

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Иоппа Елизавета Алексеевна

**РОЛЬ ПЕРФУЗИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В
ДИАГНОСТИЧЕСКОМ АЛГОРИТМЕ У БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ**

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Завадовская Вера Дмитриевна

Томск – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	16
1.1 Эпидемиология, этиологические, патогенетические аспекты диффузных заболеваний печени	16
1.2 Патогенез формирования фиброза.....	19
1.3 Методы диагностики фиброза.....	22
1.3.1 Биопсия печени	22
1.3.2 Методы ультразвуковой эластографии.....	25
1.3.3 Возможности функциональных методик магнитно-резонансной томографии в оценке фиброза	28
1.3.4 МР-перфузия	32
1.4 Возможности ПКТ в оценке паренхимы печени и стадий фиброза.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1 Общая характеристика пациентов	46
2.1.1 Характеристика пациентов с диффузными заболеваниями печени основной и контрольной группы.....	48
2.2 Характеристика методов исследований	51
2.2.1 Клинико-anamнестический метод	51
2.2.2 Лабораторный метод	52
2.2.3 Инструментальные методы.....	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	60
3.1 Сравнительный анализ перфузионных показателей, клинико-лабораторных данных и УЭ у пациентов с гепатитом, циррозом, НАЖБП.....	61
3.2 Сравнительный анализ показателей ПКТ, УЭ и клинико-лабораторных данных у пациентов с вирусным гепатитом	65

3.3 Сравнительный анализ полученных показателей ПКТ, УЭ и клинико-лабораторных данных у пациентов с НАЖБП	69
3.4 Сравнительный анализ полученных показателей ПКТ, клинико-лабораторных данных у пациентов с циррозом.....	72
3.5 Диагностическая эффективность перфузионных показателей у пациентов с различными стадиями фиброза.....	76
3.6 Результаты ПКТ у пациентов с вирусным гепатитом до и после проведения специфического противовирусного лечения	87
3.7 Совершенствование диагностического алгоритма у пациентов с умеренными стадиями фиброза.....	93
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	111
ВЫВОДЫ	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Распространенность диффузных заболеваний печени (ДЗП) продолжает увеличиваться, представляя глобальную проблему здравоохранения. ДЗП, как правило, возникают на фоне употребления алкоголя, инфекций, вызванных вирусами гепатита В, С и стеатоза как проявления метаболической дисфункции [181].

Среди хронических диффузных заболеваний печени, которыми по данным 2017 г. страдают 1,5 миллиарда человек, на первом месте преобладала неалкогольная болезнь печени, хронические гепатиты В, С и алкогольная болезнь печени [129].

Вирус гепатита С представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения в европейских странах [199].

По представленным результатам Wang Y. et al. от 2024 г., где была проанализирована заболеваемость и смертность циррозом в различных странах мира, пришли к выводу, что количество пациентов с данным заболеванием будет неуклонно расти. При этом ведущей причиной цирроза стало инфицирование вирусом гепатита С [240].

По данным мировой статистики здравоохранения от 2022 г. в странах с низким и средним уровнем жизни среди инфекционных заболеваний, по-прежнему одну из лидирующих позиций занимает гепатит В. Текущие меры, направленные на снижение заболеваемости инфекционными заболеваниями в вышеперечисленных странах, недостаточно эффективны, по этой причине к 2030 году прогнозируется преждевременная смертность от них [242].

Стоит отметить, что в России смертность, ассоциированная с патологией печени, занимает лидирующую позицию в структуре смертности в результате гастроэнтерологических заболеваний [47]. При этом злоупотребление алкоголем занимает ведущее место в структуре причин цирроза печени (ЦП) [48].

На основании вышеизложенных эпидемиологических данных проблема своевременной и ранней диагностики ДЗП остается крайне актуальной и социально

значимой, что обусловлено ранней инвалидизацией данной категории трудоспособного населения, снижением качества жизни, а при наличии цирроза – риском смертности от его осложнений [35].

В ответ на воздействие вирусов, нарушение метаболизма, алкоголя происходит формирование фиброза за счет активации звездчатых клеток, потенцирующих отложение внеклеточного матрикса. При этом наряду с образованием соединительной ткани происходит трансформация микроциркуляторного русла.

На начальной стадии цирроз может протекать компенсировано, поэтому многие пациенты не предъявляют жалоб и не обращаются к врачу, что в свою очередь приводит к снижению частоты корректной диагностики фиброза и цирроза на ранних этапах [23].

В настоящее время декларируется положение об обратимости фиброза различной степени выраженности. При этом пациенты с минимальным (F1) и умеренным (F2) фиброзом – перспективная категория пациентов для регресса фиброза.

Сложность диагностики различной степени выраженности фиброза и цирроза заключается в том, что категория пациентов с такими заболеваниями нередко не имеет существенных жалоб и не обращается к врачу [69]. В свою очередь для проведения терапии необходимо выполнить своевременную диагностику фиброзных изменений печени.

Лишь пациенты с декомпенсированным циррозом, у которых есть осложнения в виде асцита, варикозно-расширенных вен пищевода, печеночной энцефалопатии, признаков механической желтухи, обращаются за медицинской помощью [91].

Таким образом, сроки своевременной диагностики «сдвигаются», без воздействия на причину ДЗП происходит дальнейшее прогрессирующее формирование элементов соединительной ткани, в конечном итоге ведущих к циррозу и его осложнениям.

Для пациентов с ДЗП значимым фактом является не только выявление самого фиброза, но и объективное знание о его стадии, что в последующем влияет на прогноз его течения и качество жизни [35].

По-прежнему достоверная диагностика фиброза печени основывается на «золотом» стандарте – гистологическом исследовании органа после биопсии [77]. Однако биопсия печени, в ряде случаев, как метод оценки фиброза имеет серьезные ограничения ввиду ее инвазивности и непрезентативности полученного материала. При выполнении биопсии в 15–35% случаях получают неизмененную ткань печени, в 1,5% случаев – неинформативный материал, а 5% пациентов не соглашаются на выполнение данной процедуры [33].

В связи с лимитирующими факторами биопсии, в настоящее время неинвазивные методы диагностики играют ключевую роль в оценке функциональных нарушений печени. Так, измерение жесткости с помощью эластографических методов и применение томографических методов исследования помогают клиницистам оптимально наблюдать и лечить пациентов [159].

К одному из широко используемых и ведущих методов относится ультразвуковая эластография (УЭ), оценивающая эластичность печени. В основе метода лежит взаимосвязь механических свойств печени, а именно ее эластичности со степенью выраженности фиброза [8].

УЭ позволяет определить степень фиброзных изменений по шкале Metavir, но вместе с тем этот метод не дает информацию о состоянии кровотока, играющего ключевую роль на фоне происходящего фиброгенеза.

В качестве точного и неинвазивного метода для определения стадии фиброза расценивается магнитно-резонансная эластография печени (МРЭ) [183].

Посредством данного метода возможно определить стадию фиброза так же как и при УЭ, но МРЭ более эффективно используется у пациентов с ожирением и асцитом, а ее лимитирующими факторами остаются сопутствующий стеатоз, признаки воспаления, холестаза, печеночный венозный застой и правожелудочковая недостаточность [178, 200, 226, 227].

Поскольку на фоне активации процессов фиброгенеза, происходящих на фоне ДЗП, параллельно изменяется гемодинамика печени, то необходимо применять такие методы диагностики, которые отражают происходящие микроциркуляторные изменения. В свою очередь полученные знания будут способствовать точной диагностике фиброзных изменений и позволят своевременно назначить антифибротическую терапию для снижения темпов его прогрессирования и улучшения прогноза пациентов.

Исследование гемодинамики печени возможно с использованием методов оценки ее перфузии, к которым относятся различные опции/возможности МР-перфузии, отражающие перфузионные изменения печени [188].

К одной из таких методик магнитно-резонансной томографии (МРТ) относится ASL-перфузия (arterial spin labeling), которая не требует внутривенного введения контрастного вещества и основана на возможности наносить магнитные «метки» на молекулы воды в артериальной крови, выполняющие роль эндогенного маркера [44].

Данная методика считается перспективной для оценки прогрессирования фиброзного процесса, Katada Y. et al. в 2012 году провели оценку и сравнили возможности ASL-перфузии печени и перфузионной компьютерной томографии (ПКТ) среди пациентов без патологии печени и у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой [136]. Примечательно, что между данными методами была получена сильная корреляционная связь ($r=0,795$, $p<0,01$).

Однако, возможности данной методики лимитированы для больных, которым затруднительно выполнить исследование, в том числе для пациентов, не имеющих возможности поверхностно дышать во время исследования [122].

Troudi A. et al. в 2022 году в своем исследовании указали три основных недостатка ASL-перфузии, такие как низкое соотношение сигнал/шум, пространственное разрешение и время сбора данных [220].

Общепризнанной актуальной методикой компьютерной томографии является перфузионная компьютерная томография (ПКТ). Применительно к ДЗП, это методика функциональной визуализации значима прежде всего возможностью

оценки гемодинамики, что важно для понимания патогенетических аспектов фиброза. ПКТ применяется в качестве инструмента, измеряющего количественные перфузионные параметры, которые связаны с повышением внутрипеченочного сосудистого сопротивления по мере нарастания фиброзных изменений на уровне микроциркуляции [38].

О применении ПКТ для оценки фиброза у пациентов ДЗП известно давно [151, 154, 214], однако, данная область исследований остается актуальной. Поскольку несмотря на активное использование различных высокотехнологичных методов лучевой диагностики, каждый из которых не является абсолютно достоверным в оценке фиброзных изменений, остается открытым вопрос применения и внедрения метода диагностики, отражающего исключительные особенности кровотока печени и его нарушения. Так, авторы по-прежнему исследуют диагностические возможности ПКТ для дифференцировки различных стадий фиброза у пациентов с фиброзом и циррозом печени [42] и у больных аутоиммунным гепатитом [4].

Анализ опубликованных библиографических источников о применении ПКТ у пациентов с патологией печени [60] свидетельствует о перспективном применении ПКТ в оценке эффективности противовирусной терапии у пациентов хроническим вирусным гепатитом С.

Таким образом, несмотря на диагностические возможности ПКТ в оценке кровотока, данная модальность не включена в диагностический алгоритм у пациентов с диффузной патологией печени для повышения точности диагностики фиброза различной степени выраженности.

Степень разработанности темы

На сегодняшний момент особую роль для оценки фиброза отводится неинвазивным визуализационным методам исследования, поскольку процедура биопсии не является оптимальной [125]. Точность биопсии по-прежнему подвергается сомнению ввиду ошибок забора материала, межнаблюдательской вариабельности и может привести к недостоверной оценке стадии фиброза [54].

В соответствии с клиническими рекомендациями (Европейского общества по изучению печени, посвященных тактике ведения пациентов с вирусными гепатитами В, С, по ведению пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), циррозом) на сегодняшний день применение биопсии ограничено, ее выполнение рекомендуется в единичных случаях по индивидуальным показаниям [15,16,79,80].

Согласно данным литературы, вопрос о наиболее эффективном диагностическом методе для оценки фиброза у пациентов с различными формами ДЗП остается недостаточно изученным.

В связи с этим можно выделить несколько актуальных проблем. Зарекомендовавшим себя методом оценки фиброза является ультразвуковая эластография (УЭ), которая оценивает эластичность ткани печени, однако, в патогенезе фиброза происходит инверсия кровотока, который УЭ не способна оценить ввиду ее физических основ. Ко второму значимому вопросу относится то, что результаты неинвазивных методов диагностики противоречивы и не всегда объективны по отношению к умеренным стадиям фиброза [59, 77]. Однако, знание о клинически значимом фиброзе ($\geq F2$) является ключевым аспектом для начала проведения терапевтических мероприятий.

Томографическим методом, способным оценивать состояние паренхимы печени на фоне фиброза является перфузионная компьютерная томография (ПКТ). Ряд авторов предпринимали попытки по изучению диагностических возможностей ПКТ для оценки фиброзных изменений [115, 188, 233]. Д.Я. Смирнова более детально раскрыла возможности применения ПКТ у пациентов с гепатитами и циррозами печени для оценки прогнозирования риска фиброза, предоставив информацию о портальной, артериальной, общей перфузии и об индексе печеночной перфузии у пациентов с компенсированным циррозом для определения риска декомпенсации в исходе хронического вирусного гепатита [39]. Вместе с тем, с течением времени основной акцент в применении ПКТ сместился в сторону усовершенствования диагностики цирроза [61, 128, 149, 165, 239]. И в данный

момент применение ПКТ направлено на изучение портальной гипертензии и градиента венозного давления у пациентов с циррозом [11, 74, 256].

Поскольку фиброз является потенциально обратимым процессом, а его своевременное выявление и уточнение позволяет начать терапию, направленную на снижение его прогрессирования, то еще одним важным аспектом в диагностике фиброза является оценка его обратного развития [20].

На данный момент времени в литературных источниках не встречается данных о диагностических возможностях оценки кровотока с помощью ПКТ на этапе умеренных стадий фиброза после проведения противовирусной терапии (ПВТ) для оценки регресса фиброзных изменений.

Исходя из имеющихся литературных данных, диагностические возможности ПКТ для оценки микроциркуляции при различных стадиях фиброза недостаточно раскрыты, а вопрос о включении данного метода в диагностический алгоритм исследования больных ДЗП остается нерешенным.

Все вышесказанное отражает проблему современной клинической медицины и лучевой диагностики, в частности, и определяет актуальность, цель и задачи данного исследования.

Цель исследования

Изучить диагностические возможности перфузионной компьютерной томографии в оценке гемодинамики на разных стадиях развития фиброзной трансформации у больных диффузными заболеваниями печени.

Задачи исследования

1. Установить диагностически значимые показатели перфузионной компьютерной томографии при фиброзной трансформации печени у пациентов с различными формами диффузных заболеваний печени и исследовать взаимосвязь перфузионных и клиничко-лабораторных данных, а также показателей перфузии и ультразвуковой эластографии.

2. Выявить и научно обосновать диагностические параметры перфузионной компьютерной томографии у пациентов с диффузными

заболеваниями печени, характеризующие умеренные стадии фиброза для планирования терапии.

3. Оценить возможности перфузионной компьютерной томографии в оценке нарушений кровотока для умеренных стадий фиброза печени после проведения противовирусной терапии.

4. Оптимизировать диагностический алгоритм исследования пациентов с диффузными заболеваниями печени для повышения информативности в выявлении умеренных стадий фиброза с использованием перфузионной компьютерной томографии.

Научная новизна исследования

1. Впервые на основании установленных показателей диагностической точности перфузионной компьютерной томографии у пациентов с диффузными заболеваниями печени показана роль метода в оценке кровотока при различных стадиях фиброза (от умеренных до выраженных).

2. На основании результатов мониторинга перфузионных показателей печени у больных хроническим вирусным гепатитом С после противовирусной терапии выявлены косвенные критерии обратного развития умеренных стадий фиброза.

3. Впервые в диагностический алгоритм диффузных заболеваний печени включен перфузионный показатель скорости кровотока, полученный по данным перфузионной компьютерной томографии, для оптимизации диагностики умеренных стадий фиброза.

Теоретическая значимость работы

Результаты диссертационного исследования расширили представления о роли перфузионной компьютерной томографии в оценке гемодинамических особенностей, возникающих у пациентов на разных стадиях фиброза печени.

Практическая значимость работы

В основе диссертационной работы лежит изучение возможностей перфузионной компьютерной томографии (ПКТ) в диагностике

микроциркуляторных изменений при различных диффузных заболеваниях печени. С помощью ПКТ возможно повысить диагностику умеренных стадий фиброза, что в свою очередь повлияет на проведение терапевтических мероприятий. Показано, что ПКТ возможно использовать в качестве дополнительной модальности для оценки динамики фиброзного процесса на фоне проведения противовирусной терапии, что расширит представление о течении процесса и состоянии ткани печени, в последующем повлияет на дальнейшую тактику ведения пациента и его прогноз. Дополнен диагностический алгоритм с помощью ПКТ для пациентов с умеренными стадиями фиброза.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Диагностически значимым параметром нарушения кровотока при фиброзной трансформации печени у пациентов с различными формами диффузных заболеваний печени (в том числе при неалкогольной жировой болезни печени) является среднее время прохождения крови по участку ткани.

2. Показатель скорости кровотока отражает особенности гемодинамики печени при умеренных стадиях фиброза и способствует выявлению прогрессирования фиброза после проведения противовирусной терапии.

3. Оптимизация диагностического алгоритма включает оценку скорости кровотока на этапе умеренных стадий фиброза у больных диффузными заболеваниями печени для планирования дальнейшей тактики ведения пациентов.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось в несколько этапов с оценкой клинической картины, результатов инструментальных методов (преимущественно лучевых), лабораторных данных и с последующей статистической обработкой полученных результатов.

Первый этап – изучение отечественной и зарубежной литературы, посвященной вопросам патогенеза фиброгенеза, методам его диагностики, влияния на функциональное состояние печени и раскрытия возможностей ПКТ у пациентов с диффузными заболеваниями печени и на разных этапах стадий фиброза.

На следующем этапе 73 пациента с ДЗП были обследованы с применением клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики. Клиническое обследование включало в себя сбор анамнестических данных, общий, локальный осмотр и изучение медицинской документации.

При лабораторной диагностике исследовались отдельные показатели общего и биохимического анализов крови, отражающие функциональное состояние печени, а также определялся показатель протромбинового времени. В методы инструментальной диагностики входили ультразвуковая эластография сдвиговой волны и мультиспиральная компьютерная томография брюшной полости с методикой перфузии печени.

На третьем этапе проанализированы количественные показатели проведенного исследования с последующей статистической обработкой полученных результатов.

Работа проводилась в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. Протокол диссертационного исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ (№ 6891 от 22.10.2018 г.)

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты научной работы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в работу отделения томографических методов исследования ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, в учебный процесс кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом клинического материала (пациентов), использованием методик, которые соответствовали поставленным целям и задачам, а также применением современных методов статистической обработки.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Постановка цели и задач, формирование дизайна работы, аналитический обзор литературы, получение первичных данных, их обработка, анализ и интерпретация, последующая подготовка научных публикаций и докладов на научных конференциях, а также апробация материалов диссертационного исследования выполнены лично автором.

Апробация диссертационной работы

Основные положения и результаты работы доложены и обсуждены во время конференций и конференций с международным участием:

- Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 8-10 ноября 2019 г.);
- VI съезд специалистов лучевой диагностики и лучевой терапии Сибирского федерального округа (Кемерово, октябрь 2020 г.);
- Конференция «Лучевая диагностика: Смоленск-зима 2021» (Смоленск, январь 2021 г.);
- V межрегиональной научно-практической конференция «Лучевая диагностика: конкурс молодых ученых» (Смоленск, октябрь 2021 г.);
- Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 10 ноября 2021 г.);
- Невский радиологический форум (Санкт-Петербург, апрель 2022 г.);
- Межрегиональный научно-практический форум «Сибирский форум метаболического здоровья» (Томск, ноябрь 2023 г.).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликованы 4 научные статьи, 3 из них в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, и 5 тезисов в материалах конгрессов, форумов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 145 страницах, содержит 23 таблицы, 27 рисунков. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав результатов собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиография содержит 256 источников, из них 49 отечественных и 207 зарубежных. Настоящее исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, все разделы диссертации выполнены лично автором.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология, этиологические, патогенетические аспекты диффузных заболеваний печени

За последние десятилетия прогрессивно увеличивается количество пациентов с диффузной патологией печени. В мире насчитывается более 1,5 миллиарда человек с хроническими диффузными заболеваниями печени [103].

К наиболее распространенным причинам в структуре диффузной патологии относятся гепатиты вирусной этиологии, злоупотребление алкоголем, НАЖБП [7].

Из вышеописанных заболеваний НАЖБП стала крупнейшим в мире хроническим заболеванием печени в XXI веке, которым болеют 20–30% населения мира, и является лидирующим заболеванием в США, требующим трансплантации печени [51].

Распространенность НАЖБП достаточно велика, наибольшее количество пациентов наблюдается в Южной Америке (31%), на Ближнем Востоке (32%); далее следуют Азия, США и Европа с распределением 27%, 24% и 23% соответственно [231, 248].

Гепатотропные вирусы В и С, вызывающие гепатиты (HBV- и HCV-ассоциированные гепатиты), также являются масштабной проблемой здравоохранения [29]. Так, от гепатита В страдает 350 миллионов человек, живущих с инфекцией такого вируса [153].

В тройку стран с большим количеством пациентов данной категории входят Китай (74 миллиона), Индия (17 миллионов) и Нигерия (15 миллионов). На основании последних опубликованных данных о глобальной заболеваемости гепатопатиями, самая высокая распространенность вирусного гепатита С в 2020 году наблюдалась в Восточной Европе – 2,9% и Центральной Азии – 2,6%. Китай (9,48 миллиона), Пакистан (7,39 миллиона) и Индия (6,13 миллиона) занимают лидирующие позиции по заболеваемости гепатитом С в абсолютном значении [70].

Стоит упомянуть об алкогольной болезни печени. Учитывая, что 43% населения в мире употребляют алкоголь, обосновано повышение риска возникновения данной патологии, которая чаще встречается среди стран с высоким уровнем дохода: в Европейском регионе среди мужчин и женщин – 14,8% и 3,5% соответственно и в Америке – 11,5% и 5,1% [70].

Несмотря на полиэтиологичность диффузных заболеваний печени, итогом каждого из них являются нарушения архитектоники печени, ведущие к нарастанию фиброза, цирроза, перестройке сосудистой сети, формированию регенераторных узлов и печеночной недостаточности [26, 43, 155].

Цирроз печени остается одной из главенствующих причин заболеваемости и смертности среди людей с ДЗП во всем мире [47].

Необходимо отметить, что эпидемиология и распространенность цирроза меняются. Несмотря на то, что вирусные гепатиты – основная причина цирроза во всем мире, распространенность НАЖБП и цирроза алкогольного генеза возрастает в нескольких регионах мира [119, 120].

К одному из «коварных» ДЗП относится аутоиммунный гепатит (АИГ), представляющий воспалительное заболевание печени неясной природы, ведущее за собой цирроз и терминальную стадию печеночной недостаточности [166].

Несмотря на отсутствие установления четких причин возникновения данного заболевания, описано, что на его формирование влияют генетическая предрасположенность, механизмы молекулярной мимикрии и нарушение баланса между эффекторным и регуляторным звеньями иммунитета [204].

Считается, что данное заболевание возникает у генетически восприимчивых лиц – в равной мере у мужчин и у женщин. Среди пациентов с АИГ риск онкологической патологии выше у пациентов с циррозом, особенно при наличии длительно иммуносупрессивной терапии. АИГ встречается у людей всех рас, этнических групп и возрастов, среди них чаще болеют женщины – от 4,8 до 42,9 на 100 000 населения. Точная распространенность АИГ составляет 17,3 случая на 100 000 в Швеции, 18,3 случая на 100 000 в Нидерландах, с пиком заболеваемости среди женщин в возрасте от 40 до 60 лет [166].

Стоит отметить, что относительно редко среди пациентов встречается первичный склерозирующий холангит (ПСХ), чья частота встречаемости от 0,1 до 1,58 на 100 000 человек в год, чаще наблюдается у мужчин молодого и среднего возраста. По последним литературным данным воспалительные заболевания кишечника повышают риск ПСХ [57, 70, 81].

Первичный билиарный холангит, именуемый до 2014 года как первичный билиарный цирроз (ПБЦ), характеризуется хроническим холестатическим повреждением печени и иммунной деструкцией мелких внутripеченочных протоков, приводящих у определенных пациентов к прогрессированию фиброза, цирроза и печеночной недостаточности [186].

Большинство популяционных исследований, посвященных данному заболеванию, проводятся в западных странах, показатели встречаемости ПБЦ колеблются от 0,33 до 5,8 на 100 000 населения в год [61].

США является страной с зарегистрированной высокой распространенностью и заболеваемостью данной патологией, а Исландия – северная страна, которая обладает высокими и стабильными показателями ПБЦ за последние два десятилетия [55, 139].

Считается, что в ближайшее десятилетие число смертей от цирроза увеличится. Журнал «Ланцет» от 2022 г. приводит данные всемирной статистики, указывающие, что в 2017 году во всем мире было зарегистрировано 1,5 миллиарда случаев хронических заболеваний печени, включая 10,6 миллиона случаев декомпенсированного цирроза печени и 112 миллионов случаев компенсированного цирроза печени [229].

На момент 2019 года во всем мире было зарегистрировано 2,05 миллиона новых клинических случаев с циррозом и 1,45 миллиона смертей за этот же год от данной патологии [245].

Huang D.Q. et al. в 2023 году опубликовали данные, в которых говорится, что увеличивается рост пациентов с декомпенсированным циррозом [119].

Значимым фактом является то, что ДЗП в последующем могут привести к развитию гепатоцеллюлярного рака, занимающего первое место среди

злокачественных опухолей печени и имеющего быстро прогрессирующее течение [53, 191, 218]. Для точной диагностики гепатоцеллюлярного рака, согласно действующим клиническим рекомендациям от 2021 года по ведению пациентов с циррозом и фиброзом рекомендуется выполнение четырехфазного компьютерно-томографического исследования и/или динамического магнитно-резонансного исследования с внутривенным контрастированием. Заслуживает внимания тот факт, что использование в магнитно-резонансной томографии гепатоспецифического контрастного препарата способствует повышению выявления очагов печеночно-клеточного рака малых размеров. Так Г.Г. Кармазановский отметил, что ключевым преимуществом МРТ с гепатоспецифическим контрастным веществом является возможность дифференцировать как малые очаговые образования, метастазы, регенераторные и диспластические узлы, так и высокодифференцированный гепатоцеллюлярный рак [18].

Таким образом, неуклонный рост и прогрессирующая распространенность ДЗП обосновывают актуальную проблему современной лучевой диагностики – своевременное и оптимальное определение фиброзных изменений, лежащих в основе каждой из вышеописанных патологий печени. Своевременная диагностика фиброза необходима для оценки темпов его прогрессирования, разработки методов коррекции с целью нивелирования процессов фиброгенеза, что в свою очередь будет способствовать улучшению прогноза пациентов данной категории [28, 86].

1.2 Патогенез формирования фиброза

Ввиду прогрессивно увеличивающегося количества людей с диффузными заболеваниями печени, несомненно, по-прежнему поддерживается и растет интерес к пониманию механизмов фиброгенеза.

Фиброз представляет универсальный вариант морфологической реакции печени в ответ на воздействие повреждающего фактора [28, 225].

Фиброгенез, с одной стороны, является типичным регенераторным ответом печени, с другой стороны – это патологическое состояние, приводящее к

нарастанию отложения элементов соединительной ткани, циррозу и повышающее риск гепатоцеллюлярной карциномы [113, 176].

Фиброз является следствием любого из ДЗП, сопровождает их прогрессирование и характеризуется избыточным накоплением в паренхиме печени коллагена, протеогликанов и гликопротеинов [130, 250].

Прогрессирование хронических диффузных заболеваний печени включает в себя порочный круг событий, таких как персистирующее повреждение, хроническое воспаление и прогрессирование фиброза печени вплоть до цирроза, который при данных обстоятельствах может развиваться в течение 15–20 лет [173].

Важный момент в понимании патогенеза фиброза являются не только прогрессирующие этапы роста соединительной ткани, но и трансформация кровотока. Печень – это уникальный орган благодаря известному двойному кровоснабжению, которое обеспечивается из воротной вены (около 75%) и из печеночной артерии (около 25%) [134, 237].

Стоит упомянуть о синусоидальных капиллярах, которые представляют собой неравномерно расширенные сосуды, состоящие из прерывисто расположенных синусоидальных фенестрированных клеток.

При воздействии любого из этиологических факторов – алкоголь, вирусы, токсины, нарушение метаболической регуляции – в печени происходит некроз и воспаление за счет инфильтрации печеночной паренхимы воспалительными макрофагами. Происходит последующая активация звездчатых клеток печени, их трансформация в миофибробласты, которые в свою очередь потенцируют продукцию и отложение элементов внеклеточного матрикса.

Повреждение гепатоцитов ввиду воздействия вышеописанных факторов изменяет микроциркуляторное русло, происходит потеря фенестрации и структурные изменения синусоидального эндотелия, приводящие к ухудшению кровоснабжения, увеличению общего сопротивления сосудов со снижением кровотока в системе воротной вены и последующим формированием портальной гипертензии [82, 241].

Гемодинамические изменения, возникающие на фоне фиброзных изменений, тесно взаимосвязаны. Кратковременные изменения кровотока компенсируются балансом взаимодействующих систем микроциркуляции: транссинусоидальных, трансверсальных и перибилиарных; долговременные нарушения ведут к повышению сосудистого сопротивления, которые потенцируют фиброз, происходящий в печени неравномерно, что в последующем отражается на селективном формировании атрофии и гипертрофии сегментов печени [172].

По мере увеличения выраженности фиброза нарастает вторичная окклюзия мелких печеночных венул, ведущая к ретроградному заполнению мелких ветвей воротной вены через артериопортальный анастомоз – воротная вена берет функцию дренажа, а не снабжения, что объясняет повышение кровотока в печеночной артерии [237].

На фоне фиброза и произошедшей капилляризации синусоидов включается центральный компенсаторный механизм – печеночно-артериальный буфер или печеночно-артериальная буферная реакция (HABR – hepatic arterial buffer response), регулирующий печеночный кровоток, снижающийся в портальной вене и компенсаторно увеличивающийся в печеночной артерии [26].

При хроническом течении диффузного заболевания печени на фоне длительно существующего нарушения взаимодействия клеток синусоидального компартмента, фиброгенеза и стимуляции неоангиогенеза в сочетании с вазоконстрикторами происходит увеличение сосудистого сопротивления, что приводит к развитию портальной гипертензии и гипердинамическому типу кровообращения. Последний характеризуется высоким сердечным выбросом, повышением общего объема крови и висцеральной вазодилатацией, приводящей к усилению кровотока тонкого кишечника [110, 143].

1.3 Методы диагностики фиброза

1.3.1 Биопсия печени

Достоверная диагностика фиброза печени основывается на «золотом» стандарте – инвазивной чрескожной пункционной трепан-биопсии с последующей гистологической оценкой полученного материала [32].

Результаты биопсии имеют прогностическое значение при оценке ДЗП – в частности, для пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С, для которых необходимо оценить стадию фиброза и степень воспаления [65, 217].

На основании получаемых образцов пунктата печени у пациентов, не получавших лечение, были разработаны различные гистологические системы оценки фиброза [140, 206].

Весомый вклад в оценку фиброза внес индекс гистологической активности, разработанный R.G. Knodell, который, в том числе, способен оценивать динамику процесса и изменения на фоне терапии. Данная система претерпевала несколько модификаций, из которых наиболее применяемыми являются Metavir, Ishak, Desmet [140].

Широко используемой и прочно зарекомендовавшей себя классификацией фиброза, использующейся для оценки его выраженности, является шкала Metavir. На сегодняшний момент данная гистопатологическая система активно применяется как при инвазивных методах диагностики – биопсии печени, так и при неинвазивных, в частности при ультразвуковой эластографии, что весьма актуально при отсутствии возможности применять биопсийные системы для верификации фиброза паренхимы печени [46, 193].

Биопсия, бесспорно, остается надежным современным методом диагностики для количественной оценки фиброза, обеспечивающим объективную визуализацию количества фиброзной ткани, способным дифференцировать ДЗП (что актуально у пациентов с НАЖБП и неалкогольным стеатогепатитом, с аутоиммунным гепатитом и первичным билиарным циррозом), способным

исключить сопутствующую патологию печени, вносящим проблемные аспекты в интерпретацию о ее состоянии.

В то же время биопсия печени как метод оценки фиброза имеет серьезные ограничения ввиду ее инвазивности и непрезентативности полученного материала [36, 202, 207]. Структура печени неоднородна, оцениваемый объем пункционного биоптата составляет 1/500 000 от всей паренхимы [182]. Данный метод диагностики выполняется однократно, его затруднительно использовать для дальнейшего динамического наблюдения [37]. При выполнении биопсии всегда есть риски осложнений – болевой синдром, кровотечение, перфорации желчного пузыря [50]. В том числе данный метод сопряжен с ошибками отбора получаемого материала [130]. Логично следует вывод о том, что результаты биопсии не всегда объективны из-за различной степени выраженности фиброза на определенных участках печени, а также присутствует возможная вариативность в интерпретации материала патологоанатомом [116, 212].

Полученные серийные биопсии теряют свою актуальность ввиду частого и долгосрочного мониторинга пациента для оценки состояния печени после проведенной терапии, поскольку состояние паренхимы в ранее исследованных участках имеет вероятность видоизмениться.

К субъективному критерию можно отнести нежелание пациента выполнять процедуру, сопряженную с определенными рисками.

На основании вышеизложенного очевидно, что биопсия хоть и является по-прежнему «золотым стандартом», уступает свои позиции. Сегодня количество выполняемых биопсий сокращается ввиду динамично развивающихся неинвазивных методов диагностики.

Поэтому очевидна необходимость разработки неинвазивной оценки фиброза с возможностью целостного исследования печени, способной предоставить информацию не только о морфологическом состоянии паренхимы печени на макроуровне, но и оценить функциональные возможности на фоне фиброза.

Sebastiani G. et al. еще в 2011 году оценивали взаимосвязь влияния этиологии ДЗП на стадию фиброза с помощью серологических маркеров. В своем

исследовании они пришли к выводу, что APRI (AST to Platelet Ratio Index – индекс соотношения АСТ к тромбоцитам) и Fibrotest (биомаркерный тест, определяющий альфа-макроглобулин, гаптоглобин, аполипротеин А1, гаммаглутамилтранспептидазу, общий билирубин с последующим расчетом индекса фиброза) продемонстрировали лучшие результаты, где чувствительность составляет 0,77, специфичность – 0,83 при стадии фиброза более F2 и F4 [195].

Стоит обратить внимание в первую очередь на перспективные и используемые серологические панели оценки стадии фиброза. На сегодняшний день существуют многочисленные прямые и косвенные неинвазивные сывороточные маркеры, первые из них – молекулы, участвующие в процессе фиброгенеза и фибринолиза, вторые – отражают функцию печени путем оценки молекул, высвобождаемых гепатитами. В качестве доступных непрямых серологических маркеров фиброза выступают уровни аминотрансфераз (аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспаратаминотрансфераза – АСТ), их соотношение, уровень тромбоцитов, значение протромбинового индекса и протромбинового времени. Данные показатели косвенно отражают стадию фиброза в сочетании с оценкой функционального состояния печени, включая показатели общего и прямого билирубина, альбумина и гамма-глутамилтранспептидазы [9, 46, 49].

Комбинации биомаркеров объединены в панели с другими факторами, обладающими высокой чувствительностью и специфичностью для оценки стадий фиброза. Наиболее известные из них: панели APRI (индекс соотношения АСТ к тромбоцитам); Fibrosis-4 (FIB-4), основанный на уровне аспаратаминотрансферазы, уровне аланинаминотрансферазы, количестве тромбоцитов и возрасте. Считается, что последняя панель достаточно информативна для выявления прогрессирующего фиброза при вирусном гепатите С [116]. В том числе эта же панель хорошо зарекомендовала себя для пациентов с НАЖБП [205].

Кроме того, достаточно активно используется панель Fibrotest, обладающая высокой специфичностью.

Вышеупомянутые неинвазивные лабораторные методы диагностики просты в выполнении, доступны и могут использоваться многократно при динамическом наблюдении, однако на сегодняшний день не существует универсальной панели, объективно отвечающей запросу клинициста о достоверной стадии фиброза.

Вместе с тем последняя из указанных моделей работает при выраженных стадиях фиброза. Ввиду этого клиницистам недостаточно получать информацию лишь посредством лабораторных методов диагностики, не обладающих достоверной картиной о дифференциации смежных и промежуточных стадиях фиброза [73, 156, 244, 246].

Особую роль в диагностике фиброза занимают инструментальные методы диагностики. Классические методики ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии отвечают на вопрос о выраженных нарушениях архитектоники печени и осложнениях при циррозе, и данные этих методов являются лимитированными при дифференциации других стадий фиброза [121, 232].

Сегодня диагностика фиброза включает в себя новейшие совершенствующиеся методики, такие как ультразвуковая эластография (УЭ), магнитно-резонансная эластография, ASL-перфузия при магнитно-резонансной томографии (ASL-Arterial Spin Labeling) и перфузионная компьютерная томография (ПКТ).

1.3.2 Методы ультразвуковой эластографии

Одним из широко используемых и неинвазивных методов диагностики, оценивающих степень фиброзных изменений, является ультразвуковая эластография печени или фиброэластометрия печени.

В основе метода лежит взаимосвязь механических свойств печени, а именно взаимосвязь ее эластичности со степенью выраженности фиброза [71, 96, 145].

Формирование фиброза печени характеризуется снижением эластичности, повышением плотности, а УЭ способна количественно оценить данный показатель с использованием шкалы Metavir [10, 56, 102].

На данный момент наиболее используемыми из видов УЭ являются следующие виды: компрессионная (strain elastography – SE) и виды динамической эластографии – транзиентная эластография (transient elastography – TE), метод точечной эластографии сдвиговой волны (acoustic radiation force imaging – ARFI) и эластография сдвиговой волны (shear wave elastography – SWE) [116, 150, 213].

Применение УЭ возможно на всех стадиях фиброза с применением шкалы Metavir, которая первоначально оценивала фиброз по данным биопсии; позже данную шкалу стали применять, ассоциируя с данными эластичности печени, измеренной с помощью УЭ в килопаскалях (кПа) [35].

Из всех перечисленных видов УЭ в первую очередь используют транзиентную эластографию (ТЭ) – неинвазивный метод для оценки эластичности печени и косвенно оценивающий степень фиброза.

Стоит отметить, что ТЭ диагностически эффективна для пациентов с прогрессирующими стадиями фиброза и циррозом [78, 105, 251]. Данный метод диагностики стандартизирован, достаточно доступен, прост в выполнении, но имеет ряд недостатков: у пациентов с избыточным количеством жировой клетчатки технически не реализуем в выполнении, также как у пациентов с узкими межреберными промежутками и с асцитом [6, 14].

С учетом ранее изложенных недостатков ТЭ альтернативной и наиболее эффективной стала ультразвуковая эластография сдвиговой волны (УЭСВ). Это современная методика, надежная при каждом из ДЗП.

