

ТИХАНКОВА АННА ВИТАЛЬЕВНА

**ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРАСТ – УСИЛЕННОГО
УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ
КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ
ГЕПАТИТОВ В И С**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки)

3.1.18 – внутренние болезни (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

БОРСУКОВ Алексей Васильевич
БУЕВЕРОВ Алексей Олегович

Официальные оппоненты:

КАМАЛОВ Юлий Рафаэлевич - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, отделение ультразвуковой диагностики, заведующий отделением

ВИННИЦКАЯ Елена Владимировна - доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно - практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», отдел гепатологии, заведующая отделом

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А. А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 15 » декабря 2021 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета Д208.041.04 на базе ФГБОУ ВО «Московский государственный медико – стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России по адресу: 125006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, стр. 7.

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

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

Автореферат разослан « ___ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.041.04,
кандидат медицинских наук, доцент

ХОХЛОВА Татьяна Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Современным методом ультразвуковой диагностики, широко применяемым в различных областях медицины и прежде всего в гепатологии является контраст-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) [Christoph F. Diertich et al., 2020]. КУУЗИ позволяет получить результаты в формате реального времени и в течение более длительного периода исследования, а также нет необходимости контролировать введение болюса [Claudon M. et al., 2013; Paul S. Sidhu et al., 2018]. В отличие от других методов лучевой диагностики КУУЗИ обладает хорошей переносимостью, не влияет на функцию почек и все это позволяет вводить контрастный препарат повторно во время исследования [Борсуков А.В., 2021; Сенча А.Н. с соавт., 2015, 2021]. Контрастные вещества представляют собой микропузырьки, не превышающие размеры эритроцитов, что дает возможность контрастировать не только крупные, но и сосуды микроциркуляторного русла, позволяя преодолеть ограничения серошкального В-режима и доплерографического исследования [Ridolfi F., 2007; Cosgrove D., 2010]. Это достаточно актуально для пациентов с хроническими вирусными гепатитами, поскольку по мере утяжеления степени поражения паренхимы печени, происходят более выраженные изменения гистоархитектоники с вовлечением в патологический процесс сосудистого русла, при этом данный процесс протекает неравномерно [Kuntz E., Kuntz H.-D., 2008, Буеверов А.О., 2019]. Благодаря использованию контрастных препаратов появляется возможность оценивать состояние печени комплексно, учитывая изменения паренхиматозной микроциркуляции [Weskott H-P., 2014; Clevert D-A., 2018]. Таким образом, контраст-усиленное ультразвуковое исследование представляет собой современный неинвазивный метод диагностики патологии печени на ранних стадиях, позволяющий подобрать эффективную терапевтическую тактику с построением дальнейшего прогноза клинического течения основного заболевания.

Степень разработанности темы диссертации

По мере прогрессирования повреждения печени процесс патологических изменений протекает неравномерно через стадии от интраацинарного воспаления, баллонной дистрофии, ступенчатого некроза к развитию фиброза и в терминальной стадии цирроза [Kuntz E., Kuntz H.-D., 2008]. Важно, что по мере изменения гистоархитектоники в патологический процесс вовлекается и сосудистая система печени [Шифф Ю.Ф. с соавт., 2010]. При этом известно, что оценка внутрипеченочной гемодинамики необходима для определения степени поражения паренхимы печени и дальнейшего прогноза [Камалов Ю. Р., 2019].

На сегодняшний день наиболее точным методом диагностики патологии печени является биопсия, т. е. морфологическая верификация [Борсуков А.В. с соавт., 2017]. Поскольку данный метод сопряжен со многими осложнениями и техническими трудностями, постоянно

проводится поиск информативных методов неинвазивной диагностики на ранних стадиях [Винницкая Е.В., 2017]. Одним из таких методов, позволяющих оценить морфофункциональное состояние тканей, может служить контраст – усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ). Основа метода заключается во внутривенном введении контрастных препаратов, которые влияют на акустические свойства крови, а именно на поглощение и отражение ультразвуковых волн [Christoph F. Diertich et al., 2017]. Кроме того, КУУЗИ обладает такими преимуществами, как анализ характера контрастирования в формате реального времени, а также отсутствие развития осложнений, в том числе постконтрастного острого повреждения почек (ПК-ОПП), возникающего на введение йодсодержащих и гадолиниевых контрастных препаратов [Синицын В. Е., 2018]. КУУЗИ нашло широкое применение в качестве диагностического метода в различных отраслях медицины, таких как ангиология, кардиология, гинекология, гастроэнтерология, в том числе гепатология, прежде всего для дифференциальной диагностики очаговых образований [Christoph F. Diertich et al., 2020]. Однако в настоящий момент имеется ограниченное число работ по применению КУУЗИ при диффузных заболеваниях печени, где данный метод является перспективным, поскольку позволяет визуализировать сосуды микроциркуляторного русла и оценивать состояние паренхимы печени комплексно.

Цель исследования

Определение диагностической и прогностической ценности контраст - усиленного ультразвукового исследования печени у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С.

Задачи исследования

1. Совершенствование методики контраст - усиленного ультразвукового исследования при диффузных заболеваниях печени.
2. Сопоставление данных клиничко-лабораторных исследований (ультразвукового в В-режиме, доплеровского, эластографического, лабораторных исследований) и показателей контраст-усиленного ультразвукового исследования печени у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С.
3. Оценка информативности качественных и количественных параметров контраст - усиленного ультразвукового исследования при хронических вирусных гепатитах В и С.
4. Оценка клинической значимости метода контраст - усиленного ультразвукового исследования при изучении состояния паренхиматозной микроциркуляции у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С.
5. Совершенствование алгоритма клиничко-инструментальной диагностики при хронических вирусных гепатитах в зависимости от данных контраст - усиленного ультразвукового исследования печени.

Научная новизна исследования

Впервые установлена корреляционная связь между нарушениями показателей микроциркуляции при хронических вирусных гепатитах В и С и данными других клинико – инструментальных исследований [патент RU 2702145 от 04.10.2019].

Впервые показана информативность метода контраст - усиленного ультразвукового исследования для оценки паренхиматозной микроциркуляции и на этой основе адекватности диагностической и лечебной тактики, а также для прогнозирования течения заболеваний печени [патент RU 2713944 от 11.02.2020].

Была доказана информативность контраст-усиленного ультразвукового исследования, как вспомогательного метода функциональной оценки микроциркуляции печени при хронических вирусных гепатитах В и С.

Был разработан алгоритм тактики врача – клинициста на основе изучения микроциркуляции методом контраст-усиленного ультразвукового исследования с учетом показателей других клинико – инструментальных исследований у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С.

Теоретическая и практическая значимость работы

С помощью метода контраст-усиленного ультразвукового исследования проведена оценка состояния сосудов микроциркуляторного русла печени при диффузных заболеваниях.

Применение разработанных критериев оценки параметров контрастирования при хронических вирусных гепатитах В и С и усовершенствование диагностического алгоритма позволяет улучшить качество диагностики и скорректировать тактику ведения пациента.

Контраст-усиленное ультразвуковое исследование печени может служить ценным вспомогательным методом оценки стадии и прогноза течения заболевания на базе параметров микроциркуляции, как альтернативный метод в диагностическом алгоритме при хронических вирусных гепатитах В и С.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено в несколько этапов. На начальном этапе была изучена отечественная и зарубежная литература, посвященная данной проблеме. Всего было проанализировано 300 источников, из них отечественных – 145, зарубежных – 155.

