

На правах рукописи

ЕЦ

ИОПА ЕЛИЗАВЕТА АЛЕКСЕЕВНА

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

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Завадовская Вера Дмитриевна**

Официальные оппоненты:

Борсуков Алексей Васильевич доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проблемная научно-исследовательская лаборатория «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», директор, г. Смоленск

Беликова Мария Яковлевна доктор медицинских наук, ООО «Мой медицинский центр Высокие технологии» (Клиника высоких технологий «Белоостров»), отделение лучевой диагностики, заведующий отделением; профессор кафедры лучевой диагностики, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита состоится «__» _____ 2026 года в __:__ часов на заседании диссертационного совета 24.1.215.04, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г.Томск, ул. Киевская 111а Научно-исследовательский институт кардиологии.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2026 года

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук



Гракова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Распространенность диффузных заболеваний печени (ДЗП) продолжает увеличиваться, представляя глобальную проблему современного здравоохранения. ДЗП, как правило, возникают на фоне употребления алкоголя, инфекций, вызванных вирусами гепатита В, С и стеатоза, как проявления метаболической дисфункции [Pickhardt T. et al., 2025]. Среди диффузной патологии печени заболеваемость неалкогольной жировой болезнью печени наблюдается в Азии (27%), США (24%), Европе (23%) [Vernuccio F et al., 2021, Zeng M. et al., 2023]. Высокая распространенность вирусного гепатита С наблюдалась в Восточной Европе – 2,9%, Центральной Азии – 2,6% [Devarbhavi H. et al., 2023].

Стоит отметить, что в России смертность, ассоциированная с патологией печени, занимает лидирующую позицию в структуре смертности в результате гастроэнтерологических заболеваний [Цуканов В.В. и соавт., 2021].

В ответ на воздействие перечисленных этиологических факторов на печень происходит формирование фиброза за счет активации звездчатых клеток, потенцирующих отложение элементов внеклеточного матрикса. При этом наряду с формированием 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 [Лузина Е.В. и соавт., 2021].

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. В свою очередь для проведения терапии необходимо выполнить своевременную диагностику [Guindi M., 2023; Кожокина С.Г., 2023].

По-прежнему достоверная диагностика фиброза печени основывается на «золотом» стандарте – гистологическом исследовании органа после биопсии печени [EASL clinical practice guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis, update, 2021]. Однако, в ряде случаев, биопсия печени как метод оценки фиброза имеет серьезные ограничения ввиду ее инвазивности и непрезентативности полученного материала.

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 различных видов эластографий и применение томографических методов исследования помогают клиницистам осуществлять диагностические и терапевтические мероприятия у пациентов с диффузными заболеваниями печени [Maino C. et al., 2024].

К одному из широко используемых и ведущих методов неинвазивной диагностики фиброза относится ультразвуковая эластография (УЭ), оценивающая эластичность печени. 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) [Qi Y.-M. et al., 2023].

Посредством данного метода возможно определить стадию фиброза также 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 [Venkatesh S.K. et al., 2013, Singh S. et al., 2014, Petitclerc L. et al., 2017].

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.

К одной из таких методик МРТ относится ASL-перфузия (arterial spin labeling) которая не требует использования внутривенного введения контрастного вещества, и основана на возможности наносить магнитные «метки» на молекулы воды в артериальной крови, выполняющие роль эндогенного маркера [Телеш А.А. и соавт., 2022].

Однако, возможности применения данной методики лимитированы для больных, которым затруднительно выполнить исследование, в том числе для пациентов, не имеющие возможности поверхностно дышать во время исследования [Huber J. et al., 2022].

Общепризнанной актуальной методикой оценки гемодинамических изменений 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 [Савченков Ю.В. и соавт., 2024].

О применении ПКТ для оценки фиброза у пациентов ДЗП известно давно [Thaiss W. et al., 2015; Liu H. et al. 2018; Liu H. et al., 2016], 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, изучая изменения кровотока, исследуют диагностические возможности ПКТ для дифференцировки различных стадий фиброза у пациентов с фиброзом и циррозом печени [Сташук Г.А. и соавт., 2021] и у больных аутоиммунным гепатитом [Байгуисова Д.З. и соавт., 2025].

Анализ опубликованных библиографических источников о применении ПКТ у пациентов с патологией печени [Battalova G. et al., 2024] свидетельствует о перспективном применении ПКТ в оценке эффективности противовирусной терапии у пациентов хроническим вирусным гепатитом С.

