

**СИМАКИНА Елена Николаевна**

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

3.1.25. – Лучевая диагностика (медицинские науки)

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**МОРОЗОВА Татьяна Геннадьевна**

**Официальные оппоненты:**

**БАГНЕНКО Сергей Сергеевич** – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, научное отделение диагностической и интервенционной радиологии, заместитель директора, заведующий отделением;

**МЕДВЕДЕВА Бэла Михайловна** – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, рентгенодиагностическое отделение Научно - исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, заведующая отделением, ведущий научный сотрудник

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно - исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Московской области.

Защита диссертации состоится «5» апреля 2023 года в 12.00 на заседании диссертационного совета 21.2.016.08 на базе ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России по адресу: 125006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д.4, стр.7 (помещение кафедры истории медицины).

Почтовый адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 10а) и на сайте: <http://dissov.msmsu.ru/>

Автореферат разослан «   » \_\_\_\_\_ 202\_ г.

**Ученый секретарь**

диссертационного совета 21.2.016.08

кандидат медицинский наук, доцент

**Т.Ю.Хохлова**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Проблемы своевременной диагностики хронических диффузных заболеваний печени, прогноза и лечения являются актуальными вопросами современной лучевой диагностики и гепатологии, что обусловлено широким распространением гепатитов, ростом заболеваемости среди молодого трудоспособного населения, частой трансформацией гепатитов в цирроз печени [Бацких С.Н. и соавт., 2020; Билалова А.Р., Макашова В.В., 2015; Борсуков А.В., и соавт., 2011; Шифф Юджин Р., 2011]. В мире в настоящий момент зарегистрировано более 1 млрд пациентов с хроническими вирусными гепатитами В, С и циррозом печени: около 600 млн с хроническим вирусным гепатитом В, порядка 300 млн с гепатитом С, более 100 млн с циррозами. Частота встречаемости циррозов печени составляет 1,0 – 11,8% в развитых странах Европы, Америки и Юго-Восточной Азии [Дурлештер В.М. и соавт., 2020; Еремеева Ж.Г., 2019; Ивашкин В.Т. и соавт., 2016]. Смертность от цирроза печени составляет 13,6 – 25,3 на 100 тысяч населения [Макашова В.В., 2018]. В мире ежегодно погибает от различного вида патологий печени около 4 млн человек [Рубис Л.В., 2020; Scoglund C., et al. 2019; Sayiner M., et al., 2016; Gara N., 2015].

Комплексное использование клинико-лабораторных и инструментальных данных продолжает сохранять свое важное диагностическое и прогностическое значение [Dietrich C.F. et al., 2013; Rui L., 2014; Venkatesh S.K., 2016; EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J. Hepatol*, 2018; Жирков И.И. и соавт., 2020; Розенгауз Е.В., Караханова А.Г., 2020]. В алгоритмах ведения пациентов с диффузной патологией печени возможности лучевой диагностики продолжают совершенствоваться, так как происходит модернизация технологий, техническое переоснащение, что требует внимания специалистов (лучевых диагностов и клиницистов), с целью единого взаимодействия и единого направления работы с новейшими методами [Кармазановский Г.Г., 2019; Трофимова Т.Н., 2020].

В последнее время в лучевой диагностике происходят существенные качественные и количественные изменения алгоритмов ведения пациентов, расширились представления о каждом методе (ультразвуковое исследование, эластография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), возможностях их взаимозаменяемости. Особенно важным в алгоритмах ведения пациентов с использованием лучевых методов диагностики является их значимость на ранних этапах развития заболевания, в его прогнозе (риск развития фиброза, портальной гипертензии) и в оценке эффективности назначенного лечения с последующей своевременной коррекцией [Парпиева Д.А., 2020; Ревивили А.Ш. и соавт., 2020; Кульберг Н.С., 2020; Трофимова Т.Н., 2020].

В связи с частым длительным бессимптомным течением вирусных гепатитов любой этиологии, невозможностью прогнозирования их течения, развития осложнений, связанных с использованием инвазивных методов (трепан-биопсия печени) для оценки изменений паренхимы представляется актуальным вопрос о доступных и прогностически точных методах лучевой визуализации [Еремеева Ж.Г., 2019; Крабак И.А., 2020; Zhang C.-Y., 2016; Vinaixa C., 2017]. С развитием МРТ появились возможности использования дополнительных опций (например, диффузионно-взвешенное изображение), не требующих применения контрастных веществ, повышающие диагностическую и прогностическую значимость метода [Wang J., 2006]. Исходя из звеньев патогенеза вирусных гепатитов, можно утверждать, что нарушение артериальной перфузии в печени является пусковым механизмом для следующих ступеней: накопление фактора некроза опухоли-альфа, иммуноопосредованный цитолиз, цитолитический синдром, мезенхимально-воспалительный синдром, холестатический синдром, фиброз и его прогрессирование [Сергеева А.Н., 2019; Труфанов Г.Е., 2019; Kalchev E., 2019].

Таким образом, необходим поиск такой методики, которая позволит диагностировать процесс на первой ступени патогенеза, прогнозировать возможное развитие следующих и оценивать риск развития осложнений (например, портальной гипертензии). Вышеизложенное обосновывает

необходимость изучения диагностических возможностей ASL-перфузии (ASL – arterial spin labeling) печени при МРТ у пациентов с ВГ (вирусный гепатит) [Баталов А.И., 2018; Бунак М.С., 2018; Сергеева А.Н., 2019; Труфанов Г.Е. и соавт., 2019].

#### **Степень разработанности темы диссертации**

Исходя из патогенеза всех ВГ, все авторы делают вывод о том, что как бы вирус не попал в макроорганизм (парентеральный, пероральный, половой пути), он проникает в кровь и попадает в печень, где происходит его репликация [Багненко С.С., Труфанов Г.Е., 2017; Дипак Д. и соавт., 2018; Elsayes K.M., 2017; Dietrich C.F. et al., 2013]. Основанием для диссертационного исследования явилось отсутствие до настоящего времени разработанной методики ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами. Не изучены качественные и количественные показатели ASL-перфузии печени при МРТ, нет статистически достоверных сведений о диагностической и прогностической значимости при вирусных гепатитах, степени тяжести, возможности развития осложнений. Не определено место ASL-перфузии печени при МРТ у пациентов с вирусными гепатитами, в литературных источниках встречается оценка диагностических возможностей ASL-перфузии лишь при очаговой патологии головного мозга [Баталов А.И. и соавт., 2018; Бунак М.С. и соавт., 2018]. В связи с этим представляется целесообразным определить значимость ASL-перфузии печени и получить статистически достоверную информацию о диагностической ценности метода при обследовании больных вирусными гепатитами с разными клиническими формами, степенью тяжести, при оценке риска развития осложнений (фиброз, портальная гипертензия), а также определить место метода в алгоритме обследования пациентов с вирусными гепатитами.

**Цель работы:** оценить диагностические возможности ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами.

#### **Задачи исследования**

1. Разработать методику ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами.
2. Изучить качественные и количественные показатели ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами
3. Определить диагностическую и прогностическую значимость ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами для определения стадии фиброза, риска его прогрессирования, оценки эффективности назначенного лечения.
4. Оценить диагностическую эффективность ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии для определения риска развития осложнений вирусных гепатитов: портальной гипертензии, исхода в декомпенсированную форму цирроза.
5. Разработать диагностический алгоритм лучевого обследования пациентов с вирусными гепатитами.

#### **Научная новизна исследования**

1. Работа является первым исследованием, посвященном ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами.
2. Предложен метод магнитно-резонансной томографии с использованием ASL-перфузии печени для пациентов с вирусными гепатитами.
3. Впервые подробно описаны качественные и количественные показатели ASL-перфузии печени при вирусных гепатитах.
4. Впервые прослежена динамика показателей ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами.
5. Впервые определена диагностическая и прогностическая значимость ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами.
6. Впервые разработан диагностический алгоритм лучевого обследования для пациентов с вирусными гепатитами с использованием с ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

В результате выполнения исследования разработана методика ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами.

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

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

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

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

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

## **Методология и методы исследования**

Диссертационное исследование проведено в несколько этапов. Первый этап включал изучение отечественной и зарубежной литературы по данной тематике.