Важное преимущество УЭСВ по сравнению с другими видами эластографии – более объективная оценка стадии фиброза. Методы сдвиговой волны считаются надежной заменой биопсии. В ряде исследований полученная положительная корреляционная связь между данными эластографии и биопсии печени подтверждается широким применением УЭ и уменьшением количества проведенных биопсий [98, 104, 144].

Jiang T. et al. в своем исследовании пришли к выводу о более высокой точности метода, в том числе у пациентов с ранними стадиями фиброза [130]. Данный метод является универсальным методом для оценки начального фиброза и

выраженных стадий фиброза ввиду того, что у значительного количества пациентов удалось ограничить количество проведенных биопсий [41, 144].

К очевидным достоинствам ультразвуковых эластографических методик относятся простота, неинвазивность метода, большая возможность целостного исследования паренхимы печени, чем при биопсии, низкая стоимость и высокая клиническая значимость [37].

В действующих клинических руководствах отмечено, что информативность данного метода сопоставима с морфологической стадией Metavir, где чувствительность и специфичность увеличиваются при $F2 \geq F2$ – 97,1% и 77,4%; $F3 \geq F3$ – 88,3% и 92,5%; $F4$ – 95,6% и 89,1% соответственно [12, 19].

Методы ультразвуковой эластографии используют для различия пациентов без фиброзных изменений (F0) с пациентами, у которых есть минимальный фиброз (F1), а также для дифференциации больных со стадиями фиброза F3 и F4.

Помимо этого, в литературных источниках есть данные, которые свидетельствуют о том, что УЭСВ в большей степени эффективна при прогрессирующих стадиях фиброза и цирроза [58, 59, 71, 77, 78, 86, 88].

УЭСВ измеряет жесткость, связанную не только с фиброзом печени, но и с другими факторами, искажающими жесткость, такими как застойные явления в печени, воспаление с повышением уровня трансаминаз, течение острого гепатита, внепеченочный холестаза и инфильтративные заболевания [59, 71, 86].

Некорректно использовать полученные значения показателя жесткости по данным УЭСВ, используя гистологическую классификацию, поскольку последняя из них является категориальной шкалой, а значения жесткости представляют количественную оценку [85].

Таким образом, необходимо учитывать вышеупомянутые факторы достоверной интерпретации значения жесткости по данным УЭСВ ввиду риска получения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов [30].

1.3.3 Возможности функциональных методик магнитно-резонансной томографии в оценке фиброза

Классическая МРТ высоко информативна при диффузных заболеваниях печени, однако данный метод в клинической практике используется на последней стадии выраженности фиброза – при циррозе и с целью оценки осложнений [26, 84, 150].

В последние десятилетия функциональные методики МРТ стали неотъемлемым диагностическим инструментом для оценки диффузной патологии печени. В ряде исследований было продемонстрировано применение внутривенного гепатоспецифического контрастного вещества на основе гадолиния для оценки стадии фиброза [72, 190, 198, 254].

Вместе с тем участки фиброза в артериальную и раннюю венозную фазы способны обладать артериальной гиперваскуляризацией, что в свою очередь может имитировать визуализационную картину гепатоцеллюлярной карциномы [84].

Среди методик МРТ, использующихся для оценки микроциркуляции печени, известны МРТ с динамическим контрастом (DCE-MRI) хелата гадолиния, спиновая маркировка артерий (ASL) и динамическая контрастная восприимчивость МРТ (DCS-MRI), последняя из которых в большей степени стала применяться у пациентов с ишемическими нарушениями и опухолями головного мозга [89, 253].

Verloh N. et al. сравнивали данные у пациентов без фиброзных изменений и с начальными фиброзом. По шкале Ishak чувствительность и специфичность выше F1 стадии фиброза составили 82% и 100%, выше F2 – 87% и 87%, выше F3 – 95% и 95%, выше F4 – 100% и 90% соответственно [230].

В 2021 году Д.Э. Арутюнянц и соавт. проанализировали перспективность выполнения МРТ печени с помощью введения гадолиниевого контрастного вещества и оценили индексы относительного контрастного усиления и гепатоцеллюлярного накопления, характеризующие выраженность фиброза и функциональные возможности печени. Авторы отмечают, что индекс относительного усиления является независимым предиктором фиброзных

изменений для оценки стадии F2 по шкале Metavir до цирроза стадии F4 и достаточно хорошо коррелирует с классификацией Child-Pugh. В своей статье ученые оценили роль коэффициента вариации, который можно использовать с целью прогнозирования степени фиброза [3].

Сомова Д.Э. и соавт., выполняя МРТ печени с гадолиниевым контрастным препаратом, оценивали показатели относительного усиления, индекс контрастного усиления, индекс печень/мышцы, индекс печень/селезенка и индекс печень/корковое вещество почки, а также провели анализ гистограмм, используемых в качестве инструмента графического изображения для оценки степени фиброзных изменений печени. Этими же авторами была разработана визуализационная балльная шкала, способная определить функциональное состояние печени для планирования дальнейшей тактики ведения пациента [40], по шкале сравнивались интенсивность сигнала печени по отношению к почке, а также к воротной вене.

Несмотря на емкий спектр полученных результатов в данном исследовании для оценки фиброзных изменений и функционального состояния, лимитирующим фактором является отложение жира и железа. Qi Y.-M. et al. в актуальной статье о достижениях МРТ в диагностике диффузных заболеваний печени пишут о таких ограничениях применения контрастного вещества на основе гадолиния, как риск аллергических реакций и возможность нефрогенного системного фиброза, что несет опасность для пациентов с почечной дисфункцией [183]. У пациентов без патологии почек данный вид контрастирования может иметь эффект накопления во всех тканях [162].

Перспективной функциональной методикой МРТ-оценки фиброза, в том числе стадий F1 и F2, является МР-эластография. В настоящий момент это достаточно точный неинвазивный метод диагностики, измеряющий жесткость печени и определяющий стадии фиброза [107, 108, 179, 200, 210, 226].

Еще в 2008 г. Huwart L. et al. сравнивали применение МР-эластографии, транзистентную эластографию и отношение аспаратаминотрансферазы к

количеству тромбоцитов (AST/platelet ratio index – APRI), где доказали достаточно высокую точность томографического метода с оценкой жесткости печени [124].

К одному из важных преимуществ методики МР-эластографии относится оценка умеренного фиброза [112].

Среди МР-эластографий выделяют следующие виды: на основе градиентного эха, спин-эхо-планарной визуализации и свободной прецессии [213].

В 2015 году Singh S. et al. по результатам 12 исследований пришли к выводу о высокой чувствительности и специфичности МР-эластографии для оценки стадии F3 фиброза вне зависимости от влияния таких факторов, как возраст, индекс массы тела, причины заболевания и пол [200].

В другом исследовании [228] авторы оценивали чувствительность и специфичность традиционной МРТ и МР-эластографии у пациентов с прогрессирующим фиброзом и циррозом. Чувствительность МРТ при прогрессирующем фиброзе составила от 48,5 до 87,9%, специфичность – от 55,2 до 100%, точность – от 71,5 до 81,6%, тогда как аналогичные показатели МР-эластографии обеспечили следующие показатели: чувствительность – 100%, специфичность – 96,5% и точность – 98,9%. МР-эластография превосходит классическую МРТ в оценке цирроза: чувствительность – 88,2%, специфичность – 91,1%, точность – 93,5%. Помимо этого, МР-эластография весьма точна и убедительна в диагностике прогрессирующего фиброза (F3) и цирроза [118, 126, 196, 200].

В одном из недавних исследований авторы, используя двухэтапную тактику (комбинируя индекс FIB-4, включающий значения АСТ, АЛТ, возраст и количество тромбоцитов, и МР-эластографию для оценки поздних стадий фиброза), пришли к выводу, что точность применения поэтапного исследования эквивалентна применению МР-эластографии, а это, соответственно, может способствовать алгоритмизации для проведения экспериментов [209]. МР-эластография ввиду отсутствия лучевой нагрузки на фоне наличия у пациентов асцита и ожирения способна достаточно эффективно оценивать стадии фиброза, что подтверждается рядом публикаций [73, 118, 152, 196, 244].

Таким образом, данный метод, оценивая большой объем печени по сравнению с ультразвуковой эластографией, достаточно прочно себя зарекомендовал для пациентов с диффузной патологией печени различной этиологии, в том числе для дальнейшего планирования тактики ведения пациента [196, 197, 213, 244, 252].

Dyvorne H.A. et al. в 2016 году, сравнивая различные методики МРТ, транзиентную эластографию и неинвазивные клиничко-лабораторные методы оценки фиброза, пришли к выводу, что МР-эластография имела наибольшую силу связи со стадией фиброза ($r=0,66$, $p<0,001$), степенью воспаления ($r=0,52$, $p<0,001$) и содержанием коллагена ($r=0,53$, $p=0,036$) [76].

МР-эластография, как и любой другой метод, сопряжена с недостатками, например, полученные данные не всегда достоверны у пациентов на фоне отложения железа [213].

Значимым лимитирующим фактором применения МР-эластографии является более низкий уровень точности для оценки легких стадий (F0, F1). На точность данных также влияет наличие воспаления и состояние сердечной функции [164].

Несмотря на то, что наличие асцита не влияет на достоверность интерпретации стадии фиброза, данный факт может вызвать проблемы, поскольку необходимо задерживать дыхание, что в свою очередь, приносит дискомфорт пациентам и увеличивает продолжительность исследования [108, 200].

Для применения МР-эластографии необходимы дополнительные затраты на покупку аппаратного (драйвера для генерации механических волн) и программного обеспечения. Поэтому в настоящее время данный метод не является широкодоступным в клинической практике [132].

1.3.4 МР-перфузия

Поскольку воздействие того или иного повреждающего фактора ведет к нарушению взаимоотношений между клетками синусоидального компартмента с формированием элементов соединительной ткани, то данный процесс

сопровождается параллельно происходящей трансформацией микроциркуляторного русла.

Данные о таких патофизиологических изменениях у пациентов с диффузными заболеваниями печени можно получить посредством ПКТ и МР-перфузии (DCE-MRI).

Перфузия представляет собой ток крови через микроциркуляторное русло, осуществляющий питание ткани с последующим выведением продуктов обмена [25]. Данное понятие, получаемое при перфузионных методиках, отличается от скорости кровотока, применяющейся на уровне крупных сосудов [5, 31, 68, 133, 169].

Эти методики посредством математических моделей и возможностей программного обеспечения предоставляют как количественную информацию в виде значений параметрических показателей, так и качественную – с построением функциональных карт [170].

В последние годы изучалось применение МР-перфузии (DCE-MRI) для оценки фиброзных изменений печени: эта функциональная методика основана на динамической МРТ с контрастным усилением, применяющейся для количественной оценки микроциркуляторных изменений паренхимы печени [178, 185]. При выполнении данной методики, как правило, используются контрастные вещества на основе гадолиния. Изменение усиления сигнала в печени и сосудах (брюшном отделе аорты или печеночной артерии и воротной вене) регистрируется в разные моменты времени с получением при стандартном перфузионном исследовании артериальной фазы, фазы воротной вены и отсроченной фазы с получением артериальной и портальной фракций. При прогрессировании фиброзных изменений в печени артериальная фракция увеличивается, а портальная фракция снижается [171, 174].

Hagiwara M. et al. в 2008 году в своем исследовании обнаружили, что артериальный кровоток, артериальная фракция, фракция портальной вены, объем распределения и среднее время прохождения крови по участку ткани значительно различались у пациентов с тяжелым фиброзом и без него. Из всех перфузионных

показателей для прогноза прогрессирующего фиброза наибольшей чувствительностью (76,9%) и специфичностью (78,5%) обладал показатель объема распределения [114].

Ou H.-Y. et al. в 2013 году в другом исследовании определили пороговые значения для фракции артериального усиления, площадь под кривой AUC составила 0,83 для стадии F1; 0,85 для стадии F2; 0,88 для стадии F3; 0,92 для стадии F4 [171].

Chen B.-B. et al. (2012), используя различные модели оценки магнитно-резонансных перфузионных показателей для различных стадий фиброза, пришли к выводу, что наиболее диагностически важными из них стали у пациентов со стадиями выше F2 – параметр наклона и площадь под кривой. Параметр артериального кровотока по данным МР-перфузии является прогностически значимым параметром слабовыраженного фиброза [66].

В нескольких исследованиях МР-перфузия была представлена как надежный метод визуализации оценки фиброза [130, 216]. Показатели перфузии можно использовать для дальнейшей тактики ведения пациентов, и они достаточно хорошо коррелируют с гистологической шкалой оценки фиброза Metavir [178, 188].

Свою эффективность доказала однокамерная кинетическая модель с двойным входом. Ramachandran A. et al. в 2024 году в своем обзоре опубликовали данные, где описывалось снижение общего печеночного кровотока за счет уменьшения кровотока по воротной вене с компенсаторным увеличением артериального кровотока, повышением артериальной фракции [185]. На данный момент этот метод диагностики имеет достаточно большие перспективы для оценки стадий фиброза, в том числе учитывая оценку большого объема печени.

Ronot M. et al. в обзорной статье пишут о том, что, применяя гепатоспецифические контрастные препараты и методику МР-перфузии, можно оценивать отдельно транспортную функцию гепатоцитов, которая страдает ранее, чем кровотоки, что является ранним маркером нарушения функции печени [188].

Несмотря на весомые преимущества ввиду отсутствия получения лучевой нагрузки и обещающие перспективы данной функциональной методики,

существует ряд ограничений: техника визуализации остается не стандартизированной, связь между концентрацией контрастного вещества и интенсивностью сигнала не является линейной, для получения количественного анализа требуется постобработка. Для объективизации данных нужна подготовка в виде голодания, отсутствие воспаления, застоя в печени, отсутствие тромбоза воротной вены [150, 157, 188, 225].

1.4 Возможности ПКТ в оценке паренхимы печени и стадий фиброза

Перфузионная компьютерная томография, являясь функциональной методикой, предоставляет данные об изменениях функционального состояния гепатоцитов, возникающих при фиброзе [13]. Основы метода базируются на временных изменениях в ткани при введении йодсодержащего вещества, после чего происходит изменение плотности ткани, напрямую отражающее транспорт кислорода и питательных веществ на уровне микроциркуляторного кровотока [1, 22, 31]. Вышеописанные временные изменения в ткани фиксируются в виде графиков зависимости «время – плотность», на которые в свою очередь влияют скорость введенного контрастного вещества, его объем, состояние сердечно-сосудистой системы [190].

В дальнейшем постпроцессинге используются кинетические модели – блочная и модель деконволюции. В свою очередь блочная делится на одноблочную, учитывающую распределение контрастного вещества внутри сосудистого русла, и двухблочную (метод Патлака), в чьей основе – нахождение контрастного вещества во внутри- и внесосудистом пространствах, а также метод деконволюции, использующий расчет функции остатка импульса, строящейся из прямого артериального входа [1, 25, 138, 180].

Несмотря на отсутствие общепринятого мнения о применении математической модели, стоит отметить, что последняя из указанных моделей менее чувствительна к шуму и более устойчива к изменениям артериального притока [31, 161].

Wang X. et al. (2013) провели ретроспективное исследование, в котором получили данные о гемодинамических особенностях в различных сегментах: во II, III сегментах печени, где выявлена тенденция к более высоким числовым значениям артериальной печеночной перфузии (ALP), индекса печеночной перфузии (HPI) и более низкого значения портальной печеночной перфузии (PVP) по сравнению с V, VI, VII, VIII сегментами при $p < 0,05$ [238].

Li M. et al. (2014) выполнили оценку гемодинамических изменений с помощью ПКТ у пациентов с циррозом вирусной природы различных классов по Child-Pugh и у группы пациентов без цирротических изменений. Посредством ПКТ производили оценку всех сегментов печени по Couinaud. У пациентов без цирроза показатель артериальной перфузии был выше в III сегменте по сравнению с VII ($11,40 \pm 5,72$ и $9,46 \pm 5,18$ мл/мин/100 мл; $p < 0,05$). В том числе по результатам данного исследования показатель портальной перфузии и общей перфузии отличались между долями в вышеописанных группах, где $p < 0,05$ [149].

Этот же автор в другом исследовании оценивал кровоток всей печени посредством ПКТ и пришел к выводу, что знания о гемодинамических изменениях имеют значение для оценки распространенности опухолевых процессов в паренхиме печени [148].

Gao Y.J. et al. (2020) в своем исследовании проводили оценку изменений состояния кровотока печени и селезенки, сосудистых структур у пациентов со спленомегалией, используя ПКТ всего объема печени [101].

Современный парк томографического оборудования позволяет получать достаточно большие объемы данных, исследуя как отдельные сегменты печени, так и всю паренхиму, что подтверждается проводимыми исследованиями [31, 137, 211].

Ряд авторов исследовали данные ПКТ для оценки очаговой патологии доброкачественного, злокачественного генеза, в том числе вторичной природы.

Стоит отметить, что достаточно активно и давно изучаются перфузионные параметры у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) [90, 93, 111, 127, 135, 138, 141, 146, 163, 180, 192, 255].

Gadupudi V. et al. (2022) провели обширное исследование, определяя перфузионные параметры фокальных образований печени [99].

В достаточном количестве публикаций авторы широко исследовали микроциркуляторные изменения у пациентов с диффузной патологией печени. Oğul N. et al. (2014) опубликовали статью, посвященную клиническому применению ПКТ, суммируя данные других авторов о характере изменений перфузионных показателей при циррозе [170].

Первое значимое исследование проблемы оценки состояния кровотока у пациентов с диффузной патологией печени выполнили Van Beers В.Е. et al. еще в 2001 году. Сравнивались перфузионные показатели печени у пациентов с циррозом, а также с другими хроническими диффузными заболеваниями печени различной этиологии и без них. В группе пациентов с циррозом снижалась общая перфузия (TLP). У пациентов с хроническими ДЗП этот же показатель был ниже, чем у больных без ДЗП ($p=0,009$ и $p=0,003$). Наблюдались высокие числовые значения артериальной фракции и среднего времени прохождения крови по участку ткани в группе цирроза по сравнению с группой без патологии печени ($p=0,022$) и другими ДЗП ($p=0,004$). Немаловажный результат данного исследования – полученная на основании клинико-лабораторных данных корреляция между вышеуказанными тремя показателями и степенью тяжести заболевания ($p<0,001$), что является маркером функционального состояния печени. Поскольку происходит формирование фиброзных изменений в пространстве Диссе, потеря фенестрации синусоидов и образование базальных мембран, приводящая, по мнению авторов, к повышению внутрипеченочного сосудистого сопротивления, снижению портальной перфузии (PLP) и повышению артериальной фракции (ALP) [224].

В исследовании Tsushima Y. et al. (2002) измеряли и сравнивали лишь портальную перфузию у пациентов с циррозом и в контрольной группе. Данный перфузионный показатель прогрессивно снижался у больных, страдающих циррозом [221].

Снижение показателей среднего времени прохождения крови по участку ткани (МТТ) и индекса печеночной перфузии (НРІ) наблюдалось в эксперименте на крысах. Guan S. et al. обнаружили у крыс на ранней стадии формирования диффузного заболевания печени снижение скорости кровотока (BF) и объема кровотока (BV), в этом же исследовании повышалось значение печеночно-артериальной фракции (НАF). Авторов данного исследования заинтересовало соотношение показателей BF и BV, которое статистически значимо изменялось на стадии фиброза и формирования цирроза, а также гепатита и цирроза [106].

Частично аналогичные данные были получены в исследовании Hashimoto K. et al. (2006): показатель BF снижался по мере увеличения тяжести заболевания, а показатель НАF повышался, статистически отличаясь у пациентов без диффузной патологии печени и у пациентов с циррозом различных классов – В и С по Child-Pugh ($p < 0,05$) и коррелировал со степенью фиброза. Между показателями объема кровотока (BV) и среднего времени прохождения крови по участку ткани (МТТ) у пациентов без диффузного заболевания печени и циррозом значительных различий не наблюдалось [116].

Сао J. et al. (2007) изучали изменение объемов печени с помощью классической КТ, комбинируя применение ПКТ для оценки функционального состояния печени у пациентов с циррозом и без него. Значения объемов печени снижались у пациентов в группе циррозов различных классов по Child-Pugh. Значения артериальной (ALP), портальной перфузии (PLP), общей перфузии (TLP) и индекса печеночной перфузии у пациентов с циррозом были снижены по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$). Портальная перфузия снижалась среди классов А, В, С ($p < 0,05$, $p < 0,01$), индекс печеночной перфузии снижался между классами С и А, В ($p < 0,05$, $p < 0,01$) [62].

В исследованиях M.-L. Chen et al. (2009) и G. Ma et al. (2013) значения МТТ снижались у пациентов с циррозом по сравнению с группой контроля. В последнем из указанных исследований изменялись почти все перфузионные показатели [67, 158].

Х.-Р. Wang et al. в 2011 году провели исследование среди пациентов с циррозом и больных без патологии печени. Исследователи получили повышение значения артериальной перфузии (ALP), у пациентов в группе цирроза класса А по сравнению с группами В и С и группой контроля ($p < 0,05$). Прогрессивно снижались показатели портальной (PLP) и общей перфузии (TLP) у пациентов с циррозом класса А, В, С ($p < 0,05$). Высокие значения индекса печеночной перфузии наблюдались у пациентов с циррозом класса С ($p < 0,05$) [239].

У пациентов в группе цирроза D. Ippolito et al. (2012) установили снижение портальной перфузии (PLP), повышение артериальной перфузии (ALP), объема кровотока, индекса печеночной перфузии (HPI) [128].

Motosugi U. et al. в 2012 году опубликовали исследование о проведении ПКТ на 320-срезовом томографе, включая паренхиму печени, селезенки, головку, тело поджелудочной железы у пациентов с циррозом и без него. У больных с циррозом наблюдалось снижение портальной перфузии так же, как и снижение артериальной перфузии селезенки и тела поджелудочной железы по сравнению с группой контроля [165].

Перфузионную компьютерную томографию использовали для оценки изменений гемодинамики у пациентов с компенсированным и декомпенсированным циррозом. Значения портальной, общей перфузии постепенно снижались, тогда как индекс HPI и время до пикового накопления контраста (TTP) увеличивались ($p < 0,05$). Артериальная перфузия (ALP), объем кровотока (BV) значительно не отличались ($p < 0,05$). Время достижения пика продемонстрировало наиболее высокую эффективность для прогнозирования цирротических изменений печени [249].

В период с 2001–2016 годы в приведенных выше источниках каждый из авторов приходил к выводу о взаимосвязи гемодинамических изменений и функционального состояния печени. Во всех исследованиях показатели перфузии отличались у пациентов с циррозом и без него. Полученные знания о гемодинамических изменениях являются достаточно значимыми для оценки степени тяжести цирроза.

К тому же стоит отметить результаты диссертационного исследования В.А. Малаханова (2018), выполнившего оценку функционального состояния печени посредством ПКТ у пациентов с билиарной гипертензией и механической желтухой. Исследование продемонстрировало высокую эффективность ПКТ для оценки нарушений кровотока при механической желтухе, показав чувствительность 99,4%, специфичность 75%, точность 98,8%. В ходе исследования были установлены характерные семиотические микроциркуляторные изменения с помощью измерения показателей перфузии в зависимости от степени печеночной недостаточности [24].

Следующий этап в оценке диагностических возможностей ПКТ наступил, когда стали проводиться исследования, посвященные изучению конечного исхода гемодинамики цирротических изменений – портальной гипертензии, возникающей ввиду ремоделирования печени и прогрессирующего сосудистого сопротивления. Так, E. Talakić et al. в 2017 году, используя ПКТ, получили данные о корреляции между артериальным кровотоком в селезенке (splenic arterial flow) и градиентом печеночного венозного давления (hepatic venous pressure gradient – HVPG) ($p < 0,05$), клиренсом селезенки (splenic clearance) ($p < 0,01$) и градиентом печеночного венозного давления у пациентов с циррозом (HVPG) [208].

В 2022 году L. Wang et al. применил ПКТ печени и селезенки у пациентов с циррозом вирусной природы с использованием классификации по Child-Pugh. Между показателями печеночного кровотока (BF, BV), градиентом печеночного венозного давления (HVPG) и классификацией Child-Pugh получена умеренная корреляционная взаимосвязь. В данном исследовании пришли к выводу, что ПКТ может стать потенциальным методом диагностики для оценки портальной гипертензии [235].

В аналогичном исследовании J. Dong et al. (2023) изучали градиент венозного давления и параметры ПКТ, где получили положительную корреляционную взаимосвязь печеночно-артериальной фракции (HAF), индекса перфузии и градиента давления у пациентов с клинически значимой портальной гипертензией. После проведения трансюгулярного внутripеченочного портосистемного

шунтирования было обнаружено увеличение HAF, объема и скорости кровотока в селезенке и снижение BV в печени [74].

Результатами исследования V. Zhu et al. (2024) стала полученная умеренная взаимосвязь параметров перфузии печени и градиента венозного давления селезенки: а именно между объемом кровотока селезенки/печени (BV) и градиентом печеночного венозного давления (HVPG), что повысило оценку прогнозирования тяжелой портальной гипертензии [256].

Ganga K.P. et al. в 2024 году провели исследование, в котором оценивали параметры перфузии у пациентов с циррозом при нарастании степени его тяжести и микроциркуляторных изменений в окружающей паренхиме при наличии гепатоцеллюлярной карциномы. Индекс печеночной перфузии и портальная перфузия окружающей паренхимы различались у пациентов с циррозом с ГЦК и без нее, вышеуказанные параметры статистически отличались у пациентов с циррозом с прогрессированием степени тяжести по Child-Pugh [100].

Несмотря на то, что диагностическая ценность ПКТ подтверждена, Джураева Н.М. и др. (2025) провели исследование, где оценивали диагностические возможности ПКТ у больных диффузными заболеваниями печени, осложненными портальной гипертензией. Так, наиболее выраженные отклонения перфузионных показателей в виде увеличения печеночного индекса наблюдались у пациентов с внепеченочной портальной гипертензией, при циррозе с постсинусоидальным блоком наблюдалось снижение портальной фракции и увеличение артериальной фракции в сочетании с повышением печеночного индекса. Примечательным фактом стало повышение портальной фракции и отсутствие повышения артериального кровотока, минимальное повышение печеночного индекса у пациентов с фиброзом печени, которое было объяснено формированием гиперкинетического типа портального кровообращения, где помимо артериовенозных фистул имеют значение портопеченочные венозные коллатерали [11].

На основании вышеизложенных библиографических данных можно сделать вывод, что цирроз является наиболее часто и активно изучаемой диффузной

патологией посредством применения ПКТ. Однако актуальным остается вопрос оценки различных стадий фиброзных изменений печени, а в частности – умеренных стадий фиброза, являющихся важным этапом дальнейшей тактики ведения пациента и его прогноза.

Так, одно из первых исследований для диагностики минимального и промежуточного фиброза провел М. Ronot et al. в 2010 году, где оценивались показатели перфузии с помощью ПКТ у пациентов с хроническим вирусным гепатитом, не получавших лечение. Перфузионные показатели изменяются уже на ранних стадиях фиброза, для оценки стадии фиброза наиболее диагностически значимым стал параметр МТТ, позволяющий проводить дифференцировку минимального и промежуточного фиброза с чувствительностью 71% и специфичностью 65% [189].

Следующие данные о применении ПКТ для оценки степени выраженности фиброза получили в процессе эксперимента над 45 кроликами на модели фиброза печени, вызванного инъекциями четыреххлористого углерода; исследование проводили через 4, 8, 12, 16 недель. У выживших 23 кроликов показатели портальной, артериальной перфузии, скорости и объема кровотока и индекса печеночной перфузии статистически значимо отличались между F1, F2, F0 и F2, значительная статистическая разница наблюдалась среди показателей портальной перфузии между F0 и F1. На ранних стадиях фиброза портальная перфузия снижается и далее ее значения уменьшаются по мере увеличения степени фиброза, индекс печеночной перфузии, артериальной перфузии, скорость кровотока снижались [233]. Стоит отметить, что вместе с данными о стадии фиброза и их дифференцировки мы получаем информацию и о гемодинамических изменениях, происходящих в печени [17].

Ряд авторов проводили сравнения данных ПКТ с другими методами диагностики для оценки стадий фиброза.

Liu H. et al. сравнивали возможности ПКТ и ультразвукового исследования с контрастированием для оценки фиброза и цирроза в экспериментах на собаках. Несмотря на то, что измеряемый с помощью ультразвукового исследования

показатель времени прохождения контрастного вещества из печеночной артерии в вену стал более точным, показатели ПКТ продемонстрировали свои потенциальные диагностические способности на этапах фиброза и цирроза [154].

В 2019 году W.M. Thaiss et al. измеряли параметрические показатели перфузии и сопоставляли с гистологической классификацией по Ishak и индексом соотношения АСТ к тромбоцитам. Стадия фиброза была классифицирована как F4 – фиброз печени, F5 – неполный цирроз и F6 – полный цирроз. Показатель портальной перфузии был выше у пациентов с фиброзом по сравнению с остальными группами пациентов. Индекс печеночной перфузии показал аналогичный характер групповых различий. Показатель артериальной перфузии в трех группах статистически значимо не различался ($p=0,15$). Стоит сказать, что в этом исследовании параметры ПКТ, степень фиброза по данным биопсии статистически не коррелировали с клинико-лабораторными данными, включая отношение АСТ к тромбоцитам и к баллам MELD и данными по Child-Pugh, а авторы пришли к выводу, что ПКТ различает выраженный фиброз и цирроз [215].

Li Y. et al., изучая клиническое диагностическое значение ПКТ и ультразвуковой эластографии, продемонстрировали высокую точность этих методов в оценке фиброза. Сравнивались данные о стадии фиброза, полученные с помощью ультразвуковой эластографии и ПКТ. Площади под кривой двух методов составили 0,833 и 0,857 соответственно, где $p<0,05$. Чувствительность и специфичность каждого из методов имели высокую точность (95,63% и 91,88%) [151].

В литературных источниках встречаются единичные сведения о корреляции между данными ПКТ и точечной эластографией сдвиговой волны у пациентов с циррозом. Esser M. et al. в своем исследовании получили значимую корреляцию между артериальной перфузией и показателем жесткости печени ($p=0,015$), а также между общей перфузией и показателем жесткости ($p=0,001$). Подобное исследование было проведено Y. Tsushima et al., где было выявлено, что показатель жесткости коррелирует со значениями портальной перфузии [83, 222].

С помощью ПКТ возможно повысить точность диагностики фиброзных изменений, в том числе у пациентов с НАЖБП, занимающей лидирующую позицию среди ДЗП. В обзоре F. Vernuccio et al. (2021) проанализированы развивающиеся направления методов диагностики, приводятся данные о потенциальном применении ПКТ у пациентов с НАЖБП, однако целенаправленно эту группу больных с применением данной методики не исследовали [231].

Актуальным остается вопрос оценки регресса фиброза печени, поскольку ранее этот процесс считался необратимым процессом. Данное представление лимитировало интерес к его ранней диагностике, мониторингованию и поиску способов его лечения. Замещение ткани печени соединительной тканью является репаративным, обратимым, динамическим процессом в зависимости от степени его выраженности в ответ на ее повреждение [2, 21].

В связи с этим появляется все больше доказательств, что фиброгенез является потенциально обратимым процессом [94, 95].

Биопсия является золотым стандартом для оценки фиброза до и после лечения, ее оценивали во многих исследованиях у пациентов с гепатитами и циррозами различной природы и НАЖБП. Однако T. Roynard et al. еще в 2012 году обозначали проблему результатов биопсии печени для диагностики промежуточных стадий фиброза, поскольку этот инвазивный метод диагностики показал низкий уровень диагностической эффективности для стадий фиброза F1 и F2 [182].

Значимым фактом является то, что элементы регрессии не в полной мере отображаются с помощью традиционной градации фиброза. Приводится большое количество исследований, где оценивали фиброз посредством УЭ и сывороточных маркеров фиброза [75, 142, 160, 234, 236, 243].

Но и эти полученные данные не стали столь объективными, поскольку признано, что на снижение жесткости по данным УЭ влияет не только регресс фиброза, но и отсутствие отека и воспаления [207].

В настоящее время основополагающего определения обратимости фиброза нет, так же, как и нет большого количества исследований, чтобы дать оценку в

перспективе какой метод диагностики объективно предоставляет информацию о происходящих изменениях в паренхиме, что дает возможность использовать различные визуализационные методы для оптимального решения данного вопроса [187, 206].

На данный момент совершенствуются системы стадирования гистологического фиброза, поскольку расширяются возможности терапии пациентов с ДЗП, клиницистам становится недостаточно информации с помощью имеющихся гистологических систем. Поскольку знания об обратимости фиброза динамично пополняются, то возникает потребность в применении диагностического инструмента, обеспечивающего достаточно объективную информацию о регрессе фиброза [109].

Основываясь на изучении литературных данных, сегодня каждый из применяемых методов диагностики имеет лимитирующие факторы для оценки стадии фиброза и не является достаточно достоверным для оценки умеренных стадий фиброза. Несомненно, биопсия остается «эталонным» методом диагностики фиброза, тем не менее, согласно клиническим рекомендациям Европейского общества по изучению печени по тактике ведения больных гепатитом В, С и обновленным клиническим рекомендациям по изучению «Цирроза и фиброза печени» проведение данного метода целесообразно только в отдельных случаях. В том числе у пациентов с НАЖБП используют биопсию для исключения или подтверждения стеатогепатита. Таким образом, очевидна как целесообразность повышения точности диагностики фиброза с использованием информативных и неинвазивных методов диагностики, так и получение объективной информации о трансформации фиброза в связи с его обратимостью.

Несмотря на очевидность использования ПКТ у больных диффузными заболеваниями печени, в частности, у пациентов с гепатитом и циррозом, в литературе не встречается данных об использовании ПКТ у пациентов с НАЖБП.

Своевременный подход к диагностике стадий фиброза влияет на тактику ведения пациента. Целесообразно оптимизировать диагностический алгоритм с помощью ПКТ для пациентов с хронической диффузной патологией печени,

поскольку результаты, полученные посредством данного метода, могут способствовать своевременному подходу к оптимальной тактике лечения больных.

В ходе анализа литературы встречается противоречивая информация об оптимальном методе диагностики для оценки обратимости фиброза, малое количество данных о взаимосвязях перфузионных и клинико-лабораторных данных, показателей перфузии и данных ультразвуковой эластографии у пациентов с различной диффузной патологией печени. Получение этой информации поможет представить целостную картину о происходящих изменениях в печени. Вышеизложенные обстоятельства стали основанием для проведения диссертационного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов

Настоящее исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (регистрационный номер № 6891 от 22.10.2018 г.), проведено с соблюдением норм, утвержденных Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. В когортное исследование, проведенное на базе эндокринологической, инфекционной клиники и клиники факультетской терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, в период с ноября 2018 г. по апрель 2022 г. было включено 73 пациента, вошедших в основную группу. В качестве группы контроля были обследованы 15 добровольцев без диффузной патологии печени, которым было назначено проведение исследования по другим показаниям. Каждый из пациентов подписал добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в основную группу являлись:

- пациенты любого пола и возраста старше 18 лет, подписавшие информированное согласие, с установленным диагнозом диффузного заболевания печени по данным клинико-лабораторного и инструментального методов исследования;
- отсутствие противопоказаний к проведению ПКТ (сохраненная экскреторная функция почек, скорость клубочковой фильтрации не ниже 30 мл/мин/1,73 м², адекватный венозный доступ, позволяющий вводить контрастный препарат со скоростью не менее 3,5 мл/с).

Критерии исключения из основной группы:

- гепатоцеллюлярный рак;
- множественное очаговое поражение печени (кисты, гемангиомы, метастазы);

– невозможность проведения ПКТ (отягощенный аллергоанамнез на йодсодержащие контрастные вещества, неконтролируемое течение бронхиальной астмы, судорожный синдром, выраженные артефакты от металлоконструкций в зоне интереса);

– отказ пациента от участия в исследовании.

Критерии включения в группу контроля:

– пациенты любого пола и возраста старше 18 лет, подписавшие информированное согласие, без диффузного заболевания печени по данным клинико-лабораторного и инструментального методов исследования.

Из группы контроля исключались пациенты с противопоказаниями к проведению ПКТ и не подписавшие информированное согласие.

Структура распределения причин возникновения диффузных заболеваний печени представлена на рисунке 1.

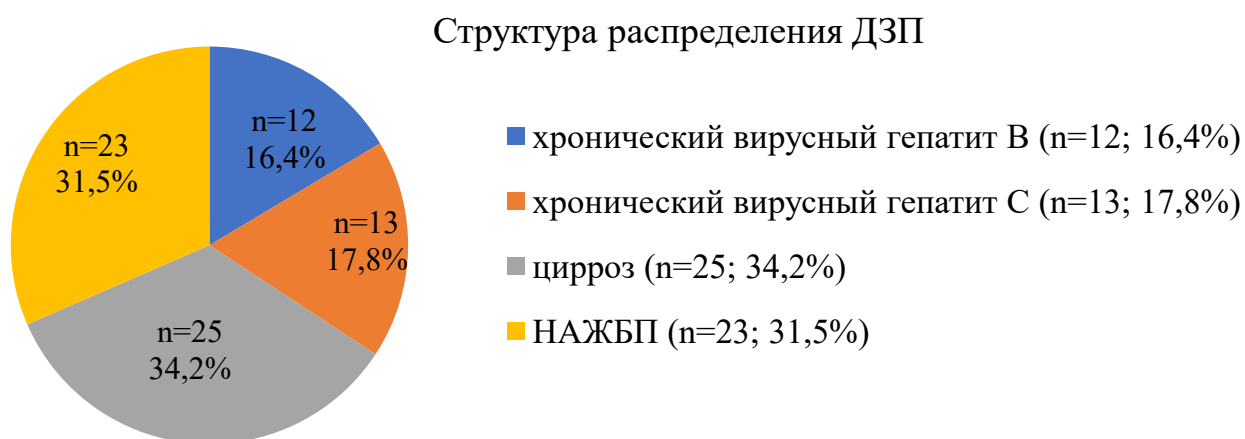


Рисунок 1 – Структура установленного этиологического фактора у пациентов с ДЗП, %

Распределение пациентов по группам следующее: количество пациентов с НАЖБП составило 23 человека (31,5%), пациентов с циррозом и пациентов, вошедших в группу гепатит, было равным, по 25 человек (по 34,2%), среди последней группы пациентов превалирует нагрузка вирусом гепатита С, 13 пациентов (17,8% от общего количества пациентов с ДЗП).

В соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов НАЖБП (2024) в диссертационной работе диагноз НАЖБП выставлялся больным по клинико-анамнестическим данным, по данным биохимического анализа крови,

по наличию признаков жировой инфильтрации печени по результатам ультразвукового исследования.

Диагноз вирусный гепатит устанавливался, учитывая действующие клинические рекомендации по ведению пациентов с хроническим вирусным гепатитом В, С, на основании клинико-anamnestических данных, результатов лабораторных, инструментальных методов диагностики, наличия специфических антител к вирусу гепатита В, С, РНК вируса посредством ПЦР.

Диагноз цирроз устанавливался с учетом актуальных клинических рекомендаций «Цирроз и фиброз печени» на основании клинико-лабораторных, инструментальных методов исследования, морфологических признаков внутрипеченочной портальной гипертензии.

2.1.1 Характеристика пациентов с диффузными заболеваниями печени основной и контрольной группы

Распределение пациентов по возрасту и полу с диффузными заболеваниями печени и в контрольной группе представлено в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрасту в основной и контрольной группах

Фактор	Пациенты контр. группы		Пациенты с гепатитом		Пациенты с НАЖБП		Пациенты с циррозом	
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3
Возраст, лет	49,0	45,0–52,0	42,0	39,0–47,0	54,0	43,0–59,5	50,0	41,0–59,0

Таблица 2 – Распределение пациентов по полу в основной и контрольной группах

Категории пациентов	Женщины		Мужчины		Всего	
	Абс., чел.	%	Абс., чел.	%	Абс., чел.	%
Контрольная группа	7	46,7	8	53,3	15	17,1
Пациенты с гепатитом	12	48,0	13	52,0	25	28,4
Пациенты с НАЖБП	15	65,2	8	34,8	23	26,1
Пациенты с циррозом	11	44,0	14	56,0	25	28,4

Медиана возраста среди пациентов с гепатитом составила 42 года, для лиц с НАЖБП – 54 года, с циррозом – 50 лет. Для пациентов контрольной группы медиана возраста – 49 лет.

В группе контроля, с гепатитом и циррозом преобладали лица мужского пола (53,3%, 52,0%, 56,0% соответственно), доля женщин в группе пациентов с НАЖБП составила 65,2%.

Следует отметить, в группе с НАЖБП наблюдался сахарный диабет 2-го типа, чья доля составила 26% (6 больных). В группе с циррозом доля сахарного диабета 2-го типа составила 12%. У пациентов с НАЖБП и циррозом печени сахарный диабет 2 типа находился в стадии компенсации, что подтверждалось клинико-лабораторными данными (уровень HbA1c менее 7%) и отсутствием осложнений.

Этапы исследования включали установление и анализ анамнестических данных, выполнение клинико-лабораторного и инструментального методов исследования. Уточнялись такие анамнестические данные, как астено-вегетативные проявления, изменение цвета кожных покровов, геморрагический синдром, клинические проявления портальной гипертензии, боль в правом и левом подреберье, выяснялся характер жалоб пациента. Комплекс клинико-лабораторных исследований включал в себя общий и биохимический анализы крови, коагулограмму.

Инструментальная диагностика проводилась в следующем порядке: при поступлении пациентам выполнялась ультразвуковая эластография для оценки степени выраженности фиброза, на следующем этапе для оценки функционального состояния печени во всех наблюдениях применялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с методикой ПКТ.

Согласно актуальным клиническим рекомендациям по ведению пациентов «Цирроз и фиброз печени» у пациентов с циррозом неясной природы (n=9) для морфологической верификации была выполнена биопсия печени. Стадия фиброза устанавливалась с использованием шкалы Metavir.

Перечень инструментальных методов исследования представлен в таблице 3.

Таблица 3 – Методы клинико-лабораторного и инструментального обследований пациентов

Вид обследования	Число пациентов	
	Абс., чел.	%
Общий анализ крови	88	100
Биохимический анализ крови	88	100
Коагулограмма	88	100
УЭ (ультразвуковая эластография)	88	100
ПКТ (перфузионная компьютерная томография)	88	100
Биопсия	9	10,2%

Таким образом, в едином диагностическом алгоритме обследованы пациенты, которые в дальнейшем были распределены на три группы в зависимости от диффузного заболевания печени.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

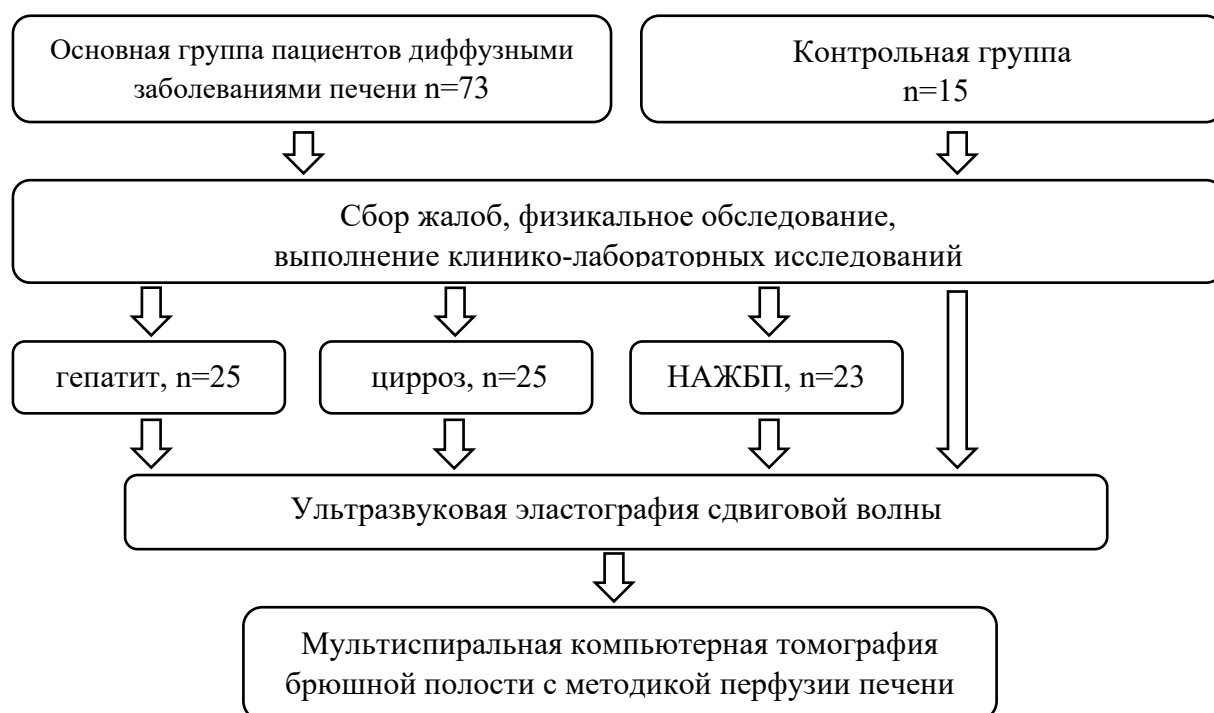


Рисунок 2 – Дизайн проведенного исследования в рамках выполненной диссертационной работы

2.2 Характеристика методов исследований

2.2.1 Клинико-анамнестический метод

Основные жалобы у пациентов в подгруппах гепатит, НАЖБП, цирроз представлены в таблицах 4–6.

Таблица 4 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов в группе гепатит

Симптомы заболевания	Количество
Слабость, недомогание, (астеновегетативный синдром)	15 (60,0%)
Лабильность настроения, инверсия сна	10 (40,0%)

По данным таблицы 4 в 60,0% случаях пациенты, вошедшие в группу гепатит, предъявляли неспецифические жалобы в виде общей слабости и недомогания, у отдельных пациентов в 40,0% отмечалась лабильность настроения и инверсия сна.

Таблица 5 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов в группе НАЖБП

Симптомы заболевания	Количество
Тяжесть в правом подреберье	6 (26,1%)
Дискомфорт в правом подреберье	8 (34,8%)
Без предъявления жалоб	9 (39,1%)

У пациентов в группе НАЖБП не было отмечено большого количества жалоб, однако 26,1% больных предъявляли жалобы на тяжесть в правом подреберье и 34,8% отмечали дискомфорт в правом подреберье.

В большем количестве жалобы преобладали у пациентов в группе цирроз (таблица 6).

Таблица 6 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов в группе цирроз

Симптомы заболевания	Количество
Слабость, недомогание, (астено-вегетативный синдром)	20 (80,0%)
Лабильность настроения, инверсия сна	18 (72,0%)
Боль/тяжесть в правом подреберье	24 (96,0%)
Боль в левом подреберье	15 (60,0%)
Желтушность кожных покровов и слизистых оболочек	12 (48,0%)
Кровоточивость	2 (8,0%)
Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода	4 (16,0%)
Увеличение в объеме живота за счет жидкости (асцит)	3 (12,0%)
Отеки	2 (8,0%)

Как видно из таблицы 6, практически во всех случаях (96,0%) пациентов с циррозом беспокоила боль в правом подреберье, вероятно, обусловленная гепатомегалией; в 80,0% случаях больных беспокоили слабость и недомогание, в 72,0% – лабильность настроения и инверсия сна. В 60,0% случаев у пациентов наблюдалась боль в левом подреберье, обусловленной спленомегалией.

У пациентов в группе с гепатитом при общем и локальном осмотре не было изменений. У 9 пациентов из 23 пациентов в группе с НАЖБП был увеличен объем живота за счет подкожной жировой клетчатки. При общем осмотре у 12 пациентов с циррозом обращала на себя внимание желтушность кожных покровов и слизистых, у 3 пациентов – увеличен объем живота за счет жидкости, у 2 больных присутствовали отеки. При локальном осмотре у всех пациентов с циррозом отмечалось увеличение размеров печени, у 15 человек – увеличение размеров селезенки.

2.2.2 Лабораторный метод

На следующем этапе были проведены лабораторные исследования, включающие в себя исследование периферической крови – общий и биохимический анализы, анализ свертывающей системы, ПЦР крови для

обнаружения РНК-вирусов гепатитов В, С. Кровь забиралась в утренние часы, натощак. Общий анализ крови проводился на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000, биохимический анализ – на автоматическом биохимическом анализаторе Abbott Architect C400. При общем анализе крови представлял интерес уровень тромбоцитов, при анализе свертывающей системы – протромбиновое время. При биохимическом анализе определялись: 1) общий и прямой билирубин; 2) АСТ; 3) АЛТ; 4) щелочная фосфатаза (ЩФ); 5) гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП); 6) общий белок; 7) альбумин; 8) глюкоза.

2.2.3 Инструментальные методы

Методика ультразвуковой эластографии

Для оценки степени выраженности фиброза выполнялась ультразвуковая эластография сдвиговой волны на ультразвуковом аппарате Canon Aplio 500 (Toshiba, Canon Medical Systems Corporation, Япония) с использованием конвексного датчика с частотой 3,5 МГц и последующим определением стадии фиброза по шкале Metavir.

Исследование выполнялось на фоне голодания (минимум 4 часа) с исключением физических нагрузок перед УЭ. По данным клинико-лабораторных исследований исключались пациенты, у которых наблюдалось повышение соотношения АСТ/АЛТ > 5 раз, поскольку данное изменение могло исказить степень фиброза.

Перед проведением УЭ пациент находился в положении лежа на спине с отведенной за голову правой рукой с целью расширения межреберных промежутков, где в последующем размещался датчик.

Пациент задерживал дыхание на середине вдоха, в это же время зонами интереса становилась поочередно достаточно однородная паренхима печени в VII, VIII сегментах, свободная от сосудов на 1,5–2 см ниже капсулы Глиссона.

Для вычисления жесткости печени в зоне интереса производилось не менее 10 измерений с автоматическим расчетом медианы и межквартильного диапазона,

выраженного в килопаскалях.

Полученные значения жесткости печени каждого пациента с целью установления стадии фиброза сопоставлялись с табличными показателями эластографии печени сдвиговой волны для шкалы Metavir.

При плотности печени менее 7,1 кПа пациентам выставялась стадия фиброза F0/F1. Значения диапазона 7,1–9,5 кПа соответствовали стадии фиброза F2. Стадия фиброза F3 определялась при значениях в диапазоне от 9,5 до 10,5 кПа. Если плотность печени превышала 10,5 кПа, то диагностировалась стадия фиброза F4. Исследование выполнялось всем пациентам (100%).

Методика перфузионной компьютерной томографии

Всем пациентам была проведена перфузионная компьютерная томография на 128-срезовом компьютерном томографе GE Optima 660 (GE HealthCare, США). Перед исследованием пациенту рекомендовалось воздержаться от приема пищи, оно проводилось натощак.

Для уменьшения артефактов от дыхательных движений во время динамического сканирования для ограничения подвижности передней брюшной стенки выполнялась ее фиксация эластичным поясом. Перед исследованием во избежание артефактов пациентов просили снять все металлические предметы и проводился инструктаж о необходимости во время проведения процедуры ровно и поверхностно выполнять дыхательные движения.

Периферический венозный катетер диаметром не менее 18 G устанавливался в вену предплечья. Сканирование выполнялось в положении лежа на спине с запрокинутыми за голову руками.

Топограмма выполнялась с напряжением на рентгеновской трубке 100 кВ, сила тока при нативном исследовании составляла 180 мА. Время вращения трубки 1 с, ширина зоны сканирования 80 мм, толщина среза 5 мм, интервал реконструкции 5 мм, общее время сканирования 60 с.

Нативное исследование проводили при задержке дыхания пациента на вдохе, зона исследования включала в себя уровень от базальных отделов грудной клетки до крыши вертлужных впадин тазовых костей.

При проведении ПКТ по данным нативного обследования для определения значений перфузионных показателей устанавливался уровень сканирования, который включал паренхиму печени, селезенки, аорту и портальную вену. Паренхима печени охватывала III, VII, VIII сегменты.

Перфузионная компьютерная томография выполнялась после внутривенного болюсного введения 50 мл неионного йодсодержащего контрастного вещества с содержанием йода не менее 350 мг/мл и 40 мл физиологического раствора со скоростью 4,5–5 мл/с. Постпроцессинг данных проводился на рабочей станции Advantage Workstation VS5 с использованием программного пакета CT Perfusion 4D Multi-Organ.

Первым этапом по изображениям в первой серии нативного сканирования программой определялся базовый уровень плотности. В программном обеспечении использовался двойной сосудистый алгоритм ввода, где зоны интереса (ROI) для расчета показателей перфузии печени были размещены в брюшном отделе аорты и воротной вене (рисунок 3), в которых оценивалось изменение плотности контрастного вещества во времени.

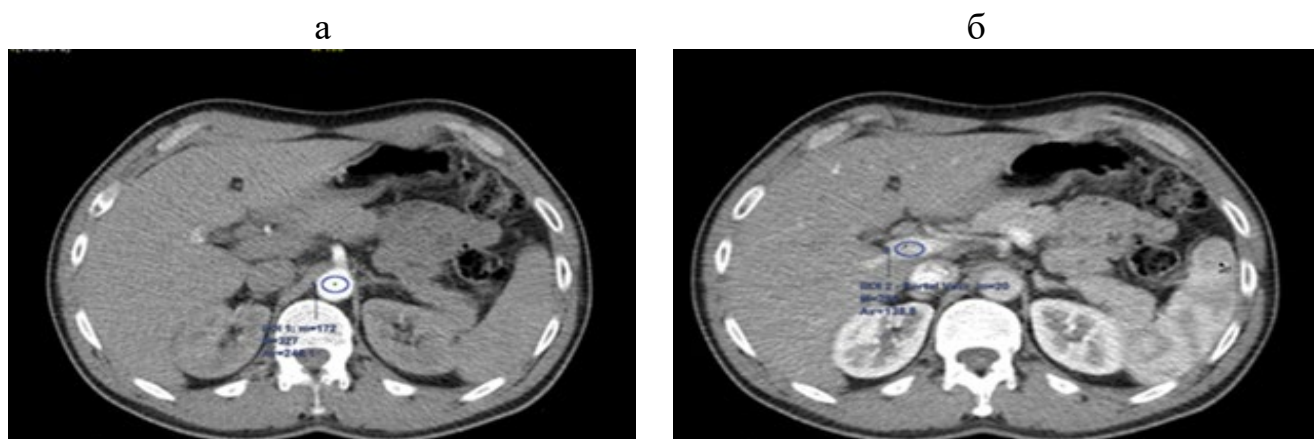


Рисунок 3 – Зоны интереса (ROI) 1 в брюшном отделе аорты (а), (ROI) 2 в воротной вене (б), установленные на первом этапе проведения ПКТ

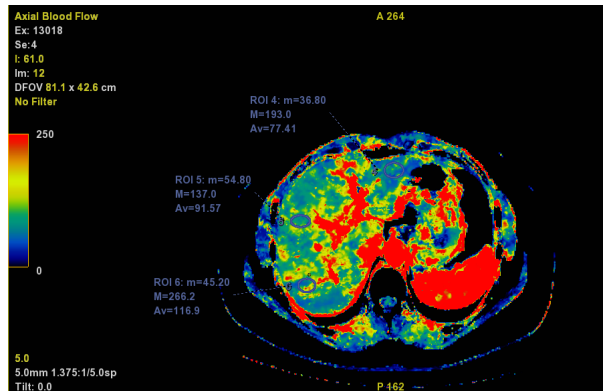
В дальнейшем производилась автоматическая установка последнего изображения перед контрастированием. После постпроцессинга и установки зон

интереса в двух крупных сосудах для печени – брюшном отделе аорты, воротной вене и в участке исследуемой ткани печени были получены кривые «плотность – время», числовые значения перфузионных показателей и функциональные карты.

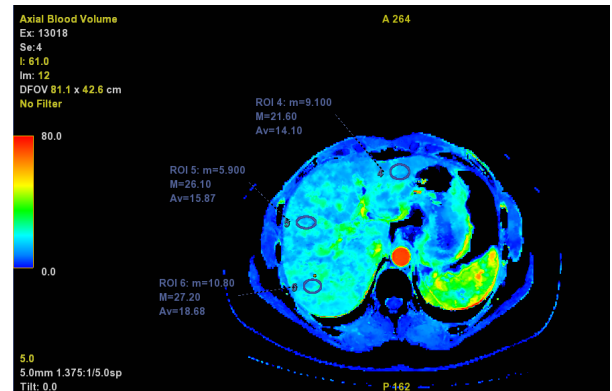
Следующим шагом определялись зоны интереса в III, VII, VIII сегментах печени с получением числовых значений перфузионных показателей. Средние значения каждого из перфузионных показателей, полученные в III, VII, VIII сегментах, суммировались и делились на три.

Числовые значения перфузионных показателей в каждом из сегментов (III, VII, VIII) были получены автоматически с помощью анализа перфузионных карт (рисунок 4).

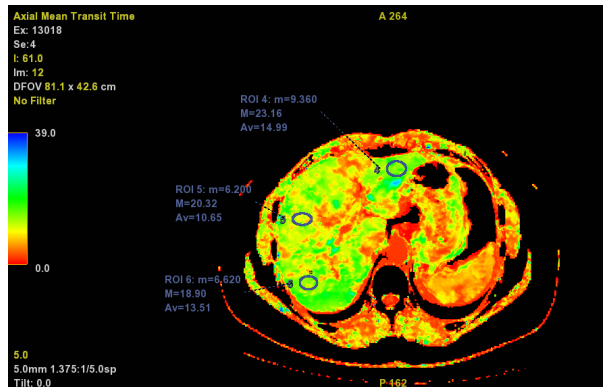
BF



BV



MTT



PS

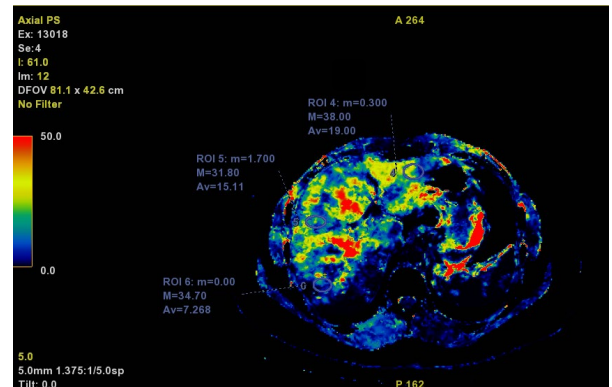
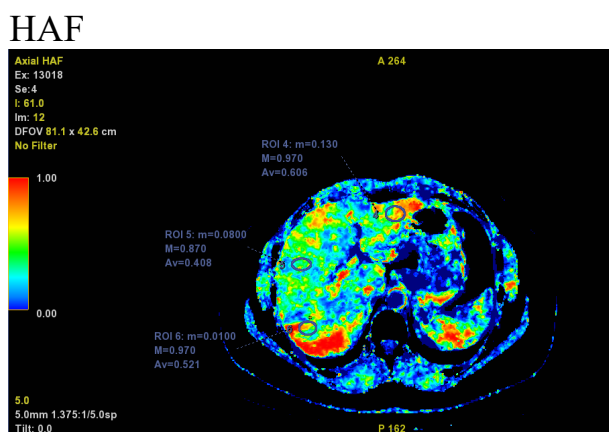


Рисунок 4 – Установленные зоны интереса (ROI) в трех сегментах печени (III, VII, VIII), где представлены параметры: m – минимальный показатель перфузии, M – максимальный показатель перфузии, Av – среднее значение перфузии с получением числовых значений каждого из перфузионных показателей и функциональных карт



Продолжение рисунка 4 – Установленные зоны интереса (ROI) в трех сегментах печени (III, VII, VIII), где представлены параметры: m – минимальный показатель перфузии, M – максимальный показатель перфузии, Av – среднее значение перфузии с получением числовых значений каждого из перфузионных показателей и функциональных карт

Посредством программного пакета CT Perfusion 4D Multi-Organ, в котором с помощью итеративной деконволюции методом сингулярного разложения значений обрабатываются первичные КТ-данные о динамике контрастного вещества были получены функциональные карты перфузионных показателей: BF (blood flow), мл/100г/мин – скорость прохождения определенного объема крови через заданный объем ткани за единицу времени; BV (blood volume), мл/100 г – общий объем крови в выбранном участке; MTT (mean transit time), с (секунда) – среднее время, за которое кровь проходит по участку ткани, PS (permeability surface area-product), мл/100г/мин – проницаемость сосудистой стенки – общий объем крови, проходящий из сосудистого русла в интерстициальное пространство; HAF (hepatic artery fraction), дробное число – печеночно-артериальная фракция, отражающая меру перфузии печени из артериальной крови, а не из портальной.

В группе пациентов с хроническим вирусным гепатитом С со стадиями F1 и F2 по Metavir (n=13) после проведения ПВТ была проведена повторная ПКТ для оценки гемодинамических изменений паренхимы печени.

Биопсия печени

У пациентов с циррозом неясной природы с письменного согласия больных и при наличии показаний с целью морфологической верификации (n=9) выполнялась биопсия печени. Было получено стандартное описание гистологической картины в сочетании с оценкой индекса фиброза с использованием шкалы Metavir. Индекс фиброза по Metavir включает значения от F0 (отсутствие фиброза) до F4, что соотносится с градацией фиброзного процесса, полученного по данным УЭ.

Статистические методы обработки полученных результатов

Для статистической обработки полученных данных использовалась программная среда IBM SPSS Statistics на основе созданной базы данных в программе Excel Microsoft Office. Для определения характера распределения полученных данных использовался критерий Колмогорова – Смирнова.

Количественные данные, не подчиняющиеся нормальному закону распределения, представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1- Q3).

Сравнение трех и более независимых групп, в которых данные не подчиняются закону нормального распределения, проведено с помощью непараметрического критерия Краскела – Уоллиса.

Для дальнейшего попарного сравнения независимых выборок использовался критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони на множественные сравнения.

Сравнение двух зависимых выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения, выполнялось с помощью критерия Вилкоксона.

Выявление взаимосвязи между двумя количественными переменными, не подчиняющимися нормальному закону распределения, проведено с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Пороговый уровень значимости (p) принят равным 0,05.

Для оценки диагностической эффективности перфузионных показателей у больных ДЗП был проведен ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic Analysis). Показатель информативности диагностического теста получен путем определения площади под ROC-кривой – Area Under Curve (AUC) и нахождения оптимального порогового значения (the best cut-off value).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты перфузионной компьютерной томографии у больных диффузными заболеваниями печени

В соответствии с критериями включения и исключения 73 пациентам на первом этапе было выполнено клинико-лабораторное исследование, на основании результатов которого пациенты были разделены на 3 группы: гепатит (n=25), НАЖБП (n=23), цирроз (n=25).

На основании результатов УЭ сдвиговой волны пациенты распределялись в зависимости от стадии фиброза по шкале Metavir (рисунок 5).

Распределение пациентов с различными стадиями фиброза

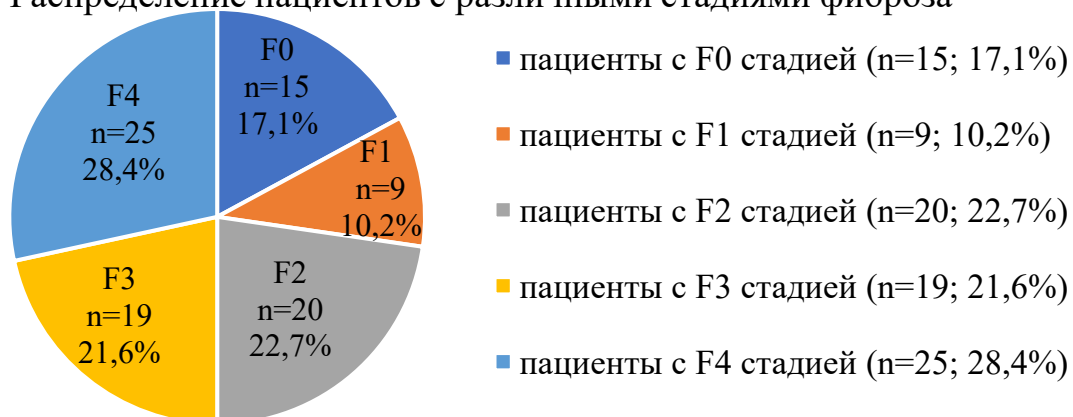


Рисунок 5 – Распределение пациентов с различной стадией фиброза, принявших участие в исследовании

На представленной диаграмме видно, что из всех стадий фиброза преобладали пациенты с F4 стадией фиброза по Metavir (n=25; 28,4%).

Среди 25 пациентов у 9 больных со стадией F4 с целью морфологической верификации была выполнена биопсия печени, подтверждающая у них наличие цирроза.

3.1 Сравнительный анализ перфузионных показателей, клинико-лабораторных данных и УЭ у пациентов с гепатитом, циррозом, НАЖБП

Полученные в ходе исследования перфузионные, клинико-лабораторные показатели и данные эластографии печени у пациентов в контрольной группе и у больных диффузной патологией печени не подчинялись нормальному закону распределения и представлены в виде медианы, 25 и 75 квартилей (Me (Q25 - Q75)) (таблица 7).

Таблица 7 – Значения показателей ПКТ, УЭ и клинико-лабораторных данных в контрольной группе и у пациентов с диффузной патологией печени

Показатели перфузии, биохимические показатели и показатель эластографии	Контрольная группа	Диффузная патология печени	Сравнение
	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)	p-уровень
BF, мл/100г/мин	103,19 (96,7; 112,6)	89,7 (63,6 - 96,7)	0,001
BV, мл/100 г	19,8 (12,9; 23,2)	18,4 (15,9 - 21,2)	0,9
MTT, с	15,4 (12,3; 17,0)	16,7 (14,1 - 18,3)	0,14
PS, мл/100г/мин	13,2 (11,10; 21,7)	17,8 (14,3 - 21,3)	0,4
NAF	0,59 (0,49; 0,64)	0,69 (0,57 - 0,77)	0,007
Общий билирубин, мкмоль/л	12,5 (11,3; 13,2)	13,6 (11,4 - 18,8)	0,002
Прямой билирубин, мкмоль/л	4,4 (4,0; 4,87)	5,1 (4,1 - 10,0)	0,005
АЛТ, Ед/л	17,0 (15,25; 28,0)	26,0 (17,0 - 34,0)	0,10
АСТ, Ед/л	14,0 (12,25; 21,0)	18,0 (14,0 - 36,0)	0,089
ГГТП, Ед/л	20,5 (15,0; 24,5)	30,0 (23,0 - 50,0)	0,002
ЩФ, Ед/л	66,0 (63,0; 87,0)	80,0 (72,0 - 100,0)	0,2
Глюкоза, ммоль/л	4,95 (4,72; 5,57)	5,2 (4,7 - 5,9)	0,7
Альбумин, г/л	42,50 (42,0; 45,75)	44,0 (42,0 - 46,0)	0,9
Общий белок, г/л	79,5 (78,25; 80,75)	77,0 (73,0 - 79,0)	0,3
Тромбоциты, тыс/мкл	248,0 (236,25; 259,25)	215 (175 - 248)	0,004
Протромбиновое время, с	12,0 (11,0; 13,0)	14,0 (12,0 - 16,0)	0,06
Показатель жесткости, кПа	7,0 (6,6; 8,0)	9,8 (7,8 - 12,1)	0,001

Из таблицы 7 следует, что обе выборки пациентов статистически различались по показателю ВФ ($p < 0,001$) и НАФ ($p < 0,007$). Статистически значимые различия были получены у показателей общего билирубина ($p < 0,002$), прямого билирубина ($p < 0,005$), ГГТП ($p < 0,002$) и тромбоцитов ($p < 0,004$) в исследуемых группах. В результате сравнительного анализа было установлено, что значения показателя жесткости по данным УЭ статистически значимо выше у пациентов с ДЗП, чем у пациентов с неизменной паренхимой печени ($p < 0,001$).

Исходя из результатов статистического анализа значимых различий между показателями BV, PS, НАФ между группами пациентов с диффузной патологией печени не наблюдалось ($p > 0,05$). У показателя ВФ наблюдалась тенденция к статистически значимому различию между пациентами из групп гепатита, НАЖБП, цирроза ($p = 0,069$) (таблица 8).

Из приведенных данных в указанной таблице 8 наблюдается статистически значимая разница показателя МГТ ($p < 0,003$), где его наибольшее значение встречалось у пациентов в группе НАЖБП, что, возможно, объяснить влиянием коморбидных факторов и патогенетических аспектов, лежащих в основе данного заболевания.

При анализе значений показателя жесткости по данным УЭ между группами пациентов получены статистически значимые различия, так медиана показателя жесткости по данным ультразвуковой эластографии у пациентов с циррозом печени выше, чем у пациентов в группах гепатита и НАЖБП, и составила 13,1 (12,0; 14,6) кПа, которое является наибольшим значением ($p < 0,0001$).

Таблица 8 свидетельствует о том, что у всех пациентов достоверно различаются показатели общего и прямого билирубина, где в группе пациентов с циррозом данные показатели повышены ($p < 0,01$).

У пациентов всех трех групп выявлены достоверные статистически значимые различия АСТ, АЛТ, ГГТП, протромбинового времени, ЩФ, где наибольшие значения данных показателей наблюдались у пациентов в группе цирроза ($p < 0,01$). У пациентов всех групп статистически различались уровни показателей тромбоцитов ($p < 0,01$), общего белка ($p < 0,01$), альбумина ($p < 0,03$), в группе цирроза

наблюдалось их снижение. Статистически различался показатель глюкозы ($p < 0,01$), в группе НАЖБП ее значение было повышено.

Таблица 8 – Сравнительный анализ данных перфузионных показателей, ультразвуковой эластографии и показателей общего и биохимического анализов крови у пациентов с гепатитом, циррозом, НАЖБП

Показатели перфузии, биохимии и эластографии	Гепатит (n=25)	Цирроз (n=25)	НАЖБП (n=23)	Сравнение	Попарное сравнение
	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)	p-уровень	P1-гепатит P2-цирроз P3-НАЖБП
МТТ, с	13,9 (10,6; 14,5)	15,4 (13,4; 17,1)	18,3 (13,6; 22,2)	0,003	P1-2<0,006 P2-3<0,001 P1-3<0,005
BF, мл/100г/мин	89,7 (83,2; 120,6)	60,4 (56,3; 116,7)	88,7 (61,9; 104,8)	0,069	P1-2 =0,2 P2-3 =0,9 P1-3 =0,2
BV, мл/100 г	17,7 (15,7; 19,9)	15,8 (12,5; 20,2)	20,1 (16,3; 23,4)	0,148	P1-2 =0,2 P2-3 =0,8 P1-3 =0,9
PS, мл/100г/мин	18,1 (10,7; 35,7)	18,6 (15,6; 24,2)	14,6 (9,0; 17,2)	0,103	P1-2 =0,8 P2-3 =0,9 P1-3 =0,9
НАF	0,5 (0,4; 0,7)	0,6 (0,5; 0,7)	0,6 (0,57; 0,83)	0,692	P1-2 =0,5 P2-3 =0,9 P1-3 =0,9
Общий билирубин, мкмоль/л	12,4 (11,2; 15,4)	25,7 (17,4; 45,7)	11,25 (8,8; 14,4)	0,01	P1-2<0,001 P2-3<0,001 P1-3=0,08
Прямой билирубин, мкмоль/л	4,6 (4,0; 5,2)	12,5 (10,0; 18,2)	4,5 (3,5; 5,2)	0,01	P1-2<0,001 P2-3<0,001 P1-3 =0,3
АЛТ, Ед/л	17,0 (16,0; 31,0)	38,0 (30,0; 73,3)	26,5 (22,7; 30,2)	0,01	P1-2<0,001 P2-3<0,002 P1-3=0,1
АСТ, Ед/л	16,0 (12,0; 30,0)	39,0 (35,0; 65,7)	17,0 (15,0; 27,5)	0,01	P1-2<0,001 P2-3<0,001 P1-3 =0,7
ГГТП, Ед/л	23,0 (15,0; 30,0)	56,0 (45,5; 124,0)	29,5 (22,2; 35,5)	0,01	P1-2<0,001 P2-3<0,001 P1-3=0,08
ЩФ, Ед/л	66,0 (63,0; 87,0)	100,5 (85,2; 121,5)	72,5 (61,2; 84,2)	0,01	P1-2<0,001 P2-3<0,001 P1-3=0,7
Глюкоза, ммоль/л	4,9 (4,7; 5,2)	5,4 (4,8; 6,0)	9,3 (5,6; 11,0)	0,01	P1-2=0,03 P2-3<0,006 P1-3<0,001

Продолжение таблицы 8 – Сравнительный анализ данных перфузионных показателей, ультразвуковой эластографии и показателей общего и биохимического анализов крови у пациентов с гепатитом, циррозом, НАЖБП

Показатели перфузии, биохимии и эластографии	Гепатит (n=25)	Цирроз (n=25)	НАЖБП (n=23)	Сравнение	Попарное сравнение
	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)	p-уровень	P1-гепатит P2-цирроз P3-НАЖБП
Альбумин, г/л	44,0 (42,0; 45,0)	40,0 (38,0; 43,7)	44,0 (43,0; 45,2)	0,03	P1-2<0,005 P2-3<0,005 P1-3=0,8
Общий белок, г/л	80,0 (79,0; 81,0)	70,0 (65,0; 79,0)	75,5 (72,5; 77,25)	0,01	P1-2<0,001 P2-3=0,2 P1-3<0,001
Протромбиновое время, с	12,0 (11,0; 12,0)	16,0 (15,0; 16,0)	12,0 (11,7; 12,5)	0,01	P1-2<0,001 P2-3<0,001 P1-3=0,8
Тромбоциты, тыс/мкл	237 (171,0; 254,0)	173,5 (155,5; 208,5)	258 (230,5; 276,75)	0,01	P1-2=0,09 P2-3<0,001 P1-3=0,06
Показатель жесткости, кПа	7,3 (6,8; 8,8)	13,1 (12,0; 14,6)	7,8 (7,3; 8,6)	0,0001	P1-2<0,001 P2-3<0,001 P1-3=0,4
<i>Примечание:</i> Различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).					
*Критический уровень значимости для попарных сравнений с учётом поправки Бонферрони $p\leq 0,017$					

При межгрупповом сравнении анализируемых перфузионных показателей были выявлены статистически достоверные различия показателя МТТ во всех трех группах (таблица 8).

При этом же попарном сравнении у пациентов в группе гепатита и цирроза статистически различались почти все клинико-лабораторные данные, за исключением глюкозы ($p=0,03$) и тромбоцитов ($p=0,09$).

При сравнении пациентов в группах гепатита и НАЖБП статистически различались показатели глюкозы, общего белка ($p<0,001$). В группах цирроза и НАЖБП различались показатели тромбоцитов ($p<0,001$) и протромбинового времени ($p<0,001$), уровень общего и прямого билирубина ($p<0,001$), АЛТ ($p<0,002$), АСТ ($p<0,001$), ГГТП ($p<0,001$), ЩФ ($p<0,001$), глюкозы ($p<0,006$), альбумина ($p<0,005$).

При попарном сравнении групп больных гепатитом и циррозом, у пациентов с циррозом и НАЖБП была обнаружена статистически значимая разница показателя жесткости по данным эластографии ($p < 0,001$).

3.2 Сравнительный анализ показателей ПКТ, УЭ и клинико-лабораторных данных у пациентов с вирусным гепатитом

При корреляционном анализе были выявлены статистически значимые взаимосвязи показателей перфузии, клинико-лабораторных данных и УЭ у больных с вирусным гепатитом (таблица 9).