На втором этапе было обследовано 146 пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С, которым в период с 2018 по 2021 год в стандартный алгоритм обследования (физикальное, лабораторно - инструментальное) дополнительно была включена оценка параметров контраст - усиленного ультразвукового исследования печени. Изменялись количественные параметры, такие как начало артериальной фазы, время достижения максимальной интенсивности накопления контрастного препарата, максимальная

интенсивность накопления контрастного препарата и период полувыведения контрастного препарата, в том числе разница перечисленных показателей в проксимальных и дистальных зонах печени, а также анализировались качественные параметры контрастирования в течение 3-х фаз (артериальной, портальной и поздней венозной). В исследовании были выделены 2 контрольные группы – 73 человека с хроническими вирусными гепатитами В и С, которым не проводилось контраст-усиленное ультразвуковое исследование и 65 человек без патологии печени с целью определения параметров контраст-усиленного ультразвукового исследования в норме.

На третьем этапе научной работы был проведен комплексный статистический анализ полученных данных общеклинического, лабораторного исследования, данных мультипараметрического ультразвукового исследования, эластографии и биопсии печени, а также качественных и количественных параметров контраст - усиленного ультразвукового исследования печени.

Основные положения, выносимые на защиту

Метод контраст - усиленного ультразвукового исследования – неинвазивный уточняющий метод диагностики патологии печени, позволяющий оценить течение хронических вирусных гепатитов путем анализа качественных и количественных параметров контрастирования в сочетании с основными методами диагностики хронических вирусных гепатитов.

Метод контраст - усиленного ультразвукового исследования - персонифицированный метод комплексной диагностики состояния паренхимы печени путем оценки нарушений сегментарной гемодинамики, способствующий подбору адекватной терапевтической тактики основного заболевания.

Связь работы с научными программами, планами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с научно – исследовательской программой Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России по проблеме современных методов диагностики патологии печени (№ государственной регистрации АААА-А18-118122890008–8).

Тема диссертационной работы утверждена на заседании ученого совета ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (протокол № 9 от 23 ноября 2018 г.).

Работа была одобрена межвузовским этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 2 декабря 2018 г.), а также проведена в соответствии с:

- Этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации;

- Этическими принципами проведения научных исследований с участием человека (с учетом поправок от 2013 г.) и «Правилами клинической практики РФ», утвержденных Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 14.01.13 – «Лучевая диагностика, лучевая терапия» (медицинские науки) и паспорту специальности 3.1.18.– «Внутренние болезни» (медицинские науки).

Личный вклад диссертанта

Диссертантом лично проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, выполнено планирование диссертационной работы. Самостоятельно выполнены клиническое обследование, мультипараметрическое ультразвуковое исследование органов брюшной полости с дополнительным проведением доплерографии сосудов печени, эластографии печени (компрессионной, транзистентной и сдвиговых волн), биопсии печени, а также контраст-усиленное ультразвуковое исследование печени с оценкой качественных и количественных параметров контрастирования 211 пациентам (основная группа и контрольная группа №2). В том числе, автором лично выполнен анализ полученных данных, интерпретация, статистическая обработка и изложение результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций, подготовка материалов к публикации.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждена достаточным количеством исследуемых пациентов, которым было проведено контраст - усиленное ультразвуковое исследование с оценкой качественных и количественных параметров контрастирования печени – 211 человек.

По результатам исследования был проведен последовательный статистический анализ полученных данных методами описательной статистики и сравнения выборок с использованием параметрических и непараметрических критериев. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office XP с набором функций для Excel и использованием прикладных рабочих пакетов статистического анализа Statistica 12.0 (StatSoft Inc.) и MedCalc.

Количественные показатели при распределении признаков, отличающихся от нормального, в тексте и таблицах были представлены в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей и путем построения диаграмм размаха (boxplot). Качественные показатели были представлены, как в абсолютных, так и в относительных величинах (%). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Оценка диагностической и прогностической точности качественных и количественных параметров контрастирования печени проводилась с помощью ROC – анализа.

Апробация результатов исследования

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на заседании Государственной экзаменационной комиссии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (протокол № 10 от 16 июня 2021 г.).

Обсуждение основных положений диссертации

Основные положения диссертационного исследования, его результаты были доложены и обсуждены на Международном конгрессе «XI Невский радиологический форум - 2019» (Санкт-Петербург, 2019), XIII Национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «РАДИОЛОГИЯ-2019» (Москва, 2019), Межрегиональной конференции «Актуальные вопросы гастроэнтерологии» (Смоленск, 2019), I Всероссийской научно – практической конференции молодых ученых им. Р.О. Лунца и А.В. Мазурина «Лунц-Мазуринские чтения» (Москва, 2019), Научно-практической конференции с международным участием «Современная инструментальная диагностика в многопрофильном стационаре» (Смоленск, 2020), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные диагностические технологии в клинической медицине - 2020» (Санкт-Петербург, 2020), IV межрегиональной научно-практической онлайн конференции с международным участием «Лучевая диагностика – Смоленск 2020. Конкурс молодых ученых» (Смоленск, 2020), IV Республиканской научно-практической дистанционной Интернет-конференции «Современные проблемы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и лучевой терапии» (Беларусь, Гродно, 2020), 26 Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели (Москва, 2020), II Научно-практической Online - конференции с международным участием «Лучевая диагностика: Смоленск – Зима 2021» (Смоленск, 2021), Международном конгрессе «XII Невский радиологический форум - 2021» (Санкт-Петербург, 2021), IX Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (Смоленск, 2021), XXV Международном конгрессе «Гепатология сегодня» (Москва, 2021).

Внедрение результатов исследования

Результаты данного исследования апробированы и внедрены в работу отделения диагностических и малоинвазивных технологий, а также отделения функциональной диагностики ОГБУЗ «Клинической больницы №1» г. Смоленска; в учебный процесс кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Смоленского государственного медицинского университета» Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационной работы опубликованы **21** печатная работа, из них **5** статей в журналах, включенных в число изданий, рекомендованных ВАК для публикаций основных результатов диссертации; 1 учебно - методическое пособие «Контраст - усиленное ультразвуковое исследование при диффузных заболеваниях печени» (утверждено ЦМС ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, протокол №2 от 26.03.2020 г.); 3 патента на изобретение RU 2702145 Бюл. №28 от 04.10.2019 – «Способ прогнозирования исхода гепатита в цирроз», RU 2713944 Бюл. №5 от 11.02.2020 – «Способ прогнозирования клинического течения диффузных заболеваний печени», RU 2744825 Бюл. № 8 от 16.03.2021 – «Способ определения времени течения артериальной фазы эхоконтрастирования печени, почек и селезенки».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 206 страницах стандартного компьютерного текста, состоит из введения, анализа литературных источников, материалов и методов, обсуждения полученных результатов, сформулированных выводов и практических рекомендаций, а также приложений к научной работе.