На втором этапе научной работы было обследовано 158 пациентов с заболеваниями печени вирусной этиологии, которым с 2019 по 2022 год в дополнение к стандартному обследованию (физикальное, лабораторно-инструментальное) проводилась магнитно-резонансная томография с режимом ASL-перфузии печени. Осуществлялась оценка качественных (цветовое картирование изображения) и количественных показателей, выраженных в 100 мл/гмин; по данным ASL-перфузии печени составлялась шкала ASL-карт печени для пациентов с вирусными гепатитами. В исследование также были включены контрольная группа из 57 пациентов с отсутствием вирусной этиологии диффузных заболеваний печени по данным общеклинических и лабораторно-инструментальных исследований.

На третьем этапе исследования был проведен комплексный статистический анализ результатов, полученных при общеклиническом, лабораторном, лучевых методах обследования пациентов, данных ультразвукового исследования, клинической эластографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, магнитно-резонансной томографии в режиме ASL-перфузии печени.

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

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

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

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

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

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Цель, задачи, методы и методики, а также результаты диссертационного исследования полностью соответствуют паспорту специальности 3.1.25. – Лучевая диагностика (медицинские науки).

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

Диссертационная работа была выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (№ государственной регистрации АААА-А19-119121990071–3).

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

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

#### **Апробация работы.**

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

#### **Степень достоверности полученных данных**

Степень достоверности исследования подтверждается достаточным количеством обследованных пациентов (n=158) и выполненными исследованиями (n=701), воспроизводимостью результатов изучаемого метода (ASL-перфузия печени при магнитно-резонансной томографии) у пациентов с вирусными гепатитами, включенных в исследование, сопоставлением результатов изучаемого метода с данными референтных методов (трепан-биопсия печени, аутопсийный материал).

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

#### **Обсуждение основных положений диссертации.**

Основные положения работы и ее результаты были представлены и обсуждены на Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология» (Москва, 2020, 2021, 2022), на Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и терапии» (Гродно, 2020), на Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2020, 2021), на научно-практической конференции с международным участием «Современная инструментальная диагностика в многопрофильном стационаре» (Смоленск, 2020), на II, III межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Лучевая диагностика: Смоленск – зима» (Смоленск, 2021, 2022), на научно-практической конференции «Наукоемкие исследования как основа инновационного развития общества» (Уфа, 2020), на XII, XIII Международном конгрессе «Невский радиологический форум» (Санкт-Петербург, 2021, 2022), на 26-й, 27-й Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2020, 2021), на V научно-практической конференции международным участием «Лучевая диагностика. Смоленск – 2021: конкурс молодых ученых» (Смоленск, 2021).

#### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты работы апробированы и внедрены в работу рентгенологического отделения, отделения диагностических и малоинвазивных технологий ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» города Смоленска; в учебный процесс кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ДПО Смоленского государственного медицинского университета.

#### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 22 печатных работы, из них 6 статей в российских рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки Российской Федерации; 1 статья – в журнале, индексируемом в базе данных Scopus; 1 учебно - методическое пособие «Методология проведения ASL-перфузии печени при вирусных гепатитах» (утверждено ЦМС ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, протокол №9 от 27.12.2021 г.).

Получено 4 патента на изобретение: RU 2741369 Бюл. № 3 от 25.01.2021 г. «Способ прогнозирования риска развития портальной гипертензии при диффузных заболеваниях печени»; RU 2737499 Бюл. № 34 от 01.12.2020 г. «Способ оценки эффективности лечения диффузных заболеваний печени»; RU 2741691 Бюл. № 4 от 28.01.2021 г. «Способ прогнозирования исхода цирроза в цирроз-рак печени»; RU 2774596 Бюл. № 18 от 21.06.2022 «Способ оценки риска прогрессирования фиброза печени при вирусных гепатитах».

#### **Личный вклад диссертанта**

Автор лично разработал дизайн исследования, провел научную работу по всем разделам диссертации, выполнил ASL-перфузию печени при магнитно-резонансной томографии, включая разработку критериев качественных и количественных показателей, у 82 % пациентов изучаемой группы. Автором лично выполнена архивация материалов исследования, запись результатов исследований на электронном и плёночном носителях с последующим их изучением. Данные обследования 158 пациентов с вирусными гепатитами, полученные при использовании методики ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии, сопоставлены с результатами методов верификации (трепан-биопсия печени, аутопсийный материал). Автор лично провел статистическую обработку полученных результатов, самостоятельно написаны диссертация, тезисы и статьи по теме работы.

#### **Структура и объем диссертации**

Текст диссертации представлен на 165 листах компьютерного шрифта. Диссертация состоит из следующих разделов: введение, анализ отечественных и зарубежных источников информации по теме диссертации, представление сведений и способов изучения предлагаемой темы, анализ достижений исследования с определением выводов и практических рекомендаций.

Работа иллюстрирована 54 рисунками и включает 23 таблицы. Список литературы, использованной для написания диссертации, включает 187 наименований, из них 67 – отечественных авторов и 120 – зарубежных.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Общая характеристика больных и методы исследования**

В период с 2019 по 2022 год пациенты, получавшие лечение по поводу заболеваний печени вирусной этиологии, находились на стационарном лечении в инфекционном отделении на базе ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска (главный врач – д.м.н., проф. Крюковский С.Б.). Среди обследованных 91 (57,6%) мужчина и 67 (42,4%) женщин, средний возраст пациентов составил 47±5,3 года.

Обследование и лечение проводились в соответствии с приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации и клиническими рекомендациями (приказы Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 571 от 21.07.2006 г. и № 811 от 27.12.2007 г.; приказы Министерства здравоохранения РФ № 669н и № 685н от 7.11.2012 г., № 786н от 9.11.2012 г., № 906н от 12.11.2012 г.).

Диагностированные ВГ были разделены на формы: острый и хронический. Острые ВГ (ОВГ) были разделены по этиологической структуре, клинической форме, степени тяжести, характеру течения, исходу. Хронические ВГ (ХВГ) – по этиологии, фазе, степени активности, стадии.

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

Таблица 1

#### **Распределение пациентов с ВГ по полу и возрасту, в зависимости от этиологических форм (n=158)**

Клиническая форма	Средний возраст	Мужчины (n=91)		Женщины (n=67)		Всего (n=158)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%

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

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

Структура клинических форм ВГ в зависимости от степени активности и стадии фиброза представлена в Таблице 2 и Таблице 3.

Таблица 2

**Распределение пациентов с вирусными гепатитами в зависимости от степени активности (n=158)**

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

Таблица 3

**Распределение пациентов с ВГ в зависимости от стадии фиброза (n=158)**

Клинические формы	Стадия по METAVIR по выраженности и характеру фиброза				
	F0	F1	F2	F3	F4
ВГ В (n=50)	7 (14%)	17 (34%)	15 (30%)	11 (22%)	-
ВГ С (n=45)	2 (4,4%)	12 (26,7%)	23 (51,1%)	8 (17,8%)	-
ВГ В+С (n=40)	-	9 (22,5%)	23 (57,5%)	8 (20%)	-
Цирроз (n=23)	-	-	-	2 (8,7%)	21 (91,3%)
Всего (n=158)	9 (5,7%)	38 (24,1%)	61 (38,6%)	29 (18,4%)	21 (13,2%)

Всем обследуемым (n=158) были проведены УЗИ органов брюшной полости с доплеровским исследованием сосудов и клиническая эластография (транзиентная эластография, компрессионная эластография, эластография сдвиговой волной). ASL-перфузия печени 158 (100%) больным проводилась в магнитно-резонансном томографе «Vantage Titan» с напряженностью



магнитного поля 1,5 Тесла с использованием 16-канальной абдоминальной катушки, положение пациента горизонтальное, на спине, с применением датчика дыхательной синхронизации с целью исключения артефактов при получении взвешенных изображений. Референтным методом являлась трепан-биопсия печени иглой G21 у 93 (58,8%) человек (Таблица 4).

Таблица 4

**Инструментальные методы исследования для пациентов с вирусными гепатитами (n=158)**

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

Дизайн исследования предусматривал три этапа: постановка клинического диагноза (ВГ); применение лучевых методов исследования и референтного метода; решение консилиумом врачей (врач лучевой диагностики, врач-инфекционист/гепатолог) вопроса о кратности проведения ASL-перфузии печени (Рисунок 1).