Таблица 9 – Результаты корреляций показателей перфузии, клинико-лабораторных данных и эластографии у больных с вирусным гепатитом

Гепатит (n=25) rho (ρ)	BF, мл/100г/мин	BV, мл/100 г	MTT, с	PS, мл/100г/мин	NAF
Общий билирубин, мкмоль/л	-0,76*	-0,18	0,39	0,12	0,49
Прямой билирубин, мкмоль/л	-0,37	-0,14	0,41	0,44	0,26
АЛТ, Ед/л	0,02	-0,25	-0,24	0,33	-0,33
АСТ, Ед/л	0,40	0,06	-0,28	0,13	-0,27
Общий белок, г/л	0,01	0,02	-0,38	0,009	-0,37
Альбумин, г/л	-0,05	-0,42	-0,31	0,65*	-0,25
Протромбиновое время, с	0,13	0,08	0,46	0,15	0,23
Глюкоза, ммоль/л	-0,04	0,09	-0,05	0,07	0,06
ГГТП, Ед/л	0,23	0,28	-0,11	0,11	-0,07
ЩФ, Ед/л	-0,29	0,16	0,19	-0,40	0,53
Тромбоциты, тыс/мкл	0,40	0,64*	-0,21	-0,70*	0,15
<i>Примечание: n* – $p < 0,05$, коэффициент корреляции Спирмена rho (ρ)</i>					

Исходя из данных таблицы 9, при проведении корреляционного анализа наблюдалась умеренная корреляционная взаимосвязь показателя BV и тромбоцитов ($r=0,64$; $p<0,05$) (рисунок 6).

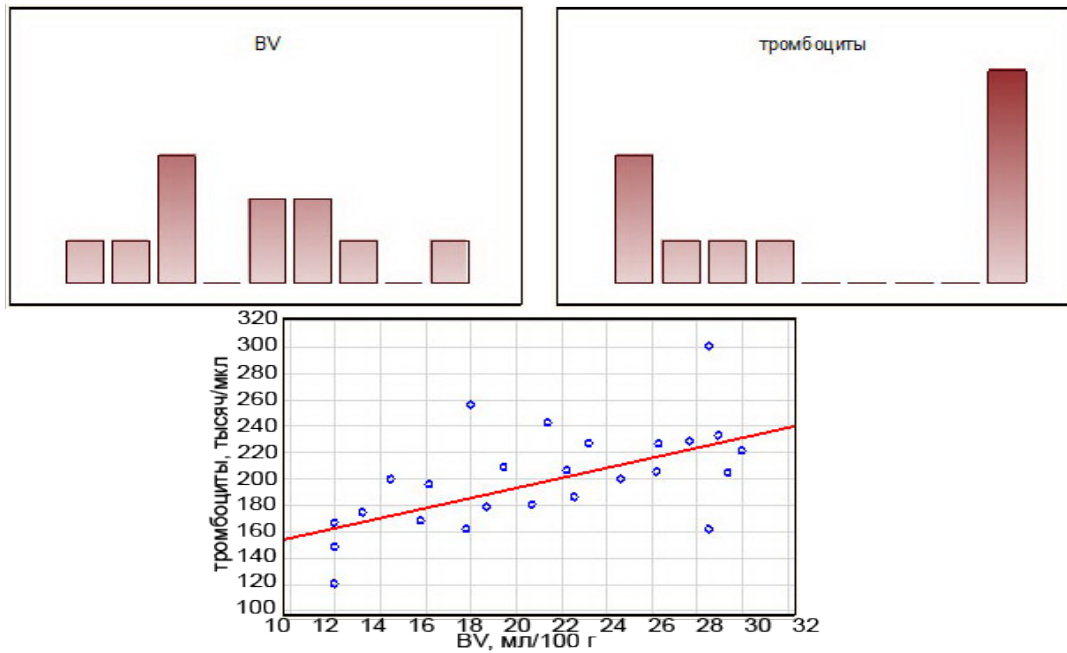


Рисунок 6 – Умеренная корреляционная взаимосвязь объема кровотока и тромбоцитов

Была отмечена сильная обратная корреляционная взаимосвязь BF и общего билирубина ($r=-0,76$; $p<0,05$) (рисунок 7).

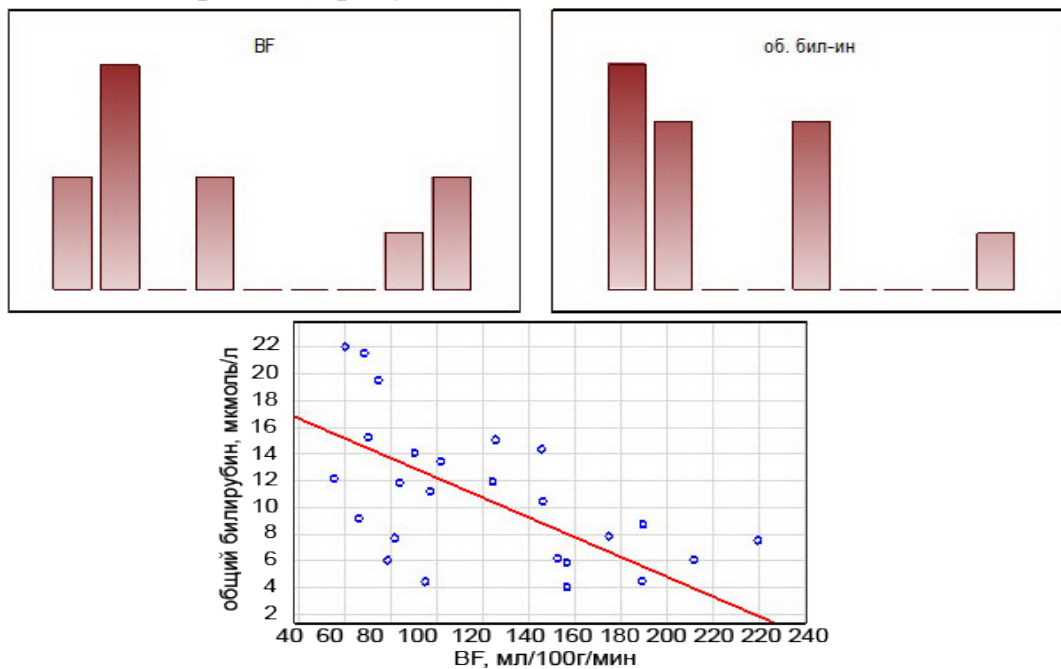


Рисунок 7 – Умеренная корреляционная взаимосвязь скорости кровотока и общего билирубина

У пациентов данной группы прослеживались умеренная корреляционная взаимосвязь PS и альбумина ($r=0,65$; $p<0,05$) и умеренная обратная корреляционная взаимосвязь PS и тромбоцитов ($r=-0,70$; $p<0,05$) (рисунки 8, 9).

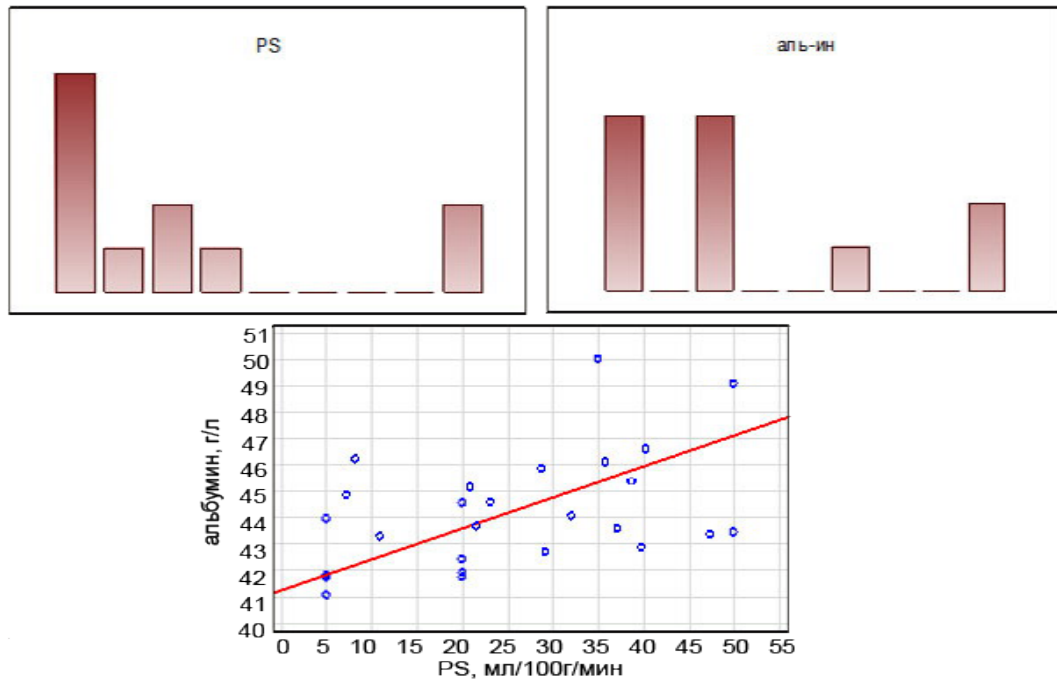


Рисунок 8 – Умеренная корреляционная взаимосвязь проницаемости и альбумина

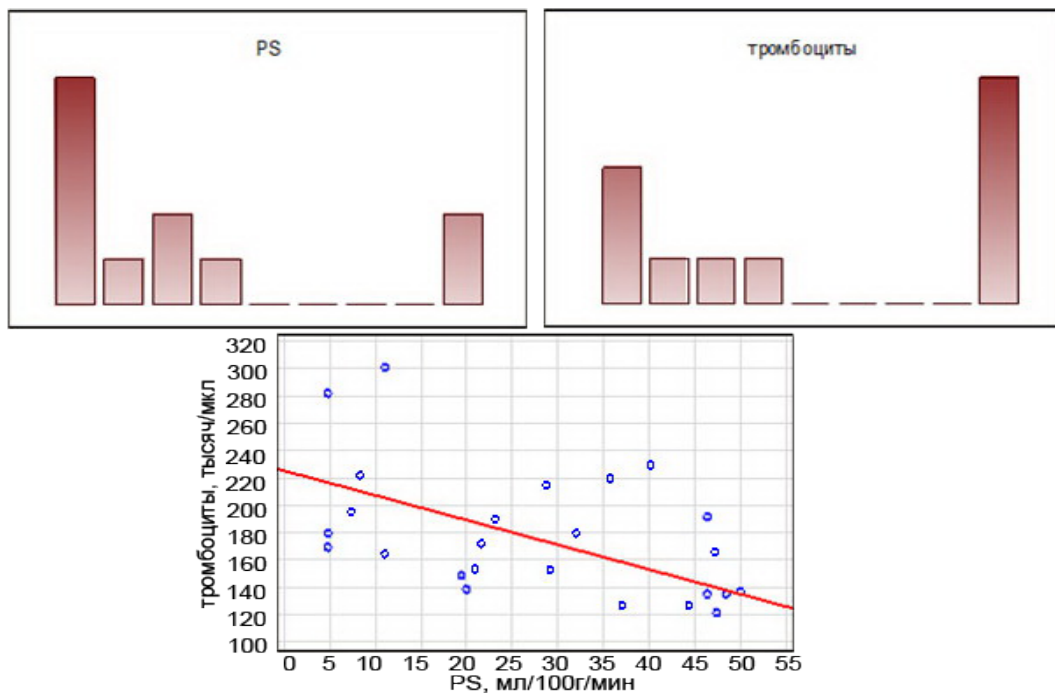


Рисунок 9 – Умеренная обратная взаимосвязь проницаемости и тромбоцитов

Таблица 10 – Результаты корреляций показателей перфузии и показателя жесткости по данным УЭ у больных с вирусным гепатитом

Гепатит (n=25) rho (ρ)	BF, мл/100г/мин	BV, мл/100 г	МТТ, с	PS, мл/100г/мин	НАФ
Показатель жесткости по данным УЭ, кПа	-0,341	0,2	0,36	-0,48	0,75*

Примечание: n* – p<0,05, коэффициент корреляции Спирмена rho (ρ)

При анализе данных, полученных в группе пациентов с вирусным гепатитом, была отмечена взаимосвязь перфузионного показателя НАФ и показателя жесткости по данным ультразвуковой эластографии, где $r=0,75$; $p<0,05$ (рисунок 10).

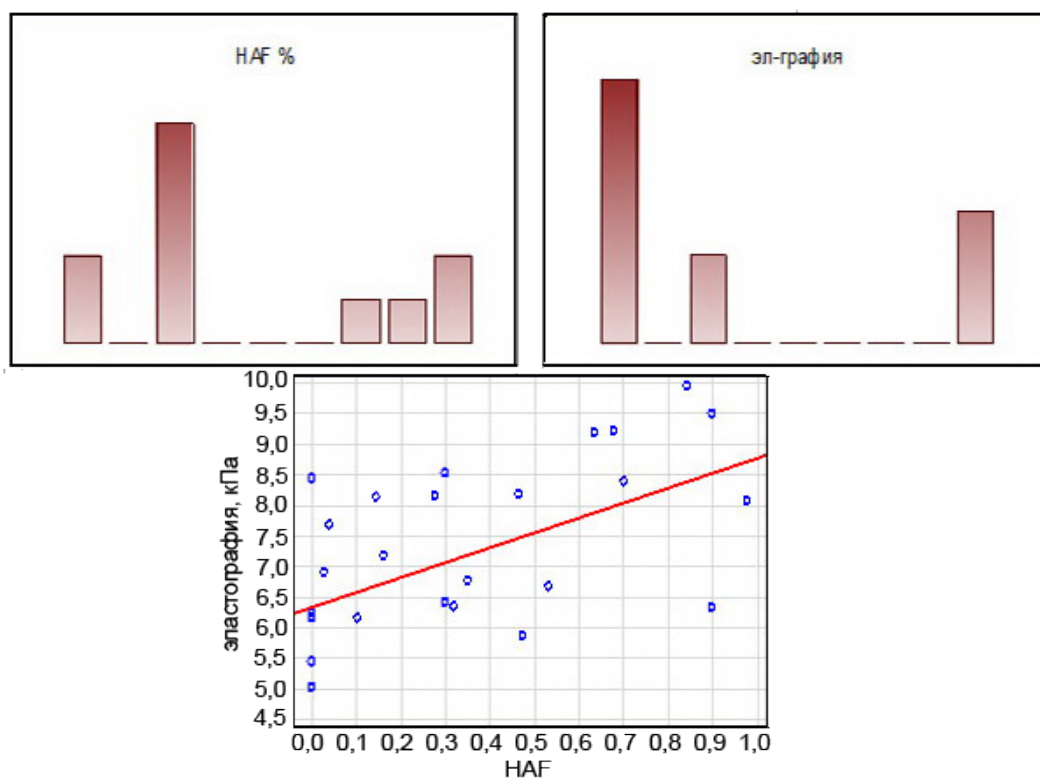


Рисунок 10 – Умеренная корреляционная взаимосвязь печеночно-артериальной фракции и показателя жесткости

3.3 Сравнительный анализ полученных показателей ПКТ, УЭ и клинико-лабораторных данных у пациентов с НАЖБП

Результаты корреляций показателей перфузии, клинико-лабораторных данных и эластографии у больных с НАЖБП представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Результаты корреляций показателей перфузии, клинико-лабораторных данных у больных с НАЖБП

НАЖБП (n=23) rho (ρ)	BF, мл/100г/мин	BV, мл/100 г	МТТ, с	PS, мл/100г/мин	НАФ
Общий билирубин, мкмоль/л	-0,336	-0,28	0,05	-0,2	0,18
Прямой билирубин, мкмоль/л	-0,34	-0,25	0,06	-0,29	0,15
АЛТ, Ед/л	0,01	0,004	-0,12	-0,18	0,05
АСТ, Ед/л	-0,17	-0,11	-0,04	-0,28	-0,02
Общий белок, г/л	-0,33	-0,07	0,15	-0,25	0,2
Альбумин, г/л	-0,31	0,03	0,13	-0,23	0,32
Протромбиновое время, с	-0,19	0,35	0,21	-0,33	0,35
Глюкоза, ммоль/л	-0,2	-0,54*	-0,13	-0,11	-0,13
ГГТП, Ед/л	0,37	0,10	-0,19	0,12	0,07
ЩФ, Ед/л	0,05	0,14	0,22	0,16	-0,02
Тромбоциты, тыс/мкл	-0,56*	-0,27	0,29	-0,15	0,27
<i>Примечание: n* – p<0,05, коэффициент корреляции Спирмена rho (ρ)</i>					

У пациентов в группе с НАЖБП были выявлены обратные умеренные корреляционные взаимосвязи показателя BV и глюкозы ($r=-0,54$; $p<0,05$) и BF и тромбоцитов ($r=-0,56$; $p<0,05$) (рисунки 11, 12).

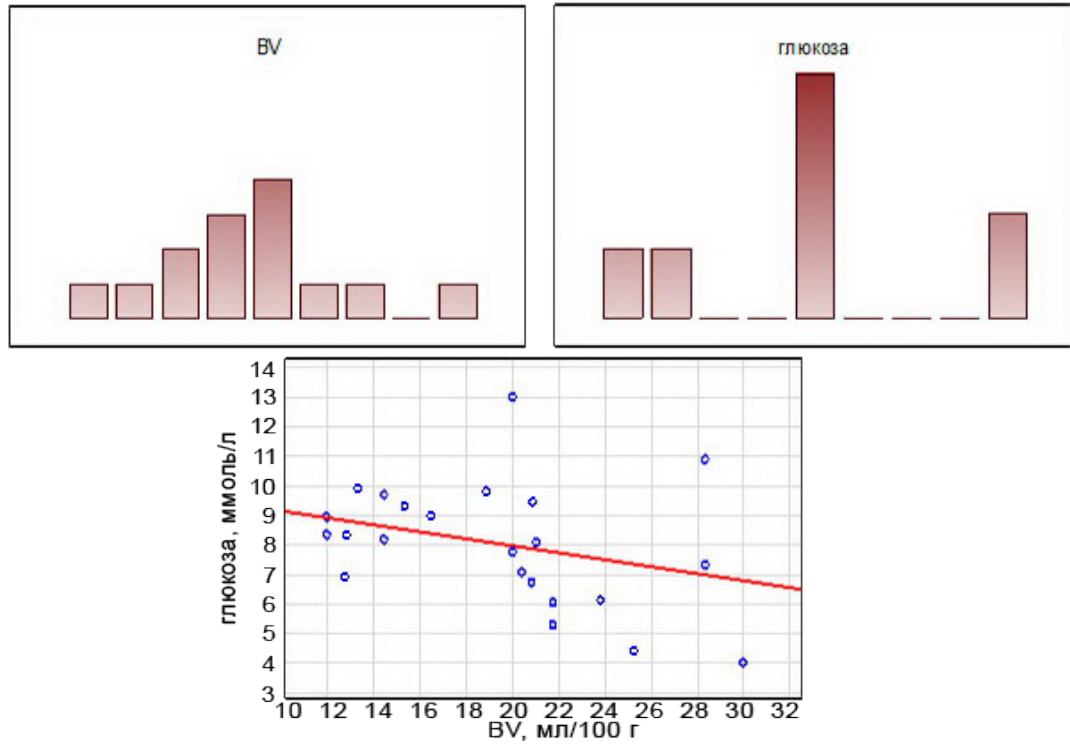


Рисунок 11 – Умеренная обратная корреляционная взаимосвязь объема кровотока и глюкозы

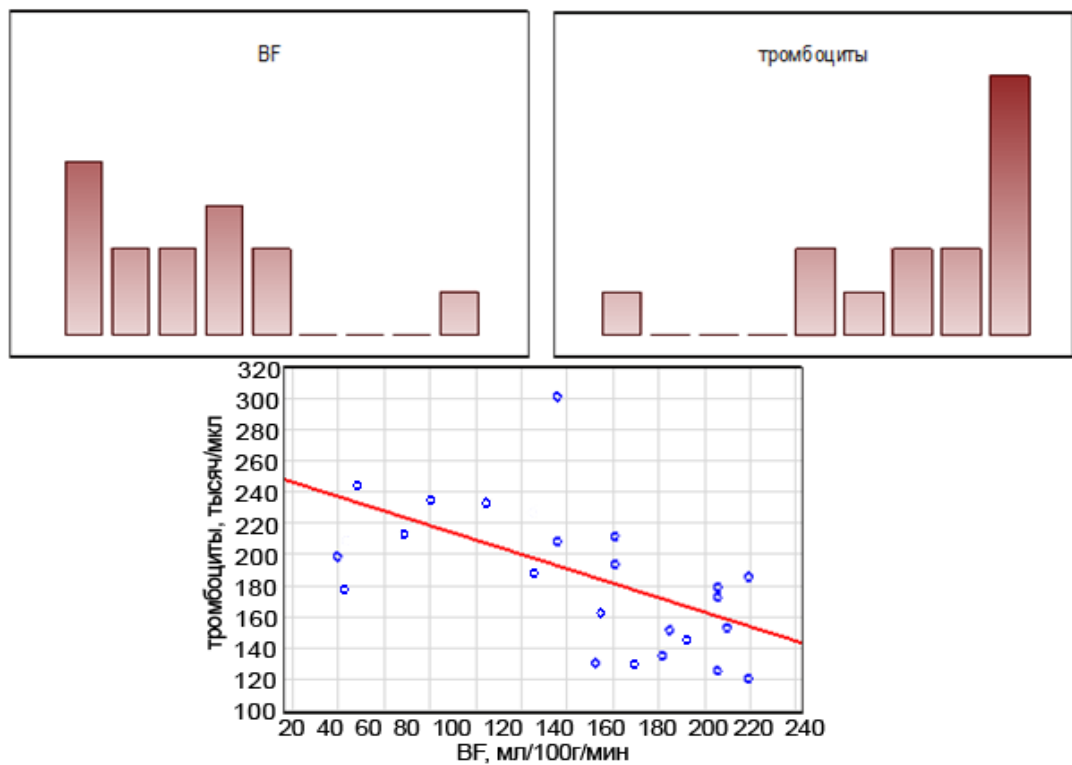


Рисунок 12 – Умеренная обратная корреляционная взаимосвязь скорости кровотока и уровня тромбоцитов

Таблица 12 – Результаты корреляций показателей перфузии и показателя жесткости по данным УЭ у больных с НАЖБП

НАЖБП (n=23) rho (ρ)	BF, мл/100г/мин	BV, мл/100 г	МТТ, с	PS, мл/100г/мин	НАФ
Показатель жесткости по данным УЭ, кПа	-0,05	-0,65*	-0,37	-0,07	-0,4

Примечание: n* – p<0,05, коэффициент корреляции Спирмена rho (ρ)

В этой же группе наблюдалась умеренная обратная корреляционная взаимосвязь BV и показателя эластографии (r=-0,65; p<0,05) (рисунок 13).

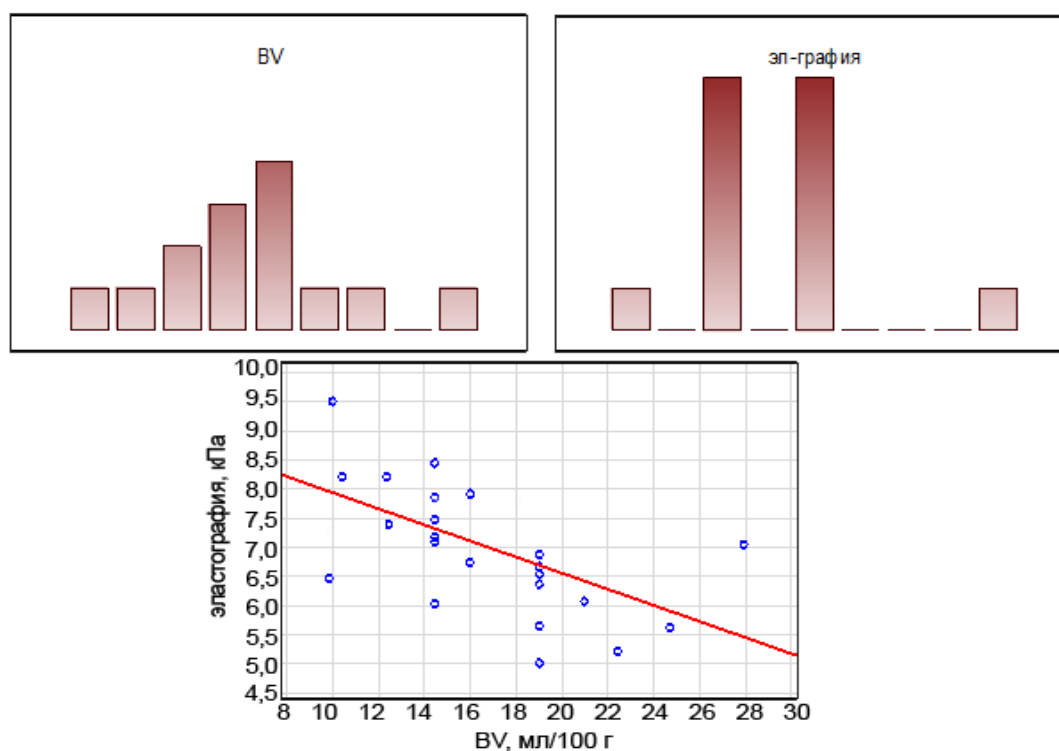


Рисунок 13 – Умеренная обратная корреляционная взаимосвязь объема кровотока и показателя эластографии

3.4 Сравнительный анализ полученных показателей ПКТ, клинико-лабораторных данных у пациентов с циррозом

Учитывая относительно небольшое количество больных в группе с циррозом, нами было принято решение: не разделять их на подгруппы в зависимости от этиологического фактора.

Результаты корреляций показателей перфузии, клинико-лабораторных данных и эластографии у больных циррозом представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Показатели корреляций данных перфузии, клинико-лабораторных данных у больных с циррозом

Цирроз (n=25) rho (ρ)	BF, мл/100г/мин	BV, мл/100 г	МТТ, с	PS, мл/100г/мин	НАF
Общий билирубин, мкмоль/л	0,13	0,37	-0,02	0,21	-0,16
Прямой билирубин, мкмоль/л	0,10	0,26	-0,09	0,28	0,21
АЛТ, Ед/л	0,17	0,36	-0,15	0,03	-0,25
АСТ, Ед/л	0,24	0,24	-0,03	-0,15	-0,2
Общий белок, г/л	0,69*	0,56*	-0,17	0,2	0,006
Альбумин, г/л	0,62*	0,27	0,43*	0,05	-0,1
Протромбиновое время, с	-0,15	-0,21	-0,22	0,03	0,22
Глюкоза, ммоль/л	0,22	0,31	0,34	-0,19	-0,18
ГГТП, Ед/л	0,54*	0,57*	-0,10	-0,08	0,36
ЩФ, Ед/л	0,37	0,34	-0,13	-0,24	0,39
Тромбоциты, тыс/мкл	-0,18	-0,05	-0,11	0,26	-0,04
<i>Примечание: n* – p<0,05, коэффициент корреляции Спирмена rho (ρ)</i>					

В том числе обнаружены многочисленные взаимосвязи показателей перфузии и клинико-лабораторных данных: BF и общего белка, где $r=0,69$; $p<0,05$; BF и альбумина – $r=0,62$; $p<0,05$; BF и ГГТП – $r=0,54$; $p<0,05$; BV и общего белка – $r=0,56$; $p<0,05$; BV и ГГТП – $r=0,57$; $p<0,05$; МТТ и альбумина – $r=0,43$; $p<0,05$ (рисунки 14–19) соответственно.

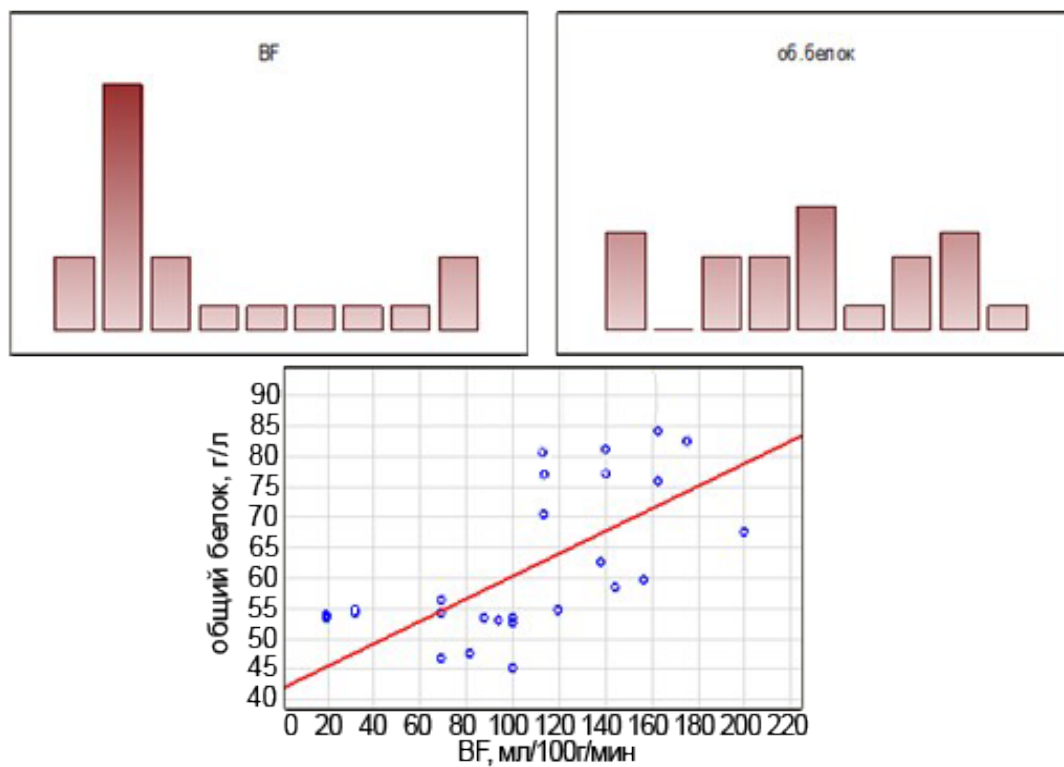


Рисунок 14 – Умеренная корреляционная взаимосвязь скорости кровотока и общего белка

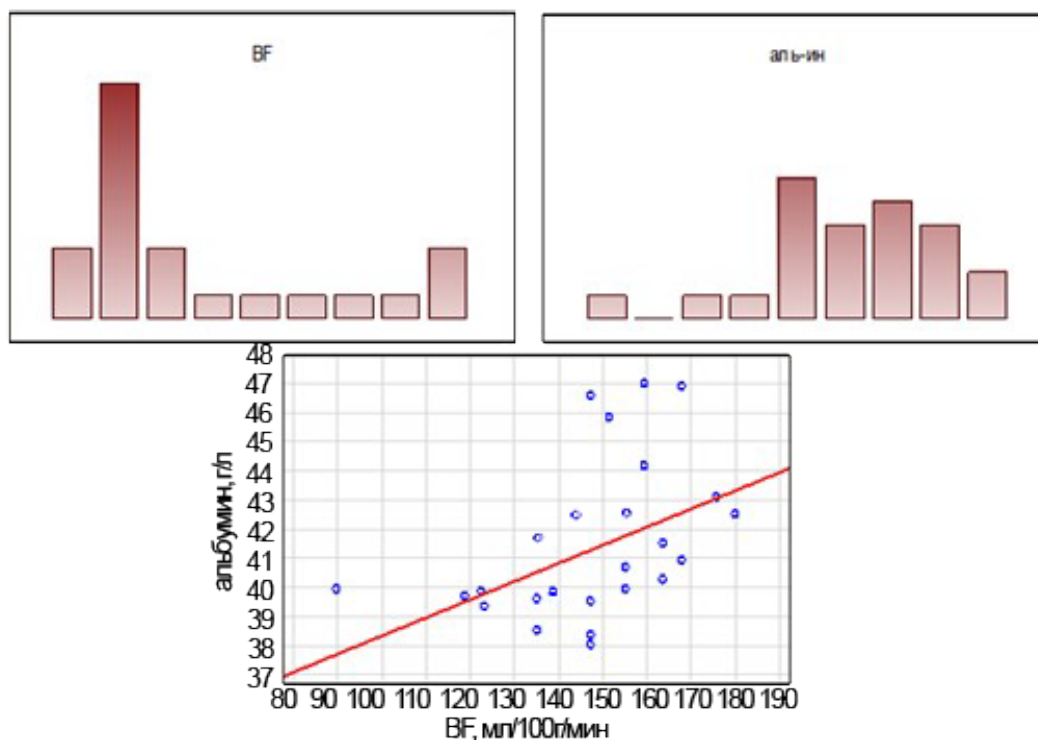


Рисунок 15 – Умеренная корреляционная взаимосвязь скорости кровотока и альбумина

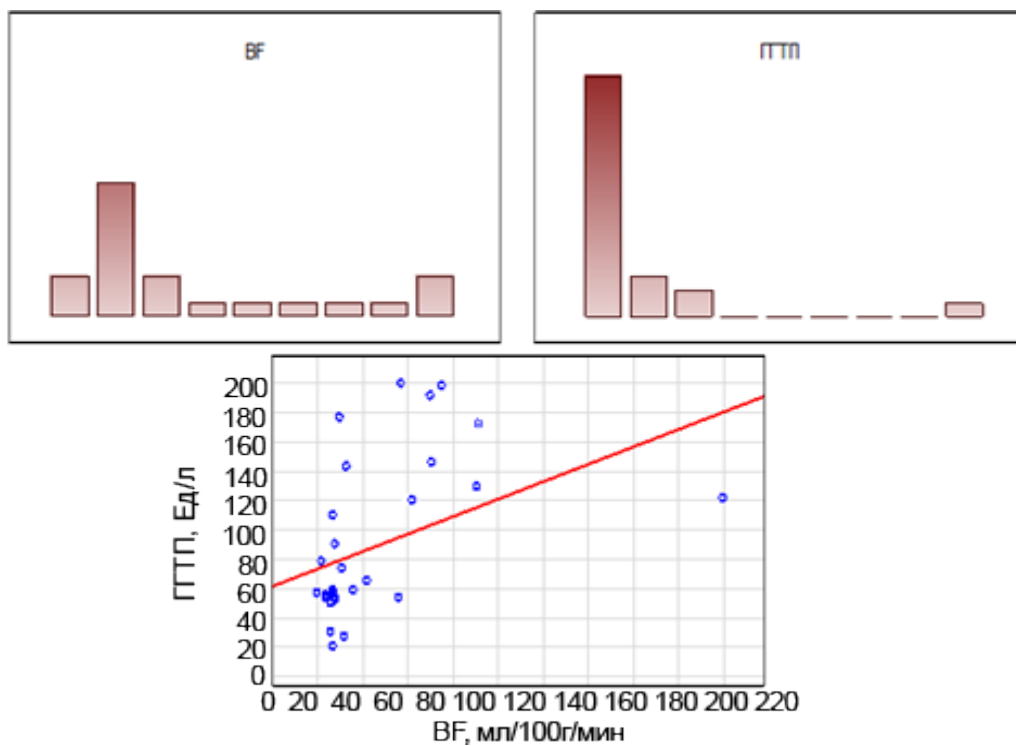


Рисунок 16– Умеренная корреляционная взаимосвязь скорости кровотока и ГТП

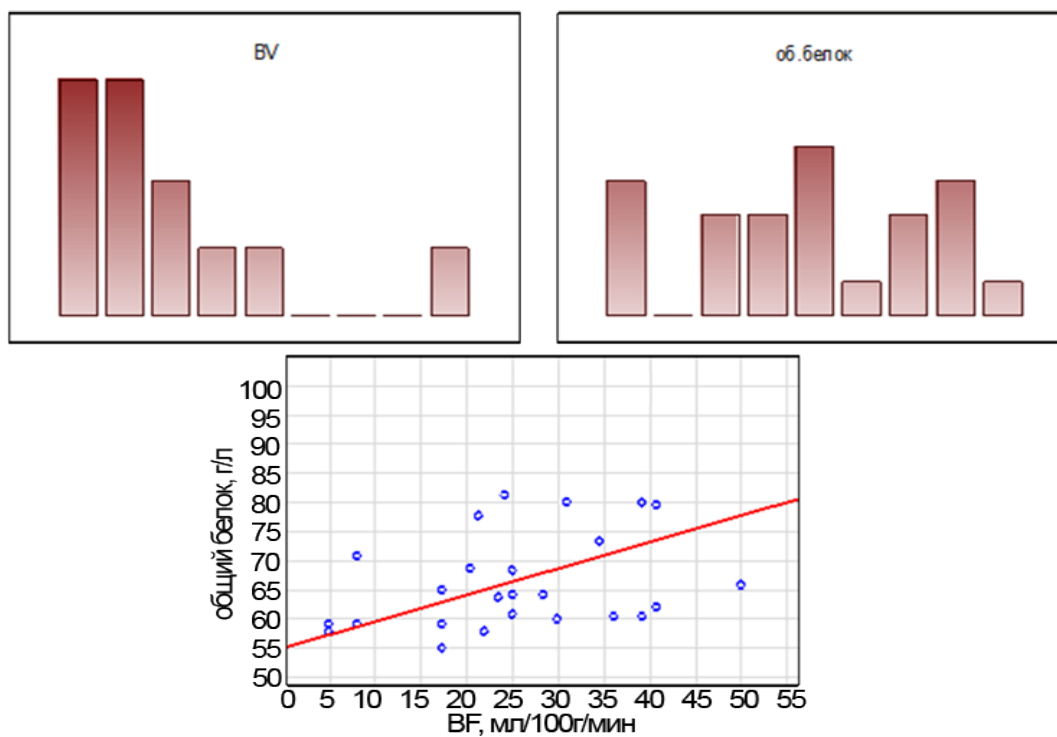


Рисунок 17 – Умеренная корреляционная взаимосвязь объема кровотока и общего белка

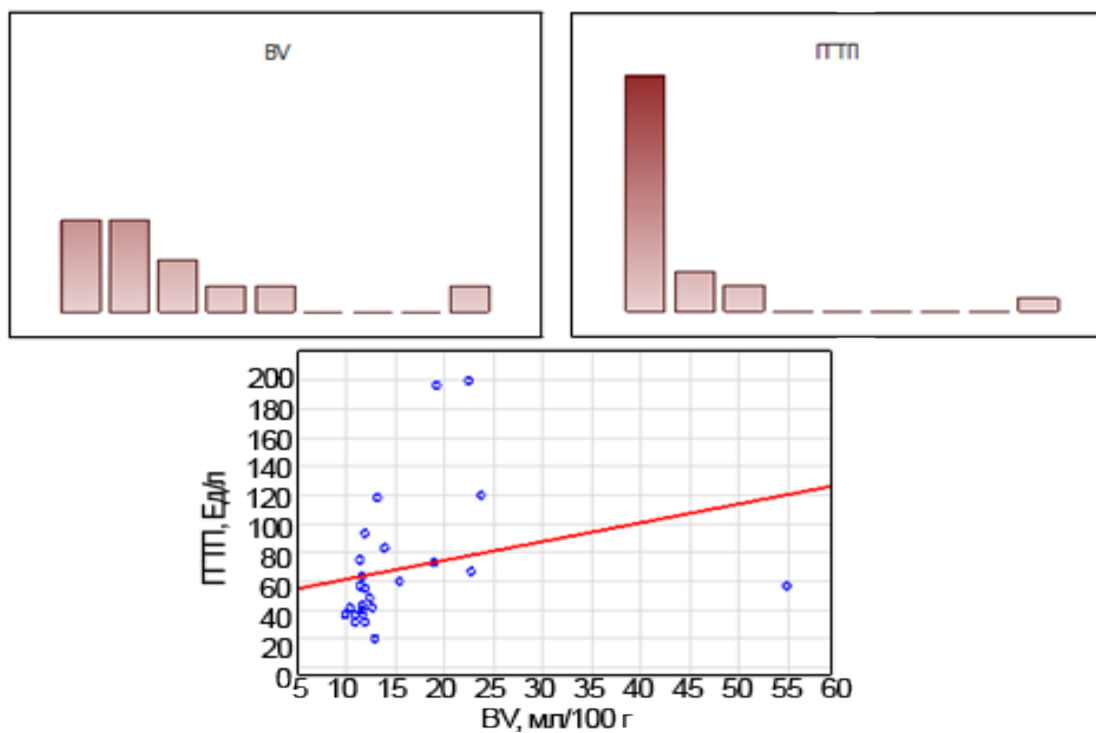


Рисунок 18 – Умеренная корреляционная взаимосвязь объема кровотока и ГТП

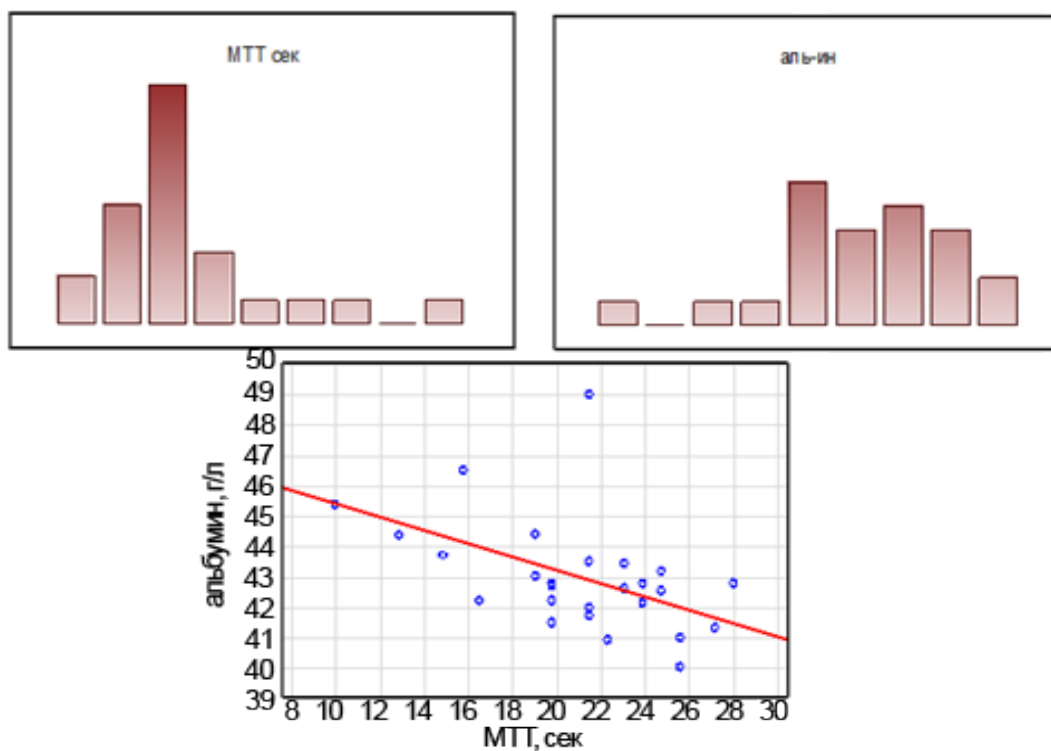


Рисунок 19 – Умеренная корреляционная взаимосвязь среднего времени прохождения контрастного вещества и альбумина

В группе цирроза между показателями перфузии и эластографии корреляционных взаимосвязей не было получено (таблица 14).

