1016/j.mric.2009.01.008 // Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America. – 2009. – Vol. 17, № 2. – P. 315–338.

139. Prasad, P. V. Cortical perfusion and tubular function as evaluated by magnetic resonance imaging correlates with annual loss in renal function in moderate chronic kidney disease / P. V. Prasad, L. P. Li, J. M. Thacker et al. // American Journal of Nephrology. – 2019. – Vol. 49. – P. 114–124.

140. Rampotas, A. Platelet aggregates, a marker of severe COVID-19 disease / A. Rampotas, S. Pavord. DOI 10.1136/jclinpath-2020-206933 // Journal of Clinical Pathology. – 2021. – Vol. 74, № 11. – P. 750–751.

141. Ronot, M. CT and MR perfusion techniques to assess diffuse liver disease / M. Ronot, B. Leporq, B. E. Van Beers et al. DOI 10.1007/s00261-019-02338-z // Abdominal radiology (New York). – 2020. – Vol. 45, № 11. – P. 3496–3506.

142. Rose, C. F. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy / C. F. Rose, P. Amodio, J. S. Bajaj et al. // Journal of Hepatology. – 2020. – Vol. 73, № 6. – P. 1526–1547.

143. Roth, N. C. Post-COVID-19 cholangiopathy: a novel entity / N. C. Roth, A. Kim, T. Vitkovski et al. // American Journal of Gastroenterology. – 2021. – Vol. 116. – P. 1077–1082.

144. Sandrasegaran, K. Functional MR imaging of the abdomen / K. Sandrasegaran // Radiologic Clinics of North America. – 2014. – Vol. 52, № 4. – P. 883–903.

145. Saviano, A. Liver disease and corona virus disease 2019: from pathogenesis to clinical care / A. Saviano, F. Wensch, M. G. Ghany et al. // Hepatology. – 2021. – Vol. 74. – P. 1088–1100.

146. Schalkx, H. J. Arterial and portal venous liver perfusion using selective spin labelling MRI / H. J. Schalkx, E. T. Petersen, N. H. Peters et al. DOI 10.1007/s00330-014-3524-z // European Radiology. – 2015. – Vol. 25. – P. 1529–1540.

147. Schraml, C. Non-invasive pulmonary perfusion assessment in young patients with cystic fibrosis using an arterial spin labeling MR technique at 1.5 T / C. Schraml, N. F. Schwenzer, P. Martirosian et al. // *Magma*. – 2012. – Vol. 25. – P. 155–162.
148. Schraml, C. Perfusion imaging of the pancreas using an arterial spin labeling technique / C. Schraml, N. F. Schwenzer, P. Martirosian et al. // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2008. – Vol. 28. – P. 1459–1465.
149. Seyyedi, S. Low-Dose CT perfusion of the liver using reconstruction of difference / S. Seyyedi, E. Liapi, T. Lasser et al. DOI 10.1109/TRPMS.2018.2812360 // *IEEE transactions on radiation and plasma medical sciences*. – 2018. – Vol. 2, № 3. – P. 205–214.
150. Sheena, B. S. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / B. S. Sheena, L. Hiebert, H. Han et al. DOI 10.1016/S2468-1253(22)00124-8 // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2022. – Vol. 7. – P. 796–829.
151. Singh, S. American gastroenterological association institute technical review on the role of elastography in chronic liver diseases / S. Singh, A. J. Muir, D. T. Dieterich et al. DOI 10.1053/j.gastro.2017.03.016 // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 152, № 6. – P. 1544–1577.
152. Singh, S. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: A diagnostic accuracy systematic review and individual participant data pooled analysis / S. Singh, S. K. Venkatesh, R. Loomba et al. // *European Radiology*. – 2016. – Vol. 26. – P. 1431–1440.
153. Soni, N. Arterial spin labeling perfusion: Prospective MR imaging in differentiating neoplastic from non-neoplastic intra-axial brain lesions / N. Soni, K. Srintharan, S. Kumar et al. DOI 10.1177/1971400918783058 // *Neuroradiology Journal*. – 2018. – Vol. 31, № 6. – P. 544–553.
154. Sonzogni, A. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations / A. Sonzogni, G. Previtali, M. Seghezzi et al. // *Liver International*. – 2020. – Vol. 40. – P. 2110–2116.