На рисунке слово «доплерография» с двумя П. Не знаю, как исправить. Дизайн исследования у пациентов с ВГ был представлен следующими этапами. При поступлении в лечебное учреждение устанавливался предварительный клинический диагноз, проводилось УЗИ органов брюшной полости с доплеровским исследованием воротной и селезеночной вен, оценкой артериальной гемодинамики, затем – клиническая эластография и биопсия печени.

На втором этапе применялись все сравниваемые инструментальные методики с акцентом на возможности ASL-перфузии (режим маркирования спинов протонов магнитным полем в молекулах воды артериальной крови) и клинической эластографии, использовался референтный метод. Третий этап предусматривал решение консилиумом врачей (врач лучевой диагностики, врач инфекционист/гепатолог) вопроса о кратности обследований, проводимых в сроки наблюдения пациентов с ВГ. В эти сроки с целью определения диагностической и прогностической значимости алгоритма проводилась ASL-перфузия печени при МРТ.

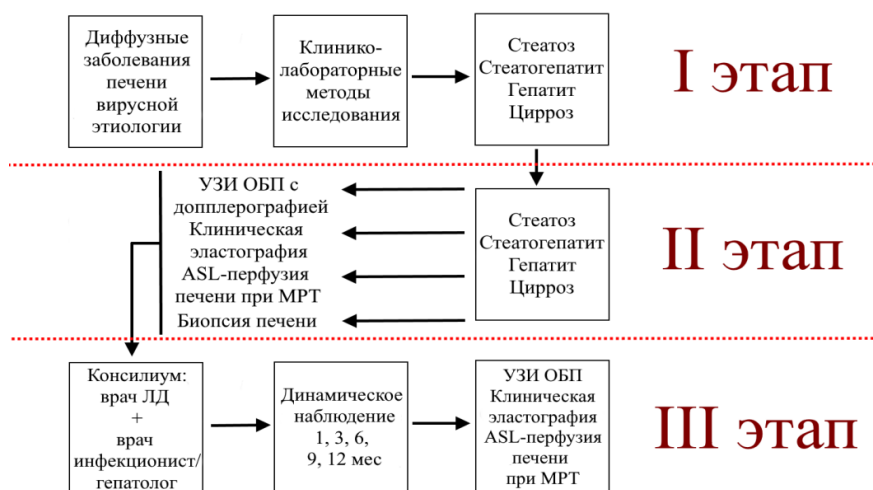


Рис. 1. Дизайн обследования пациентов с ВГ при включении в алгоритм обследования бесконтрастной ASL-перфузии печени при МРТ

### Статистическая обработка результатов исследования

Сравнение ASL-перфузии печени и вышеуказанных данных было проведено с использованием STATISTICA 10 и SPSS 20 (с официальных сайтов разработчиков [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com), [www.ibm.com](http://www.ibm.com)). При статистическом анализе была поставлена задача выявить, различаются ли между собой данные ASL-перфузии печени, полученные при измерении в четыре момента наблюдения. На начальном этапе выбирался тип распределения для определения использования инструментария анализа (параметрические или непараметрические методы) путем визуальной оценки гистограмм распределения, использования квантилей распределения, критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова.

Поперечное исследование в шести группах пациентов с гепатитами В, С, В+С, циррозами класса А, В, С по Чайлд-Пью, которые были обследованы при поступлении в лечебное учреждение, через 1 – 3 месяца, через 6 – 9 месяцев, а также через 12 месяцев, позволило определить значение и провести динамическую оценку следующих данных непрерывных количественных признаков: ASL-перфузии печеночной артерии, данных ASL-перфузии аорты, селезеночной артерии, ASL-перфузия узлов-регенератов в случае цирроза печени.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Необходимость проведения комплексного анализа результатов ASL-перфузии печени была связана с особенностями классификации хронических вирусных гепатитов, как наиболее часто встречающаяся форма ДЗП, наиболее частый исход всех острых ВГ. Количественные и качественные показатели ASL-перфузии печени при МРТ имели свое место в диагностическом алгоритме ведения пациентов с ВГ, что было обосновано особенностями примененных методологических подходов.

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

С целью оптимизации сроков наблюдения за пациентами с ВГ В при включении в алгоритм обследования ASL-перфузии печени использовалась описательная статистика. При статистическом анализе данных была поставлена следующая задача: определить, различаются ли между собой данные ASL-перфузии печени (НBF) и данные ASL-перфузии аорты (ABF), полученные при измерении в четыре момента наблюдения. На начальном этапе выбирался тип распределения для

определения использования инструментария анализа (параметрические или непараметрические методы) путем визуальной оценки гистограмм распределения, квантили распределения, критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Была проведена оценка медиан и квартилей ASL-перфузии печени при МРТ в динамическом наблюдении за пациентами с ВГ В (Таблица 5).

Таблица 5

**Результаты ASL-перфузии печени при МРТ в динамическом наблюдении за пациентами с ВГ В (n=50)**

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

Уровень статистической значимости критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка не превышает 0,05. Это говорит о том, что распределение значимо отличается от нормального.

Как видим, медианы одинаковы; наблюдался разброс значений за период исследования: данные ASL-перфузии печени обладают высокой диагностической значимостью в клинической оценке активности ВГ В и в оценке положительной/отрицательной динамики течения заболевания. На основании полученных данных установлено, что при поступлении в лечебное учреждение для пациентов с ВГ В минимальной степени активности соответствуют показатели ASL-перфузии печени при МРТ  $118,3 \pm 1,5$  мл/100г/мин, умеренной –  $119,2 \pm 4,8$  мл/100г/мин, высокой –  $116,3 \pm 10,8$  мл/100г/мин (AUROC 0,993 (95% ДИ, 0,884 – 0,995)).

При динамическом наблюдении за пациентами положительная динамика оценивалась по увеличению показателей ASL-перфузии печени (n=45); при отрицательной динамике – по снижению (n=9). Различия в полученных результатах проявляются в период с 3 месяцев при отрицательной клинико-лабораторной динамике, через 9 месяцев – при положительной динамике в течение первого года наблюдения.

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

Для пациентов с ВГ С проведена оптимизация сроков наблюдения при включении в алгоритм обследования ASL-перфузии печени, использована описательная статистика. Задача для статистического анализа данных заключалась в том, чтобы выявить, различаются ли между собой данные ASL-перфузии печени (HBF) и данные ASL-перфузии аорты (ABF), полученные при измерении в четыре момента наблюдения. Необходимость отдельного анализа каждой из исследуемой этиологических групп ВГ обоснована индивидуальными особенностями патогенетического течения каждой из этиологических форм ВГ (Таблица 6).

**Результаты ASL-перфузии печени при МРТ в динамическом наблюдении за пациентами с ВГ С (n=45)**

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

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

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

При динамическом наблюдении за пациентами положительная динамика оценивалась по увеличению показателей ASL-перфузии печени (n=35); отрицательная динамика – по снижению показателей (n=6). Для пациентов с ВГ С аналогично установлено, что различия средних значений в полученных результатах проявляются в период после 9 месяцев при положительной клинико-лабораторной динамике и через 3 месяца – при отрицательной динамике.

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

Для пациентов с ВГ В+С выбирался тип распределения для применения математического анализа (параметрические или непараметрические методы) путем визуальной оценки гистограмм распределения, квантили распределения, критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова (Таблица 7). Как видим, уровень статистической значимости критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка не превышает 0,05. Следовательно, распределение значимо отличается от нормального, что позволяет использовать только непараметрические критерии для анализа данных. На основании полученных данных установлено, что при поступлении в лечебное учреждение для пациентов с ВГ В+С минимальной степени активности соответствуют показатели ASL-перфузии печени при МРТ  $111,8 \pm 2,2$  мл/100г/мин, умеренной –  $112,4 \pm 1,6$  мл/100г/мин, высокой –  $111,5 \pm 0,3$  мл/100г/мин. Таким образом, данные ASL-перфузии печени для пациентов с ВГ В+С информативны в оценке высокой степени активности – AUROC 0,889 (95% ДИ, 0,853 – 0,907); минимальной и умеренной степени активности – AUROC 0,701 (95% ДИ, 0,614 – 0,723).