Таблица 14 – Результаты корреляций показателей перфузии и показателя жесткости по данным УЭ у больных с циррозом

Цирроз (n=25) rho (ρ)	BF, мл/100г/мин	BV, мл/100 г	МТТ, с	PS, мл/100г/мин	НАF
Показатель жесткости по данным УЭ, кПа	-0,002	0,3	0,23	0,03	0,24
<i>Примечание: n* – p<0,05, коэффициент корреляции Спирмена rho (ρ)</i>					

3.5 Диагностическая эффективность перфузионных показателей у пациентов с различными стадиями фиброза

Для определения клинической значимости изучаемых перфузионных показателей выполнен стратифицированный анализ диагностической точности для клинически релевантных точек. Первой клинически значимой точкой являлось принятие решение о применении терапии, для этого необходимо ответить на вопрос: существует ли клинически значимый фиброз, то есть отличить F1 стадию фиброза (минимальную) от следующей стадии F2. Для ответа на данный вопрос пациенты были разделены на подгруппы, где в первую группу вошли пациенты с F1 стадией фиброза, а во вторую - больные с остальными стадиями фиброза (F2, F3, F4) с последующим использованием бинарного деления для проведения ROC-анализа.

По результатам проведенного ROC-анализа были выявлены статистически значимые площади под ROC-кривой у перфузионных показателей: скорости кровотока, печеночно-артериальной фракции и среднего времени прохождения крови по участку ткани при соответствующих значениях $p<0,05$ в таблице 15.

Таблица 15 – Результаты ROC-анализа перфузионных показателей в оценке эффективности стратификации стадий фиброза у пациентов со стадиями F1 и F2-F4

Перфузионный показатель	AUC	COP	Se, %	Sp, %	Balanced Accuracy, %	p-value
BF, мл/100г/мин	0,917	≤97,8	88,9	90,5	89,7	<0,0001
НАФ	0,719	>0,65	57,8	81,0	69,4	<0,001
МТТ, с	0,720	>16,5	64,4	85,7	75,05	<0,0008
BV, мл/100 Г	0,544	<23,2	97,7	23,8	60,75	<0,58
PS, мл/100г/мин	0,537	>20,4	33,3	81,0	57,15	<0,62

Примечание: AUC – площадь под ROC-кривой; COP – cut off point (оптимальное пограничное значение показателя); p – уровень статистической значимости; Se – чувствительность; Sp – специфичность; Balanced Accuracy – сбалансированная точность

Наибольшая площадь под ROC-кривой оказалась у BF (скорость кровотока), значение которой менее 97,8 (мл/100г/мин) свидетельствует о наличии клинически значимой ≥F2 стадии фиброза с чувствительностью 88,9%, специфичностью 90,5%, при котором целесообразно назначить терапию (рисунок 20).

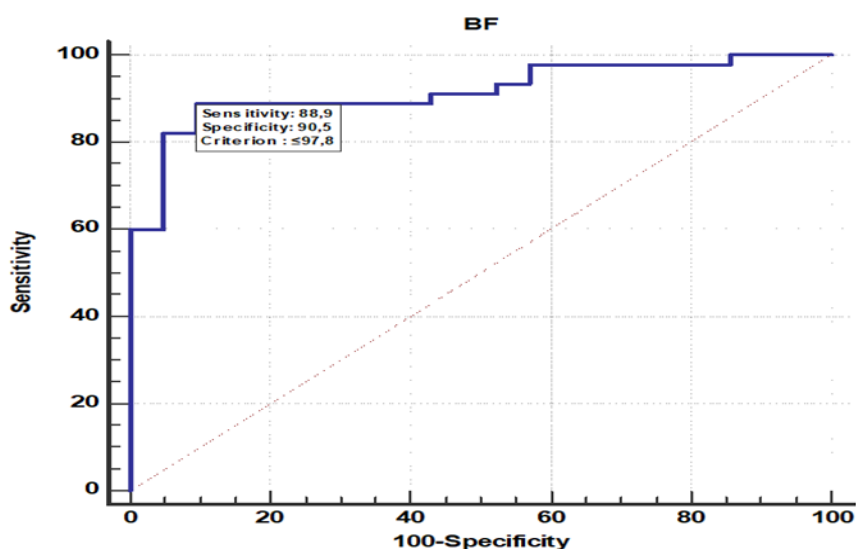


Рисунок 20 – Графическое изображение ROC-анализа перфузионного показателя BF в стратификации стадий фиброза F1 и F2-F4. Площадь под ROC-кривой составила 0,917, p<0,0001

Вторая клинически значимая точка направлена на определение пациентов, которым незамедлительно требуется начать терапию фиброза и динамическое наблюдение ввиду риска формирования цирроза. Для решения этого вопроса необходимо выявить продвинутый фиброз (F3), где в первую подгруппу определены больные с минимальным и умеренным фиброзом (F1-F2), а во вторую – пациенты с продвинутым фиброзом и циррозом (F3-F4) с дальнейшим бинарным делением для ROC- анализа.

В результате проведенного ROC-анализа получены статистически значимые площади под ROC-кривой скорости кровотока, печеночно-артериальной фракции и среднего времени прохождения крови по участку ткани (таблица 16).

Таблица 16 – Результаты ROC-анализа перфузионных показателей в оценке эффективности стратификации стадий фиброза F1-F2 и F3-F4

Перфузионный показатель	AUC	COP	Se, %	Sp, %	Balanced Accuracy, %	p-value
BF, мл/100г/мин	0,658	≤96,8	84,8	58,1	71,45	<0,007
НАФ	0,690	>0,61	80,4	62,8	71,6	<0,001
МТТ, с	0,680	>16,5	60,9	74,4	67,65	<0,001
BV, мл/100 г	0,518	>20,25	76,2	41,3	58,75	<0,77
PS, мл/100г/мин	0,597	>15,75	76,1	51,2	63,65	<0,11
<i>Примечание:</i> AUC – площадь под ROC-кривой; COP – cut off point (оптимальное пограничное значение показателя); p – уровень статистической значимости; Se – чувствительность; Sp – специфичность; Balanced Accuracy – сбалансированная точность						

Наибольшая площадь под ROC-кривой оказалась у BF (скорость кровотока), значение которой менее 96,8 (мл/100г/мин) свидетельствует о продвинутом фиброзе ≥F3 с чувствительностью 84,8%, специфичностью 58,1% (рисунок 21).

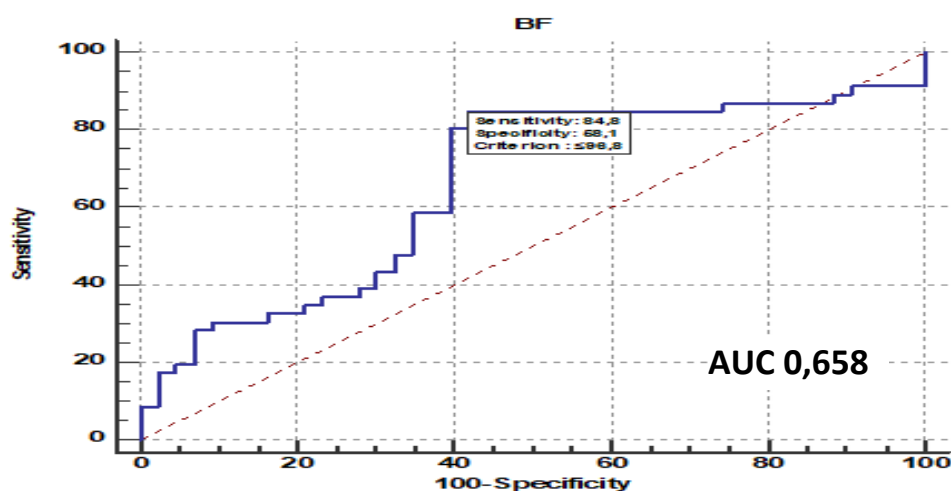


Рисунок 21 – Графическое изображение ROC-анализа перфузионного показателя BF в стратификации стадий фиброза F1-F2 и F3-F4. Площадь под ROC-кривой составила 0,658, $p < 0,007$

Последняя клинически значимая точка ориентирована на пациентов, которым требуется дальнейшая диагностика осложнений цирроза (варикозно расширенных вен пищевода, желудка, гепатоцеллюлярной карциномы). Для определения данной задачи целесообразно установить цирроз (F4), соответственно, в первую подгруппу вошли пациенты с F1-F3, а во вторую подгруппу – больные с циррозом (F4). По данным ROC-анализа выявлена статистически значимая площадь под ROC-кривой скорости кровотока (таблица 17).

Таблица 17 – Результаты ROC-анализа перфузионных показателей в оценке эффективности стратификации стадий фиброза F1-F3 и F4

Перфузионный показатель	AUC	COP	Se, %	Sp, %	Balanced Accuracy, %	p-value
BF, мл/100г/мин	0,674	$\leq 66,8$	60,9	93,9	77,4	$< 0,005$
NAF	0,519	$> 0,61$	73,9	45,5	59,7	$< 0,7$
MTT, с	0,549	$\leq 16,3$	69,6	53,0	61,3	$< 0,4$
BV, мл/100 Г	0,655	$< 16,6$	60,9	80,0	70,45	$< 0,04$
PS, мл/100г/мин	0,577	$> 16,7$	69,6	53,0	61,3	$< 0,27$

Примечание: AUC – площадь под ROC-кривой; COP – cut off point (оптимальное пограничное значение показателя); p – уровень статистической значимости; Se – чувствительность; Sp – специфичность; Balanced Accuracy – сбалансированная точность

Наибольшая площадь под ROC-кривой определялась у BF (скорость кровотока), значение которой менее 66,8 (мл/100г/мин) свидетельствует о наличии цирроза (F4) с чувствительностью 60,9%, специфичностью 93,9% (рисунок 22).

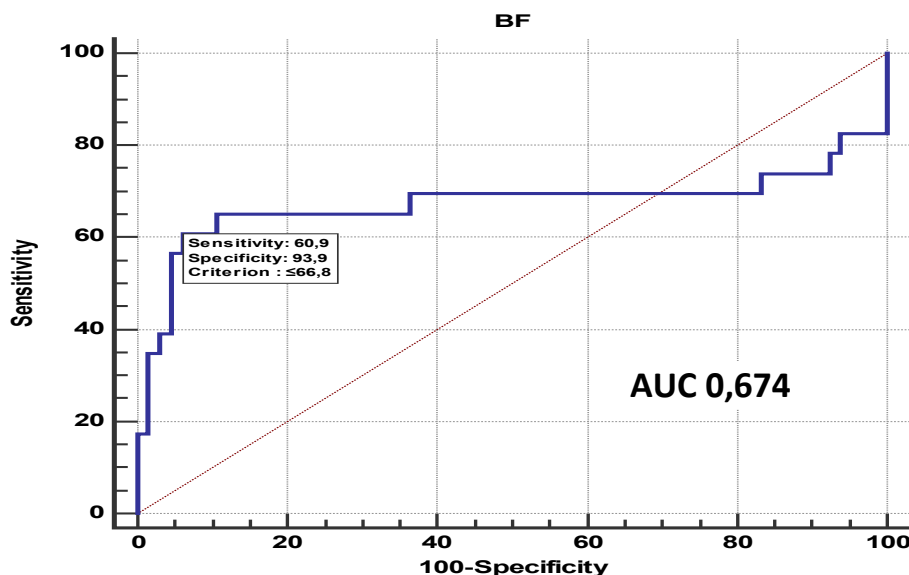


Рисунок 22 – Графическое изображение ROC-анализа перфузионного показателя BF в стратификации стадий F1-F3 и F4.

Площадь под ROC-кривой составила 0,674, $p < 0,005$

Таким образом, выполненный стратифицированный анализ диагностической точности для клинически релевантной точки, которой является принятие решение о назначении терапии с помощью проведения ROC- анализа позволил определить, что перфузионный показатель скорости кровотока (BF) способствует повышению диагностики клинически значимого фиброза $\geq F2$ с высокой чувствительностью (88,9%) и высокой специфичностью (90,5%).

Клинический пример 1.

Пациент Ч., 47 лет, обратился в инфекционное отделение клиник Сибирского государственного медицинского университета с клиническим диагнозом хронического гепатита С вирусной этиологии в стадии обострения. В течение нескольких месяцев отмечает общую слабость, недомогание.

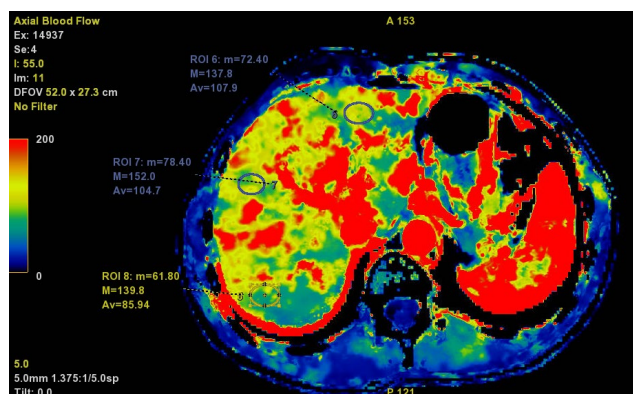
По клинико-лабораторным данным был выявлено повышение АЛТ – 47,5 Ед/л, снижение уровня глюкозы – 3,99 ммоль/л. Показатели уровней АСТ, общего, прямого билирубина, общего белка, альбумина, тромбоцитов и протромбинового времени в пределах референсных значений. По данным ПЦР

было выявлено (РНК HCV «+»). По данным эластографии показатель жесткости печени равен 7,1 кПа, что соответствует пограничному значению в рамках F1-F2 стадии фиброза по шкале Metavir.

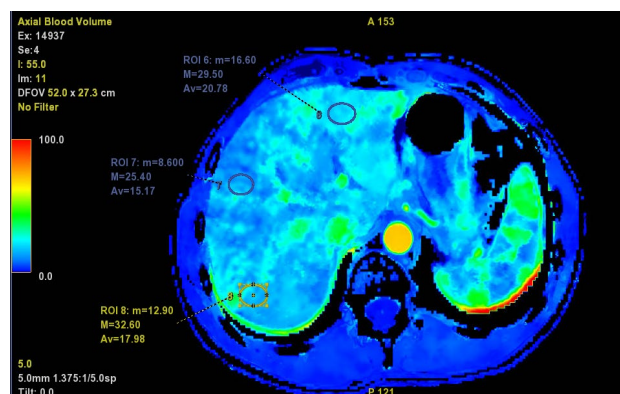
Пациенту был выставлен диагноз: хронический вирусный гепатит С (РНК HCV «положительно», генотип 1В) минимальной степени активности.

Цветные параметрические карты показателей перфузии: скорости кровотока, объема кровотока, среднего времени прохождения крови по участку ткани, проницаемости, печеночно-артериальной фракции у пациента Ч. с вирусным гепатитом С представлены на рисунке 23. Значения перфузионных показателей отражены в таблице 18.

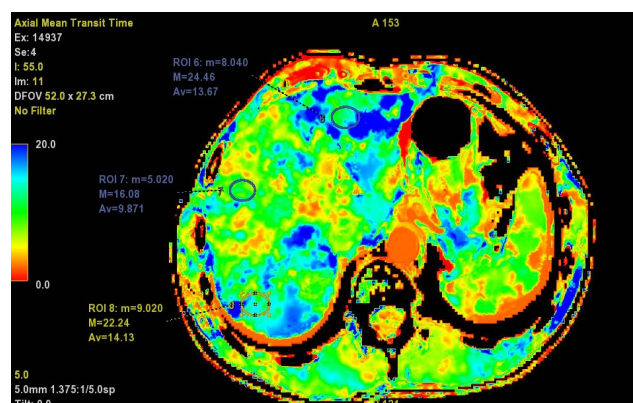
BF



BV



MTT



PS

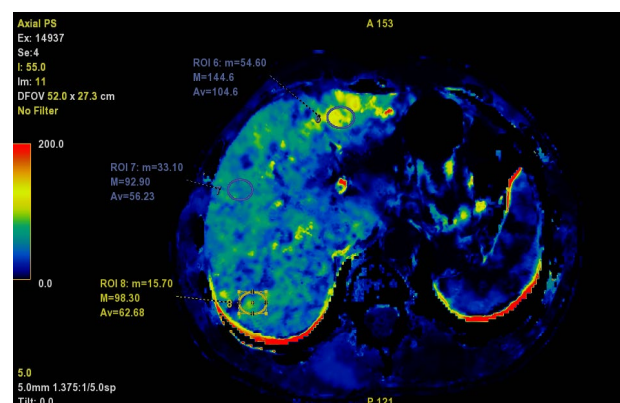
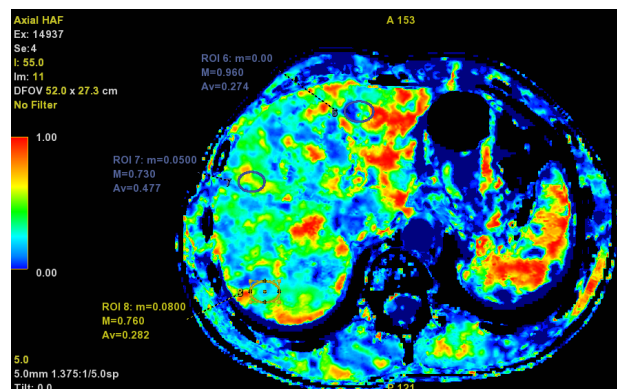


Рисунок 23 – Функциональные перфузионные карты печени пациента Ч. с хроническим вирусным гепатитом С, в установленных областях интереса (ROI) в III, VII, VIII сегментах, где представлены параметры: m – минимальный показатель перфузии, M – максимальный показатель перфузии, Av – среднее значение перфузии

НАФ



Продолжение рисунка 23 – Функциональные перфузионные карты печени пациента Ч. с хроническим вирусным гепатитом С, в установленных областях интереса (ROI) в III, VII, VIII сегментах, где представлены параметры: m – минимальный показатель перфузии, M – максимальный показатель перфузии, Av – среднее значение перфузии

Таблица 18 – Значения перфузионных показателей пациента Ч. с хроническим вирусным гепатитом С

Показатели перфузии, единицы измерения	Сегменты печени			Средние значения
	III	VII	VIII	
BF, мл/100г/мин	107,9	85,9	104,7	99,5 ↑
BV, мл/100 г	20,7	17,9	15,7	18,1 ↓
MTT, с	13,6	14,1	9,8	12,5 ↓
PS, мл/100г/мин	104,6	62,6	56,2	74,4 ↑
НАФ	0,27	0,28	0,47	0,34 ↓

Полученное значение BF=99,5 (мл/100г/мин) выше ранее выведенного нами наилучшего порогового значения данного показателя $BF \leq 97,8$ (мл/100г/мин), а показатели НАФ=0,34, MTT=12,5 (с), BV=18,1 (мл/100 г) оказались ниже полученных пороговых значений (НАФ>0,65, MTT>16,5 с, BV<23,2 мл/100 г), PS =74,4 (мл/100г/мин) – выше порогового значения (PS>20,4 мл/100г/мин).

Данный клинический пример полученного значения перфузионного показателя скорости кровотока (BF) позволяет сделать вывод о том, что у данного пациента нет необходимости в проведении терапии.

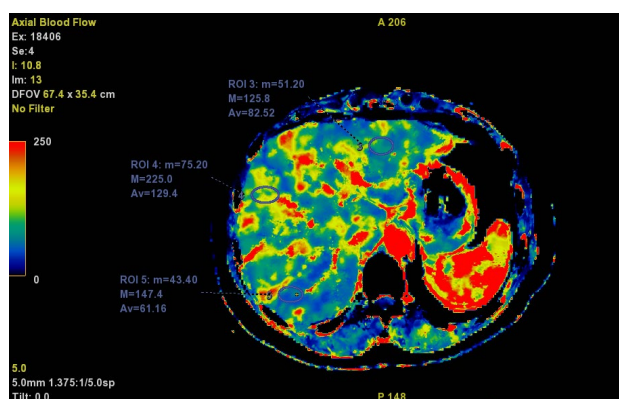
Клинический пример 2.

Пациентка И., 42 лет, больна в течение нескольких недель, отмечала дискомфорт в правом подреберье, тошноту. Обращало на себя внимание наличие в анамнезе длительного стажа сахарного диабета, в связи с чем продолжительно соблюдает базисную терапию. С данными жалобами обратился в эндокринологическое отделение клиник Сибирского государственного медицинского университета с клиническим диагнозом «неалкогольная жировая болезнь печени». По клиничко-лабораторным данным было выявлено повышение уровня глюкозы до 12 ммоль/л. Показатели уровней общего и прямого билирубина, АСТ, АЛТ, общего белка, альбумина, тромбоцитов и протромбинового времени в пределах референсных значений. По данным эластографии показатель жесткости печени равен 9,5 кПа, что соответствует F2-F3 стадии фиброза по шкале Metavir.

Пациентке был выставлен основной диагноз: неалкогольная жировая болезнь печени. Сопутствующий диагноз: сахарный диабет 2-го типа.

Цветные параметрические карты показателей перфузии представлены у пациентки с НАЖБП на рисунке 24. Числовые значения перфузионных показателей представлены в таблице 19.

BF



BV

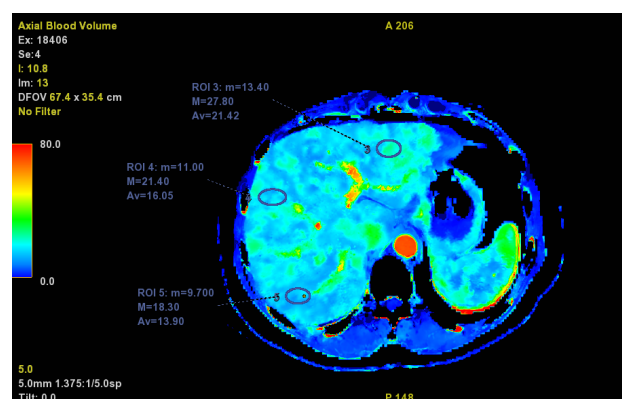
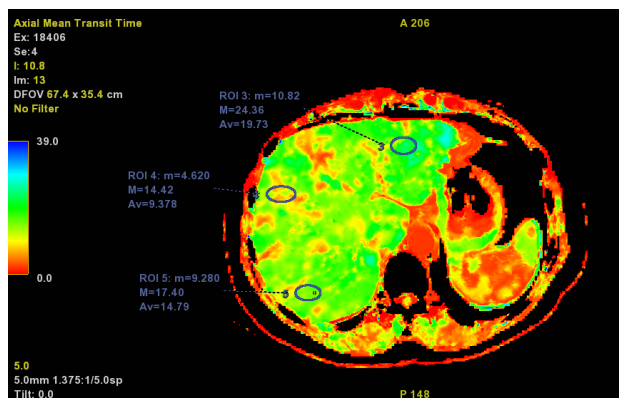
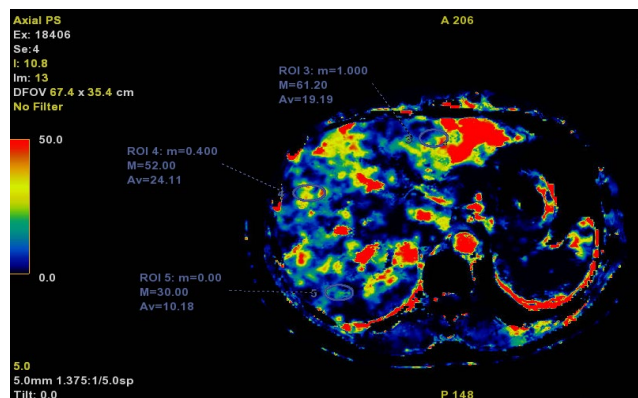


Рисунок 24 – Функциональные перфузионные карты печени пациентки И. с НАЖБП, в установленных областях интереса (ROI) в III, VII, VIII сегментах, где представлены параметры: m – минимальный показатель перфузии, M – максимальный показатель перфузии, Av – среднее значение перфузии

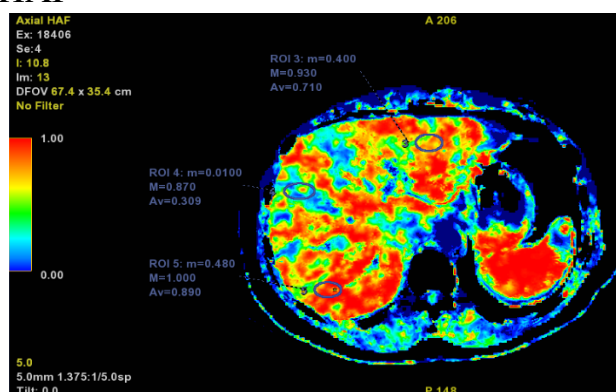
МТТ



PS



HAF



Продолжение рисунка 24 – Функциональные перфузионные карты печени пациентки И. с НАЖБП в установленных областях интереса (ROI) в III, VII, VIII сегментах, где представлены параметры: m – минимальный показатель перфузии, M – максимальный показатель перфузии, Av – среднее значение перфузии

Таблица 19 – Значения перфузионных показателей пациента И. с НАЖБП

Показатели перфузии, единицы измерения	Сегменты печени			Средние значения
	III	VII	VIII	
BF, мл/100г/мин	82,5	61,6	129,4	91,1 ↓
BV, мл/100 г	21,4	13,9	16,0	17,1 ↓
МТТ, с	19,7	14,7	9,3	14,5 ↓
PS, мл/100г/мин	19,9	10,1	24,1	18,0 ↑
HAF	0,71	0,89	0,30	0,63 ↑

Полученное значение BF=91,1 (мл/100г/мин) ниже ранее выведенного нами наилучшего порогового значения данного показателя BF≤96,8 (мл/100г/мин), а показатели HAF=0,63 и PS=18,0 (мл/100г/мин) – выше пороговых значений (HAF>0,61, PS>15,75 мл/100г/мин). Показатели МТТ=14,5 (с), BV=17,1 (мл/100 г)

оказались ниже полученных пороговых значений ($MTT > 16,5$ с, $BV > 20,25$ мл/100 г).

Вышепредставленный клинический пример полученного значения перфузионного показателя скорости кровотока (BF) позволяет сделать вывод о том, пациентке И. своевременно начата терапия ввиду продвинутого фиброза (F3) и необходимо динамическое наблюдение из-за риска формирования цирроза.

Клинический пример 3.

Пациент Р., 49 лет, предъявлял жалобы на увеличение живота в объеме, вздутие живота, одышку и слабость. В анамнезе – длительный стаж приема алкогольных напитков. С данными жалобами в порядке скорой помощи обратился в терапевтический стационар клиник Сибирского государственного медицинского университета. Из клиничко-лабораторных данных было выявлено снижение уровня общего белка (57 ЕД/л). Остальные показатели в пределах референсных значений. По данным эластографии показатель жесткости печени равен 12,7 кПа, что соответствует F4 стадии фиброза по шкале Metavir.

Пациенту был выставлен основной диагноз: цирроз алкогольной природы, активный, класс С по Child-Pugh.

Функциональные перфузионные карты печени пациента Р. с алкогольным циррозом продемонстрированы на рисунке 25.

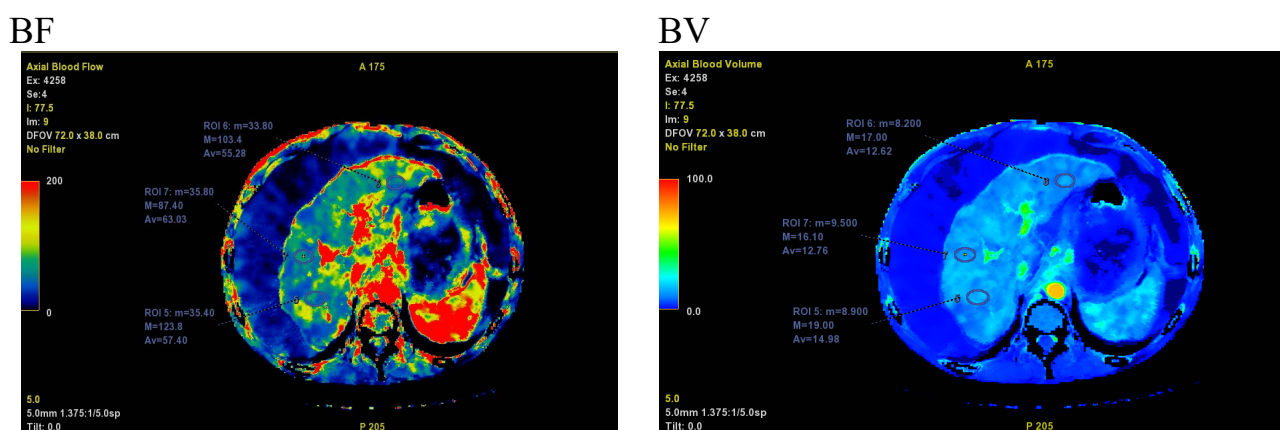
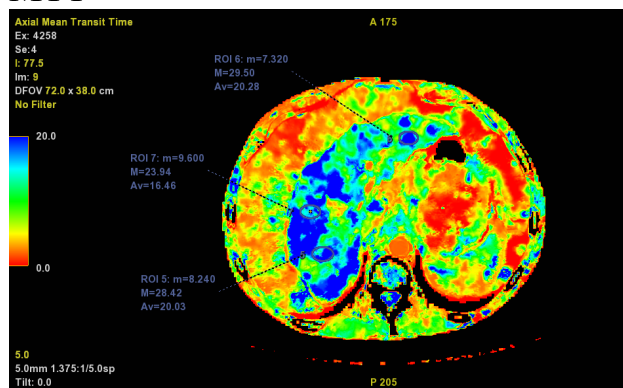


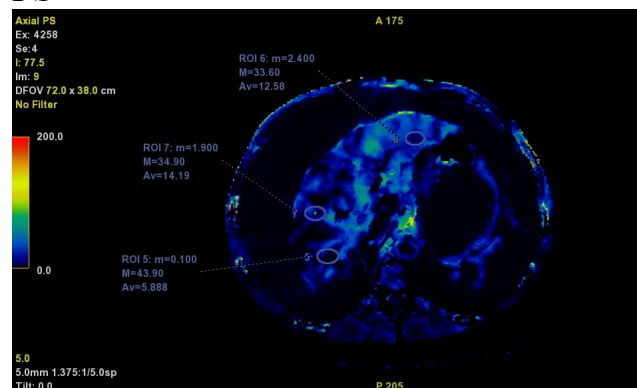
Рисунок 25 – Перфузионная компьютерная томография.

Пациент Р. с алкогольным циррозом, в установленных областях интереса (ROI) в III, VII, VIII сегментах, где представлены параметры: m – минимальный показатель перфузии, M – максимальный показатель перфузии, Av – среднее значение перфузии

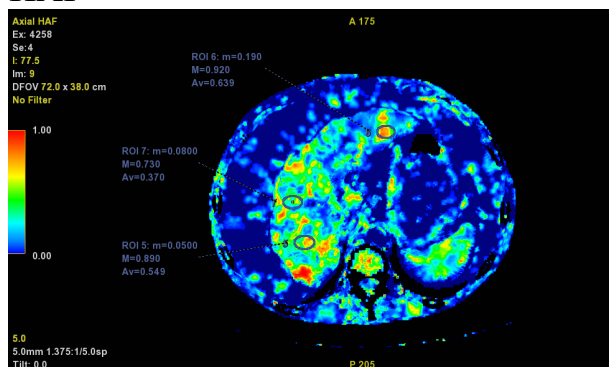
MTT



PS



HAF



Продолжение рисунка 25 – Перфузионная компьютерная томография. Пациент Р. с алкогольным циррозом, в установленных областях интереса (ROI) в III, VII, VIII сегментах, где представлены параметры: m – минимальный показатель перфузии, M – максимальный показатель перфузии, Av – среднее значение перфузии

Таблица 20 – Значения перфузионных показателей у пациента Р. с алкогольным циррозом

Показатели перфузии, единицы измерения	Сегменты печени			Средние значения
	III	VII	VIII	
BF, мл/100г/мин	55,2	57,4	63,0	58,5 ↓
BV, мл/100 г	12,6	14,9	12,7	13,4 ↓
MTT, с	20,2	20,0	16,4	18,8 ↑
PS, мл/100г/мин	12,5	5,8	14,1	10,8 ↓
HAF	0,63	0,54	0,37	0,51 ↓

Примечательно, что у пациента Р. отмечено снижение показателя HAF, связанного с формированием портосистемных анастомозов, при наличии которых не характерно повышения этого показателя (таблица 20).

Полученное значение $BF=58,5$ (мл/100г/мин) ниже ранее выведенного нами наилучшего порогового значения данного показателя $BF\leq 66,8$ (мл/100г/мин), а показатель $MTT=18,8$ (с) – выше порогового значения ($MTT\leq 16,3$ с). Показатели $NAF=0,51$, $PS=10,8$ (мл/100г/мин), $BV=13,4$ (мл/100 г) оказались ниже полученных пороговых значений ($NAF>0,61$, $PS>16,7$ мл/100г/мин, $BV<16,6$ мл/100 г). Данному пациенту ввиду полученного значения перфузионного показателя скорости кровотока (BF) целесообразна последующая диагностика осложнений цирроза (варикозно расширенных вен пищевода, желудка, гепатоцеллюлярной карциномы).

3.6 Результаты ПКТ у пациентов с вирусным гепатитом С до и после проведения специфического противовирусного лечения

В рамках нашего исследования было проведено сравнительное динамическое наблюдение за 13 пациентами, вошедшими в группу вирусного гепатита С на этапе умеренных стадий фиброза в период 2021–2022 гг. для оценки состояния изменений кровотока печени. Данной группе пациентов выполнен спектр клинико-лабораторных и инструментальных исследований до лечения препаратами прямого действия (ППД) и после него.

По прошествии применения схемы рекомендованной противовирусной терапии каждому из пациентов через 12 недель было выполнено повторное ПЦР-исследование крови для определения РНК вируса гепатита с целью оценки достижения устойчивого вирусологического ответа. У каждого из пациентов (100%) на момент окончания ПВТ был достигнут устойчивый вирусологический ответ (УВО).