Работа содержит 98 рисунков и 36 таблиц. Список литературы, включенный в диссертационную работу, состоит из 300 источников, из которых 145 отечественных и 155 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика больных и методы исследования

С 2018 по 2021 гг. на базе ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска (главный врач - С. Б. Крюковский) были обследованы 285 человек. В соответствии с задачами исследования были сформированы следующие группы:

1. Основная клиническая группа (n=146): 66 человек с хроническим вирусным гепатитом В и 80 человек с хроническим вирусным гепатитом С. Данные о распределении больных по полу и возрасту представлены в таблице 1.

Референтными методами у пациентов основной группы являлись (n=146):

1) Чрескожная биопсия печени у 60 пациентов основной группы (41%);
2) МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением (Гадовист, 0,1 мл/кг) на томографе с магнитной индукцией 1,5 Тл Toshiba Vantage Titan у 21 пациента (14%);

3) Ультразвуковая эластография печени (n=146) (на основе Общероссийских клинических рекомендаций по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С под ред. Ивашкина В. Т., 2017; Клинических рекомендаций Европейской ассоциации по изучению болезней печени: лечение хронического гепатита В - 2012; Общемировых и Европейских

рекомендаций по клиническому применению ультразвуковой эластографии 2015/2017). Применялись следующие методики УЗ-эластографии – транзистентная (ТЕ) и эластография сдвиговых волн (2D-SWE), в качестве референтного метода была выбрана эластография сдвиговых волн, как более современная, поскольку помимо получения числовых значений эластичности печени имеется возможность визуализировать зону интереса с выбором оптимального участка исследования.

Таблица 1 - Общая клиническая характеристика пациентов и референтных методов (n=146)

Группы	Мужчины		Женщины		Средний возраст
	Абс.	%	Абс.	%	
1 подгруппа (n=66) ХВГ В	39	59,10	27	40,90	44,95±10,73
2 подгруппа (n=80) ХВГ С	49	61,25	31	38,75	46,38±10,26
Всего (n=146)	88	60,27	58	39,73	45,73±10,46
Биопсия (референтный метод №1) (n=60)	37	61,67	23	38,33	47,61±9,73
МРТ с КУ*(референтный метод №2) (n=21)	12	57,14	9	42,86	43,15±10,65
УЗ – эластография 2D-SWE (референтный метод №3) (n=146)	88	60,27	58	39,73	46,38±10,26

Примечание: $p < 0,05$; *контрастный препарат для магнитно-резонансной томографии – Гадовист.

2. Контрольная группа №1 включала 73 человека с хроническими вирусными гепатитами В и С, которым не проводилось контраст-усиленное ультразвуковое исследование печени. Из них 30 человек с хроническим вирусным гепатитом В (17 мужчин (56,7 %) и 13 женщины (43,3 %), средний возраст в группе – 40,71±9,62 лет;); 43 - с хроническим вирусным гепатитом С (25 мужчин (58,1 %) и 18 женщины (41,9 %), средний возраст в группе – 43,65±11,42 лет).

3. Контрольная группа №2–65 пациентов с неизменной паренхимой печени - 28 мужчин (43,1 %) и 37 женщин (56,9 %), средний возраст – 44,32±11,22 лет. Основные нозологические формы, представленные в данной группе, это заболевания желудочно-кишечного тракта, такие как хронический гастрит (41,54 %), хронический дуоденит (30,77 %), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (15,38 %), хронический некалькулезный холецистит (12,31 %).

Все пациенты, участвующие в исследовании, были обследованы по единому диагностическому алгоритму в несколько этапов. Период наблюдения 3 года (2018–2021 гг.), при этом активное динамическое наблюдение 0 мес. – 3 мес. – 6 мес.

I этап: Сбор жалоб, анамнеза заболевания, физикальный осмотр с оценкой общей тяжести состояния (легкая, средняя, тяжелая). Определение границ, размеров печени и селезенки методами пальпации и перкуссии.

II этап: Лабораторное обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением показателей АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, протеинограммы – общего белка и альбумина, билирубина и его фракций, а так же показателей коагулограммы – ПТВ и ПТИ, определение маркеров вирусных гепатитов количественными и качественными методами – ДНК и РНК вирусов, HbSAg, HbEAg, anti-HBV Ig M, Ig G; anti-HCV Ig M, Ig G).

III этап: Мультипараметрическое ультразвуковое исследование органов брюшной полости: стандартный серошкальный В-режим; цветовое и энергетическое доплеровское картирование с оценкой кровотока по v. portae и v. lienalis; эластография печени; трепан-биопсия печени иглами G16-G18; контраст-усиленное ультразвуковое исследование с оценкой качественных и количественных параметров, исключая пациентов контрольной группы №1. Оценка качественных параметров в баллах от 1 (норма) до 5 (цирроз) по предложенной стандартизированной программе: в артериальную фазу - деформация сосудистого рисунка и симметричность накопления контрастного препарата; в портальную и позднюю венозную фазу - снижение общей интенсивности контрастирования, краевое ослабление визуализации контрастирования, неоднородность контрастирования, задержка выведения контрастного препарата (сладж-синдром). Оценка количественных параметров в проксимальных и дистальных зонах с построением Кривых накопления контрастного препарата (рис. 1).

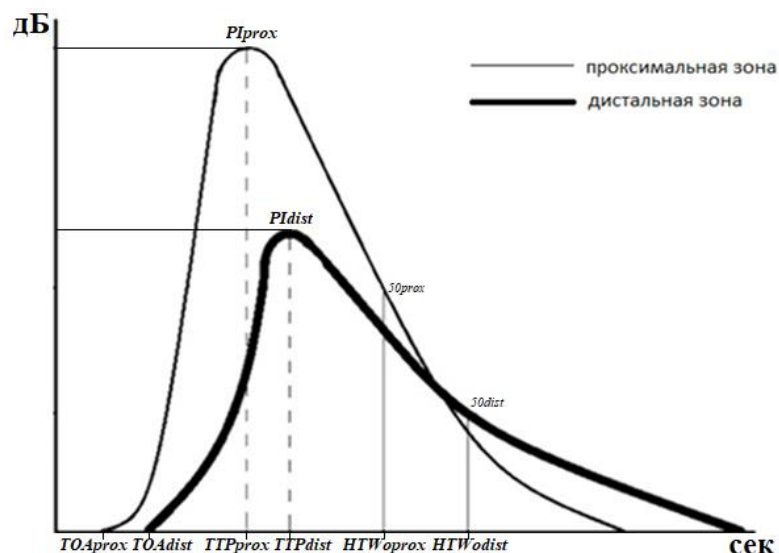


Рисунок 1. Кривые накопления контрастного препарат в проксимальных и дистальных зонах с оценкой начала артериальной фазы (TOA, сек), времени достижения максимальной интенсивности накопления контрастного препарат (TTP, сек), максимальной интенсивности накопления контрастного препарат (PI, дБ) и времени полувыведения контрастного препарат (HTWo, сек) (WFUMB, EFSUMB Guidelines and Recommendations for CEUS, 2020).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты клинико-лабораторно-инструментальной диагностики