**Результаты ASL-перфузии печени при МРТ в динамическом наблюдении  
за пациентами с ВГ В+С (n=40)**

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

При динамическом наблюдении за пациентами положительная динамика оценивалась по увеличению показателей ASL-перфузии печени (n=18); отрицательная динамика – по снижению (n=5). Ориентируясь на клиничко-лабораторную динамику, при последующем динамическом наблюдении за пациентами статистически значимыми сроками по ASL-данным являлись такие же сроки как при ВГ В и С: при поступлении в лечебное учреждение, через 3, 9 и 12 месяцев.

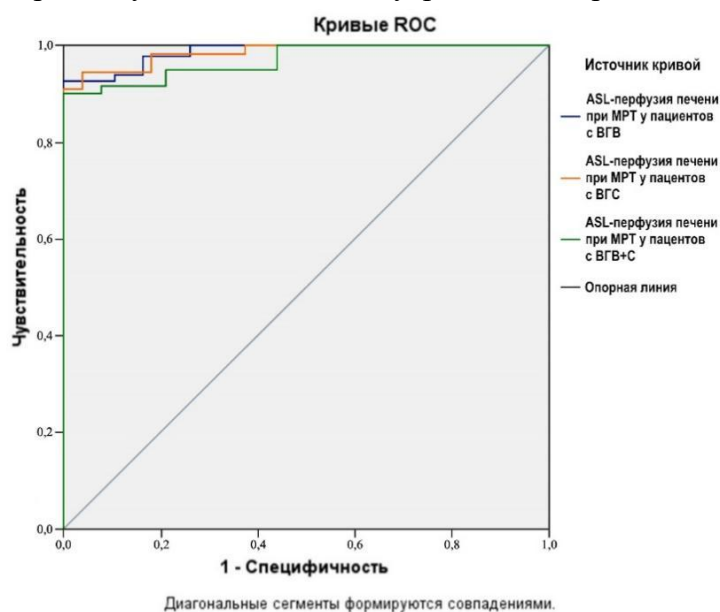


Рис. 2. Диагностическая и прогностическая значимость ASL-перфузии печени при МРТ в оценке клинической активности ВГ

На Рисунке 2 представлен сводный анализ диагностической и прогностической значимости ASL-перфузии печени при МРТ в оценке клинической активности ВГ.

На основании полученных статистических данных был сделан вывод, что количественные показатели ASL-перфузии печени при МРТ позволяют оценивать степень активности ВГ при поступлении в лечебное учреждение (AUROC 0,913 (95% ДИ, 0,865-0,921)).

**Анализ качественных данных ASL-перфузии печени при поступлении в лечебное учреждение и динамическом наблюдении за пациентами с вирусными гепатитами в оценке стадии заболевания**

При анализе индивидуальных статистических карт, наложенных на анатомические срезы, получали данные цветового картирования (зеленый, синий, красный, мозаичный) и количественной оценки (анализ карт объемного печеночного кровотока с последующим получением показателей объемного печеночного кровотока (HBF) в мл/100г/мин).

На основании пиксельных карт ASL-перфузии печени в сравнении с данными биопсии была разработана пятиступенчатая перфузионная ASL-шкала для печени при вирусных гепатитах. Результаты качественной оценки ASL-перфузии печени были сопоставлены со степенью выраженности фиброзного процесса по данным клинической эластографии и биопсии печени с целью оценки стадии заболевания (Таблица 8).

Таблица 8

**Сопоставление результатов ASL-перфузии печени при МРТ клинической эластографией и биопсией печени у пациентов с ВГ**

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

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

В динамическом наблюдении за пациентами результаты ASL-перфузии печени имели высокую корреляцию с данными клинической эластографии в диагностике фиброзного процесса при ВГ любой этиологии. Диагностическая и прогностическая значимость ASL-перфузии печени в диагностике фиброзного процесса составила AUROC 0,952 (95% ДИ, 0,944 – 0,989), для биопсии – AUROC 0,997 (95% ДИ, 0,988 – 0,999), для клинической эластографии – AUROC 0,991 (95% ДИ, 0,893 – 0,995) (Рисунок 3).

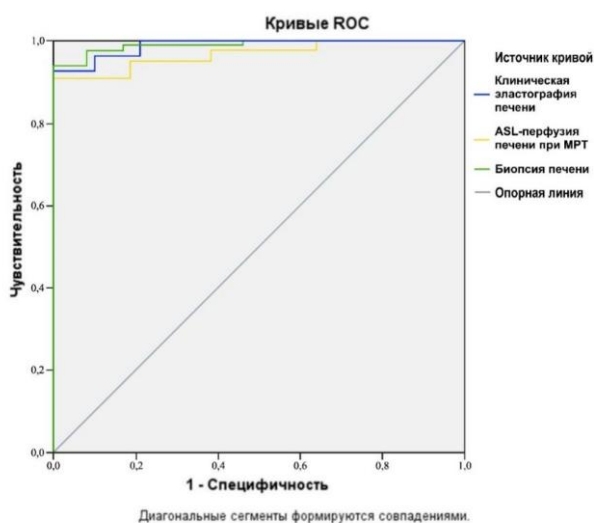


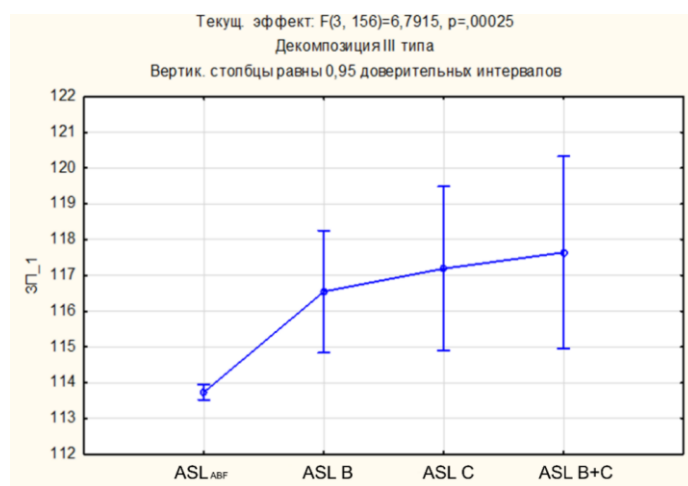
Рис. 3. Диагностическая и прогностическая значимость клинической эластографии, ASL-перфузии печени при МРТ, биопсии печени у пациентов с ВГ (n=158)

Шкала ASL-перфузии печени дала возможность прогнозировать стадию обострения или ремиссии ВГ, результаты клинической эластографии и биопсии. При оценке значимости бесконтрастной ASL-перфузии печени и других методов диагностики в структуре инструментального алгоритма в динамическом наблюдении за пациентами с ВГ установлена ее высокая диагностическая и прогностическая значимость при поступлении в лечебное учреждение – AUROC = 0,865 (95% ДИ 0,843 – 0,928) и динамическом наблюдении – AUROC = 0,915 (95% ДИ 0,881 – 0,946).

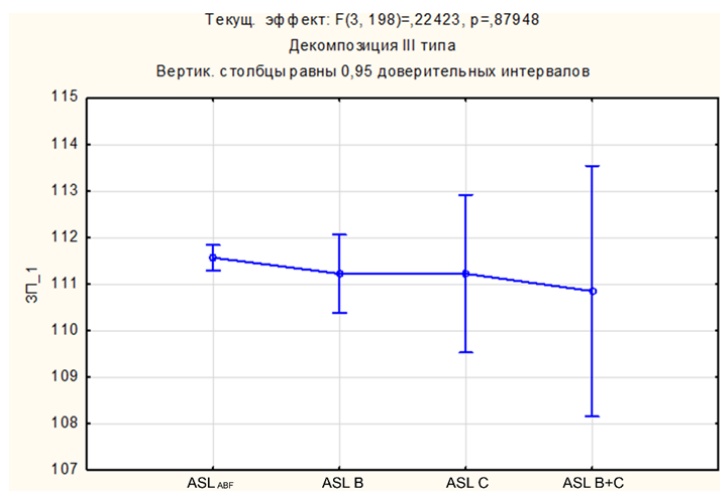
**Анализ признаков ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии в оценке прогноза течения вирусных гепатитов и развития осложнений**

По данным количественной оценки перфузии брюшного отдела аорты (ABF) (в мл/100г/мин) и показателям кровотока в печеночной артерии (HBF) был рассчитан коэффициент риска фиброза  $R_F = P_{ABF}/P_{HBF}$ . При значении  $\leq 1,5$  говорили об отсутствии риска, при  $> 1,5$  – о наличии риска прогрессирования фиброза (Рисунок 4).