Несмотря на то, что при наличии УВО и умеренных стадий фиброза пациентам не положено диспансерное наблюдение, нами было принято решение через год после ПВТ сравнить данные лабораторных и инструментальных методов диагностики. Особый интерес представляли данные ПКТ, которые исследовались для уточнения оценки гемодинамических изменений, происходящих в печени.

На основании вышесказанного нами был проведен статистический анализ для пациентов с вирусным гепатитом С на этапе умеренных стадий фиброза всех

перфузионных показателей, клинико-лабораторных данных и показателя плотности по данным УЭ до и после лечения препаратами прямого действия (ППД). Данные статистического анализа приведены в таблице 21.

Таблица 21 – Результаты динамики показателей ПКТ, клинико-лабораторных данных и эластографии у пациентов после проведенного противовирусного лечения

Показатель	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)	p-value
	до лечения	после лечения	
BF, мл/100г/мин	114,75 (89,7; 157,47)	115,1 (110,5; 156,8)	0,04
BV, мл/100г	19,97 (17,75; 21,2)	19,7 (17,8; 20,5)	0,28
МТТ, с	12,74 (10,5; 14,5)	11,75 (11,0; 14,1)	0,27
PS, мл/100г/мин	13,74 (10,85; 23,0)	16,9 (10,7; 23,5)	0,78
НАФ	0,46 (0,45; 0,48)	0,45 (0,43; 0,5)	0,68
Общий билирубин, мкмоль/л	14,5 (11,7; 16,0)	11,5 (11,0; 15,2)	0,24
Прямой билирубин, мкмоль/л	4,4 (3,8; 5,2)	5,1 (4,1; 6,1)	0,71
АЛТ, Ед/л	18,0 (16,0; 20,0)	17,0 (16,0; 17,0)	0,02
АСТ, Ед/л	15,0 (14,0; 19,0)	12,0 (12,0; 17,0)	0,14
ГГТП, Ед/л	19,0 (16,0; 23,0)	17,0 (15,0; 23,0)	0,17
ЩФ, Ед/л	69,0 (63,0; 87,0)	62,0 (63,0; 65,0)	0,01
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (4,9; 5,1)	4,9 (4,7; 5,1)	0,009
Альбумин, г/л	43,0 (41,0; 45,0)	45,0 (44,0; 45,0)	0,03
Общий белок, г/л	79,0 (79,0; 80,0)	80,0 (79,0; 81,0)	0,01
Тромбоциты, тыс/мкл	250,0 (183,0; 252,0)	197,0 (189,0; 251,0)	0,85
Протромбиновое время, с	12,0 (12,0; 12,0)	12,0 (11,4; 13,0)	0,53
Показатель эластографии, кПа	6,9 (6,8; 7,3)	6,8 (6,7; 7,1)	0,04
<i>Примечание:</i> Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).			

Из таблицы 21 следует, что у данных пациентов при сравнении каждого из показателей перфузии до и после лечения скорость кровотока (BF) статистически различалась ($p < 0,04$). Примечательна динамика клинико-лабораторных показателей: несмотря на то, что они не выходили за рамки референсных значений, при сравнительном анализе статистически различались показатели альбумина ($p < 0,03$), АЛТ ($p < 0,02$), ЩФ ($p < 0,01$), глюкозы ($p < 0,009$) и общего белка ($p < 0,01$). Согласно результатам статистического анализа, различался и показатель плотности по данным УЭ ($p < 0,04$).

Таким образом, по прошествии 12 месяцев после проведения ПВТ отмечалось повышение уровня показателя скорости кровотока (BF) в сочетании с уменьшением показателя плотности по данным УЭ, что является отражением отсутствия прогрессирования фиброза.

Следующим этапом для определения значения скорости кровотока (BF), при котором чувствительность и специфичность для установления положительных динамических изменений кровотока у пациентов с умеренными стадиями фиброза будут максимальными мы использовали ROC-анализ. Так, пациенты были разделены на подгруппы, где в первую группу вошли больные, у которых не наблюдалось изменения перфузионного показателя BF после проведения терапии, а во вторую группу были определены пациенты с повышением показателя BF (скорости кровотока).

По данным ROC-анализа было выявлено, что пороговое значение BF (скорости кровотока) $> 96,7$ (мл/100г/мин) свидетельствует о положительных динамических изменениях кровотока при умеренных стадиях фиброза с чувствительностью 84,6%, специфичностью 75%. Площадь под ROC-кривой скорости кровотока составила 0,798 (таблица 22).

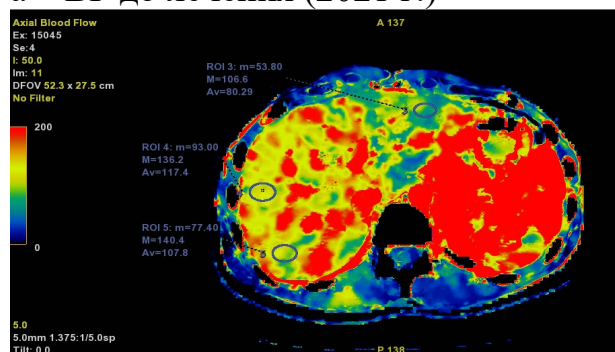
Таблица 22 – Результаты ROC-анализа ВР (скорости кровотока) в оценке эффективности положительных динамических изменений кровотока на этапе умеренных стадий фиброза

Перфузионный показатель	AUC	COP	Se, %	Sp, %	Balanced Accuracy, %	p-value
ВР, мл/100г/мин	0,798	>96,7	84,6	75,0	79,8	<0,028
<i>Примечание:</i> AUC – площадь под ROC-кривой; COP – cut off point (оптимальное пограничное значение показателя); p – уровень статистической значимости; Se – чувствительность; Sp – специфичность; Balanced Accuracy – сбалансированная точность						

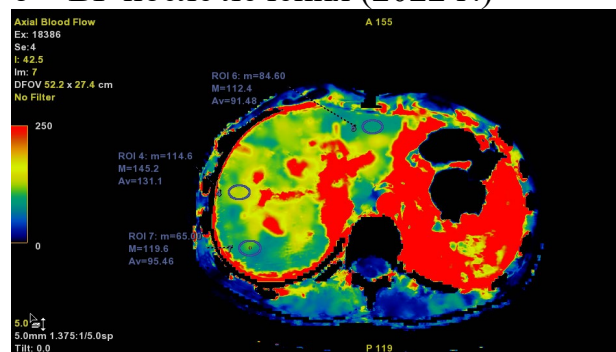
Клинический пример 4. Мониторирование пациента с вирусным гепатитом С на фоне проведения противовирусного лечения

Пациентка К., 35 лет, при обращении в инфекционное отделение не предъявляла никаких жалоб, за исключением непродолжительной слабости и недомогания. Обратилась с результатами клинико-лабораторных данных и результатов ПЦР в инфекционное отделение клиник СибГМУ с клиническим диагнозом хронического гепатита С вирусной этиологии в стадии обострения. Значения показателей АЛТ, АСТ, ГГТП, уровней общего, прямого билирубина, общего белка, альбумина, глюкозы, тромбоцитов и протромбинового времени были в пределах референсных значений. По данным ПЦР было выявлено (РНК HCV «+»). По данным эластографии показатель жесткости печени составлял 7,1 кПа, что соответствует стадии F1-F2 фиброза по шкале Metavir. Пациентке был выставлен диагноз: хронический вирусный гепатит С (РНК HCV «положительно», генотип 1С) минимальной степени активности. После проведения противовирусного лечения и устойчивого вирусологического ответа через год (Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир) было выполнено повторное клинико-лабораторное исследование, УЭ и ПКТ. Значения клинико-лабораторных показателей в пределах референсных значений. По данным УЭ показатель жесткости составил 6,4 кПа, что соответствует стадии F1 фиброза. Динамика изменений цветowych перфузионных карт представлена на рисунке 26 (а-к).

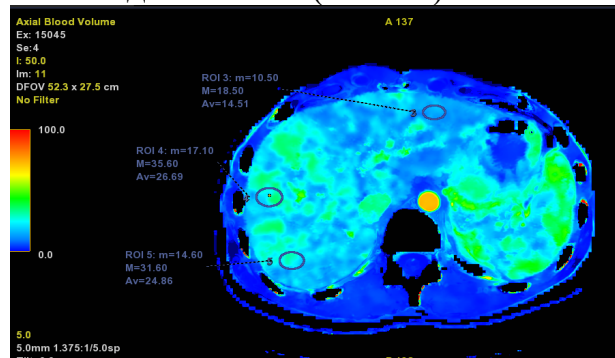
а – BF до лечения (2021 г.)



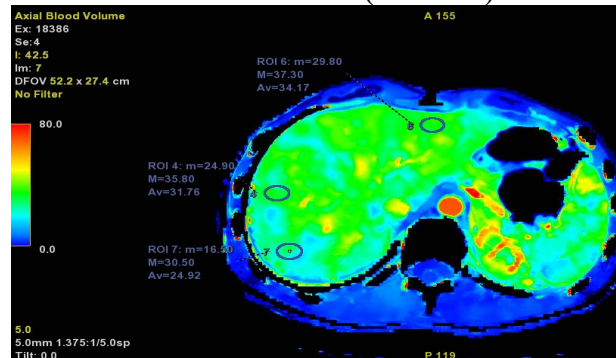
б – BF после лечения (2022 г.)



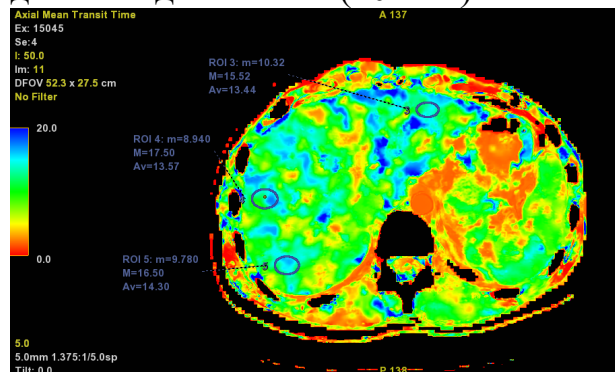
в – BV до лечения (2021 г.)



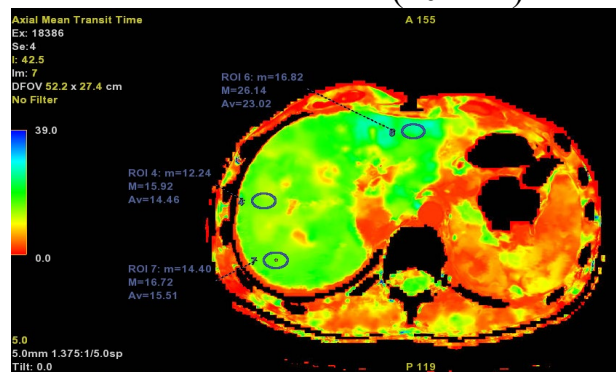
г – BV после лечения (2022 г.)



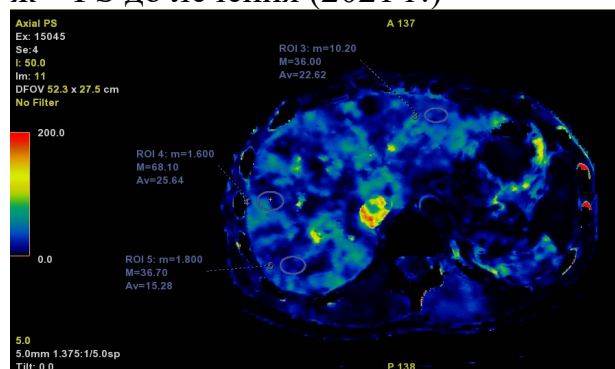
д – МТТ до лечения (2021 г.)



е – МТТ после лечения (2022 г.)



ж – PS до лечения (2021 г.)



з – PS после лечения (2022 г.)

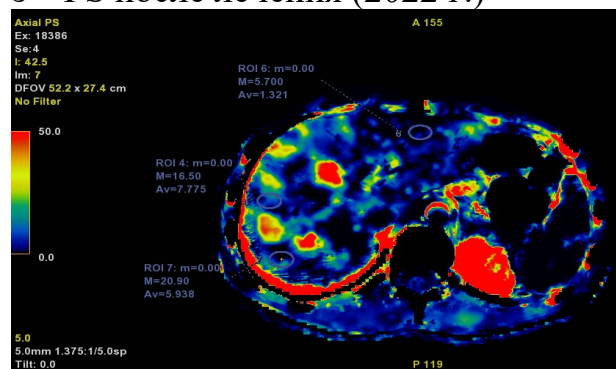
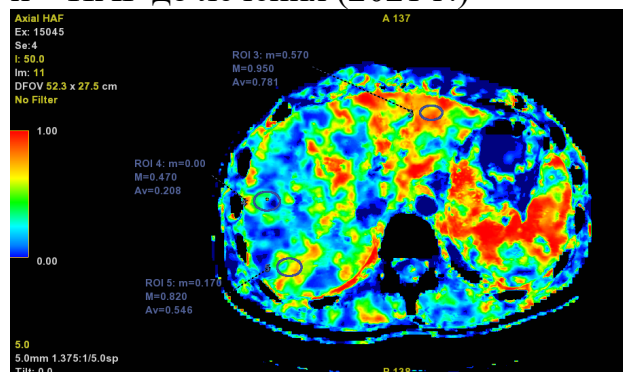
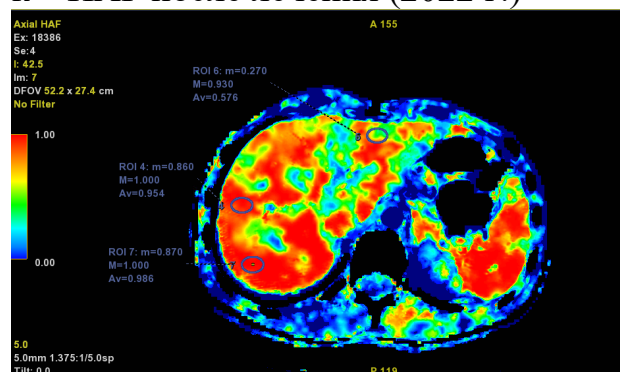


Рисунок 26 – Функциональные перфузионные карты печени пациентки К. с вирусным гепатитом С, в установленных областях интереса (ROI) в III, VII, VIII сегментах, где представлены параметры: m – минимальный показатель перфузии, M – максимальный показатель перфузии, Av – среднее значение перфузии

и – НАФ до лечения (2021 г.)



к – НАФ после лечения (2022 г.)



Продолжение рисунка 26 – Функциональные перфузионные карты печени пациентки К. с вирусным гепатитом С, в установленных областях интереса (ROI) в III, VII, VIII сегментах, где представлены параметры: m – минимальный показатель перфузии, M – максимальный показатель перфузии, Av – среднее значение перфузии

Количественные показатели мониторингования представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Средние значения в III, VII, VIII сегментах перфузионных показателей у пациентки К. с вирусным гепатитом С в динамике

Перфузионный показатель	При поступлении	Через 12 месяцев
BF, мл/100г/мин	101,8	105,9 ↑
BV, мл/100г	21,9	30,2 ↑
MTT, с	13,7	17,6 ↑
PS, мл/100г/мин	21,1	4,9 ↓
НАФ	0,50	0,83 ↑

Из данных таблицы 23 следует, что по прошествии 12 месяцев наблюдалось повышение среднего значения показателя скорости кровотока (BF=105,9 мл/100г/мин) выше ранее выявленного с помощью ROC-анализа порогового значения BF (скорости кровотока) >96,7 (мл/100г/мин), что является свидетельством положительных динамических изменений кровотока при умеренных стадиях фиброза. Значения объема кровотока (BV), среднего времени прохождения крови по участку ткани (MTT), печеночно-артериальной фракции (НАФ) стали выше после проведения ПВТ. Средние значения показателя проницаемости (PS) после ПВТ снизились.

3.7 Совершенствование диагностического алгоритма у пациентов с умеренными стадиями фиброза

В клинических рекомендациях Европейского общества по изучению печени (European Association for the Study of the Liver) от 2021 и 2022 годов, посвященных применению неинвазивных тестов для оценки тяжести и прогноза хронических диффузных заболеваний пациентов, уделяется внимание повышению диагностической точности прогрессирующего фиброза и цирроза, исключения хронического компенсированного заболевания печени на продвинутой стадии (compensated Advanced Chronic Liver Disease, cACLD).

Поскольку ключевым моментом для клинициста является наличие клинически значимой стадии фиброза ($F \geq 2$ по Metavir) для принятия решения о применении терапии, то считаем целесообразным интегрировать применение ПКТ в диагностический алгоритм для стратификации стадии фиброза.

Если у пациента возможно развитие хронической диффузной патологии печени, то после исключения факторов риска ему проводят рутинные клинико-лабораторные исследования и подсчет FIB-4 – индекса для оценки фиброза печени. При значении FIB-4 $\geq 1,3$ назначается выполнение УЭ. В случае получения плотности печени более 7кПа по данным УЭ, целесообразно использовать запатентованные сывороточные тесты для повышения точности диагностики умеренных стадий фиброза.

В силу того, что после проведения запатентованных сывороточных тестов клиницист может столкнуться с противоречивыми результатами или с отсутствием возможности их использования на этапе умеренных стадий, то эти данные послужили основанием для расширения диагностического алгоритма.

Поскольку следующим этапом у клинициста возникает вопрос о целесообразности проведения пункционной биопсии, влияющей на дальнейшую тактику ведения пациента, то интегрирование в алгоритм диагностики порогового значения показателя скорости кровотока (BF), полученного с помощью ПКТ дополнит информацию о наличии клинически значимой $\geq F2$ стадии фиброза, что в свою очередь послужит основанием для принятия решения о назначении лечения.

Ввиду того, что при наличии $\geq F2$ клиницист решает вопрос о проведении терапевтических мероприятий, то совместное использование ПКТ и УЭ позволит произвести комплексную оценку физических и гемодинамических характеристик печени.

Показатель скорости кровотока позволяет при значении $BF \geq 96,8$ (мл/100г/мин) стратифицировать пациентов с $\geq F2$ стадией фиброза с чувствительностью 88,9% и специфичностью 90,5%, при которой целесообразно назначить терапевтические мероприятия.

Следуя результатам УЭ, у пациентов могут быть получены стадии F2-F3 и F3-F4. Диапазон значений показателя скорости кровотока BF $66,8 \leq BF \leq 96,8$ (мл/100г/мин) определяет пациентов с $\geq F3$ стадией фиброза с чувствительностью 84,8% и специфичностью 58,1%. Значение показателя $BF \leq 66,8$ (мл/100г/мин) свидетельствует о наличии F4 стадии фиброза с чувствительностью 60,9% и специфичностью 93,9% (рисунок 27).



Рисунок 27 – Усовершенствование диагностического алгоритма у пациентов с умеренными стадиями фиброза

Таким образом, оптимизация алгоритма исследования больных с риском развития цирроза, предусматривающая включение в качестве диагностической модальности ПКТ на этапе умеренных стадий фиброза, направлена на сведение к минимуму инвазивного метода диагностики фиброза печени – биопсии.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что проблема диффузных заболеваний печени обсуждается на протяжении десятилетий, значимый прогресс в их диагностике наступил в последние 50 лет с помощью применения технологически прогрессирующих визуализационных методов диагностики, усовершенствования методов биопсии и разработки иммунокрасителей [219].

Хотя диагностика ДЗП продолжается динамично совершенствоваться, число пациентов с гепатитами различной этиологии, НАЖБП, циррозом печени неуклонно растет. Каждое из ДЗП в той или иной степени сопровождается развитием фиброза, сочетающегося с инверсией кровотока и возможным изменением структуры печени в виде цирроза.

Вышеописанные заболевания влекут за собой опасность развития гепатоцеллюлярного рака, который по-прежнему занимает лидирующую позицию среди всех злокачественных опухолей и имеет быстро прогрессирующее течение [26].

Многие десятилетия фиброз печени оценивался как «стабильный» процесс, с прогрессирующим нарастанием соединительной ткани и формированием осложнений, но с течением времени получено все больше данных о регрессе фиброза, что является основополагающим и значимым фактом для совершенствования диагностического алгоритма для данной категории пациентов [8].

Параллельно развитию диагностики фиброза интенсивно стандартизируется тактика ведения пациентов с фиброзом и циррозом печени, реализуются возможности использования патогенетических препаратов у данной категории пациентов, но все еще остается открытым вопрос развития фиброгенеза как предиктора осложнений, возникающих на его фоне [27].

Формирование фиброза – это многокомпонентный процесс, включающий в себя не только образование соединительной ткани, но и воспаление в гепатоцитах, реакцию сосудистого русла, внутрипеченочные патогенетические механизмы, а

также реактивные изменения в организме, ухудшающие кровоток в поврежденной печени.

Длительно существующее воспаление и гипоксия способствуют дальнейшему прогрессированию фиброза, сочетанному ремоделированию синусоидов, что в будущем ведет к формированию цирроза [123].

Учитывая особенности фиброза печени, его регресса и вышеописанные предикторы фиброгенеза, неопровержима целесообразность применения и внедрения эффективных, неинвазивных и безопасных методов исследования патогенетических аспектов, патоморфологических процессов формирования фиброза.

Важно отметить, что в оценке регресса фиброза остается открытым вопрос о применении неинвазивных тестов, поскольку их надежность при повторном использовании считается недостаточно изученной. В связи с этим крайне актуален вопрос своевременной и объективной оценки фиброза, поскольку, во-первых, при наличии умеренных стадий фиброза улучшаются терапевтические перспективы регресса фиброза, во-вторых, значение стадии фиброза определяет тактику его ведения и прогноз жизни пациента.

Как известно, оценка функционального состояния печени производится с помощью стандартных биохимических показателей, однако эти лабораторные данные не имеют достаточной точности. Помимо данных о функциональной недостаточности гепатоцитов - трансаминазы, показатели холестаза (ГГТП, билирубин), параметры синтетической функции (протромбиновый индекс, тромбоциты, альбумин), холестерин, α 2-макроглобулин, аполипопротеин А2, гаптоглобин, ферритин являются косвенными (непрямыми) маркерами фиброза. Стоит упомянуть, что наиболее доступными косвенными серологическими маркерами фиброза являются уровни аминотрансфераз, отражающих активность цитолиза и их соотношение ($АСТ/АЛТ > 1$), указывающее на стадию фиброза печени, наличие тромбоцитопении, величина протромбинового времени, которые выступают в роли маркеров развития фиброза [34].

Безусловно, на основании значений клинико-лабораторных данных существуют зарекомендовавшие себя множественные доступные панели с

использованием клинико-лабораторных данных, учитывающие отношения показателей АСТ/АЛТ, АЛТ/АСТ с количеством тромбоцитов и возрастом, АСТ/тромбоцитам, но вышеуказанные индексы не коррелируют с гистологической стадией заболевания и со стадией фиброза печени по данным эластографии [92]. Неоспоримым преимуществом этих панелей является возможность их многократного использования, позволяя оценивать динамику фиброза на различных этапах его прогрессирования. Однако, использование этих панелей позволяет с высокой диагностической точностью определить пациентов со степенями фиброза (F3-F4), но данные индексы не обладают достаточной информативностью для диагностики промежуточных стадий фиброза [63].

Клинико-лабораторные показатели и основанные на их значениях индексы и шкалы, несомненно, косвенно отражают степень фиброза и оценивают функциональное состояние печени. Однако, полученная информация об изменениях данных показателей не имеет достаточной точности для отражения функциональных нарушений печени [45].

Активное использование УЭ для стадирования фиброза у пациентов с ДЗП в клинической практике происходит продолжительное время, немаловажным фактом является и то, что этот метод интегрирован в диагностические алгоритмы [175], но наряду с этим все еще обсуждается информативность данного метода для дифференцировки F0-F1 и F1-F2 [150].

Вместе с тем параллельно формированию фиброза идет процесс изменения микроциркуляции в печени, которые УЭ оценить в силу своих физических возможностей не способна.

Широко используемые классические томографические методы диагностики предоставляют информацию о морфологическом и структурном состоянии печени уже при выраженных структурных изменениях.

ПКТ-томографический метод диагностики, ценным аспектом которого является определение гемодинамических изменений, возникающих на фоне фиброза у больных диффузной патологией печени.

Поэтому целью нашего исследования явилось изучение диагностических возможностей перфузионной компьютерной томографии (ПКТ) в оценке

гемодинамики на разных стадиях развития фиброзной трансформации у больных диффузными заболеваниями печени.

В проведенное когортное исследование было включено 73 пациента, вошедших в основную группу, среди которых 25 пациентов с циррозом, 23 – с НАЖБП, 25 – с гепатитом. В группу контроля вошли 15 добровольцев без диффузной патологии печени. Из клинико-лабораторных исследований использовались общий и биохимический анализы крови, коагулограмма. Из инструментальных методов диагностики проводилась УЭ – для оценки степени выраженности фиброза; на следующем этапе для оценки функционального состояния печени во всех наблюдениях применялась МСКТ с методикой ПКТ.

На основании результатов УЭ сдвиговой волны было определено с F0 стадией – 15 человек, F1 стадией – 9 человек, F2 стадией – 20 человек, F3 стадией – 19 человек, F4 стадией – 25 человек. Среди 25 пациентов у 9 больных со стадией F4 был морфологически верифицирован фиброз печени.

Всем пациентам выполнена перфузионная компьютерная томография на 128-срезовом компьютерном томографе GE Optima 660 (GE HealthCare, США) с внутривенным болюсным введением 50 мл неионного йодсодержащего контрастного вещества с содержанием йода не менее 350 мг/мл и 40 мл физиологического раствора со скоростью 4,5–5 мл/с.

Посредством программного пакета CT Perfusion 4D Multi-Organ, в котором с помощью итеративной деконволюции методом сингулярного разложения значений обрабатываются первичные КТ-данные о динамике контрастного вещества были получены функциональные карты перфузионных показателей: скорости кровотока (BF) (мл/100г/мин), объема кровотока (BV) (мл/100г), среднего времени, за которое кровь проходит по участку ткани (MTT) (с), проницаемости сосудистой стенки (PS) (мл/100г/мин) и печеночно-артериальной фракции (HAF).

В группе пациентов с хроническим вирусным гепатитом С со стадиями F1 и F2 по Metavir (n=13) после проведения ПВТ была проведена повторная ПКТ для оценки гемодинамических изменений паренхимы печени.

В ходе нашего исследования мы провели сравнительный анализ перфузионных показателей в контрольной группе и у пациентов в группе с

диффузной патологией печени. Обе группы пациентов статистически различались по показателям ВФ ($p < 0,001$) и НАФ ($p < 0,007$).

Следующим результатом в ходе проведенного анализа было установлено статистическое различие значения показателя МТТ ($p < 0,003$) у пациентов с различными видами ДЗП, а также при межгрупповом сравнении между гепатитом, НАЖБП, и циррозом. Примечательным стало то, что наибольшее значение этого показателя наблюдалось у пациентов в группе НАЖБП, что, возможно, объяснить воспалением, происходящим в печени, влиянием коморбидных факторов и патогенетических аспектов, лежащих в основе данного заболевания. В данных литературы не встречается информации об изменениях перфузионных показателей по данным ПКТ при НАЖБП. Обращало внимание, что у показателя ВФ наблюдалась тенденция к статистически значимому различию между пациентами гепатита, НАЖБП, цирроза ($p = 0,069$).

В настоящее время на основании существующих научных работ, можно сделать вывод о том, что перфузионные показатели пациентов с циррозом являются самыми изученными.

Так, К. Hashimoto et al. [115] получили в своем исследовании снижение лишь ВФ, при отсутствии изменений других показателей; это положение отчасти не противоречит результатам нашего исследования, поскольку в нашем исследовании наблюдалась лишь тенденция к снижению данного показателя.

В научных публикациях у пациентов с циррозом активно изучены изменения таких перфузионных показателей как ВФ, ВV, МТТ. В экспериментальном исследовании S. Guan et al. [106] отметили прогрессирующее снижение ВФ, ВV, повышение МТТ, НАФ, у крыс с гепатитом и циррозом. Эти положения соотносятся с нашими результатами лишь в отношении показателя МТТ, который повышается у пациентов с циррозом, но не является наибольшим в нашем исследовании, тогда как изменений ВФ, ВV, НАФ не выявлено.

J.-P. Li et al. [147] отметили повышение ВФ, ВV, тогда как G. Ma et al. [158] – снижение этих показателей в сочетании со снижением МТТ. Эти результаты отчасти соответствуют нашим ввиду того, что в нашем исследовании наблюдается изменение показателя МТТ.

Несмотря на то, что, M.-L. Chen et al. и G. Ma et al., обозначали прогностическую важность этого же показателя – МТТ, наши данные расходятся поскольку значения МТТ в этом исследовании были ниже у пациентов с циррозом печени, чем в контрольной группе [67, 158]. В нашем исследовании значение этого показателя в группе цирроза было выше, чем в группе гепатита, но не выходило за пределы допустимых референсных значений.

Обращаясь к литературным источникам, где исследовали перфузионные показатели, можно отметить результаты проведенного анализа M. Ronot et al. [189] у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, где значение МТТ увеличивалось, тогда как у наших пациентов в группе гепатита значение этого показателя не выходило за пределы референсных значений, что разнится с нашими данными.

Таким образом, в зависимости от клинической формы ДЗП во всех трех группах можно проследить тенденцию к снижению показателя ВФ, которое происходит, с дальнейшим его снижением при выраженном фиброзе у пациентов с циррозом и статистически значимое различие МТТ уже на этапе минимальных и умеренных стадий фиброза (гепатит, НАЖБП), чье наибольшее значение регистрировалось в группе с НАЖБП. Высокие значения МТТ в группе НАЖБП, по-видимому, обусловлены сочетанием сопутствующих состояний и патогенетических процессов, присущих данному заболеванию.

Перед обсуждением результатов корреляционного анализа стоит отметить то, что у пациентов всех трех групп статистически различались АСТ, АЛТ, ГГТП, протромбиновое время, ЩФ ($p < 0,01$). У пациентов с циррозом вышеперечисленные значения клинико-лабораторных показателей выше, чем у пациентов в группах гепатита и НАЖБП. У всех пациентов достоверно различались показатели общего и прямого билирубина, где в группе пациентов с циррозом данные показатели повышены ($p < 0,01$). При циррозе – повышение ГГТП с холестазом и цитолизом, увеличение ЩФ подтверждает синдром холестаза. У пациентов во всех группах статистически различались уровни показателей общего белка ($p < 0,01$), тромбоцитов ($p < 0,01$), альбумина ($p < 0,03$), в группе цирроза

наблюдалось их снижение, что свидетельствовало о нарушении белковосинтетической функции, гипоальбуминемии, тромбоцитопении.

Статистически различался показатель глюкозы у пациентов с диффузной патологией печени ($p < 0,01$). Несмотря на то, что для больных с циррозом характерны нарушения метаболизма глюкозы, способствующие сосудистой перестройке, в нашем исследовании ее значение укладывалось в пределах допустимых значений. Самое высокое значение глюкозы отмечено в группе НАЖБП, что также является достаточно закономерным ввиду того, что для данной категории больных характерно нарушение углеводного обмена, включающее в себя изменение уровня глюкозы.

При проведении межгруппового сравнения у пациентов в группе гепатита и цирроза статистически различались почти все клинико-лабораторные данные, за исключением глюкозы ($p = 0,03$) и тромбоцитов ($p = 0,09$). При сравнении пациентов в группах гепатита и НАЖБП статистически различались показатели глюкозы, общего белка ($p < 0,001$). В группах цирроза и НАЖБП различались показатели тромбоцитов ($p < 0,001$) и протромбинового времени ($p < 0,001$), уровень общего и прямого билирубина ($p < 0,001$), АЛТ ($p < 0,002$), АСТ ($p < 0,001$), ГГТП ($p < 0,001$), ЩФ ($p < 0,001$), глюкозы ($p < 0,006$), альбумина ($p < 0,005$).

Из вышесказанного следует, что в зависимости от вида ДЗП наблюдались определенные изменения клинико-лабораторных данных. Поскольку в нашей диссертационной работе у пациентов с НАЖБП и циррозом определяется увеличение выраженности функциональных нарушений по сравнению с больными вирусным гепатитом, то логично, что у данных групп мы будем наблюдать большее количество изменений клинико-лабораторных значений.

Следующим этапом было выполнение корреляционного анализа перфузионных показателей и клинико-лабораторных данных у пациентов в каждой группе ДЗП. На сегодняшний момент в опубликованных библиографических источниках информации о взаимосвязи между перфузионными показателями и клинико-лабораторными данными встречается не так много.

В группах пациентов с гепатитом вирусной природы и циррозом получено большое количество взаимосвязей между различными перфузионными

показателями и клинико-лабораторными данными (BV и тромбоцитов, BF и общего билирубина, PS и альбумина, PS и тромбоцитов), что подтверждает факт влияния фиброза на выполнение функциональных «обязанностей» печени. Следовательно, чем больше выражены фиброзные изменения печени, тем больше наблюдается корреляций между гемодинамическими изменениями и функциональными нарушениями.

Последнее исследование, направленное на оценку клинико-лабораторных параметров и гемодинамических особенностей печени посредством ПКТ у пациентов с острым гепатитом, провели A. Nishie et al. (2021), где обнаружили, что при повышении индекса перфузии наблюдалось снижение уровня протромбинового времени, которое коррелирует в свою очередь со степенью печеночной недостаточности [168].

Примечательно, что у пациентов в группе НАЖБП найдены корреляционные связи между BV и глюкозой, BF и тромбоцитами. Поскольку функция печени реализуется с помощью кровотока, то полученные результаты у данной группы подтверждают значимую роль печени в метаболизме глюкозы. Патологические изменения, происходящие в печени, отражаются в виде нарушения метаболизма глюкозы и формирования метаболического синдрома [177, 194].

Кроме того, полученная связь между BF и тромбоцитами также является подтверждением зависимости функции печени от кровотока, поскольку у пациентов с НАЖБП на фоне хронического субклинического воспаления в сочетании с другими маркерами нарушаются звенья гемостаза [201].

Таким образом, в зависимости от клинической формы диффузной патологии печени наблюдается увеличение количества корреляционных взаимосвязей между перфузионными показателями и клинико-лабораторными данными.

Сравнительный анализ был проведен в контрольной группе и у пациентов с диффузной патологией печени для показателя жесткости по данным УЭ, который статистически значимо выше у пациентов с ДЗП, чем у пациентов с неизменной паренхимой печени ($p < 0,001$).

В процессе исследования нами было проведено сравнение значений показателя жесткости у разных групп пациентов (гепатит, НАЖБП и цирроз), где

получены статистически значимые различия ($p < 0,0001$), что согласуется с тем, что у пациентов с гепатитом (F1, F2, F3) и НАЖБП (F1, F2, F3) значения жесткости ниже, чем у пациентов с циррозом ввиду большей степени выраженности фиброзных изменений.

Agbim U., Asrani S.K. (2019) в своем обзоре подтвердили информацию о широком применении эластографии у пациентов с гепатитом С, где ее ценность достаточно высока, однако значимость УЭ ниже у пациентов с гепатитом В и НАЖБП [50].

Вместе с тем статистически значимая разница показателя жесткости по данным эластографии была обнаружена при межгрупповом сравнении пациентов с гепатитом и циррозом, циррозом и НАЖБП ($p < 0,001$). Полученные нами результаты не противоречат данным J. Fu et al. о влиянии этиологического фактора на изменения свойств упругости печени [97].

Результаты нашего сравнительного анализа свидетельствуют о том, что у пациентов с гепатитом и НАЖБП значения жесткости ниже, чем у пациентов с циррозом ввиду большей степени выраженности фиброзных изменений.

Наряду с тем, нами были получены корреляции между показателями перфузии и данными эластографии: у пациентов с вирусным гепатитом – между печеночно-артериальной фракцией и показателем эластографии, у неалкогольной жировой болезнью печени – между объемом крови и показателем эластографии.

В ряде исследований изучалась взаимосвязь показателей перфузии и данных УЭ. Li Y. et al. провели исследование, в которое включили 320 пациентов с подозрением на фиброз печени и выполнили каждому из них ПКТ и УЭ. Значение площади под кривой (AUC) у ПКТ составило 0,833, значение УЭ – 0,857 ($p < 0,05$). Авторы пришли к выводу, что эти два метода имеют достаточную точность в диагностике фиброза [151].

Так, M. Esser et al. определили, что между данными ультразвуковой эластографии сдвиговой волны и значениями показателя артериальной перфузии есть умеренная статистически значимая связь [83].

В исследовании Y. Tsushima et al. результаты эластографии коррелировали со значениями портальной перфузии печени [223].

Несмотря на то, что у перфузионных показателей есть корреляции с данными эластографии в других исследованиях, в нашем исследовании у пациентов в группе цирроза корреляций между показателями перфузии и эластографии получено не было, что, возможно, связано с тем, что мы объединили больных в группу цирроза без деления их на классы по Child-Pugh.

Данные положения литературных источников не противоречат результатам нашего исследования, поскольку полученные нами результаты указывают на взаимосвязь между перфузионными показателями и показателем жесткости по данным ультразвуковой эластографии.

В ходе нашего исследования было установлено, что показатель скорости кровотока (BF) способствует стратификации $\geq F2$ фиброза стадии у больных диффузными заболеваниями печени с высокой чувствительностью (88,9%) и высокой специфичностью (90,5%), что способствует своевременному назначению терапии и повышению диагностики пациентов с этими стадиями фиброза. Подобные данные не встречаются в литературных данных.

Полученные нами результаты частично соответствуют данным, к которым M. Ronot et al. (2010) приходили в своем исследовании, где показатель среднего времени прохождения крови по участку ткани (МТТ) является наиболее перспективным параметром перфузии для дифференциации F1 и F2 стадий фиброза [189].

На основании проведенного ROC-анализа в вышеупомянутом исследовании выявлено, что пороговое значение МТТ 13,4 с позволяет отличать минимальный фиброз от промежуточного с чувствительностью 71% и специфичностью 65%.