В результате опроса и общего осмотра были выявлены следующие данные: наличие болевого синдрома у 164 человека (57,75 %); дискомфорт, тяжесть в правом подреберье – 195 человек (68,66 %); тошнота – 64 человека (22,54 %); сниженный аппетит – 82 человека (28,87 %); снижение массы тела – 35 человек (12,32 %); слабость, утомляемость, снижение работоспособности – 121 человек (42,61 %); изменение цвета кожных покровов и видимых слизистых оболочек (желтушность или бледность) – 28 человек (9,86 %); увеличение живота в объеме, расширенные вены на передней брюшной стенке – 17 человек (5,99 %). При лабораторном обследовании у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В среди мужчин наблюдалось повышение таких показателей, как АЛТ = 67,4 (19,6;170,05) Ед/л, АСТ = 62,4 (19;108,5) Ед/л, а также ГГТ = 57,3 (27,6;118) Ед/л; аналогично среди женщин - АЛТ = 54 (27;120,5) Ед/л, АСТ = 40 (25,65;103,5) Ед/л и ГГТ = 47,4 (35,6;70,8) Ед/л. У пациентов с хроническим вирусным гепатитом С - среди мужчин повышение АЛТ = 74 (34; 155,8) Ед/л, АСТ = 53,8 (32,3;105,9) Ед/л и ГГТ = 58 (42,4; 140) Ед/л, среди женщин повышение АЛТ = 48 (30; 104) Ед/л, АСТ = 42,9 (31,65; 88,55) Ед/л и значения ГГТ = 40 (29,5; 74) Ед/л. В контрольной группе №2 не наблюдалось существенного изменения биохимических показателей независимо от пола и возраста пациентов. При анализе данных ультразвукового исследования печени было выявлено, что среди мужчин с хроническими вирусными гепатитами более выраженное увеличение размеров печени, а также расширение v. portae; а среди женщин – снижение показателей объемной скорости кровотока в v. portae. При анализе показателей селезенки было выявлено, что у пациентов с хроническими вирусными гепатитами средние величины по площади были выше нормы. В контрольной группе №2 не наблюдалось существенного изменения УЗ-показателей печени и селезенки независимо от пола и возраста пациентов. При проведении эластографии сдвиговых волн было получено, что в контрольной группе №2 не наблюдались стадии фиброза выше F2; в группе пациентов с хроническими вирусными гепатитами большую часть составили пациенты с клинически значимым фиброзом (F2-3) – 55,48% и в меньшем проценте случаев пациенты с F4 – 10,96%. При проведении МРТ с контрастным препаратом гадобутролом 0,1мл/кг (Гадовист, Bayer) внутривенно, болюсно в 19,05 % были выявлены диффузные изменения паренхимы печени, соответствующие F0-F1 стадии фиброзных изменений, в 47,62% - F2-F3 стадии, а в 33,33% - цирротической трансформации печени (F4). При чрескожной биопсии печени в 3,33% случаев отсутствовали признаки патологических изменений паренхимы печени, в 23,33% были выявлены гистологические изменения, соответствующие стадии фиброза F0-F1, в 46,67% - стадия фиброза F2-F3, а у 26,67% пациентов выявлена цирротическая трансформация печени F4 по классификации METAVIR.

Результаты контраст-усиленного ультразвукового исследования

Всем пациентам с хроническими вирусными гепатитами В и С (n=146) и пациентам контрольной группы № 2 (n=65) было проведено контраст-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) с 1,0 мл контрастного препарата SonoVue (Bracco Suisse S.A., Italy) с последующей оценкой качественных и количественных параметров контрастирования.

В результате анализа полученных результатов оценки качественных и количественных параметров КУУЗИ в зависимости от степени поражения паренхимы печени было установлено, что наибольшие изменения параметров КУУЗИ были выявлены у пациентов со стадией фиброза F4 по классификации METAVIR. У пациентов со стадией фиброза F2-F3 также наблюдалось более выраженные изменения данных параметров по сравнению с пациентами без патологии печени или с клинически незначимым фиброзом (F0-F1) (рис. 2).

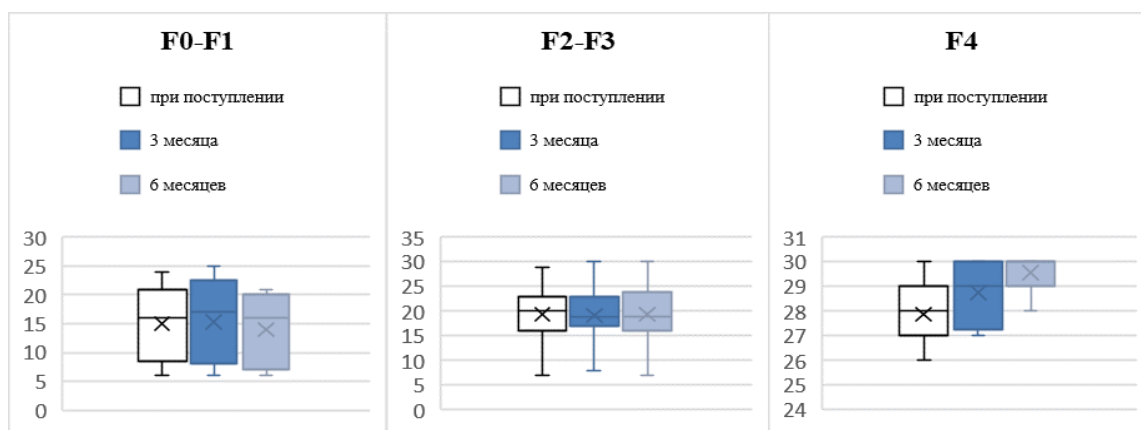


Рисунок 2. Изменение суммы баллов качественных параметров КУУЗИ в зависимости от степени поражения паренхимы печени.

В ходе исследования были установлены значения суммы баллов на основе стандартизированной программы для оценки качественных параметров КУУЗИ в сопоставлении со стадией фиброза по классификации METAVIR и прогнозом заболевания, где сумма баллов от 6 до 10 баллов соответствует благоприятному прогнозу и стадии F0, 11-15 – условно благоприятному и F1, 16-20 – сомнительному и F2, 21-25 и 26-30 баллов неблагоприятному прогнозу и стадии фиброза F3-F4.

Также были получены следующие значения количественных параметров КУУЗИ, соответствующие стадиям фиброза печени по классификации METAVIR (табл.2).

Таблица 2 - Количественные параметры КУУЗИ в сопоставлении с фиброзом печени по шкале METAVIR.

Параметры КУУЗИ	F0-F1	F2-F3	F4
TOA прох, сек	>17	13-17	<13
TOA dist, сек	>19	14-19	<14
TTP прох, сек	>90	80-90	<80

TTP dist, сек	>100	70-100	<70
PI prox, дБ	>70	50-70	<50
PI dist, дБ	>50	40-50	<40
HTWo prox, сек	<180	180-200	>200
HTWo dist, сек	<220	220-240	>240
Транзит ПА-ПВ, сек	>10	7-10	<7
Транзит ВВ-ПВ, сек	>7	4-7	<4

Кроме того, при анализе разницы количественных параметров КУУЗИ в проксимальных и дистальных зонах были установлены значения для построения прогноза дальнейшего клинического течения заболевания (табл. 3).

Таблица 3 - Прогноз заболевания на основе разницы количественных параметров КУУЗИ в проксимальных и дистальных зонах.