По результатам наблюдения за пациентами было установлено, что 110 человек (69,6%) поступили на лечение со следующими показателями: коэффициент  $\Delta P \leq 1,5$ , ASL-шкала I, II, III типов; 48 больных (30,4%) со следующими: коэффициент  $\Delta P > 1,5$ , ASL-шкала III, IV, V типов. При динамическом наблюдении за пациентами с коэффициентом риска фиброза  $\leq 1,5$  у 106 больных (94,3%) из 110 на фоне проводимой противовирусной, дезинтоксикационной терапии отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика: ASL-шкала I, II типов. В течение трех лет наблюдения не отмечались признаки портальной гипертензии.



а



б

Рис. 4. Анализ коэффициента риска фиброза у пациентов с ВГ: а – нет риска прогрессирования фиброза, б – есть риск прогрессирования фиброза

У 4 из 110 больных (3,6%) через 1 месяц наблюдений коэффициент был  $\Delta P > 1,5$ , показатели ASL перфузии печени сохранялись без динамики, через 3 месяца результаты были прежние: ASL-шкала IV, V типов. В подробной беседе с пациентами было установлено, что 3 пациента из четырех (75%) самостоятельно прервали лечение в связи с плохой переносимостью лекарств, 1 исследуемый (25%) злоупотреблял алкоголем, в связи с чем наблюдалась отрицательная клинико-лабораторная динамика. Этим пациентам была проведена коррекция лечения, и через 6 и 9 месяцев были зафиксированы следующие результаты: показатели ASL-перфузии печени увеличились на  $3,5 \pm 1,3$

мл/100г/мин, ASL-шкала II типа, коэффициент  $\Delta P > 1,5$  (риск прогрессирования фиброза сохранялся). Исследуемый с гепатитом вирусной и алкогольной этиологии на протяжении всего периода наблюдения сохранял коэффициент  $\Delta P > 1,5$ , HBF показатели без динамики, и через 12 месяцев был поставлен диагноз «цирроз печени, класс А по Чайлд-Пью».

При динамическом наблюдении за пациентами в течение трех лет установлено, что через 3 месяца признаки портальной гипертензии наблюдались у 14 из 48 пациентов (8,8%) ( $\Delta P > 1,5$ ). Количественная и качественная характеристики ASL-перфузии печени имела параметры: HBF от 160 до 131 мл/100г/мин, карта синего цвета (V тип). В последующем через 6 месяцев у 13 пациентов (17,1%, общее количество  $n=27$ ) отмечались следующие показатели ASL-перфузии печени: HBF от 161 до 185 мл/100г/мин, карта красного цвета (IV тип). У 7 из 27 больных (25,9%) через 9 месяцев динамического наблюдения результаты ASL-перфузии выглядели таким образом: HBF 131 – 160 мл/100г/мин, карта зеленого/красного (II тип) и зеленого/красного/синего цвета (III тип), что было расценено как положительная динамика,  $\Delta P \leq 1,5$ . Через 12 месяцев у 18 пациентов отмечалась положительная динамика: HBF 131 – 160 мл/100г/мин, шкала ASL II тип,  $\Delta P \leq 1,5$ ; у 2 пациентов с результатом HBF от 160 до 131 мл/100г/мин, карта синего цвета (V тип), был поставлен диагноз «цирроз печени, класс В и С по Чайльд-Пью, вирусной этиологии»,  $\Delta P > 1,5$ . У 21 больного из 48 без риска развития портальной гипертензии, но с риском прогрессирования фиброза через 3 месяца ( $n=9$ ), через 9 месяцев ( $n=12$ ) наблюдалась положительная клинико-лабораторная динамика,  $\Delta P \leq 1,5$ .

В ходе работы была проведена оценка диагностической и прогностической значимости ASL-перфузии печени в сравнении с УЗИ с доплеровским исследованием сосудов: AUROC 0,991 (95% ДИ 0,880 – 0,993); AUROC 0,801 (95% ДИ 0,776 – 0,804) соответственно.

На основании полученных данных ASL-перфузии печени при МРТ были разработаны критерии прогноза возможного развития портальной гипертензии у пациентов с вирусными гепатитами, а именно: HBF от 131 до 160 мл/100г/мин, карта красного цвета – очень высокий риск (IV тип), HBF от 161 до 185 мл/100г/мин, карта красного цвета – высокий риск (IV тип), HBF от 40 до 130 мл/100г/мин, карта синего типа – средний риск (V тип); HBF от 131 до 160 мл/100г/мин, карта с преобладанием зеленого/мозаичный – низкий риск образования портальной гипертензии (I, II, III типы) ( $r=0,883$ ).

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

По результатам динамического наблюдения за пациентами было установлено, что у 127 больных (80,3%) на фоне проводимой противовирусной терапии отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика, сохранялись диффузные изменения паренхимы печени по данным УЗИ, при анализе результатов ASL-перфузии показатели HBF увеличивались через 1 месяц на  $1,5 \pm 0,3$  мл/100г/мин, через 3 месяца – на  $3,8 \pm 1,5$  мл/100г/мин, через 6 месяцев – на  $7,4 \pm 0,5$  мл/100г/мин, через 9 месяцев – на  $10 \pm 5,4$  мл/100г/мин, через 12 месяцев – на  $2,2 \pm 1,4$  мл/100г/мин. Таким образом, положительная клинико-лабораторная динамика имела высокую корреляцию с показателями ASL-перфузии печени ( $r=0,889$ ). Следовательно, результаты ASL-перфузии печени позволяли прогнозировать благоприятное течение ВГ (AUROC = 0,897 (95% ДИ 0,878 – 0,951)).

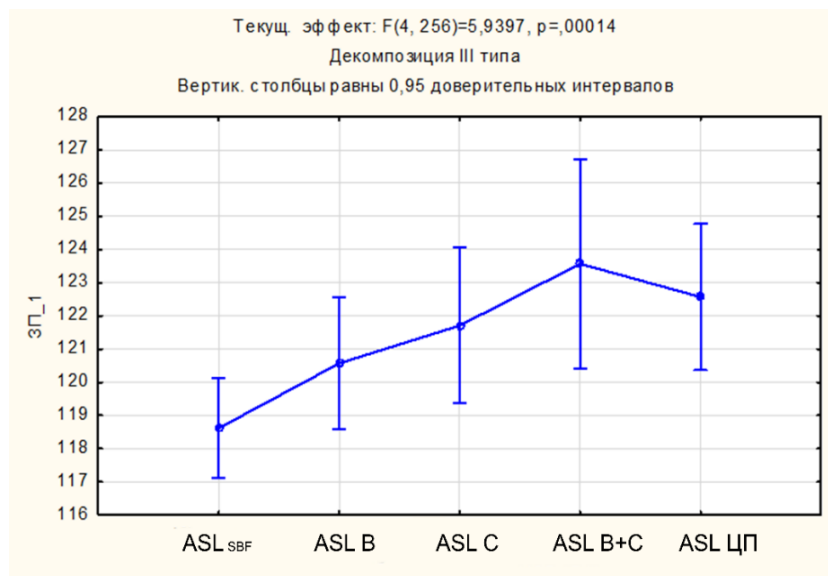
У 37 пациентов (23,4%) на фоне терапии через 1, 3 месяца отмечалось улучшение клинико-лабораторных показателей, но показатели объемного печеночного кровотока оставались без динамики. Через 6 месяцев 18 пациентов (48,6%) указывали на ухудшение самочувствия, отмечались отрицательная динамика по лабораторным показателям (синдром цитолиза, холестаза) и нарастание вирусной нагрузки. Аналогичная ситуация наблюдалась через 9 месяцев еще у 9 исследуемых (24,3%) (1 пациент с ЦП, класс А по Чайлд-Пью), через 12 месяцев. Двум пациентам был поставлен диагноз «цирроз печени, класс В и С по Чайльд-Пью, вирусной этиологии». У 8 пациентов (21,6%) в течение всего последующего периода наблюдения отмечались положительная клинико-лабораторная динамика и улучшение показателей объемного печеночного кровотока.