Вместе с тем, 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 [Im W. H. et al., 2022]. Точность биопсии по-прежнему подвергается сомнению ввиду ошибок забора материала, межнаблюдательной вариабельности и может привести к недостоверной оценке стадии фиброза [Anstee Q. M. et al., 2022].

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, она рекомендуется к выполнению в единичных случаях по индивидуальным показаниям [EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection, 2025; EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series, 2020; Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по неалкогольной жировой болезни печени, 2025; Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений, 2021].

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 [Barr R. et al., 2020, EASL clinical practice guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis, update, 2021]. 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 предпринимал попытки по изучению диагностических возможностей ПКТ для оценки микроциркуляции при фиброзных изменениях [Hashimoto K., 2006; Ronot M. et al., 2010; Wang L. et al., 2015]. 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 индексе печеночной перфузии у пациентов с компенсированным циррозом для определения риска декомпенсации в исходе хронического вирусного гепатита [Смирнова Д.Я., 2022]. Вместе с тем, с течением времени основной акцент в применении ПКТ сместился в сторону усовершенствования диагностики цирроза [Li M. et al., 2011, Wang X.-P. et al., 2011, Boonstra K. et al., 2012, Ippolito D. et al., 2012, Motosugi U. et al., 2012]. В данный момент применение ПКТ направлено на изучение портальной гипертензии и градиента венозного давления у пациентов с циррозом [Dong J. et al., 2023, Zhu B. et al., 2024, Джураева Н.М. и соавт., 2025].

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 [Кожокина С.Г., 2023]. 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 вопросе своевременного выявления фиброза, 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 клинико-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

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 методика исследования

Исследование проводилось в несколько этапов с оценкой клинической картины, результатов инструментальных методов (преимущественно лучевых), лабораторных данных 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 различными ДЗП и на разных этапах стадий фиброза.

На следующем этапе 73 пациента с ДЗП, 15 здоровых добровольцев без диффузной патологии печени 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 основные 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

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в работу отделения томографических методов исследования клиник ФГБОУ ВО СибГМУ МЗ РФ, в учебный процесс кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО СибГМУ МЗ РФ.

Степень достоверности результатов

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

Личный вклад автора

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 материалов диссертации

Основные положения, результаты и выводы диссертационной работы представлены на 7 конференциях всероссийского уровня.

Публикации

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.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 145 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результатов собственного исследования и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 256 источников, из них 49 отечественных и 207 зарубежных. Работа содержит 23 таблицы и 27 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении отражена актуальность темы диссертации, сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна, теоретическое и практическое значение работы. В первой главе проведен анализ отечественной и зарубежной литературы. Вторая глава диссертации посвящена описанию материалов и методов исследования. Третья глава посвящена описанию собственных результатов исследования. В четвертой главе обсуждаются полученные результаты.

Материалы и методы исследования

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.

Этапы исследования включали установление и анализ анамнестических данных, выполнение клинико-лабораторного и инструментального методов исследования.

Лабораторные методы были представлены лабораторными исследованиями, включающими 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.

Инструментальная диагностика проводилась в следующем порядке: при поступлении пациентам выполнялась ультразвуковая эластография сдвиговой волны 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.

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 1.