Параметры КУУЗИ	Прогноз благоприятный	Прогноз неблагоприятный
ΔTOA	<10%	>10%
ΔTTP	<15%	>15%
ΔPI	<20%	>20%
$\Delta HTWo$	<20%	>20%

При оценке диагностического и прогностического потенциала качественных параметров на всех этапах динамического наблюдения по данным ROC-анализа были получены результаты, соответствующие отличному качеству прогностической модели (табл. 4) и выделен оптимальный порог отсечения перехода фиброза в цирроз, который составил 26 баллов (рис. 3).

Таблица 4 - Данные ROC – анализа для качественных параметров КУУЗИ в динамике.

Данные	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	Границы доверительного интервала (p=0,95)	
			Нижняя	Верхняя
При поступлении	0,9166	0,0212	0,8751	0,9582
Через 3 месяца	0,9801	0,0102	0,96	1
Через 6 месяцев	0,9992	0,0007	0,9979	1

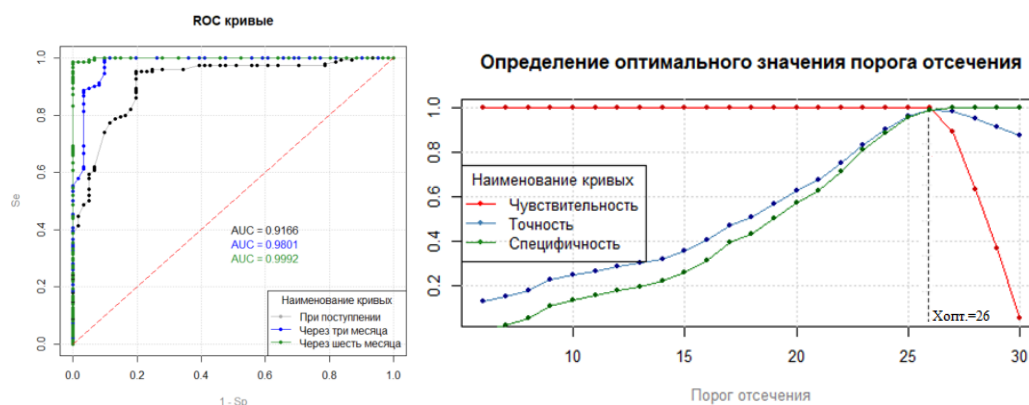


Рисунок 3. Динамика качества диагностического прогноза качественных параметров по величине площади под ROC – кривой и определение оптимального порога отсечения (Sp - специфичность; Se - чувствительность).

При анализе количественных параметров, было выявлено, что наиболее высоким прогностическим и диагностическим потенциалом обладают значения разницы в проксимальных и дистальных зонах – ΔTOA , ΔTTP , ΔPI , ΔNTW_o , а не отдельно взятые показатели, что можно объяснить высокой степенью вариабельности характера кровотока в печени у каждого конкретного пациента. К тому же анализ параметров не только в проксимальных, но и одновременно в дистальных зонах позволяет оценивать состояние паренхимы комплексно. Также высокой диагностической ценностью обладают такие количественные параметры, как время транзита контрастного препарата из печеночной артерии в печеночные вены и из воротной вены в печеночные вены, что связано с формированием в случае цирротической трансформации артерио-венозных шунтов, сокращающих время транзита (транзит ПА-ПВ, ВВ-ПВ). Так, при оценке разницы показателей максимальной интенсивности накопления контрастного препарата (ΔPI) в проксимальных и дистальных зонах на всех этапах динамического наблюдения по данным ROC-анализа были получены результаты, соответствующие хорошему качеству прогностической модели (табл. 5) и был выделен оптимальный порог отсечения перехода фиброза в цирроз равный 16,8 % (рис. 4).

Таблица 5 - Данные ROC – анализа для ΔPI в динамике.

Данные	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	Границы доверительного интервала (p=0,95)	
			Нижняя	Верхняя
При поступлении	0,7096	0,035	0,6411	0,7781
Через 3 месяца	0,7421	0,0341	0,6754	0,8089
Через 6 месяцев	0,8548	0,0263	0,8033	0,9063

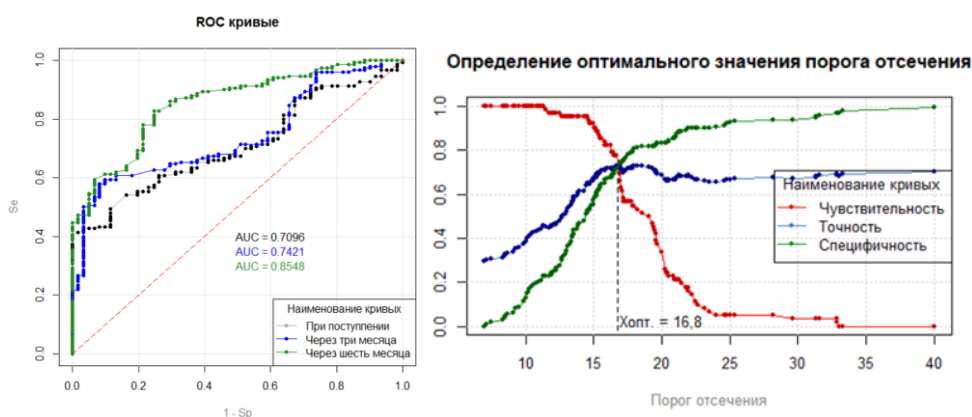


Рисунок 4. Динамика качества диагностического прогноза ΔPI по величине площади под ROC – кривой и определение оптимального порога отсечения (Sp - специфичность; Se - чувствительность).

Кроме того, в ходе исследования было выявлено, что чем больше повреждение печени (очаги фиброза, некроза, воспаления, дистрофии), тем заметнее нарушение контрастирования

дистальных участков по мере удаления от магистральных сосудов, как представлено в виде графиков на рис. 5, отражающих характер контрастирования в различных участках печени.

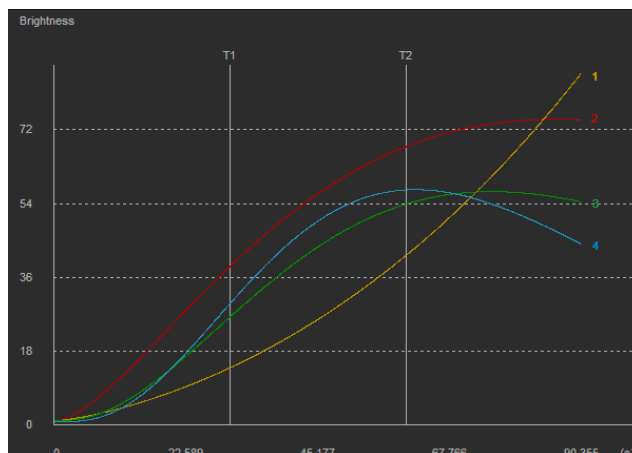


Рисунок 5. Характер контрастирования дистальных участков печени при циррозе: 1 – проксимальный участок, 2,3,4 – дистальные участки на 10,15 и 20 мм от v.portae соответственно (пациент Б., 61 г., ХВГ С, $10,2 \times 10^3$ МЕ/л, АЛТ 915 Ед/л, АСТ 502 Ед/л).