Таким образом, отрицательная клинико-лабораторная динамика имела высокую корреляцию с показателями ASL-перфузии печени ( $r=0,887$ ), развитие цирроза печени наблюдалось в 1,8% ( $n=3$ ) случаев. Как видим, результаты ASL-перфузии печени позволяют своевременно корректировать

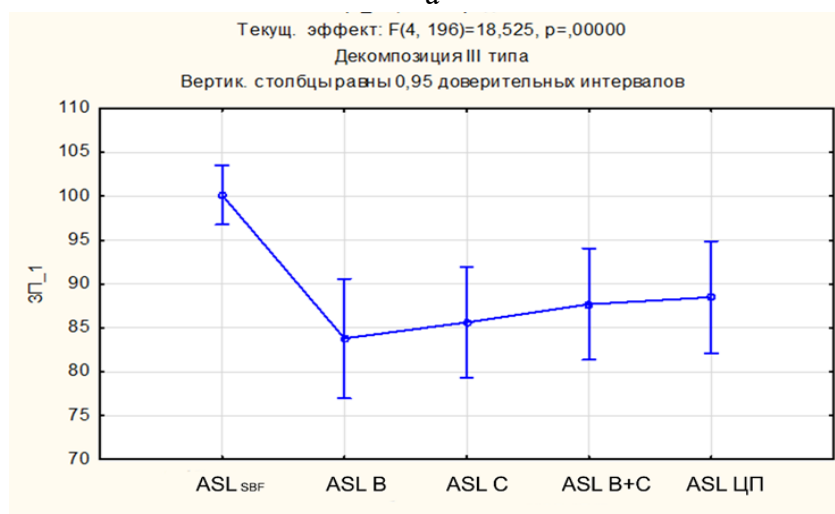


тактику ведения пациентов с ВГ и прогнозировать неблагоприятное течение патологии (AUROC – 0,893 (95% ДИ 0,874 – 0,949)).

Через 3 месяца проводился анализ коэффициента объемного печеночного кровотока ( $K_{HBF}$ ) и коэффициента объемного селезеночного кровотока ( $K_{SBF}$ ), после чего вычислялся коэффициент эффективности лечения  $\Delta K$  по формуле  $\Delta K = K_{HBF} / K_{SBF}$ . При  $\Delta K \geq 1$  лечение эффективно, при  $\Delta K < 1$  – неэффективно (Рисунок 5).



а



б

Рис. 5. Сравнительный анализ эффективности лечения: а –  $\Delta K \geq 1$ , лечение эффективно; б –  $\Delta K < 1$ , лечение неэффективно

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

#### Диагностическая и прогностическая значимость ASL-перфузии печени при вирусных гепатитах

При анализе результатов динамического наблюдения за пациентами группы сравнения ( $n=57$ ), было установлено, что у 5 наблюдаемых (8,7%) через два года динамического наблюдения был поставлен диагноз «цирроз печени»; у 2 больных (40%) отмечалось

неблагоприятное течение. Через 1,5 года динамического наблюдения портальная гипертензия как осложнение ВГ была установлена у 6 исследуемых (10,5%). В течение всего периода наблюдения прогрессирование фиброзного процесса в печени зафиксировано у 7 больных (12,3%). Таким образом, в группе сравнения неблагоприятное течение ВГ было отмечено у 18 больных (31,5%), что устанавливалось на протяжении всего периода динамического наблюдения. При динамическом наблюдении за пациентами основной группы (n=158) данные были противоположными: установить неблагоприятное течение заболевания удалось при поступлении в лечебное учреждение у 48 больных (30,4%), затем через 3 месяца еще у 4 исследуемых. Проводя коррекцию лечения на каждом из представленных этапов динамического наблюдения, удалось добиться положительной динамики, стабилизировать течение процесса в 98,2% случаев (n=157), лишь в 1,8% (n=1) отмечался переход ВГ в ЦП.

В структуре инструментального алгоритма пациентов с ВГ при поступлении в лечебное учреждение установлена высокая диагностическая и прогностическая значимость бесконтрастной ASL-перфузии печени в оценке благоприятного течения – AUROC = 0,865 (95% ДИ 0,843 – 0,928) и неблагоприятного течения заболевания – AUROC = 0,915 (95% ДИ 0,881 – 0,946). При динамическом наблюдении также установлена высокая диагностическая и прогностическая значимость бесконтрастной ASL-перфузии печени в оценке благоприятного течения – AUROC = 0,897 (95% ДИ 0,884 – 0,951) и неблагоприятного течения заболевания – AUROC = 0,895 (95% ДИ 0,881 – 0,953).

Таким образом, результаты ASL-перфузии печени можно использовать при поступлении в лечебное учреждение и в динамическом наблюдении за пациентами. Предложенные нами критерии ASL-перфузии печени позволили разработать мультимодальный подход к оценке последовательности ASL-перфузии: анализ качественных и количественных показателей у пациентов с ВГ (Рисунок 6).

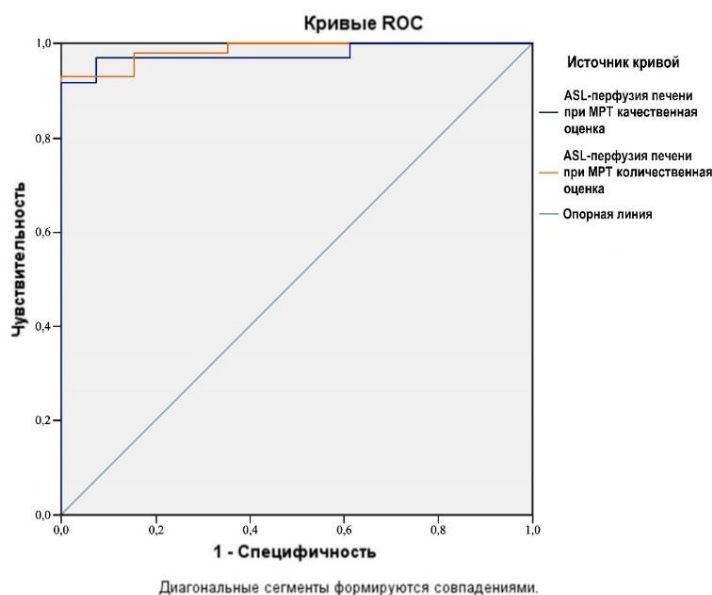


Рис. 6. Диагностическая и прогностическая значимость качественных и количественных показателей ASL-перфузии печени при ВГ (n=158)

Таким образом, диагностическая и прогностическая значимость качественной оценки ASL-перфузии печени при МРТ у пациентов с ВГ – AUROC 0,951 (95% ДИ, 0,907 – 0,969), количественной – AUROC 0,963 (95% ДИ, 0,919 – 0,975).

При динамическом наблюдении по данным количественной и качественной оценок ASL-перфузии печени за пациентами были разработаны критерии оценки риска прогрессирования фиброза печени, развития портальной гипертензии, неблагоприятного течения ЦП, ответа на лечение (Рисунок 7).