155. Starekova, J. Quantification of Liver Fat Content with CT and MRI: State of the Art / J. Starekova, D. Hernando, P. J. Pickhardt et al. // *Radiology*. – 2021. – Vol. 301. – P. 250–262.
156. Stine, J. G. Autoimmune-like drug-induced liver injury: a review and update for the clinician / J. G. Stine, P. G. Northup // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. – 2016. – Vol. 12, № 11. – P. 1291–1301.
157. Tan, C. H. Magnetic resonance elastography and other magnetic resonance imaging techniques in chronic liver disease: Current status and future directions / C. H. Tan, S. K. Venkatesh // *Gut Liver*. – 2016. – Vol. 10, № 5. – P. 672–686.
158. Tang, A. Ultrasound elastography and MR elastography for assessing liver fibrosis: Part 1, principles and techniques / A. Tang, G. Cloutier, N. M. Szeverenyi et al. // *American Journal of Roentgenology*. – 2015. – Vol. 205, № 1. – P. 22–32.
159. Taso, M. Pancreatic perfusion and arterial-transit-time quantification using pseudocontinuous arterial spin labeling at 3T / M. Taso, A. Guidon, L. Zhao et al. DOI 10.1002/mrm.27435 // *Magnetic resonance in medicine*. – 2019. – Vol. 81, № 1. – P. 542–550.
160. Taso, M. Update on state-of-the-art for arterial spin labeling (ASL) human perfusion imaging outside of the brain / M. Taso, V. Aramendía-Vidaurreta, E. K. Englund et al. DOI 10.1002/mrm.29609 // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 2023. – Vol. 89. – P. 1754–1776.
161. Taso, M. Volumetric abdominal perfusion measurement using a pseudo-randomly sampled 3D fast-spin-echo (FSE) arterial spin labeling (ASL) sequence and compressed sensing reconstruction / M. Taso, L. Zhao, A. Guidon et al. DOI 10.1002/mrm.27761 // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 2019. – Vol. 82, № 2. – P. 680–692.
162. Testino, G. Acute alcoholic hepatitis: a literature review and proposal of treatment / G. Testino, S. Leone. DOI 10.23736/S0026-4806.17.05431-3 // *Minerva Medica*. – 2018. – Vol. 109, № 4. – P. 290–299.

163. Tola, M. Effect of Doppler angle in diagnosis of internal carotid artery stenosis / M. Tola, M. Yurdakul // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2006. – Vol. 25. – P. 1187–1192.
164. Vernuccio, F. Advances in liver US, CT, and MRI: moving toward the future / F. Vernuccio, R. Cannella, T. V. Bartolotta et al. DOI 10.1186/s41747-021-00250-0 // *European radiology experimental*. – 2021. – Vol. 5, № 1. – P. 52.
165. Wang, N. T. Chronic hepatitis B infection and risk of antituberculosis drug-induced liver injury: systematic review and meta-analysis / N. T. Wang, Y. S. Huang, M. H. Lin et al. // *Journal of the Chinese Medical Association*. – 2016. – Vol. 79. – P. 368–374.
166. Wang, X. M. Diagnostic performance of magnetic resonance technology in detecting steatosis or fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease A meta-analysis / X. M. Wang, X. J. Zhang, L. Ma // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97. – P. e10605.
167. Weiler-Normann, C. Drug induced liver injury and its relationship to autoimmune hepatitis / C. Weiler-Normann, C. Schramm. DOI 10.1016/j.jhep.2011.02.024 // *Editorial*. – 2011. – Vol. 55, № 4. – P. 747–749.
168. Weng, J. Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19 / J. Weng, Y. Li, J. Li et al. DOI 10.1016/S2468-1253(21)00076-5 // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. – 2021. – Vol. 6, № 5. – P. 344–346.
169. Xiao, G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis / G. Xiao, S. Zhu, X. Xiao et al. // *Hepatology*. – 2017. – Vol. 66. – P. 1486–1501.
170. Yeom, S. K. Prediction of liver cirrhosis, using diagnostic imaging tools / S. K. Yeom, C. H. Lee, S. H. Cha et al. // *World Journal of Hepatology*. – 2015. – Vol. 7, № 17. – P. 2069–2079.
171. Zhang, J. L. Renal perfusion imaging by MRI / J. L. Zhang, V. S. Lee. DOI 10.1002/jmri.26911 // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2020. – Vol. 52, № 2. – P. 369–379.

172. Zhang, N. Cerebral blood flow measured by arterial spin labeling MRI at resting state in normal aging and Alzheimer's disease / N. Zhang, M. L. Gordon, T. E. Goldberg et al. // Neuroscience and biobehavioral reviews. – 2017. – Vol. 72. – P. 168–175.

173. Zhang, Y. Liver fat imaging. Clinical overview of ultrasound, CT, and MR imaging / Y. Zhang, K. J. Fowler, G. Hamilton et al. // British Journal of Radiology. – 2018. – Vol. 91. – P. 1089.