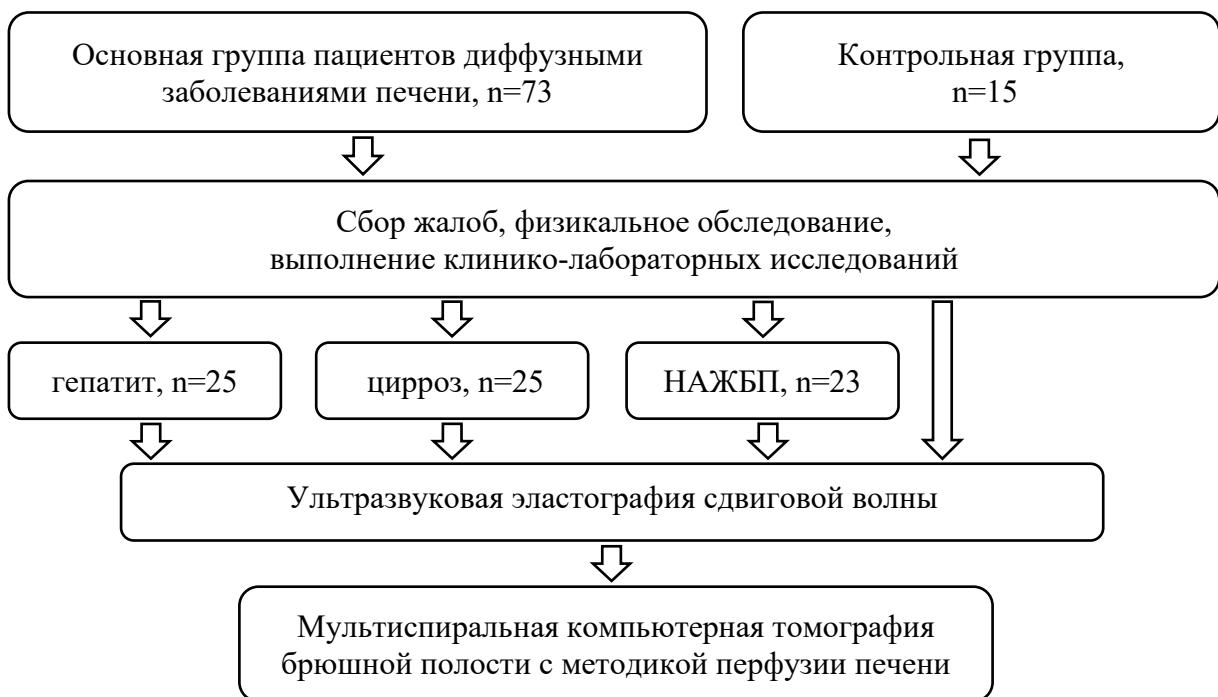


Рисунок 1 – Дизайн проведенного исследования в рамках выполненной диссертационной работы

Всем пациентам была проведена перфузионная компьютерная томография на 128-срезовом компьютерном томографе GE Optima 660 (GE HealthCare, США) с получением в III, VII, VIII сегментах печени числовых значений перфузионных показателей и их функциональных карт. С использованием программного пакета CT Perfusion 4D Multi-Organ, в котором посредством итеративной деконволюции методом сингулярного разложения

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

Среди пациентов, вошедших в группу хронического вирусного гепатита С, были отобраны 13 больных со стадиями F1 и F2 по Metavir в исходе проведенного противовирусного лечения, которым в динамике через 12 месяцев были выполнены клиничко-лабораторные и инструментальные методы исследования.

Статистические методы исследования, предусматривающие статистическую обработку полученных данных, основывались на программной среде IBM SPSS Statistics с использованием созданной базы данных в программе Excel. Для определения характера распределения полученных данных использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Количественные данные, не подчиняющиеся нормальному закону распределения, представлены в виде Me и 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.

Выявления взаимосвязи между двумя количественными переменными, не подчиняющихся 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 был получен путем определения площади под ROC – кривой – Area Under Curve (AUC) и нахождения оптимального порогового значения (the best cut-off value).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с критериями включения и исключения 73 пациентам на первом этапе было выполнено клиничко-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 2).

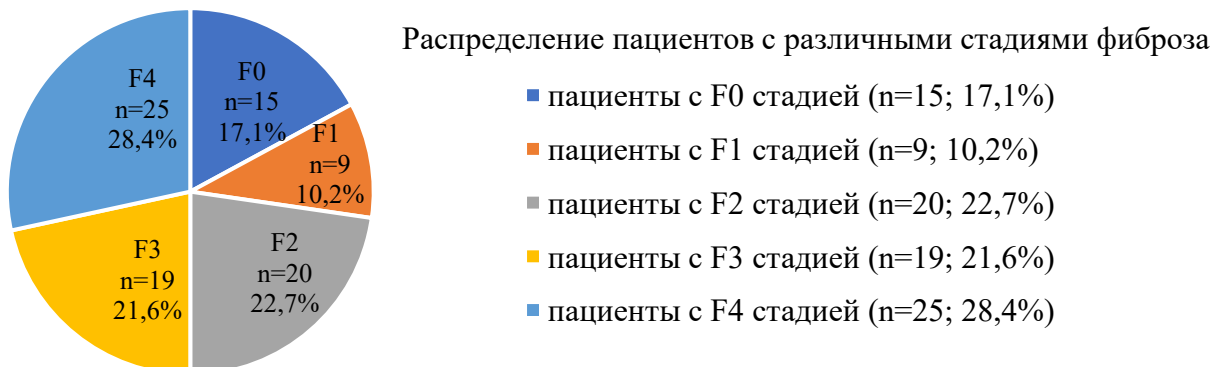


Рисунок 2 – Распределение пациентов с различной стадией фиброза, принявших участие в исследовании

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

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 1).