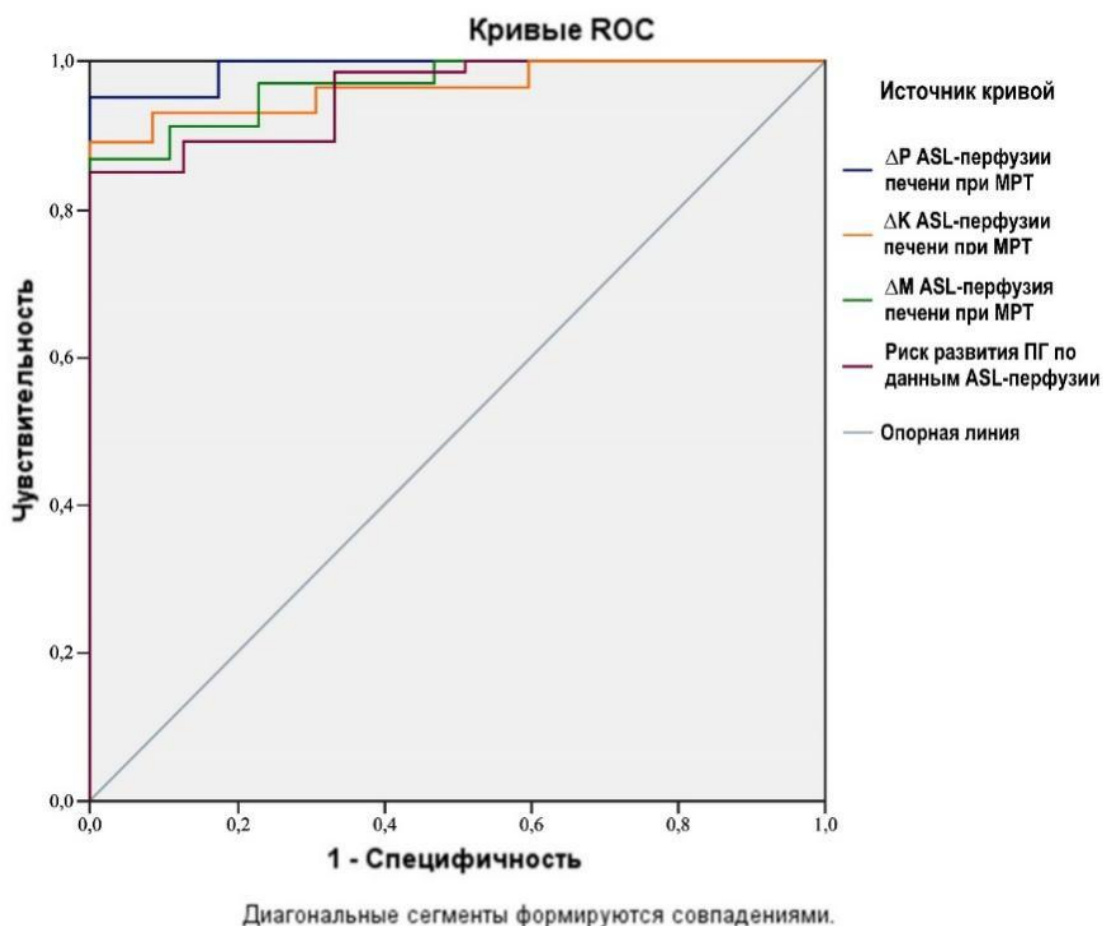


Рис. 7. Диагностическая и прогностическая значимость методологических подходов ASL-перфузии печени при МРТ для пациентов с ВГ (n=158)

Таким образом, диагностическая и прогностическая значимость качественной оценки ASL-перфузии печени при МРТ в определении стадии риска прогрессирования фиброзного процесса в печени ( $\Delta P$ ) при ВГ составила AUROC 0,943 (95% ДИ, 0,884 – 0,953). Отмечена высокая диагностическая и прогностическая значимость ASL-перфузии печени в оценке риска развития портальной гипертензии (AUROC 0,889 (95% ДИ, 0,815-0,927)) и прогрессирования ЦП, независимо от класса по Чайлд-Пью ( $\Delta M$ ) (AUROC 0,931 (95% ДИ, 0,902 – 0,956)) при динамическом наблюдении за пациентами с ВГ. Рекомендуемый критерий эффективности лечения ( $\Delta K$ ) увеличивал диагностическую и прогностическую значимость методики ASL-перфузии при МРТ для пациентов с ВГ (AUC = 0,899 (95% ДИ 0,886 – 0,921)).

Разработанный алгоритм ведения пациентов с ВГ при включении ASL-перфузии печени при МРТ предусматривал комплексную оценку «качественная+количественная» по представленным методологическим подходам (Рисунок 8).

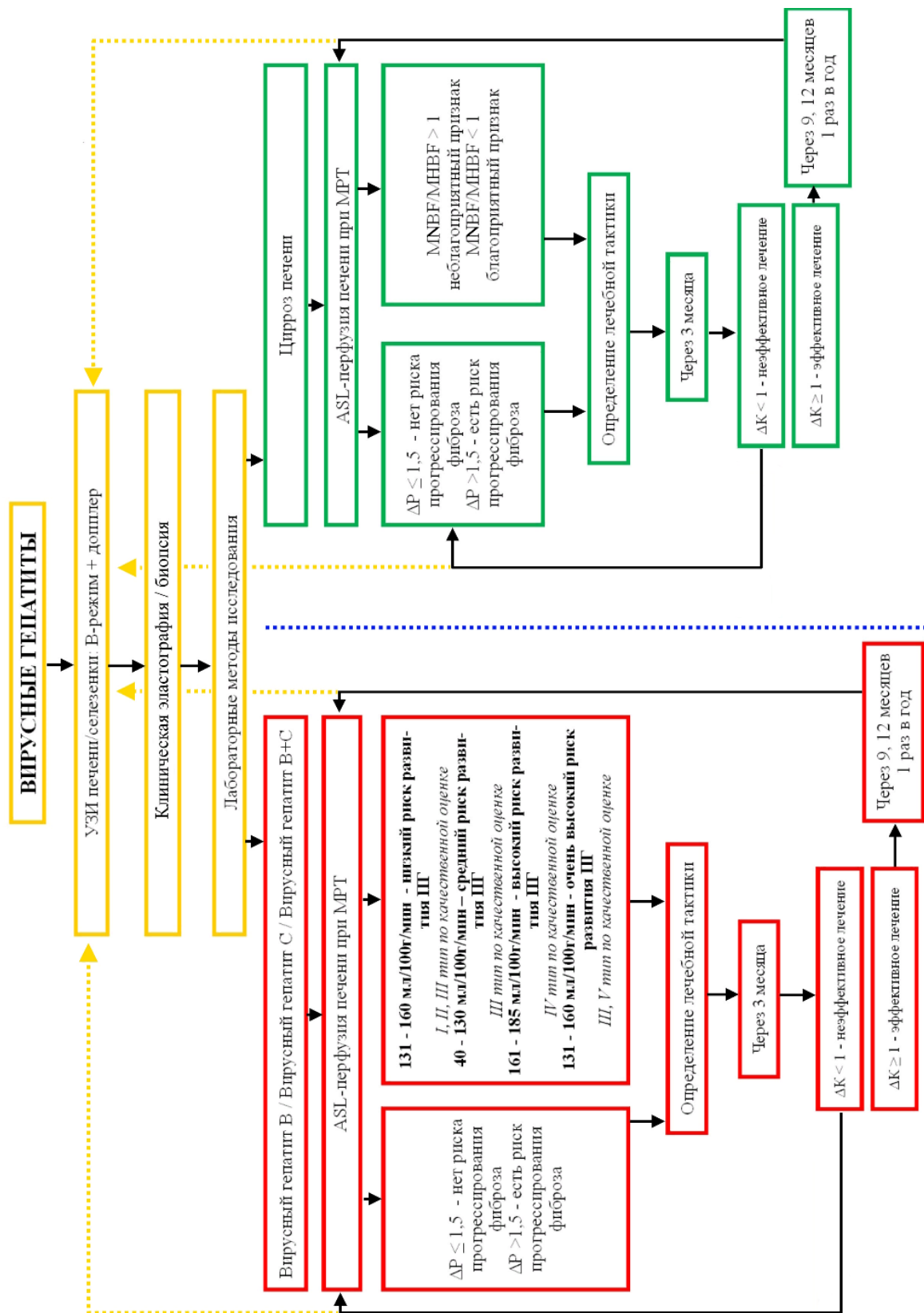


Рис. 8. Алгоритм ведения пациентов с ВГ при использовании ASL-перфузии печени при МРТ

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В научной литературе не встречается упоминания о клиничко-диагностических возможностях ASL-перфузии печени при МРТ у пациентов с вирусными гепатитами. Диагностическая значимость ASL-перфузии печени в оценке изменений со стороны печеночной паренхимы должна

рассматриваться не только в анализе нарушений кровотока, но и как предиктор развития фиброза, портальной гипертензии, что указывается в нашем исследовании. Нам не удалось найти работ, в которых измерялся бы объем печеночного кровотока по данным ASL-перфузии при МРТ, нет данных о количественных показателях ASL-перфузии печени в динамическом наблюдении за пациентами. Перспективы развития ASL-перфузии печени во многом обусловлены необходимостью разработки более совершенных протоколов сбора МР-данных, оптимизации программного обеспечения для количественного и качественного анализа полученных результатов, внедрения новых критериев оценки перфузии при заболеваниях печени, обязательной стандартизации получаемых показателей кровотока, расширения инструментального алгоритма ведения пациентов с ВГ.

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

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

Из вышесказанного можно сделать вывод, что ASL-перфузия печени при МРТ при динамическом наблюдении у пациентов с ВГ является важным инструментом в оценке прогноза и течения заболевания. Включение ее в комплексный алгоритм ведения пациентов способствовало бы более точному выявлению степени клинической активности, стадии заболевания, прогрессирования (тем самым препятствуя декомпенсированному течению) и назначению соответствующей корректирующей терапии еще до стадии выраженной клинической манифестации.