При оценке прогностической эффективности КУУЗИ у пациентов основной группы с хроническими вирусными гепатитами через 3 года динамического наблюдения в результате включения КУУЗИ в диагностический алгоритм количество пациентов с осложненным течением уменьшилось с 47% до 33% в связи с ранним установлением маркеров неблагоприятного прогноза и дальнейшей коррекцией терапевтической тактики. При этом в группе пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С – контрольная группа №1, которым не проводилось контраст-усиленное ультразвуковое исследование печени, количество пациентов с осложненным течением увеличилось с 39% до 45% (рис. 6).

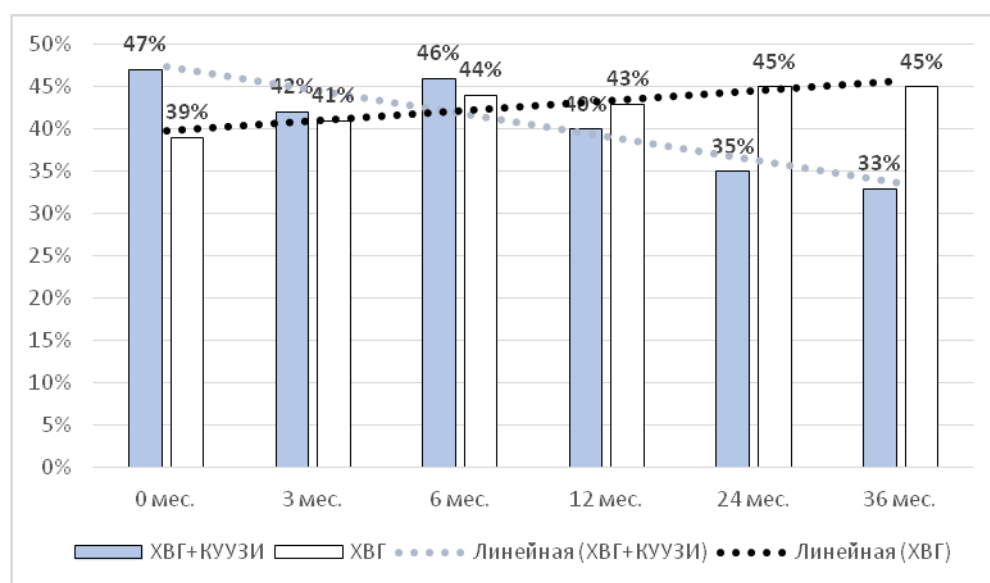


Рисунок 6. Данные динамического наблюдения в оценке неблагоприятного прогноза у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С.

Таким образом, прогностическая ценность КУУЗИ заключается в возможностях оценивать ухудшение или улучшение дальнейшего течения заболевания на основе анализа состояния паренхиматозной микроциркуляции, позволяя избежать неоправданно тяжелой терапии и ее осложнений при благоприятном прогнозе или наоборот подобрать эффективную терапевтическую тактику в короткие сроки при неблагоприятном.

Нами был усовершенствован диагностический алгоритм пациентов с хроническими вирусными гепатитами, включающий в себя оценку качественных и количественных параметров КУУЗИ печени для неинвазивной диагностики состояния паренхимы на ранних стадиях развития патологического процесса с выделением факторов неблагоприятного прогноза у пациентов данной нозологии (рис.7).

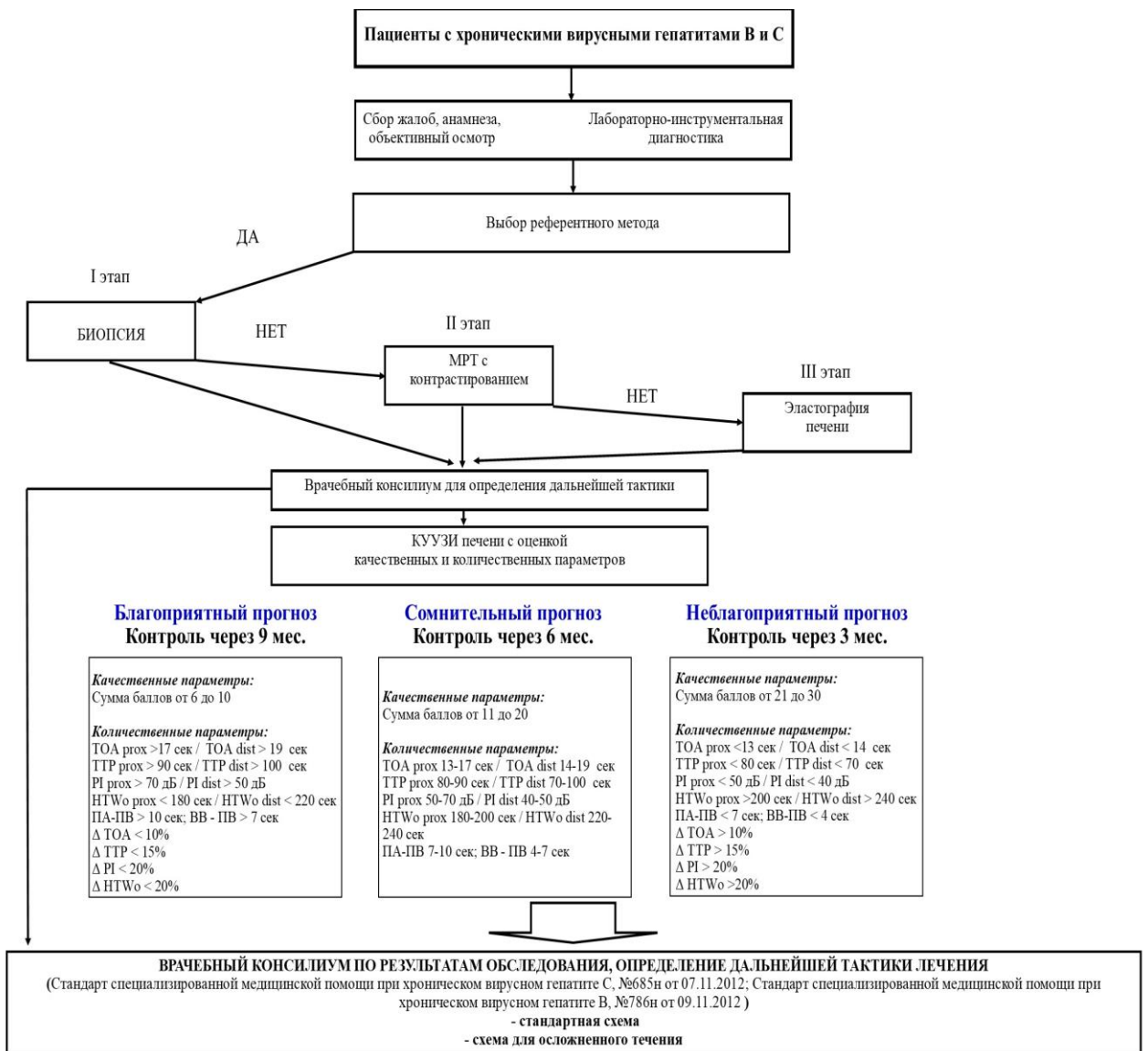


Рисунок 7. Усовершенствованный алгоритм ведения пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С с учетом КУУЗИ печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перспективность использования КУУЗИ в качестве раннего неинвазивного метода диагностики патологии печени состоит в возможности оценки паренхимы комплексно, а не только ограниченного участка в отличие от биопсии и эластографии. Кроме того, контрастные препараты являются внутрисосудистыми, благодаря чему можно судить о характере прохождения контрастного препарата от центральных сосудов (портальной вены, печеночной артерии и вен) до паренхиматозных капилляров на периферии к капсуле печени, а также отмечать задержку продвижения контрастного препарата на всем протяжении в случае наличия очагов воспаления, фиброза или некроза. Так о выраженных изменениях гистоархитектоники, протекающих неравномерно, можно судить при анализе качественных и количественных параметров контрастирования, которые значительно меняются по мере прогрессирования заболевания.