В результате нашего исследования наибольшая площадь под кривой была выявлена в том числе у показателя МТТ, однако при стратификации пациентов со стадиями F1 и F2-F4 чувствительность составила 64,4% при возрастании специфичности до 85,7%, со стадиями F1-F2 и F3-F4 – чувствительность составила 60,9%, специфичность – 74,4%. У больных с F1-F3 и F4 чувствительность – 69,6%, специфичность – 53,0%.

Так, в экспериментальной работе [232], посвященной оценке начальных проявлений фиброза, значимым показателем на этапе ранних стадий фиброза стала

портальная перфузия (PLP), в нашем случае – скорость кровотока (BF). Другим отличием результатов нашего исследования от данного является то, что по мере прогрессирования фиброза показатель скорости кровотока (BF) снижался, в этом эксперименте – повышался.

На основании полученных данных посредством ПКТ получена возможность определить пациентов с клинически значимым фиброзом $\geq F2$ для решения вопроса о проведении терапевтической тактики ведения пациентов, которые сопровождаются не только гепатиты, но и неалкогольную жировую болезнь печени, чья диагностика весьма актуальна ввиду того, что данное заболевание становится наиболее распространенным в гепатологии.

Клиническая значимость данных результатов обусловлена тем, что зарекомендовавшие себя серологические панели маркеров фиброза и УЭ подходят для оценки прогрессирующего фиброза и цирроза (F3, F4), что снижает необходимость применения для пациентов с умеренными стадиями фиброза [58, 59, 71, 77, 78, 79, 87].

В настоящее время преобладают научные работы, в которых оцениваются клиничко-лабораторные данные и показатель жесткости у пациентов с выраженными стадиями фиброза после проведения ПВТ. Впрочем, согласно клиническим рекомендациям Европейского общества по изучению печени от 2022 года по применению неинвазивных тестов для оценки тяжести и прогноза хронических диффузных заболеваний у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С после достижения устойчивого вирусологического ответа не рекомендуется использование ультразвуковой эластографии. Ввиду того, что значение показателя эластичности может быть результатом нивелирования воспаления, а не фиброза.

Поэтому наше исследование посвящено оценке диагностических возможностей ПКТ у пациентов с ХВГС на этапе умеренных стадий фиброза, поскольку они являются обратимыми после проведения лечения.

Представлял интерес сравнительный анализ лабораторных параметров и инструментальных данных, включая данные ПКТ, у пациентов с хроническим

вирусным гепатитом С на этапе умеренных стадий фиброза до и после проведения ППД.

Так из группы гепатита были отобраны больные (n=13) с хроническим вирусным гепатитом С (со стадиями F1-F2), которым необходимо проведение ПВТ. Всем пациентам проводили общий, биохимический методы диагностики, ПЦР-исследование крови для определения РНК вируса гепатита, коагулограмму. По прошествии ПВТ каждому из пациентов через 12 недель было выполнено повторное ПЦР-исследование крови с целью оценки достижения устойчивого вирусологического ответа. Спектр клинико-лабораторных исследований выполнен в динамике через год, также как и УЭ и ПКТ.

По прошествии года после проведения ПВТ у 13 больных с хроническим вирусным гепатитом С с достижением УВО был проведен анализ клинико-лабораторных данных, показателя жесткости по данным УЭ и перфузионных показателей по результатам ПКТ. При сравнении параметров ПКТ статистически различалась скорость кровотока (BF) ($p < 0,04$). Несмотря на то, что значения клинико-лабораторных показателей не выходили за пределы референсных значений при сравнительном анализе статистически различались значения показателей альбумина ($p < 0,03$), АЛТ ($p < 0,02$), ЩФ ($p < 0,01$), глюкозы ($p < 0,009$), общего белка ($p < 0,01$). Согласно результатам статистического анализа различался показатель плотности по данным УЭ ($p < 0,04$).

Полученные нами данные сравнительного динамического наблюдения пациентов с хроническим вирусным гепатитом С подтверждают, что изменение параметров ПКТ в виде повышения скорости кровотока (BF), отражающее изменение гемодинамики, является свидетельством отсутствия прогрессирования фиброза. Также в ходе ROC-анализа было выявлено, что пороговое значение BF (скорости кровотока) $> 96,7$ (мл/100г/мин) свидетельствует о положительных динамических изменениях кровотока при умеренных стадиях фиброза с чувствительностью 84,6%, специфичностью 75%, что не встречается в данных литературы.

Результаты нашего исследования частично согласуются с результатами Сташук Г.А. и др. (2021) в аспекте большей эффективности ПППД у пациентов с

фиброзом, чем у больных с циррозом. Вместе с тем, в этом исследовании произведена оценка других перфузионных параметров: портальной, общей перфузии и индекса печеночной перфузии. Значения портальной и общей перфузии были статистически выше у пациентов, прошедших ПВТ, тогда как индекс печеночной перфузии уменьшался ($p < 0,028$) [42].

В литературных источниках для оценки эффективности ПППД встречаются данные о динамическом мониторинге клиничко-лабораторных показателей, показателя жесткости по УЭ и гистологических данных у пациентов с хроническим вирусным гепатитом, но, как правило, это пациенты с прогрессирующим фиброзом (F3) и циррозом (F4) печени, которые входят в группу риска с наличием осложнения в виде появления ГЦК. Celli R. et al. (2021) оценивали эффективность ПППД в рамках динамического мониторинга клиничко-лабораторных показателей и гистологических данных у пациентов с хроническим вирусным гепатитом с прогрессирующим фиброзом (F3) и циррозом (F4) печени, где отметили снижение гистологической степени воспаления и уровней АСТ, АЛТ у пациентов с УВО [64].

Подобное исследование было проведено у реципиентов трансплантата печени, где оценивалось измерение жесткости печени, клиничко-лабораторные показатели, Fib-4 и индекс соотношения АСТ к тромбоцитам после применения ПППД. У них отмечалось снижение показателей АСТ, АЛТ, повышение уровня тромбоцитов и снижение плотности по данным различных видов УЭ [52]. В другом исследовании L.-X. Qiu et al. (2021) был получен предиктор регрессии фиброза после получения УВО, которым стало значение показателя плотности по данным УЭ [184].

УЭ считается широко используемым и доступным методом диагностики для оценки фиброза, в том числе для мониторинга фиброзных изменений печени. S. Yaras et al. (2020) с помощью УЭ получили снижение жесткости печени по прошествии 12 недель после получения УВО. Статистически значимое снижение плотности наблюдалось как у пациентов с фиброзом, так и с циррозом [247].

Итак, поскольку больные с умеренными стадиями фиброза представляют собой перспективную категорию больных для своевременного и полного регресса фиброзных изменений и ввиду того, что полученная информация с помощью УЭ

недостаточна для объективной оценки динамики фиброза, мы считаем, в рамках взаимодополняющего подхода использовать ПКТ для данной категории пациентов.

В ходе исследования мы усовершенствовали диагностический алгоритм для пациентов с умеренными стадиями фиброза печени. Бесспорным является факт, что на сегодняшний день пункционная биопсия остается эталонным методом диагностики оценки степени фиброза у пациентов с диффузной патологией печени. В клинических рекомендациях Европейского общества по изучению печени, посвященных тактике ведения пациентов с вирусным гепатитом В, С, указаны алгоритмы, при которых целесообразно использовать биопсию. Согласно этим рекомендациям, у пациентов с вирусным гепатитом В, С проведение биопсии оправдано при условии, когда ее выполнение влияет на тактику ведения пациентов [79, 80]. Однако, согласно клиническим рекомендациям по ведению больных с НАЖБП, целесообразно прибегать к биопсии лишь в случае исключения/подтверждения неалкогольного стеатогепатита [16]. В Рекомендациях Британского общества гастроэнтерологов говорится о том, что хроническая вирусная инфекция В и С допускает проведение лечения без проведения пункционной биопсии печени [167]. Опираясь на обновленные клинические рекомендации по изучению цирроза, проведение пункционной биопсии оправдано у пациентов с циррозом в единичных случаях по индивидуальным показаниям [15].

В научных публикациях и действующих клинических рекомендациях Европейского общества по изучению печени (European Association for the Study of the Liver) от 2021 года по применению неинвазивных тестов для оценки тяжести и прогноза хронических диффузных заболеваний пациентов говорится, что неинвазивные тесты должны применяться в рамках взаимодополняющего подхода, поскольку это способствует повышению диагностики промежуточных стадий [50, 203].

Приведенные данные подтверждают актуальность решения вопроса о совершенствовании диагностического алгоритма для данных пациентов.

В клинических рекомендациях Европейского общества по изучению печени (European Association for the Study of the Liver) от 2021 и 2022 годов, посвященных применению неинвазивных тестов для оценки тяжести и прогноза хронических

диффузных заболеваний печени после исключения факторов риска у пациента, выполнения клиничко-лабораторных исследований, установления индекса фиброза (FIB-4) для определения стадии фиброза прибегают к выполнению УЭ.

После проведения УЭ применяют запатентованные сывороточные тесты, после результатов которых клиницист может столкнуться с противоречивыми результатами или с отсутствием возможности их использования на этапе умеренных стадий, соответственно, следующим этапом возникает вопрос о целесообразности проведения пункционной биопсии, влияющей на дальнейшую тактику ведения пациента. Интегрирование в алгоритм диагностики порогового значения показателя скорости кровотока (BF), полученного с помощью ПКТ дополнит информацию о наличии клинически значимой $\geq F2$ стадии фиброза, что в свою очередь послужит основанием для принятия решения о проведении терапевтических мероприятий и минимизирует выполнение числа биопсий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашем исследовании определены значимые перфузионные показатели в зависимости от диффузной патологии печени, установлен ряд взаимосвязей между параметрами ПКТ и клинико-лабораторными данными, а также показателями ПКТ и данными УЭ у пациентов с вирусным гепатитом, НАЖБП и циррозом печени. Для повышения точности диагностики клинически значимого фиброза ($\geq F2$) получен важный параметр ПКТ.

В исследовании проведена оценка возможностей ПКТ обратной динамики фиброза на этапе умеренных стадий после проведения противовирусной терапии. Учитывая, что каждая из диффузных патологий печени сопровождается образованием фиброза, то целесообразно оптимизировать подход к его своевременной диагностике.

Используя возможности ПКТ в оценке кровотока, можно избежать применения инвазивной процедуры – биопсии у пациентов с умеренными стадиями фиброза.

Комплексная диагностика фиброза и изменений кровотока позволяет своевременно корректировать тактику ведения пациента.

Поэтому ПКТ можно рассматривать в качестве компонентного диагностического инструмента для пациентов с умеренными стадиями фиброза, поскольку данный неинвазивный метод диагностики обеспечит дополнительной информацией о гемодинамических особенностях паренхимы печени, что в дальнейшем может повлиять на прогноз пациента.

ВЫВОДЫ

1. Диагностически значимым перфузионным показателем при фиброзной трансформации у лиц с диффузными заболеваниями печени (вирусных гепатитах, неалкогольной жировой болезни печени, циррозе) является среднее время прохождения крови по участку ткани с наибольшим его увеличением при неалкогольной жировой болезни печени.

2. Перфузионным показателем, характеризующим умеренные стадии фиброза печени, является скорость кровотока с чувствительностью 88,9%, специфичностью 90,5%.

3. Пороговое значение скорости кровотока больше 96,7 (мл/100г/мин) свидетельствует о положительных динамических изменениях кровотока и косвенном отсутствии прогресса фиброзных изменений печени у больных хроническим вирусным гепатитом С после противовирусной терапии.

4. Разработанный лучевой диагностический алгоритм, направленный на повышение точности диагностики умеренных стадий фиброза печени, предполагает после проведения ультразвуковой эластографии использование перфузионной компьютерной томографии с оценкой перфузионного параметра скорости кровотока.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных диффузными заболеваниями печени целесообразно использовать перфузионную компьютерную томографию для оценки состояния кровотока при различных проявлениях фиброзной трансформации с целью определения тактики ведения пациентов.

2. Значение скорости кровотока $BF \leq 97,8$ (мл/100г/мин) свидетельствует о клинически значимом фиброзе печени $\geq F2$, при котором необходимо назначить лечение.

3. При значении скорости кровотока $BF > 96,7$ (мл/100г/мин) изменения в печени следует рассматривать как улучшение кровотока и косвенном отсутствии прогресса фиброзных изменений у больных хроническим вирусным гепатитом С после противовирусной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АИГ – аутоиммунный гепатит
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспаргатаминотрансфераза
- ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
- ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
- ДЗП – диффузные заболевания печени
- КТ – компьютерная томография
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МРЭ – магнитно-резонансная эластография
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
- ПБЦ – первичный билиарный цирроз
- ПВТ – противовирусная терапия
- ПКТ – перфузионная компьютерная томография
- ПППД – препараты прямого противовирусного действия
- ПСХ – первичный склерозирующий холангит
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- ТЭ – транзистентная эластография
- УВО – устойчивый вирусологический ответ
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- УЭ – ультразвуковая эластография
- УЭСВ – ультразвуковая эластография сдвиговой волны
- ЩФ – щелочная фосфатаза
- ALP – arterial liver perfusion – артериальная печеночная перфузия
- ARFI – acoustic radiation force imaging – точечная эластография сдвиговой волной
- APRI – aspartate aminotransferase to platelet ratio index – индекс соотношения аспаргатаминотрансферазы к числу тромбоцитов

ASL-perfusion – arterial spin labeling perfusion – метод спиновой маркировки артериальной крови (перфузионное маркирование артериальных спинов)

AUC – area under curve – площадь под ROC-кривой

BF – blood flow – скорость кровотока

BV – blood volume – объем кровотока

COP – cut off point – оптимальное пограничное значение показателя

DCE-MRI – dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging – МРТ с динамическим контрастным усилением

DCS-MRI – dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging – контрастная МРТ с динамической чувствительностью

EASL – European Association for the Study of the Liver – Европейское общество по изучению печени

HABR – hepatic arterial buffer response – печеночно-артериальная буферная реакция

NAF – hepatic arterial fraction – печеночно-артериальная фракция

HBV – вирус гепатита В

HCV – вирус гепатита С

HPI – hepatic perfusion index – индекс печеночной перфузии

HVPG – hepatic venous pressure gradient – градиент печеночного венозного давления

Me – median – медиана

MTT – mean transit time – среднее время прохождения крови по участку ткани

PLP – portal liver perfusion – портальная перфузия

PS – permeability – проницаемость сосудистой стенки

Q1-Q3 – интерквартильный (межквартильный) размах, интервал

ROC – Receiver Operating Characteristic Analysis

ROI – region of interest – зона интереса

TLP – total liver perfusion – общая печеночная перфузия

TTP – time to peak – время до пикового накопления контраста

SWE – shear wave elastography – эластография сдвиговой волны

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, К. А. Оценка перфузии почек у больных мочекаменной болезнью с помощью методов лучевой диагностики / К. А. Александрова, Н. С. Серова, В. И. Руденко [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 208–219.
2. Аришева, О. С. Методы диагностики фиброза. / О. С. Аришева, И. В. Гармаш, Ж. Д. Кобалава, В. С. Моисеев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 7. – С. 49–55.
3. Арутюнянц, Д. Э. Определение функции печени с помощью магнитно-резонансной томографии. Современная объективная реальность / Д. Э. Арутюнянц, В. В. Ховрин, Т. Н. Галян [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2021. – Т. 6, № 2. – С. 89–94.
4. Байгуисова, Д. З. КТ-перфузия печени как инструмент дифференциации фиброза в исходе аутоиммунного гепатита / Д. З. Байгуисова, Е. Калшабай, А. Н. Мухамеджанова [и др.] // Невский радиологический форум-2025. – Сборник тезисов. – 2025. – С. 62.
5. Беликова, М. Я. Перфузионная компьютерная томография поджелудочной железы. методика исследования. показатели перфузии в поджелудочной железе в норме / М. Я. Беликова // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – Т. 10, № 1. – С. 69–73.
6. Борсуков, А. В. Эластография в клинической гепатологии (частные вопросы): монография / А. В. Борсуков, С. Б. Крюковский, В. Н. Покусаева, Е. Н. Никифоровская, И. В. Перегудов, Т. Г. Морозова; под общ. ред. А. В. Борсукова. – Смоленск : Издательство «Смоленская городская типография», 2011. – 276 с.
7. Булатова, И. А. Этиопатогенез и возможности малоинвазивной диагностики хронических диффузных заболеваний печени (обзор литературы) / И. А. Булатова, А. П. Щекотова, С. В. Падучева [и др.] // Терапия. – 2023. – № 10. – С. 123–131.

8. Винницкая, Е. В. Фиброз печени: возможности обратного развития / Е. В. Винницкая, Ю. М. Юнусова // Фарматека. – 2012. – № 13. – С. 74–76.

9. Гульман, М. И. Актуальные проблемы печеночной недостаточности при механической желтухе: Диагностика (сообщение 1). / М. И. Гульман, Ю. С. Винник, Р. А. Пахомова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 110, № 3. – С. 22–27.

10. Дворяковский, И. В. Современные технологии ультразвуковой диагностики цирроза при хронических болезнях печени у детей / И. В. Дворяковский, С. А. Ивлева, Г. М. Дворяковская [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2016. – Т. 19, № 4. – С. 202–208.

11. Джураева, Н. М. Объемная КТ-перфузия печени при портальной гипертензии: диагностический потенциал и клиническое значение / Н. М. Джураева, Н. Т. Вахидова, А. Т. Амирхамзаев [и др.] // Медицинская визуализация. – 2025. – Т. 29, № 1. – С. 51–61.

12. Диомидова, В. Н. Ультразвуковая эластография с технологией затухающего сигнала позволяет оценить степень стеатоза и осуществлять динамическое наблюдение эффективности лечения НАЖБП / В. Н. Диомидова, Л. В. Тарасова, Ю. В. Цыганова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – Т. 181, № 9. – С. 45–54.

13. Дыкан, И. Н. Мультидетекторная компьютерная перфузиография печени при хронических диффузных заболеваниях / И. Н. Дыкан, Б. А. Тарасюк, Е. В. Полищук [и др.] // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2011. – № 4. – С. 8–13.

14. Жирков, И. И. Диагностика стеатоза при неалкогольной жировой болезни печени у военнослужащих / И. И. Жирков // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2020. – № 1 (69). – С. 100–104.

15. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, М. С. Жаркова [и др.] // Российский журнал

гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2021. – Т. 31, № 6. – С. 56–102.

16. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российской ассоциации эндокринологов, Российского научного медицинского общества терапевтов, Национального общества профилактической кардиологии, Российской ассоциации геронтологов и гериатров по неалкогольной жировой болезни печени / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, М. В. Маевская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2025. – Т. 35, № 1. – С. 94–152.

17. Иоппа, Е. А. Роль перфузионной компьютерной томографии в диагностике промежуточных стадий фиброза при диффузных заболеваниях печени: проспективное исследование / Е. А. Иоппа, В. Д. Завадовская, О. С. Тонких // Лучевая диагностика и терапия. – 2023. – Т. 14, № 1. – С. 49–55.

18. Кармазановский, Г. Г. Роль МСКТ и МРТ в диагностике очаговых заболеваний печени / Г. Г. Кармазановский // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 91–110.

19. Катрич, А. Н. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной в диагностике стадий фиброза. / А. Н. Катрич, А. В. Охотина, К. А. Шамахян [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2017. – № 3. – С. 10–21.

20. Кожокина, С. Г. Возможность обратимости фиброза печени под влиянием комплексного лечения. / С. Г. Кожокина // Российский остеопатический журнал. – 2023. – № 4. – С. 68–77.

21. Лазебник, Л. Б. Современное представление о фиброзе печени и подходах к его лечению у больных неалкогольным стеатогепатитом / Л. Б. Лазебник, В. Г. Радченко, П. В. Селиверстов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Т. 148, № 12. – С. 98–109.

22. Ломоносова, Е. В. Перфузионная компьютерная томография в диагностике заболеваний почек (обзор литературы) / Е. В. Ломоносова,

А. Б. Гольбиц, Н. А. Рубцова [и др.] // Медицинская визуализация. – 2023. – Т. 27, № 2. – С. 85–98.

23. Лузина, Е. В. Цирроз печени: трудности диагностики / Е. В. Лузина, Е. А. Томина, С. И. Щаднева [и др.] // Терапия. – 2021. – Т. 45, № 3. – С. 106–114.

24. Малаханов, В. А. Перфузионная компьютерная томография в диагностике нарушений гемодинамики печени в условиях билиарной гипертензии : специальность 14.01.13 : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : / Малаханов Владлен Александрович. – Москва, 2018. – 127 с.

25. Мезикова, Е. А. Возможности перфузионной компьютерной томографии при диффузных заболеваниях печени / Е. А. Мезикова, В. Д. Завадовская, Е. В. Белобородова [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 56–66.

26. Мезикова, Е. А. Перфузионная мультисрезовая компьютерная томография гепатолиенальной зоны у больных диффузными заболеваниями печени / Е. А. Мезикова, В. Д. Завадовская, Е. В. Белобородова [и др.] // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 2. – С. 42–47.

27. Мехтиев, С. Н. Современные представления о фиброзе печени и методах его коррекции / С. Н. Мехтиев, В. В. Степаненко, Е. Н. Зиновьева [и др.] // Фарматека. – 2014. – Т. 279, № 6. – С. 80–87.

28. Мехтиев, С. Н. Фиброз печени как показание для терапии у больных хроническими гепатитами / С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева, М. Н. Смирнова // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 2. – С. 24–34.

29. Морозова, Т. Г. ASL-перфузия печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами / Т. Г. Морозова, Е. Н. Симакина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 112–116.

30. Морозова, Т. Г. Клиническая эластография органов гепатопанкреатодуоденальной зоны / Т. Г. Морозова, А. В. Борсуков. – Смоленск : Смоленская городская типография, 2020. – 324 с.

31. Нерестюк, Я. И. КТ-перфузия при опухолях поджелудочной железы / Я. И. Нерестюк // Медицинская визуализация. – 2015. – Т. 19, № 3. – С. 57–67.
32. Орловский, Д. В. Место пункционной биопсии в диагностике хронических диффузных заболеваний печени / Д. В. Орловский, Н. Ю. Ошмянская, Н. В. Недзвецкая // Гастроэнтерология. – 2013. – № 2 (48). – С. 47–52.
33. Павлов, Ч. С. Биопсия печени: методология и практика сегодня / Ч. С. Павлов, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 16, № 4. – С. 65–78.
34. Петров, В. Н. Цирроз печени. / В. Н. Петров, В. А. Лапотникова // Российский семейный врач. – 2011. – Т. 15, № 3. – С. 46–51.
35. Полухина, А. В. Фиброгенез печени при HCV-инфекции: современный взгляд на проблему / А. В. Полухина, Е. В. Винницкая, Ю. Г. Сандлер // Высокотехнологическая медицина. – 2018. – Т. 5, № 4. – С. 21–29.
36. Ройтберг, Г. Е. Возможности эластометрии и биохимических маркеров в диагностике фиброза печени / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун // Медицинский Альманах. – 2017. – Т. 46, № 1. – С. 65–68.
37. Ройтберг, Г. Е. Неинвазивные методы диагностики при неалкогольной жировой болезни печени / Г. Е. Ройтберг, Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 7. – С. 3–10.
38. Савченков, Ю. Н. Методы лучевой визуализации в диагностике хронических заболеваний печени / Ю. Н. Савченков, Г. Е. Труфанов, В. А. Фокин [и др.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ» Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 111–122.
39. Смирнова, Д. Я. Прогностическое значение перфузионной компьютерной томографии при диффузных заболеваниях печени : специальность 14.01.13 : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Смирнова Дарья Яковлевна. – Москва, 2022. – 144 с.
40. Сомова, Д. Э. Система оценки функции печени по данным магнитно-резонансной томографии с гадоксетовой кислотой. / Д. Э. Сомова, Т. Н. Галян,

А. С. Куличкин [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т. 37, № 2. – С. 84–91.

41. Сташук, Г. А. Прогностическое значение ПКТ в диагностике фиброза и цирроза. Пилотное исследование / Г. А. Сташук, Д. Я. Смирнова, Д. В. Подрез // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48, № 6. – С. 387–394.

42. Сташук, Г. А. КТ-перфузия печени как неинвазивный метод оценки гемодинамики печеночной паренхимы у пациентов с фиброзом и циррозом в исходе хронического вирусного гепатита С / Г. А. Сташук, Я. Г. Мойсюк, Д. Я. Смирнова [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2021. – Т. 102, № 6. – С. 359–368.

43. Степанян, И. А. Диффузные изменения печени: оценка эффективности диагностики методом стандартизированной ARFI-эластометрии / И. А. Степанян, Ю. В. Кобинец, В. А. Изранов [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2018. – № 1. – С. 30–35.

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

45. Успенский, Ю. П. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные перспективны терапии / Ю. П. Успенский, Е. В. Балукова // Практическая гастроэнтерология. Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3, № 27. – С. 25–32.

46. Циммерман, Я. С. Фиброз печени: патогенез, методы диагностики, перспективы лечения / Я. С. Циммерман // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26, № 1. – С. 54–58.

47. Цуканов, В. В. Бремя цирроза в современном мире / В. В. Цуканов, А. В. Васютин, Ю. Л. Тонких // Доктор. Ру – Терапия. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 21–25.

48. Цуканов, В. В. Клинико-морфологическая характеристика портальной гастропатии у больных циррозом печени / В. В. Цуканов, М. В. Краснова, О. С. Амельчугова // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82, № 2. – С. 34–37.

49. Щекотова, А. П. Клинико-диагностические проблемы фиброза / цирроза печени / А. П. Щекотова, И. А. Булатова, С. В. Падучева // Пермский медицинский журнал. – 2018. – Т. 35, № 5. – С. 98–107.

50. Agbim, U. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers / U. Agbim, S. K. Asrani // Expert Review of Gastroenterology and Hepatology. – 2019. – Vol. 13, N 14. – P. 361–374.

51. Agyapong, G. Nonalcoholic liver disease: Epidemiology, risk factors, natural history, and management strategies / G. Agyapong, F. Dashti, B. A. Banini // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2023. – Vol. 1526, N 1. – P. 16–29.

52. Alem, S. A. Improvement of liver stiffness measurement, acoustic radiation force impulse measurements, and noninvasive fibrosis markers after direct-acting antivirals for hepatitis C virus G4 recurrence post living donor liver transplantation: Egyptian cohort / S. A. Alem, M. Said, I. Anwar [et al.] // Journal of Medical Virology. – 2018. – Vol. 90, N 9. – P. 1508–1515.

53. Alqahtani, S. A. Hepatic Outcomes of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Including Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma / S. A. Alqahtani, W.-K. Chan, M.-L. Yu // Clinics in Liver Disease. – 2023. – Vol. 27, N 2. – P. 211–223.

54. Anstee, Q. M. Impact of non-invasive biomarkers on hepatology practice: Past, present and future / Q. M. Anstee, L. Castera, R. Loomba // Journal of Hepatology. – 2022. – Vol. 76, N 6. – P. 1362–1378.

55. Baldursdottir, T. R. The epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis: a nationwide population-based study / T. R. Baldursdottir, O. M. Bergmann, J. G. Jonasson [et al.] // European Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2012. – Vol. 24, N 7. – P. 824–830.

56. Bamber, J. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology / J. Bamber, D. Cosgrove, C. F. Dietrich [et al.] // Ultraschall in der Medizin. – 2013. – Vol. 34, N 2. – P. 169–184.

57. Barberio, B. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis / B. Barberio,

D. Massimi, N. Cazzagon [et al.] // *Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 161, N 6. – P. 1865–1877.

58. Barr, R. G. Elastography assessment of liver fibrosis: society of radiologists in ultrasound consensus conference statement. / R. G. Barr, G. Ferraioli, M. L. Palmeri [et al.] // *Radiology*. – 2015. – Vol. 276, N 3. – P. 845–861.

59. Barr, R. G. Update to the society of radiologists in ultrasound liver elastography consensus statement / R. G. Barr, S. R. Wilson, D. Rubens [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 296, N 2. – P. 263–274.

60. Battalova, G. A new perspective on diagnosis: the potential of CT perfusion in chronic liver disease (literature review) / G. Battalova, D. Baiguissova, E. Kalshabay [et al.] // *Bulletin of surgery in Kazakhstan*. – 2024. – Vol. 80, N 3. – P. 98–107.

61. Boonstra, K. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review / K. Boonstra, U. Beuers, C. Y. Ponsioen // *Journal of Hepatology*. – 2012. – Vol. 56. – P. 1181–1188.

62. Cao, J. CT hepatic volume measurement combined with CT perfusion imaging in evaluating the hepatic functional reserve. / J. Cao, A. Yang, X. Long [et al.] // *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences*. – 2007. – Vol. 32, N 3. – P. 422–426.

63. Castera, L. Non-invasive assessment of liver fibrosis: are we ready? / L. Castera, M. Pinzani // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375, N 9724. – P. 1419–1420.

64. Celli, R. Liver Pathologic Changes After Direct-Acting Antiviral Agent Therapy and Sustained Virologic Response in the Setting of Chronic Hepatitis C Virus Infection / R. Celli, S. Saffo, S. Kamili [et al.] // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. – 2021. – Vol. 145, N 4. – P. 419–427.

65. Chan, M. Percutaneous Liver Biopsy / M. Chan, V. J. Navarro. – Text : electronic. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

66. Chen, B.-B. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with Gd-EOB-DTPA for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis patients. / B.-B. Chen, C.-Y. Hsu, C.-W. Yu [et al.] // *European Radiology*. – 2012. – Vol. 22, N 1. – P. 171–180.

67. Chen, M.-L. Assessment of the hepatic microvascular changes in liver cirrhosis by perfusion computed tomography / M.-L. Chen, Q.-Y. Zeng, J.- W. Huo [et al.] // World journal of gastroenterology. – 2009. – Vol. 15, N 28. – P. 3532–3537.

68. Cuenod, C. A. Imagerie de la perfusion tissulaire et de la perméabilité / C. A. Cuenod, D. Balvay // J. Radiol. Diagn. Interv. – 2013. – Vol. 94, N 12. – P. 1184–1202.

69. D'Amico, G. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies / G. D'Amico, G. Garcia-Tsao, L. Pagliaro // Journal of Hepatology. – 2006. – Vol. 44, N 1. – P. 217–231.

70. Devarbhavi, H. Global burden of liver disease: 2023 update / H. Devarbhavi, S. K. Asrani, J. P. Arab [et al.] // Journal of Hepatology. – 2023. – Vol. 79. – P. 516–537.

71. Dietrich, C. F. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, update 2017 (long version) / C. F. Dietrich, J. Bamber, A. Berzigotti [et al.] – Text : electronic // Ultraschall in der Medizin. – 2017. – Vol. 38, N 4. – P. 16–47.

72. Ding, Y. Usefulness of T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging in assessment of nonalcoholic fatty liver disease / Y. Ding, S.-X. Rao, T. Meng [et al.] // European Radiology. – 2014. – Vol. 24, N 4. – P. 959–966.

73. Dong, B. Comparison of two-dimensional shear wave elastography, magnetic resonance elastography, and three serum markers for diagnosing fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis / B. Dong, G. Lyu, Y. Chen [et al.] // Expert Review of Gastroenterology and Hepatology. – 2021. – Vol. 15, N 9. – P. 1077–1089.

74. Dong, J. Computed tomography perfusion in differentiating portal hypertension: A correlation study with hepatic venous pressure gradient / J. Dong, Y. Zhang, Y.-F. Wu [et al.] // World journal of gastrointestinal surgery. – 2023. – Vol. 15, N 4. – P. 664–673.

75. Dong, X.-Q. Declining in liver stiffness cannot indicate fibrosis regression in patients with chronic hepatitis B: A 78-week prospective study / X.-Q. Dong, Z. Wu, J. Li [et al.] // Journal of gastroenterology and hepatology. – 2019. – Vol. 34, N 4. – P. 755–763.

76. Dyvorne, H. A. Prospective comparison of magnetic resonance imaging to transient elastography and serum markers for liver fibrosis detection / H. A. Dyvorne, G. H. Jajamovich, O. Bane [et al.] // *Liver International*. – 2016. – Vol. 36, N 5. – P. 659–666.

77. EASL clinical practice guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update / European Association for the Study of the Liver // *Journal of Hepatology*. – 2021. – Vol. 75, N 3. – P. 659–689.

78. EASL-ALEH clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis / European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado // *Journal of Hepatology*. – 2015. – Vol. 63, N 1. – P. 237–264.

79. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection / M. Cornberg, L. Sandmann, J. Jaroszewicz [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2025. – Vol. 82. – May. – P. 1–82.

80. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series / J.-M. Pawlotsky, F. Negro, A. Aghemo [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2020. – Vol. 73, N 5. – P. 1170–1218.

81. Eaton, J. E. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management / J. E. Eaton, J. A. Talwalkar, K. N. Lazaridis [et al.] // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 145, N 3. – P. 521–536.

82. Eipel, C. Regulation of hepatic blood flow: The hepatic arterial buffer response revisited / C. Eipel, K. Abshagen, B. Vollmar // *World Journal of Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 16, N 48. – P. 6046–6057.

83. Esser, M. Correlation between acoustic radiation force impulse (ARFI)-based tissue elasticity measurements and perfusion parameters acquired by perfusion CT in cirrhotic livers: a proof of principle / M. Esser, M. Bitzer, M. Kolb [et al.] // *Journal of Medical Ultrasonics*. – 2019. – Vol. 46, N 1. – P. 81–88.

84. Faria, S. C. MR Imaging of Liver Fibrosis: Current State of the Art / S. C. Faria, K. Ganesan, I. Mwangi [et al.] // *Radiographics*. – 2009. – Vol. 29, N 6. – P. 1615–1635.

85. Ferraioli, G. Interpreting Liver Stiffness Values in Clinical Practice: Is Histologic Classification Necessary for Clinical Relevance? / G. Ferraioli, R. G. Barr. – Text : electronic // Radiology. – 2023. – Vol. 307, N 1. – P. 220553.

86. Ferraioli, G. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations / G. Ferraioli, V. W.-S. Wong, L. Castera // Ultrasound in Medicine and Biology. – 2018. – Vol. 44, N 12. – P. 2419–2440.

87. Ferraioli, G. Update on the role of elastography in liver disease / G. Ferraioli, D. Roccarina // Therapeutic Advances in Gastroenterology. – 2022. – Vol. 15. – P. 1–12.

88. Ferraioli, G. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography. Part 3: liver. / G. Ferraioli, C. Filice, L. Castera [et al.] // Ultrasound in Medicine and Biology. – 2015. – Vol. 41, N 5. – P. 1161–1179.

89. Ferré, J. C. Arterial spin labeling (ASL) perfusion: techniques and clinical use / J. C. Ferré, E. Bannier, H. Raoult [et al.] // Diagnostic and Interventional Imaging. – 2013. – Vol. 94, N 12. – P. 1208–1221.

90. Fischer, M. A. Perfusion computed tomography for detection of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis / M. A. Fischer, N. Kartalis, A. Grigoriadis [et al.] // European Radiology. – 2015. – Vol. 25, N 11. – P. 3123–3132.

91. Fleming, K. M. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study / K. M. Fleming, G. P. Aithal, T. R. Card [et al.] // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2010. – Vol. 32, N 11-12. – P. 1343–1350.

92. Floreania, A. Performance and utility of transient elastography and noninvasive markers of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis / A. Floreania, N. Cazzagona, D. Martinesa [et al.] // Digestive and Liver Disease. – 2011. – Vol. 43, N 11. – P. 887–892.

93. Fournier, L. S. Early modifications of hepatic perfusion measured by functional CT in a rat model of hepatocellular carcinoma using a blood pool contrast agent / L. S. Fournier, C. A. Cuenod, C. de Bazelaire [et al.] // European Radiology. – 2004. – Vol. 14, N 11. – P. 2125–2133.

94. Fowell, A. J. Emerging therapies for liver fibrosis / A. J. Fowell, J. P. Iredale. // *Digestive Diseases*. – 2006. – Vol. 24, N 1-2. – P. 174–183.
95. Friedman, S. L. Reversal of hepatic fibrosis – fact or fantasy? / S. L. Friedman, M. B. Bansal // *Hepatology* – 2006. – Vol. 43, N (2 Suppl. 1). – P. 82–88.
96. Friedrich-Rust, M. Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD / M. Friedrich-Rust, D. Romen, J. Vermehren [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2012. – Vol. 81, N 3. – P. 325–331.
97. Fu, J. Accuracy of real-time shear wave elastography in staging hepatic fibrosis: a meta-analysis / J. Fu, B. Wu, H. Wu et al. // *BMC Medical Imaging*. – 2020. – Vol. 20, N 1. – P. 16.
98. Fujimoto, K. Novel image analysis method using ultrasound elastography for noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C / K. Fujimoto, M. Kato, M. Kudo [et al.] // *Oncology*. – 2013. – Vol. 84, N 1. – P. 3–12.
99. Gadupudi, V. The Role of Computed Tomography Perfusion in Various Focal Liver Lesions / V. Gadupudi, R. Ramachandran, V. S. P. Mohanarangam. – Text : electronic // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, N 12. – P. e32420.
100. Ganga, K. P. Role of Computed Tomography Perfusion in Patients with Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. / K. P. Ganga, P. Gupta, N. Kalra [et al.]. – Text : electronic // *Journal of clinical and experimental hepatology* – 2024. – Vol. 14, N 1. – P. 101259.
101. Gao, Y. J. Quantitative assessment of hepatic and splenic blood flow status in patients with hypersplenism of different degrees based on multi-slice spiral CT whole-liver perfusion imaging / Y. J. Gao, Z. L. Gao, W. J. Sun [et al.] // *Zhonghua gan zang bing za zhi = Zhonghua ganzangbing zazhi = Chinese journal of hepatology*. – 2020. – Vol. 28, N 4. – P. 326–331.
102. Gennisson, J.-L. Ultrasound elastography: principles and techniques / J.-L. Gennisson, T. Deffieux, M. Fink, M. Tanter // *Diagnostic and Interventional Imaging*. – 2013. – Vol. 94, N 5. – P. 487–495.

103. Ghadimi, M. Advances in Imaging of Diffuse Parenchymal Liver Disease / M. Ghadimi, R. R. Habibabadi, B. Hazhirkarzar [et al.] // Journal of Clinical Gastroenterology. – 2020. – Vol. 54, N 8. – P. 682–685.

104. Goyal, R. Fibroscan can avoid liver biopsy in Indian patients with chronic hepatitis B / R. Goyal, S. R. Mallick, M. Mahanta [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2013. – Vol. 28, N 11. – P. 1738–1745.