ASL-перфузия печени при МРТ для пациентов с ВГ является взаимозаменяемой и/или дополнительной методикой в оценке фиброзного процесса при наличии противопоказаний к биопсии печени или отказе пациента от нее.

## ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ, ОПУБЛИКОВАННОЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Симакина Е.Н. ASL-перфузия печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами / Е.Н. Симакина, Т.Г. Морозова // **Вестник Смоленской государственной медицинской академии.** – 2020. – № 3. – С. 112 – 116.

2. Симакина Е.Н. Роль ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами / Е.Н. Симакина, Т.Г. Морозова // **Материалы XIV Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «РАДИОЛОГИЯ – 2020».** – 2020. – С. 31 – 32.

3. Симакина Е.Н. Вирусные гепатиты: возможности ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии / Е.Н. Симакина, Т.Г. Морозова // **Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и терапии: сборник материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием / Под ред. А.С. Александрович.** – Гродно, 24 – 25 сентября 2020 г. – Гродно: ГрГМУ, 2020. – С. 318 – 322.

4. Симакина Е.Н. ASL-перфузии печени в комплексной диагностике вирусных гепатитов / Е.Н. Симакина, Т.Г. Морозова // **Лучевая диагностика и терапия: научно-практический рецензируемый журнал.** – 2020. – № 1. – С. 70 – 71.

5. Симакина Е.Н. Новый подход в диагностике вирусных гепатитов: ASL-перфузия печени при магнитно-резонансной томографии / Е.Н. Симакина, Т.Г. Морозова // **Сборник статей Международной научно-практической конференции «Наукоемкие исследования как основа инновационного развития общества».** – 2020. – С. 24 – 30.

6. Симакина Е.Н. ASL-перфузия печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии / Е.Н. Симакина, Т.Г. Морозова // Сборник тезисов Конгресса Российского общества рентгенологов и радиологов 2020. – С. 119 – 120.
7. Симакина Е.Н. Вирусные гепатиты: возможности ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии / Е.Н. Симакина, Т.Г. Морозова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – 30(5) – С. 74.
8. Симакина Е.Н. Клиническое значение ASL-перфузии в диагностике вирусных гепатитов / Е.Н. Симакина, Т.Г. Морозова // Сборник материалов Научно-практической конференции «Современная инструментальная диагностика в многопрофильном стационаре» с международным участием / Под ред. д.м.н., Т.Г. Морозовой. – 2020. – С. 7.
9. Морозова Т.Г. Основные критерии ASL-перфузии печени при вирусных гепатитах / Т.Г. Морозова, Е.Н. Симакина, Т.Д. Гельт // **Медицинская визуализация.** – 2021. – № 1. – С. 73 – 79.
10. Морозова Т.Г. Диагностическая роль ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии в оценке риска развития портальной гипертензии у пациентов с вирусными гепатитами / Т.Г. Морозова, Е.Н. Симакина // **Медицинский алфавит.** – 2021. – № 20. – С. 38 – 43.
11. Симакина Е.Н. Диффузионно-взвешенное изображение печени при бесконтрастной ASL-перфузии печени при МРТ диагностике вирусных гепатитов / Е.Н. Симакина, Т.Г. Морозова // Материалы XV Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «РАДИОЛОГИЯ – 2021» – 2021. – С. 118 – 119.
12. Симакина Е.Н. ASL-перфузия печени в структуре алгоритма ведения пациентов с вирусными гепатитами / Е.Н. Симакина, Т.Г. Морозова // Лучевая диагностика и терапия: научно-практический рецензируемый журнал. – 2021. – № 1 (S12). – С. 52.
13. Пак Д.Я. Возможности бесконтрастной ASL-перфузии при магнитно-резонансной томографии у пациентов с диффузными вирусными заболеваниями печени / Д.Я. Пак, Е.Н. Симакина // Смоленский медицинский альманах. – 2021. – № 3. – С.65 – 68.
14. Симакина Е.Н. Дифференциально-диагностическое значение бесконтрастной ASL-перфузии печени при МРТ для пациентов с вирусными гепатитами / Е.Н. Симакина, Т.Г. Морозова // **Вестник Смоленской государственной медицинской академии.** – 2021. – № 2. – С. 106 – 114.
15. Симакина Е.Н. Результаты комплексной оценки возможностей бесконтрастной ASL-перфузии печени при МРТ у пациентов с вирусными гепатитами / Е.Н. Симакина, Т.Г. Морозова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2021. – № 5 – С. 46.
16. Симакина Е.Н. Мультипараметрический анализ результатов бесконтрастной ASL-перфузии печени при МРТ у пациентов с вирусными гепатитами / Е.Н. Симакина, Т.Г. Морозова // Сборник тезисов Конгресса Российского общества рентгенологов и радиологов 2021. – 2021 – С. 162 – 163.
17. Симакина Е.Н. Преимущества комплексного анализа ASL-перфузии печени при МРТ у пациентов с вирусными гепатитами / Е.Н. Симакина, Т.Г. Морозова // Сборник материалов V межрегиональной научно-практической конференции «Лучевая диагностика – Смоленск 2021: конкурс молодых ученых» – 2021. – С. 37 – 38.
18. 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. – № 5. – С. 276 – 283.
19. Симакина Е.Н. ASL – перфузия печени при магнитно-резонансной томографии в оценке прогноза течения вирусных гепатитов и развития осложнений / Е.Н. Симакина, Т.Г. Морозова // Сборник материалов межрегиональной научно-практической конференции с международным участием online «Лучевая диагностика: Смоленск - Зима 2022» – 2022. – С. 35.
20. Симакина Е.Н. Основные признаки ASL – перфузии печени при магнитно-резонансной томографии в оценке прогностического течения вирусных гепатитов / Е.Н. Симакина, Т.Г. Морозова // Лучевая диагностика и терапия: научно-практический рецензируемый журнал. – 2022. – S13. – С. 62 - 63.

21. Симакина Е.Н. Анализ качественных данных ASL – перфузии печени при поступлении и динамическом наблюдении за пациентами с вирусными гепатитами в оценке стадии заболевания/ Е.Н. Симакина, Т.Г. Морозова // Материалы XVI Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «РАДИОЛОГИЯ – 2022» – 2022. – С. 45 – 46.

22. Морозова Т.Г. Анализ количественных данных магнитно-резонансной ASL-перфузии печени при поступлении и динамическом наблюдении за пациентами с вирусными циррозами/Т.Г. Морозова, Е.Н. Симакина, Т.Д. Гельт // Радиология – практика. – 2022. – №4 – С. 9 – 19.

#### **Результаты интеллектуальной деятельности**

1. Морозова Т.Г., Симакина Е.Н. Способ прогнозирования риска развития портальной гипертензии при диффузных заболеваниях печени (патент RU 2741369 Бюл. № 3 от 25.01.2021).

2. Морозова Т.Г., Симакина Е.Н., Храмцов М.М. Способ оценки эффективности лечения диффузных заболеваний печени (патент RU 2737499 Бюл. № 34 от 01.12.2020).

3. Морозова Т.Г., Симакина Е.Н., Гельт Т.Д. Способ прогнозирования исхода цирроза в цирроз-рак печени (патент RU 2741691 Бюл. № 4 от 28.01.2021)

4. Морозова Т.Г., Симакина Е.Н., Гельт Т.Д., Ковалев А.В. Способ оценки риска прогрессирования фиброза печени при вирусных гепатитах (патент RU 2774596 Бюл. № 18 от 21.06.2022)

#### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВГ – вирусные гепатиты

ДЗП – диффузные заболевания печени

КТ – компьютерная томография

МР – магнитно-резонансный

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ЦП – цирроз печени

УЗИ – ультразвуковое исследование

ASL (arterial spin labeling) – маркировка спинов артериальной крови

HBF (hepar blood flow) – объемный кровоток в печени

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

SBF (spleen blood flow) – объемный кровоток в селезенке



Подписано в печать 07.12.2022 Заказ № 18021  
Тираж 100 экземпляров; объем п.л.: 1.0  
Отпечатано в типографии «Реглет»  
101000, г. Москва, Чистопрудный бульвар, д. 18  
(495) 971-22-77; [www.reglet.ru](http://www.reglet.ru)