В ходе исследования были установлены пороговые значения качественных и количественных параметров КУУЗИ, свидетельствующих об увеличении степени фиброза и перехода фиброза в цирроз. Маркерами неблагоприятного прогноза являются следующие значения КУУЗИ: для качественных параметров - сумма баллов по предложенной стандартизированной программе от 21 до 30 баллов; для количественных параметров - $\Delta\text{ТOА} > 10\%$, $\Delta\text{ТТР} > 15\%$, $\Delta\text{PI} > 20\%$, $\Delta\text{НТWо} > 20\%$, транзит ПА-ПВ < 7 сек, транзит ВВ-ПВ < 4 сек.

Анализируя полученные результаты, пришли к выводу о значительном отличии качественных и количественных параметров у пациентов контрольной группы №2 и с клинически незначимым фиброзом по сравнению с пациентами со стадией фиброза F2-F3 или наличием цирроза. Несмотря на то, что период наблюдения составил 3 года, уже на этапе обследования в 3 и 6 месяцев были получены данные, свидетельствующие о нарушении паренхиматозной микроциркуляции и формировании осложненного течения, что в итоге подтверждалось стандартными лабораторно-инструментальными методами через 2,5–3 года.

Таким образом, метод контраст-усиленного ультразвукового исследования необходимо использовать, как составную часть комплексного клинико-инструментально-лабораторного обследования для постановки диагноза диффузных заболеваний печени, позволяющего на раннем этапе оценить степень поражения паренхимы печени и прогнозировать клиническое течение заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Разработана стандартизированная программа оценки качественных параметров КУУЗИ печени в баллах, при этом в артериальную фазу оцениваются такие параметры, как деформация сосудистого рисунка, симметричность накопления контрастного препарата, в

портальную и позднюю венозную фазы – снижение общей интенсивности контрастирования, краевое ослабление визуализации контрастирования, неоднородность контрастирования и задержка выведения контрастного препарата. Прогноз течения заболевания неблагоприятный при сумме баллов от 21 до 30 (RU 2713944).

2. Определены пороговые значения количественных параметров КУУЗИ, свидетельствующие о неблагоприятном клиническом течении основного заболевания в виде уменьшения времени начала артериальной фазы, времени достижения максимальной интенсивности накопления контрастного препарата, максимальной интенсивности накопления контрастного препарата и увеличения времени полувыведения контрастного препарата.

3. Прогностическое значение динамики клинического течения заболевания является разница количественных параметров КУУЗИ в проксимальных и дистальных зонах (RU 2713944; RU 2702145): а) прогноз неблагоприятный при $\Delta TOA > 10\%$; $\Delta TTP > 15\%$; $\Delta PI > 20\%$; $\Delta NTW_o > 20\%$ (RU 2713944); б) при транзите «печеночная артерия - печеночные вены» < 7 сек, при транзите «воротная вена - печеночные вены» < 4 сек.

4. Контраст-усиленное ультразвуковое исследование дает возможность уже на ранней клинической стадии выявить признаки неблагоприятного течения хронических вирусных гепатитов, позволяя своевременно корректировать лечение и улучшать отдаленные прогнозы, так в основной группе наблюдалось уменьшение числа случаев осложненного течения на 14 % и увеличение аналогичного показателя в контрольной группе №1 на 6%.

5. Разработан алгоритм тактики врача-терапевта на основе карты клинической интерпретации параметров КУУЗИ печени, позволяющий прогнозировать неблагоприятное течение заболевания и своевременно корректировать медикаментозное лечение согласно Общероссийским стандартам специализированной медицинской помощи при хронических вирусных гепатитах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение КУУЗИ печени рекомендовано путем внутривенного введения 1,0 мл контрастного препарата через 2-х портовый периферический венозный катетер G20 в *v. ulnaris sinistra* с последующим введением 5,0 мл 0,9 % р-ра NaCl для усиления болюсного эффекта. Рекомендованные параметры настройки УЗ – аппарата: низкий механический индекс (MI) для В – режима – 0,04, для режима Contrast – 0,06 (RU 2702145, 2713944).

2. Качественные параметры оцениваются по стандартизированной программе с балльной оценкой критериев в артериальную, портальную и позднюю венозную фазы с общей суммой от 6 до 30 баллов.

3. Клиническая карта стандартизированной балльной оценки качественных параметров КУУЗИ: 6–10 баллов (F0) – прогноз благоприятный; 11–15 баллов (F1) – прогноз условно

благоприятный; 16–20 баллов (F2) – прогноз сомнительный; 21–25 баллов (F3) – прогноз неблагоприятный; 26–30 баллов (F4) - прогноз неблагоприятный.

4. Значения параметров КУУЗИ печени, соответствующие норме следующие: а) количественных параметров: проксимальные зоны – ТОА>17 сек; ТТР>90 сек; PI>70 дБ; НТW_о<180 сек; дистальные зоны ТОА>19 сек; ТТР>100 сек; PI>50 дБ; НТW_о<220 сек; б) оценка прогноза по разнице количественных параметров в проксимальных и дистальных зонах: прогноз благоприятный при ΔТОА<10%; ΔТТР<15%; ΔPI<20%; ΔНТW_о<20% (RU 2713944); в) транзит «печеночная артерия - печеночные вены» > 10 сек, транзит «воротная вена - печеночные вены» > 7 сек (RU 2702145); г) оценка качественных параметров – от 6 до 10 баллов.

5. При наличии пороговых значений параметров КУУЗИ печени для хронических вирусных гепатитов В и С, свидетельствующих о неблагоприятном прогнозе заболевания (высокий риск развития цирроза и его осложнений), рекомендуется дальнейшее ведение пациентов согласно клинической карте интерпретации параметров КУУЗИ печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ, ОПУБЛИКОВАННОЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Борсуков А.В. Возможности контраст – усиленного ультразвукового исследования в диагностике цирроза печени / А.В. Борсуков, А.О. Буеверов, А.В. Тиханкова // **Медицинский алфавит. - 2019. - Т.3. – №29 (404). - С. 26–30.**

2. Борсуков А.В. Полуколичественная оценка контраст-усиленного ультразвукового исследования при хронических вирусных гепатитах / А.В. Борсуков, А.О. Буеверов, А.В. Тиханкова // **Доктор.Ру. - 2019. - №8(163) – С. 28–34.**

3. Борсуков А.В. Возможности контраст-усиленного ультразвукового исследования сосудов печени в оценке стадирования процесса у пациентов с ЗНО почек / А.В. Борсуков, А.В. Тиханкова // Сборник тезисов III Всероссийского научно – образовательного конгресса с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия». - 2020. – С.6.