105. Grąt, K. Usefulness of Different Imaging Modalities in Evaluation of Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / K. Grąt, M. Grąt, O. Rowiński // Biomedicines – 2020. – Vol. 8, N 9. – P. 298.

106. Guan, S. CT perfusion at early stage of hepatic diffuse disease / S. Guan, W.-D. Zhao, K.-R. Zhou [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2005. – Vol. 11, N 22. – P. 3465–3467.

107. Guglielmo, F. F. Liver Fibrosis, Fat, and Iron Evaluation with MRI and Fibrosis and Fat Evaluation with US: A Practical Guide for Radiologists / F. F. Guglielmo, R. G. Barr, T. Yokoo [et al.]. – Text : electronic // Radiographics. – 2023. – Vol. 43, N 6. – P. 220181.

108. Guglielmo, F. F. Liver MR Elastography Technique and Image Interpretation: Pearls and Pitfalls / F. F. Guglielmo, S. K. Venkatesh, D. G. Mitchell // Radiographics. – 2019. – Vol. 39, N 7. – P. 1983–2002.

109. Guindi, M. Liver fibrosis: the good, the bad, and the patchy-an update / M. Guindi // Human pathology. – 2023. – Vol. 141. – P. 201–211.

110. Gunarathne, L. S. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics / L. S. Gunarathne, H. Rajapaksha, N. Shackel [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2020. – Vol. 26, N 40. – P. 6111–6140.

111. Guo, M. Application of 128 slice 4D CT whole liver perfusion imaging in hepatic tumor / M. Guo, Y. Yu // Cell biochemistry and biophysics. – 2014. – Vol. 70, N 1. – P. 173–178.

112. Guo, Y. Magnetic resonance elastography and acoustic radiation force impulse for staging hepatic fibrosis: a meta-analysis / Y. Guo, S. Parthasarathy, P. Goyal [et al.] // Abdominal Imaging. – 2015. – Vol. 40, N 4. – P. 818–834.

113. Hadi, F. Hepato-protective role of itraconazole mediated cytochrome p450 pathway inhibition in liver fibrosis / F. Hadi, S. J. Awan, A. Tayyeb [et al.] // *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2020. – Vol. 33, N 6. – P. 2751–2758.

114. Hagiwara, M. Advanced liver fibrosis: diagnosis with 3D whole-liver perfusion MR imaging--initial experience / M. Hagiwara, H. Rusinek, V. S. Lee [et al.] // *Radiology*. – 2008. – Vol. 246, N 3. – P. 926–934.

115. Hashimoto, K. Assessment of the severity of liver disease and fibrotic change: the usefulness of hepatic CT perfusion imaging / K. Hashimoto, T. Murakami, K. Dono [et al.] // *Oncology reports*. – 2006. – Vol. 16, N 4. – P. 677–683.

116. Horowitz, J. M. Evaluation of Hepatic Fibrosis: A Review from the Society of Abdominal Radiology Disease Focus Panel / J. M. Horowitz, S. K. Venkatesh, R. L. Ehman [et al.] // *Abdominal Radiology (NY)*. – 2017. – Vol. 42, N 8. – P. 2037–2053.

117. Houot, M. Systematic review with meta-analysis: direct comparisons of biomarkers for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C and B / M. Houot, Y. Ngo, M. Munteanu [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2016. – Vol. 43, N 1. – P. 16–29.

118. Hsu, C. Magnetic Resonance vs Transient Elastography Analysis of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participants / C. Hsu, C. Caussy, K. Imajo [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2019. – Vol. 17, N 4. – P. 630–637.

119. Huang, D. Q. Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors / D. Q. Huang, P. Mathurin, H. Cortez-Pinto, L. Rohit // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. – 2023. – Vol. 20, N 1. – P. 37–49.

120. Huang, D. Q. Global epidemiology of cirrhosis – aetiology, trends and predictions / D. Q. Huang, N. A. Terrault, F. Tacke [et al.] // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. – 2023. – Vol. 20, N 6. – P. 388–398.

121. Huber, A. State-of-the-art imaging of liver fibrosis and cirrhosis: A comprehensive review of current applications and future perspectives / A. Huber,

L. Ebner, J. T. Heverhagen, C. Andreas // *European Journal of Radiology Open*. – 2015. – Vol. 26, N 2. – P. 90–100.

122. Huber, J. Towards free breathing 3D ASL imaging of the human liver using prospective motion correction / J. Huber, M. Günther, M. Channaveerappa [et al.] // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 2022. – Vol. 88, N 2. – P. 711–726.

123. Hui, L. Angiogenesis in the progression from liver fibrosis to cirrhosis and hepatocellular carcinoma / L. Hui. – Text : electronic // *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. – 2021. – Vol. 15, N 3. – P. 217–233.

124. Huwart, L. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis / L. Huwart, C. Sempoux, E. Vicaut [et al.] // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 135, N 1. – P. 32–40.

125. Im, W. H. Noninvasive staging of liver fibrosis: review of current quantitative CT and MRI-based techniques / W. H. Im, J. S. Song, W. Jang. – Text : electronic. // *Abdominal Radiology*. – 2022. – Vol. 47, N 9. – P. 3051–3067.

126. Imajo, K. Direct Comparison of US and MR Elastography for Staging Liver Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease / K. Imajo, Y. Honda, T. Kobayashi [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2022. – Vol. 20, N 4. – P. 908–917.

127. Ippolito, D. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver disease: functional computed tomography with perfusion imaging in the assessment of tumor vascularization / D. Ippolito, S. Sironi, M. Pozzi [et al.] // *Academic Radiology* – 2008. – Vol. 15, N 7. – P. 919–927.

128. Ippolito, D. Quantitative assessment of tumour associated neovascularisation in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: role of dynamic-CT perfusion imaging / D. Ippolito, C. Capraro, A. Casiraghi [et al.] // *European Radiology*. – 2012. – Vol. 22, N 4. – P. 803–811.

129. James, S. L. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / S. L. James, D. Abate, K. H. Abate [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392, N 10159. – P. 1789–1858.

130. Jiang, H. Non-invasive in vivo Imaging Grading of Liver Fibrosis / H. Jiang, T. Zheng, T. Duan [et al.] // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. – 2018. – Vol. 6, N 2. – P. 198–207.
131. Jiang, T. Diagnostic Accuracy of 2D-Shear Wave Elastography for Liver Fibrosis Severity: A Meta-Analysis / T. Jiang, G. Tian, Q. Zhao [et al.]. – Text : electronic // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, N 6. – P. 1–13.
132. Joshi, M. MR elastography: high rate of technical success in pediatric and young adult patients / M. Joshi, J. R. Dillman, A. J. Towbin [et al.] // *Pediatric Radiology*. – 2017. – Vol. 47, N 7. – P. 838–843.
133. Juluru, K. Diagnostic accuracy of intracellular uptake rates calculated using dynamic Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for hepatic fibrosis stage / R. Juluru, A. H. Talal, R. K. Yantiss [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2017. – Vol. 45, N 4. – P. 1177–1185.
134. Kalra, A. Physiology, Liver / A. Karla, E. Yetiskul, C. J. Wehrle, T. Faiz. – Text : electronic. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
135. Kambadakone, A. R. Body perfusion CT: technique, clinical applications, and advances / A. R. Kambadakone, D. V. Sahani // *Radiologic clinics of North America* – 2009. – Vol. 14, N 1. – P. 161–178.
136. Katada, Y. A comparative study between arterial spin labeling and CT perfusion methods on hepatic portal venous flow / Y. Katada, T. Shukuya, M. Kawashima [et al.] // *Japan Journal of Radiology*. – 2012. – Vol. 30, N 10. – P. 863–869.
137. Kaufmann, S. Reproducibility of VPCT parameters in the normal pancreas: comparison of two different kinetic calculation model / S. Kaufmann, M. Schulze, T. Horger [et al.] // *Academic Radiology*. – 2015. – Vol. 22, N 9. – P. 1099–1105.
138. Kim, S. H. CT Perfusion of the Liver: Principles and Applications in Oncology / S. H. Kim, A. Kamaya, J. K. Willmann // *Radiology*. – 2014. – Vol. 272, N 2. – P. 322–344.
139. Kim, W. R. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community / W. R. Kim, K. D. Lindor, G. R. Locke 3rd [et al.] // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 119. – P. 1631–1636.

140. Kleiner, D. E. On beyond staging and grading: Liver biopsy evaluation in a posttreatment world / D. E. Kleiner // *Hepatology*. – 2017. – Vol. 65, N 5. – P. 1432–1434.
141. Komemushi, A. CT perfusion of the liver during selective hepatic arteriography: pure arterial blood perfusion of liver tumor and parenchyma // A. Komemushi, N. Tanigawa, H. Kojima [et al.] // *Radiation medicine*. – 2003. – Vol. 21, N 6. – P. 246–251.
142. Kong, Y. Early steep decline of liver stiffness predicts histological reversal of fibrosis in chronic hepatitis B patients treated with entecavir / Y. Kong, Y. Sun, J. Zhou [et al.] // *Journal of viral hepatitis*. – 2019. – Vol. 26, N 5. – P. 576–585.
143. Kotani, K. Recent Advances in the Pathogenesis and Clinical Evaluation of Portal Hypertension in Chronic Liver Disease / K. Kotani, N. Kawada // *Gut and Liver*. – 2024. – Vol. 18, N 1. – P. 27–39.
144. Lee, S. M. Liver fibrosis staging with a new 2D-shear wave elastography using comb-push technique: Applicability, reproducibility, and diagnostic performance / S. M. Lee, J. M. Lee, H.-J. Kang [et al.]. – Text : electronic // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, N 5. – P. 1–16.
145. Leung, V. Y.-F. Quantitative elastography of liver fibrosis and spleen stiffness in chronic hepatitis B carriers: comparison of shear-wave elastography and transient elastography with liver biopsy correlation / V. Y.-F. Leung, J. Shen, V.W.-S. Wong [et al.] // *Radiology*. – 2013. – Vol. 269, N 3. – P. 910–918.
146. Lewin, M. Evaluation of perfusion CT and dual-energy CT for predicting microvascular invasion of hepatocellular carcinoma / M. Lewin, A. Laurent-Bellue, C. Desterke [et al.] // *Abdominal Radiology (NY)*. – 2022. – Vol. 47, N 6. – P. 2115–2227.
147. Li, J.-P. Assessment of tumor vascularization with functional computed tomography perfusion imaging in patients with cirrhotic liver disease / J.-P. Li, D.-L. Zhao, H.-J. Jiang [et al.] // *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*. – 2011. – Vol. 10, N 1. – P. 43–49.

148. Li, M. Evaluation of the blood flow in common hepatic tumors by multi-slice spiral CT whole-liver perfusion imaging / M. Li, Y. Chen, Z. Gao [et al.] // *Zhonghua zhong liu za zhi* [Chinese journal of oncology]. – 2015. – Vol. 37, N 12. – P. 904–908.

149. Li, M. Whole-liver perfusion imaging by multi-slice spiral computed tomography based on Couinaud segments for evaluation of the blood flow state in patients with hepatitis B cirrhosis / M. Li, Y. Chen, Y. X. Chen [et al.] // *Zhonghua gan zang bing za zhi = Zhonghua ganzangbing zazhi = Chinese journal of hepatology*. – 2014. – Vol. 22, N 11. – P. 817–821.

150. Li, S. Liver Fibrosis Conventional and Molecular Imaging Diagnosis Update / S. Li, X. Sun, M. Chen [et al.]. – Text : electronic // *Journal of Liver*. – 2019. – Vol. 8, N 1. – P. 236.

151. Li, Y. Investigation of the values of CT perfusion imaging and ultrasound elastography in the diagnosis of liver fibrosis / Y. Li, Q. Pan, H. Zhao. – Text : electronic // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2018. – Vol. 16, N 2. – P. 896–900.

152. Lim, J. K. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis / J. K. Lim, S. L. Flamm, S. Singh [et al.] // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 152, N 6. – P. 1536–1543.

153. Lin, C.-L. Development of hepatocellular carcinoma in treated and untreated patients with chronic hepatitis B virus infection / C.-L. Lin, J.-H. Kao // *Clinical and Molecular Hepatology*. – 2023. – Vol. 29, N 3. – P. 605–622.

154. Liu, H. Contrast-enhanced ultrasound and computerized tomography perfusion imaging of a liver fibrosis-early cirrhosis in dogs / H. Liu, J. Liu, Y. Zhang [et al.] // *Journal of gastroenterology and hepatology*. – 2016. – Vol. 31, N 9. – P. 1604–1610.

155. Lotersztajn, S. Hepatic fibrosis: molecular mechanisms and drug targets / S. Lotersztajn, B. Julien, F. Teixeira-Clerc [et al.] // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. – 2005. – Vol. 45. – P. 605–628.

156. Lu, Q. Stiffness Value and Serum Biomarkers in Liver Fibrosis Staging: Study in Large Surgical Specimens in Patients with Chronic Hepatitis B. / Q. Lu, C. Lu, J. Li [et al.] // *Radiology*. – 2016. – Vol. 280, N 1. – P. 290–299.

157. Lurie, Y. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis / Y. Lurie, M. Webb, R. Cytter-Kuint [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21, N 41. – P. 11567–11583.

158. Ma, G. Assessment of Hemodynamics in a Rat Model of Liver Cirrhosis with Precancerous Lesions Using Multislice Spiral CT Perfusion Imaging / G. Ma, R. Bai, H. Jiang [et al.]. – Text : electronic // *BioMed Research International*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 813174.

159. Maino, C. Non-invasive imaging biomarkers in chronic liver disease / C. Maino, F. Vernuccio, R. Cannella [et al.]. – Text : electronic // *European Journal of Radiology*. – 2024. – Vol. 181, N 12. – P. 111749.

160. Mak, L.-Y. Correlation of serum Mac-2-binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) and liver stiffness in chronic hepatitis B infection / L.-Y. Mak, D. K.-H. Wong, W.-K. Seto [et al.] // *Hepatology international*. – 2019. – Vol. 13, N 2. – P. 148–156.

161. Mazzei, M. A. Differences in perfusion CT parameter values with commercial software upgrades: A preliminary report about algorithm consistency and stability / M. A. Mazzei, N. C. Squitieri, E. Sani [et al.] // *Acta Radiologica*. – 2013. – Vol. 54, N 7. – P. 805–811.

162. McDonald, J. S. MR Imaging Safety Considerations of Gadolinium-Based Contrast Agents: Gadolinium Retention and Nephrogenic Systemic Fibrosis / J. S. McDonald, R. J. McDonald // *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. – 2020. – Vol. 28, N 4. – P. 497–507.

163. Meijerink, M. R. Perfusion CT and US of colorectal cancer liver metastases: a correlative study of two dynamic imaging modalities / M. R. Meijerink, J. H. van Waesberghe, C. van Schaik [et al.] // *Ultrasound in medicine and biology* – 2010. – Vol. 36, N 10. – P. 1626–1636.

164. Morisaka, H. Magnetic resonance elastography is as accurate as liver biopsy for liver fibrosis staging / H. Morisaka, U. Motosugi, S. Ichikawa [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2015. – Vol. 47, N 5. – P. 1268–1275.

165. Motosugi, U. Multi-organ perfusion CT in the abdomen using a 320-detector row CT scanner: preliminary results of perfusion changes in the liver, spleen, and

pancreas of cirrhotic patients / U. Motosugi, T. Ichikawa, H. Sou [et al.] // *European journal of radiology*. – 2012. – Vol. 81, N 10. – P. 2533–2537.

166. Muratori, L. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis / L. Muratori, A. W. Lohse, M. Lenzi. – Text : electronic // *BMJ*. – 2023. – Vol. 380. – P. 070201.

167. Neuberger, J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology / J. Neuberger, J. Patel, H. Caldwell [et al.]. – Text : electronic // *Gut*. – 2020. – Vol. 69, N 8. – P. 1382–1403.

168. Nishie, A. Hemodynamic Alteration in the Liver in Acute Hepatitis: A Quantitative Evaluation Using Computed Tomographic Perfusion / A. Nishie, Y. Ushijima, Y. Takayama [et al.] // *In Vivo*. – 2021. – Vol. 35, N 6. – P. 3537–3545.

169. Nishikawa, Y. Perfusion in the tissue surrounding pancreatic cancer and the patient's prognosis / Y. Nishikawa, Y. Tsuji, H. Isoda [et al.]. – Text : electronic // *BioMed Research International*. – 2014. – Vol. 272. – P. 648021.

170. Oğul, H. Perfusion CT imaging of the liver: review of clinical applications / H. Oğul, M. Kantarcı, B. Genç [et al.] // *Diagnostic and Interventional Radiology*. – 2014. – Vol. 20, N 5. – P. 379–389.

171. Ou, H.-Y. MRI arterial enhancement fraction in hepatic fibrosis and cirrhosis / H.-Y. Ou, S. Bonekamp, D. Bonekamp [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 2013. – Vol. 201, N 4. – P. 596–602.

172. Ozaki, K. Morphometric changes and imaging findings of diffuse liver disease in relation to intrahepatic hemodynamics / K. Ozaki, K. Kozaka, Y. Kosaka [et al.] // *Japanese Journal of Radiology*. – 2020. – Vol. 38, N 9. – P. 833–852.

173. Parola, M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues / M. Parola, M. Pinzani // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2019. – Vol. 65. – P. 37–55.

174. Patel, J. Diagnosis of cirrhosis with intravoxel incoherent motion diffusion MRI and dynamic contrast-enhanced MRI alone and in combination: preliminary

experience / J. Patel, E. E. Sigmund, H. Rusinek [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2010. – Vol. 31, N 3. – P. 589–600.

175. Pavlov, C. S. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease / C. S. Pavlov, G. Casazza, D. Nikolova [et al.] // *The Cochrane Database Systematic Reviews*. – 2015. – Vol. 1, N 1. – P. CD010542.

176. Pei, Q. Liver Fibrosis Resolution: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities / Q. Pei, Q. Yi, L. Tang – Text : electronic // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, N 11. – P. 9671.

177. Petersen, M. C. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease / M. C. Petersen, D. F. Vatner, G. I. Shulman // *Nature Reviews. Endocrinology*. – 2017. – Vol. 13, N 10. – P. 572–587.

178. Petitclerc, L. Liver Fibrosis Quantification by Magnetic Resonance Imaging / L. Petitclerc, G. Gilbert, B. N. Nguyen [et al.] // *Topics in Magnetic Resonance Imaging*. – 2017. – Vol. 26, N 6. – P. 229–241.

179. Petitclerc, L. Liver fibrosis: review of current imaging and MRI quantification techniques / L. Petitclerc, G. Sebastiani, G. Gilbert [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2017. – Vol. 45, N 5. – P. 1276–1295.

180. Petralia, G. Perfusion computed tomography in patients with hepatocellular carcinoma treated with thalidomide: initial experience / G. Petralia, N. Fazio, L. Bonello [et al.] // *Journal of computer assisted tomography*. – 2011. – Vol. 35, N 2. – P. 195–201.

181. Pickhardt, P. J. Noninvasive Quantitative CT for Diffuse Liver Diseases: Steatosis, Iron Overload, and Fibrosis / P. J. Pickhardt, M. G. Lubner – Text : electronic // *RadioGraphics*. – 2025. – Vol. 45, N 1. – P. 240176.

182. Poynard, T. Liver biopsy analysis has a low level of performance for diagnosis of intermediate stages of fibrosis / T. Poynard, G. Lenaour, J. C. Vaillant [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2012. – Vol. 10, N 6. – P. 657–663.

183. Qi, Y.-M. Advances in application of novel magnetic resonance imaging technologies in liver disease diagnosis / Y.-M. Qi, E.-H. Xiao // *World Journal of Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 29, N 28. – P. 4384–4396.

184. Qiu, L.-X. Liver stiffness measurement is a potent predictor of histological fibrosis regression after hepatitis C virus clearance / L.-X. Qiu, Y.-L. Liu, W. Lin [et al.] // *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2021. – Vol. 33, N 4. – P. 547–554.

185. Ramachandran, A. Perfusion MR Imaging of Liver: Principles and Clinical Applications / A. Ramachandran, H. Hussain, N. Seiberlich, Gulani Vikas // *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. – 2024. – Vol. 32, N 1. – P. 151–160.

186. Rigopoulou, E. I. Role of autoantibodies in the clinical management of primary biliary cholangitis / E. I. Rigopoulou, D. P. Bogdanos // *World Journal of Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 29. – P. 1795–1810.

187. Rockey, D. C. Fibrosis regression after eradication of hepatitis C virus - from bench to bedside / D. C. Rockey, S. L. Friedman // *Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 160, N 5. – P. 1502–1520.

188. Ronot, M. CT and MR perfusion techniques to assess diffuse liver disease / M. Ronot, B. Leporq, B. E. Van Beers [et al.] // *Abdominal Radiology (NY)*. – 2020. – Vol. 45, N 11. – P. 3496–3506.

189. Ronot, M. Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C Virus Infection: Differentiating Minimal from Intermediate Fibrosis with Perfusion CT / M. Ronot, T. Asselah, V. Paradis [et al.] // *Radiology*. – 2010. – Vol. 256, N 1. – P. 135–142.

190. Runge, J. H. Comparison of interobserver agreement of magnetic resonance elastography with histopathological staging of liver fibrosis / J. H. Runge, A. E. Bohte, J. Verheij [et al.] // *Abdominal Imaging*. – 2014. – Vol. 39, N 2. – P. 283–290.

191. Sagnelli, E. Epidemiological and etiological variations in hepatocellular carcinoma/ E. Sagnelli, M. Macera, A. Russo [et al.] // *Infection*. – 2020. – Vol. 48. – P. 7–17.

192. Sahani, D. V. Advanced hepatocellular carcinoma: CT perfusion of liver and tumor tissue—initial experience / D. V. Sahani, N. S. Holalkere, P. R. Mueller, A. X. Zhu // *Radiology* – 2007. – Vol. 243, N 3. – P. 736–743.

193. Sakamoto, T. Identification of microRNA profiles associated with refractory primary biliary cirrhosis / T. Sakamoto, A. Morishita, T. Nomura [et al.] // *Molecular Medicine Reports*. – 2016. – Vol. 14, N 4. – P. 3350–3356.

194. Scoditti, E. Hepatic glucose metabolism in the steatotic liver / E. Scoditti, S. Sabatini, F. Carli [et al.] // *Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology*. – 2024. – Vol. 21, N 5. – P. 319–334.

195. Sebastiani, G. The impact of liver disease aetiology and the stages of hepatic fibrosis on the performance of non-invasive fibrosis biomarkers: an international study of 2411 cases / G. Sebastiani, L. Castera, P. Halfon [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2011. – Vol. 34, N 10. – P. 1202–1216.

196. Selvaraj, E. A. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis / E. A. Selvaraj, F. E. Mózes, A. N. A. Jayaswal [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2021. – Vol. 75, N 4. – P. 770–785.

197. Sharpton, S. R. Diagnostic accuracy of two-dimensional shear wave elastography and transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease / S. R. Sharpton, N. Tamaki, R. Bettencourt [et al.]. – Text : electronic // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 14. – P. 1–11.

198. Sheng, R. F. Assessment of liver fibrosis using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance / R. F. Sheng, H. Q. Wang, L. Yang [et al.] // *Digestive and Liver Disease* – 2017. – Vol. 49, N 7. – P. 789–795.

199. Simão, M. Hepatitis C Virus Infection in Europe / M. Simão, C. Gonçalves – Text : electronic // *Pathogens*. – 2024. – Vol. 13, N 10. – Article: 841 – P. 1–9.

200. Singh, S. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data / S. Singh, S. K. Venkatesh, Z. Wang [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2015. – Vol. 13, N 3. – P. 440–451.

201. Spinosa, M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Evidence for a Thrombophilic State? / M Spinosa, J. G. Stine // *Current Pharmaceutical Design*. – 2020. – Vol. 26, N 10. – P. 1036–1044.

202. Sporea, I. Liver elastography - an update / I. Sporea, O. H. Gilja, S. Bota [et al.] // *Medical Ultrasonography*. – 2013. – Vol. 15, N 4. – P. 304–314.

203. Stalla, F. Chronic hepatitis B virus infection and fibrosis: novel non-invasive approaches for diagnosis and risk stratification / F. Stalla, A. Armandi, C. Marinoni [et al.] // *Minerva Gastroenterol (Torino)*. – 2022. – Vol. 68, N 3. – P. 306–318.

204. Sucher, E. Autoimmune Hepatitis – Immunologically Triggered Liver Pathogenesis – Diagnostic and Therapeutic Strategies / E. Sucher, R. Sucher, T. Gradistanac [et al.]. – Text : electronic // *Journal of Immunology Research*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 1–19.

205. Sun, W. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study / W. Sun, H. Cui, N. Li [et al.] // *Hepatology Research*. – 2016. – Vol. 46, N 9. – P. 862–870.

206. Sun, Y.-M. Regression of liver fibrosis: evidence and challenges / Y.-M. Sun, S.-Y. Chen, H. You // *Chinese Medical Journal (Engl)*. – 2020. – Vol. 133, N 14. – P. 1696–1702.

207. Szymczak, A. Safety and effectiveness of blind percutaneous liver biopsy: analysis of 1412 procedures / A. Szymczak, K. Simon, M. Ingot [et al.] // *Hepatitis Monthly*. – 2012. – Vol. 12, N 1. – P. 32–37.

208. Talakić, E. CT perfusion imaging of the liver and the spleen in patients with cirrhosis: Is there a correlation between perfusion and portal venous hypertension? / E. Talakić, S. Schaffellner, D. Kniepeiss [et al.] // *European Radiology*. – 2017. – Vol. 27, N 0. – P. 4173–180.

209. Tamaki, N. Two-Step Strategy, FIB-4 Followed by Magnetic Resonance Elastography, for Detecting Advanced Fibrosis in NAFLD / N. Tamaki, K. Imajo, S. R. Sharpton [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2023. – Vol. 21, N 2. – P. 380–387.

210. Tan, C. H. Magnetic Resonance Elastography and Other Magnetic Resonance Imaging Techniques in Chronic Liver Disease: Current Status and Future Directions / C. H. Tan, S. K. Venkatesh // *Gut and Liver*. – 2016. – Vol. 10, N 5. – P. 672–686.

211. Tan, Z. The primary study of low-dose pancreas perfusion by 640-slice helical CT: a whole-organ perfusion / Z. Tan, Q. Miao, X. Li [et al.]. – Text : electronic // Springer plus. – 2015. – Vol. 21, N 4. – P. 192.

212. Tana, M. M. Diagnosing Liver Fibrosis and Cirrhosis: Serum, Imaging, or Tissue? / M. M. Tana, A. J. Muir // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2018. – Vol. 16, N 1. – P. 16–18.

213. Tang, A. Ultrasound Elastography and MR Elastography for Assessing Liver Fibrosis: Part 1, Principles and Techniques / A. Tang, G. Cloutier, N. M. Szeverenyi [et al.] // AJR American Journal of Roentgenology. – 2015. – Vol. 205, N 1. – P. 22–32.

214. Thaiss, W. M. Clinical applications for dual energy CT versus dynamic contrast enhanced CT in oncology / W. M. Thaiss, A. W. Sauter, M. Bongers [et al.] // European Journal of Radiology. – 2015. – Vol. 84, N 12. – P. 2368–2379.

215. Thaiss, W. M. Quantification of Hemodynamic Changes in Chronic Liver Disease: Correlation of Perfusion-CT Data with Histopathologic Staging of Fibrosis / W. M. Thaiss, L. Sannwald, C. Kloth [et al.] // Academic Radiology. – 2019. – Vol. 26, N 9. – P. 1174–1180.

216. Thng, C. H. Perfusion imaging in liver MRI / C. H. Thng, T. S. Koh, D. Collins [et al.] // Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America. – 2014. – Vol. 22, N 3. – P. 417–432.

217. Ting Soon, G. S. Liver biopsy in the quantitative assessment of liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease / G. S. Ting Soon, A. Wee // Indian Journal of Pathology and Microbiology. – 2021. – Vol. 64, N 1. – P. 104–111.

218. Toh, M. R. Global Epidemiology and Genetics of Hepatocellular Carcinoma / M. R. Toh, E. Y. T. Wong, S. H. Wong // Gastroenterology. – 2023. – Vol. 164, N 5. – P. 766–782.

219. Torbenson, M. Pathology of liver disease: advances in the last 50 years / M. Torbenson, K. Washington. – Text : electronic // Human Pathology. – 2020. – Vol. 95. – P. 78–98.

220. Troudi, A. Arterial Spin Labeling Perfusion in Pediatric Brain Tumors: A Review of Techniques, Quality Control, and Quantification / A. Troudi, F. Tensaouti, E. Baudou [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2022. – Vol. 14, N 19. – P. 4734.

221. Tsushima, Y. Measuring portal venous perfusion with contrast-enhanced CT: comparison of direct and indirect methods / Y. Tsushima, M. J. K. Blomley, S. Kusano [et al.] // *Academic radiology*. – 2002. – Vol. 9, N 3. – P. 276–282.

222. Tsushima, Y. Quantitative perfusion map of malignant liver tumors, created from dynamic computed tomography data / Y. Tsushima, S. Funabasama, J. Aoki [et al.] // *Academic Radiology*. – 2004. – Vol. 11, N 1. – P. 215–223.

223. Tsushima, Y. Shear wave velocity might correlate with portal venous perfusion if correct portal venous perfusion techniques are used / Y. Tsushima, A. Taketomi-Takahashi – Text : electronic // *Journal of medical ultrasonics*. – 2019. – Vol. 46, N 4. – P. 515–516.

224. Van Beers, B. E. Hepatic perfusion parameters in chronic liver disease: dynamic CT measurements correlated with disease severity / B. E. Van Beers, I. Leconte, R. Materne [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 2001. – Vol. 176, N 3. – P. 667–673.

225. Venkatesh, S. K. Liver fibrosis quantification / S. K. Venkatesh, M. S. Torbenson // *Abdominal Radiology (NY)*. – 2022. – Vol. 47, N 3. – P. 1032–1052.

226. Venkatesh, S. K. Magnetic resonance elastography of abdomen / S. K. Venkatesh, R. L. Ehman // *Abdominal Imaging*. – 2015. – Vol. 40, N 4. – P. 745–759.

227. Venkatesh, S. K. Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications / S. K. Venkatesh, M. Yin, R. L. Ehman // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2013. – Vol. 37, N 3. – P. 544–555.

228. Venkatesh, S. K. Non-invasive detection of liver fibrosis: MR imaging features vs. MR elastography / S. K. Venkatesh, M. Yin, N. Takahashi [et al.] // *Abdominal Imaging*. – 2015. – Vol. 40, N 4. – P. 766–775.

229. Vento S. Chronic liver diseases must be reduced worldwide: it is time to act / S. Vento, F. Cainelli // *The Lancet*. – 2022. – Vol. 10, N 4. – P. 471–472.

230. Verloh, N. Detecting liver fibrosis with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: A confirmatory study / N. Verloh, K. Utpatel, M. Haimerl [et al.]. – Text : electronic // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8, N 1. – P. 6207.

231. Vernuccio, F. Advances in liver US, CT, and MRI: moving toward the future / F. Vernuccio, R. Cannella, T.V. Bartolotta [et al.] // *European Radiology Experimental*. – 2021. – Vol. 5, N 1. – P. 52.

232. Virarkar, M. Liver Fibrosis Assessment / M. Virarkar, A. C. Morani, M. W. Taggart [et al.] // *Seminars in Ultrasound, CT and MR*. – 2021. – Vol. 42, N 4. – P. 381–389.

233. Wang, L. Assessment of liver fibrosis in the early stages with perfusion CT / L. Wang, J. Fan, X. Ding [et al.]. – Text : electronic // *International journal of clinical and experimental medicine*. – 2015. – Vol. 8, N 9. – P. 15276–15282.

234. Wang, L. Changes in serum chitinase 3-like 1 levels correlate with changes in liver fibrosis measured by two established quantitative methods in chronic hepatitis B patients following antiviral therapy / L. Wang, T. Liu, J. Zhou [et al.]. – Text : electronic // *Hepatology research*. – 2018. – Vol. 48, N 3. – P. 283–290.

235. Wang, L. Computed tomography perfusion in liver and spleen for hepatitis B virus-related portal hypertension: A correlation study with hepatic venous pressure gradient / L. Wang, Y. Zhang, Y.- F. Wu [et al.] // *World journal of gastroenterology*. – 2022. – Vol. 28, N 42. – P. 6068–6077.

236. Wang, L. Platelets' increase is associated with improvement of liver fibrosis in entecavir-treated chronic hepatitis B patients with significant liver fibrosis / L. Wang, B. Wang, H. You [et al.] // *Hepatology international*. – 2018. – Vol. 12, N 3. – P. 237–243.

237. Wang, Q. CT and MRI imaging and interpretation of hepatic arteriportal shunts / Q. Wang, L. G. Koniaris, D. P. Milgrom [et al.]. – Text : electronic // *Translational Gastroenterology and Hepatology*. – 2019 – Vol. 4. – P. 34.

238. Wang, X. Quantitative hepatic CT perfusion measurement: Comparison of Couinaud's hepatic segments with dual-source 128-slice CT / X. Wang, H. Xue, Z.-Y. Jin [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2013. – Vol. 82, N 2. – P. 220–226.

239. Wang, X.-P. Whole-liver perfusion scans with 64-slice spiral CT in patients with liver cirrhosis. / X.-P. Wang, W.-X. Chen, D.-S. Wu [et al.] // Sichuan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Sichuan University. Medical science edition. – 2011. – Vol. 42, N 3. – P. 382–386.

240. Wang Y. Global burden of liver cirrhosis 1990-2019 and 20 years forecast: results from the global burden of disease study 2019 / Y. Wang, M. Wang, C. Liu [et al.] – Text : electronic // Annal of Medicine. – 2024. – Vol. 56, N 1. – Article: 2328521.

241. Wilkinson, A. L. The Role of Sinusoidal Endothelial Cells in the Axis of Inflammation and Cancer Within the Liver / A. L. Wilkinson, M. Qurashi, S. Shetty. – Text : electronic // Frontiers in Physiology. – 2020. – Vol. 11. – P. 990.

242. World Health Statistics 2022. Monitoring health for the SDGs. Sustainable Development Goals / World Health Organization. – Geneva, 2022. – Global burden of disease. – 125 p.

243. Wu, S.-D. Longitudinal monitoring of liver stiffness by acoustic radiation force impulse imaging in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir / S.-D. Wu, H. Ding, L.-L. Liu [et al.] // Clinics and research in hepatology and gastroenterology. – 2018. – Vol. 42, N 3. – P. 227–236.

244. Xiao, G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis / G. Xiao, S. Zhu, X. Xiao [et al.] // Hepatology (Baltimore, Md). – 2017. – Vol. 66, N 5. – P. 1486–1501.

245. Xiaoa, S. Changing epidemiology of cirrhosis from 2010 to 2019: results from the Global Burden Disease study 2019 / S. Xiaoa, W. Xie, Y. Zhanga [et al.]. – Text : electronic // Annals of Medicine. – 2023. – Vol. 55, N 2. – P. 1–12.

246. Xu, X.-Y. Performance of common imaging techniques vs serum biomarkers in assessing fibrosis in patients with chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis / X.-Y. Xu, W.-S. Wang, Q.-M. Zhang [et al.] // World Journal of Clinical Cases. – 2019. – Vol. 7, N 15. – P. 2022–2037.

247. Yaras, S. Significant decrease in liver stiffness detected by two dimensional shear-wave elastography after treatment with direct-acting antiviral agents in patients

with chronic Hepatitis C / S. Yaras, O. S. Sezgin, E. Ucbilek [et al.]. – // The Turkish Journal of Gastroenterology. – 2020. – Vol. 31, N 2. – P. 142–147.

248. Zeng, M. Problems and Challenges Associated with Renaming Non-alcoholic Fatty Disease to Metabolic Associated Fatty Liver Disease / M. Zeng, L. Chen, Y. Li [et al.] // Infectious Diseases & Immunity. – 2023. – Vol. 3, N 3. – P. 105–113.

249. Zhan, Y. Value of liver perfusion imaging of 256-slice CT in evaluation of the cirrhosis / Y. Zhan, Y. Wu, J. Chen [et al.] // Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences. – 2016. – Vol. 41, N 1. – P. 44–50.

250. Zhang, C.-Y. Treatment of liver fibrosis: Past, current, and future / C. Y. Zhang, S. Liu, M. Yang // World Journal of Hepatology. – 2023. – Vol. 15, N 6. – P. 755–774.

251. Zhang, X. Application of transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease / X. Wan, G. L.-H. Wong, V. W.-S. Wong // Clinical and Molecular Hepatology. – 2020. – Vol. 26, N 2. – P. 128–141.

252. Zhang, Y. N. Comparative diagnostic performance of ultrasound shear wave elastography and magnetic resonance elastography for classifying fibrosis stage in adults with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease / Y. N. Zhang, K. J. Fowler, A. S. Boehringer [et al.] // European Radiology. – 2022. – Vol. 32, N 4. – P. 2457–2469.

253. Zhou, I. Y. Advances in functional and molecular MRI technologies in chronic liver diseases / I. Y. Zhou, O. A. Catalano, P. Caravan // Journal of Hepatology. – 2020. – Vol. 73, N 5. – P. 1241–1254.

254. Zhou, Z.-P. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI T1 mapping for assessment of liver function in rabbit fibrosis model: comparison of hepatobiliary phase images obtained at 10 and 20 min / Z.-P. Zhou, L.-L. Long, L.-J. Huang [et al.] // La Radiologia Medica. – 2017. – Vol. 122, N 4. – P. 239–247.

255. Zhu, A. X. Early antiangiogenic activity of bevacizumab evaluated by computed tomography perfusion scan in patients with advanced hepatocellular carcinoma / A. X. Zhu, N. S. Holalkere, A. Muzikansky [et al.] // Oncologist. – 2008. – Vol. 13, N 2. – P. 120–125.

256. Zhu, B. CT perfusion imaging of the liver and the spleen can identify severe portal hypertension / B. Zhu, C. Wang, J. Gao [et al.] – Text : electronic // *Abdominal Radiology (NY)*. – 2024. – Vol. 49, N 4. – P. 1084–1091.