4. Тиханкова А.В. Оценка возможностей контраст – усиленного ультразвукового исследования в диагностике хронических вирусных гепатитов / А.В. Тиханкова // Сборник тезисов «25 гастроэнтерологической недели». – 2019. - С. 84.

5. Тиханкова А.В. Усовершенствованная методика контрастно – усиленного ультразвукового исследования при хронических вирусных гепатитах / А.В. Тиханкова, А.В. Борсуков, А.О. Буеверов, В.В. Иванов, Ю.В. Иванов // **Клиническая практика. - 2019. - Т.10. - № 1. - С. 4–9.**

6. Тиханкова А.В. Диагностические возможности контраст – усиленного ультразвукового исследования при диффузных заболеваниях печени / А.В. Тиханкова, А.В.

Борсуков // Сборник тезисов Международного конгресса «XI Невский радиологический форум - 2019». – 2019. - С. 45–46.

7. Тиханкова А.В. Предоперационная оценка состояния микроциркуляции печени при контрасте – усиленном ультразвуковом исследовании у пациентов с ЗНО толстого кишечника и хроническими вирусными гепатитами В и С / А.В. Тиханкова, А.В. Борсуков // Сборник тезисов II Всероссийского научно – образовательного конгресса с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» - 2019. - С. 45.

8. Тиханкова А.В. Применение контраст – усиленного ультразвукового исследования в оценке состояния паренхимы печени при хронических вирусных гепатитах / А.В. Тиханкова, А.В. Борсуков // Сборник тезисов XIII Национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2019». - 2019. - С. 35.

9. Тиханкова А.В. Методика ультразвукового исследования с контрастным усилением у пациентов с хроническими вирусными гепатитами / А.В. Тиханкова, А.В. Борсуков // Ультразвуковая и функциональная диагностика. Приложение к журналу. – 2019. - №3. - С.90-91.

10. Тиханкова А.В. Оценка микроциркуляции при контрасте – усиленном ультразвуковом исследовании печени у пациентов с ЗНО толстого кишечника на предоперационном этапе / А.В. Тиханкова, А.В. Борсуков // Колопроктология. – 2019 – Т.18. - № 3(69). - С. 69.

11. Тиханкова А.В. Полуколичественная оценка контраст-усиленного ультразвукового исследования при циррозе печени / А.В. Тиханкова, А.В. Борсуков // International Journal of Advanced Studies in medicine and Biomedical Sciences, St. Louis, Missouri, USA – 2019. - №2. – С. 54–58.

12. Тиханкова А.В. Клинические возможности количественных параметров контраст-усиленного ультразвукового исследования при хронических вирусных гепатитах / А.В. Тиханкова, А.В. Борсуков // **Практическая медицина. - 2020. – Т.18. - № 4. - С. 91-96.**

13. Тиханкова А.В. Неинвазивная оценка состояния паренхимы печени при хронических вирусных гепатитах: КУУЗИ и Combi-Elasto (режим Fusion-US) / А.В. Тиханкова, А.В. Борсуков // Сборник материалов IV Научно -практической онлайн конференции с международным участием «Лучевая диагностика – Смоленск 2020. Конкурс молодых ученых». – 2020. – С.61-62.

14. Тиханкова А.В. Возможности ультразвуковых режимов Combi-Elasto и контрастным усилением в диагностике вирусного гепатита В / А.В. Тиханкова, А.В. Борсуков, А.О. Буеверов, Т.С. Безменова, К.А. Гладаревский // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2020. - 3(3). – С. 75–82.

15. Тиханкова А.В. Клинические возможности контраст-усиленного ультразвукового исследования при хронических вирусных гепатитах / А.В. Тиханкова // Сборник тезисов «26 гастроэнтерологической недели». – 2020. - С. 78.

16. Тиханкова А.В. Усовершенствованная полуколичественная оценка контраст-усиленного ультразвукового исследования при диффузных заболеваниях печени / А.В. Тиханкова, А.В. Борсуков, С.Б. Крюковский // Сборник тезисов «26 гастроэнтерологической недели». – 2020. - С. 75.

17. Тиханкова А.В. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование: перспективное направление в диагностике хронических вирусных гепатитов / А.В. Тиханкова, А.В. Борсуков, А.О. Буеверов, Т.С. Безменова // **Медицинский алфавит**. – 2020. - 17. – С. 39–43.

18. Тиханкова А.В. Прогностические возможности контраст-усиленного ультразвукового исследования в диагностике патологии печени / А.В. Тиханкова, А.В. Борсуков // Сборник статей по материалам IV Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной науки и практики» Часть 2. – 2020. – С. 222–225.

19. Тиханкова А.В. Оценка клинического течения хронических вирусных гепатитов методом контраст-усиленного ультразвукового исследования / А.В. Тиханкова, А.В. Борсуков, А.О. Буеверов, Л.Н. Маркелова, С.Б. Крюковский // Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием «Боткинские чтения». – 2021. – С.275–276.

20. Тиханкова А.В. Контраст-усиленное ультразвуковое исследование у пациентов с циррозом печени и применением системы LI-RADS / А.В. Тиханкова, А.В. Борсуков // Лучевая диагностика и терапия. - № S (12). – 2021. – С. 177-178.

21. Тиханкова А.В. Оценка качественных параметров контраст-усиленного ультразвукового исследования при диффузных заболеваниях печени / А.В. Тиханкова, А.В. Борсуков // Лучевая диагностика и терапия. - № S (12). – 2021. – С. 178-179.

Результаты интеллектуальной деятельности

1. Борсуков А.В., Буеверов А.О., Тиханкова А.В. Способ прогнозирования исхода гепатита в цирроз (патент RU 2702145 Бюл. №28 от 04.10.2019).

2. Борсуков А.В., Тиханкова А.В. Способ прогнозирования клинического течения диффузных заболеваний печени (патент RU 2713944 Бюл. №5 от 11.02.2020).

3. Борсуков А.В., Тиханкова А.В., Горбатенко О.А., Тагиль А.О., Борсуков С.А., Гончарова Т.И. Способ определения времени течения артериальной фазы эхоконтрастирования печени, почек и селезенки (патент RU 2744825 Бюл. № 8 от 16.03.2021).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ВВ – воротная вена

ГГТП - гамма-глутамилтранспептидаза

КУУЗИ – контраст-усиленное ультразвуковое исследование

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПА – печеночная артерия

ПВ – печеночные вены

ПК - ОПП – постконтрастное острое повреждение почек

ПТВ – протромбиновое время

ПТИ – протромбиновый индекс

ЩФ - щелочная фосфатаза

CEUS – Contrast – Enhanced Ultrasound

2D-SWE – two – dimensional shear wave elastography

EFSUMB – European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology

HBV - Hepatitis B Virus

HCV – Hepatitis C Virus

HTW₀ – half – time washout

PI – peak intensity

ROC – Receiver Operator Characteristic

TE – transient elastography

TOA – time of arrival

TTP - time to peak

WFUMB – World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology

Подписано в печать: 06.10. 2021
Формат А5
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Тираж 100 Экз.
Заказ №22007
Типография ООО "Цифровичок"
117149, г. Москва, ул. Азовская, д. 13