Обе выборки пациентов статистически различались по показателю BF ($p<0,001$) и HAF ($p<0,007$). Получены статистически значимые различия 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, HAF между группами пациентов с диффузной патологией печени не наблюдалось ($p>0,05$). У показателя BF наблюдается тенденция к статистически значимому различию между пациентами групп гепатита, НАЖБП, цирроза ($p=0,069$) (таблица 2).

Наблюдается статистически значимая разница показателя МТТ ($p<0,003$), где его наибольшее значение встречается у пациентов в группе НАЖБП, что, возможно, объяснить влиянием коморбидных факторов и патогенетических аспектов, лежащих в основе данного заболевания.

Таблица 1 – 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
МТТ, 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
НАФ	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

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 ($p<0,0001$).

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 2 – 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 p-уровень	Попарное сравнение P1-гепатит P2-цирроз P3-НАЖБП
	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)		
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
НАФ	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
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

Примечание: 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 2). 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 ($p<0,001$).

При корреляционном анализе были выявлены статистически значимые взаимосвязи показателей перфузии, клинико-лабораторных данных и УЭ у больных с вирусным гепатитом (таблица 3).

У пациентов в группе с гепатитом вирусной природы при проведении корреляционного анализа наблюдалась умеренная корреляционная взаимосвязь показателя BV и тромбоцитов ($r=0,64$; $p<0,05$), сильная обратная корреляционная взаимосвязь BF и общего билирубина ($r=-0,76$; $p<0,05$). У пациентов данной группы прослеживались умеренная корреляционная взаимосвязь PS и альбумина ($r=0,65$; $p<0,05$), умеренная обратная корреляционная взаимосвязь PS и тромбоцитов ($r=-0,70$; $p<0,05$), и сильная положительная корреляция перфузионного показателя – HAF и показателя жесткости по данным УЭ, где ($r=0,75$; $p<0,05$) (таблица 3).

Таблица 3 – 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	МТТ, с	PS, мл/100г/мин	HAF
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

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

Таблица 4 – 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	HAF
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)

Результаты корреляций показателей перфузии, клинико-лабораторных данных и эластографии у больных с НАЖБП представлены в таблице 5.

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 ($r=-0,56$; $p<0,05$). В этой же группе наблюдалась умеренная обратная корреляционная взаимосвязь BV и показателя эластографии ($r=-0,65$; $p<0,05$) (таблица 6).

Таблица 5 – 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

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

Таблица 6 – Результаты корреляций показателей перфузии и показателя жесткости по данным УЭ у больных с НАЖБП

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	-0,05	-0,65*	-0,37	-0,07	-0,4

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

У пациентов с циррозом были выявлены многочисленные взаимосвязи показателей перфузии и клинико-лабораторными данными: 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 ($r=0,43$; $p<0,05$) (таблица 7).

Таблица 7 – 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	НАФ
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

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

В группе цирроза между показателями перфузии и эластографии корреляционных взаимосвязей не было получено (таблица 8).

Таблица 8 – Результаты корреляций показателей перфузии и показателя жесткости по данным УЭ у больных с циррозом

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

Для определения клинической значимости изучаемых перфузионных показателей выполнен стратифицированный анализ диагностической точности для клинически релевантных точек. Первой клинически значимой точкой являлось принятие решения о применении терапии, для этого необходимо ответить на вопрос: существует ли клинически значимый фиброз, то есть необходимо 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 перфузионных показателей: скорости кровотока, печеночно-артериальной фракции и среднего времени прохождения крови по участку ткани при соответствующих значениях p<0,05 (таблица 9).

Таблица 9 – 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
НАF	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
<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 показателя BF (скорость кровотока), значение которого менее 97,8 (мл/100г/мин) свидетельствует о наличии клинически значимой ≥F2 стадии фиброза с чувствительностью 88,9%, специфичностью 90,5%, при которой целесообразно назначить терапию (рисунок 3).

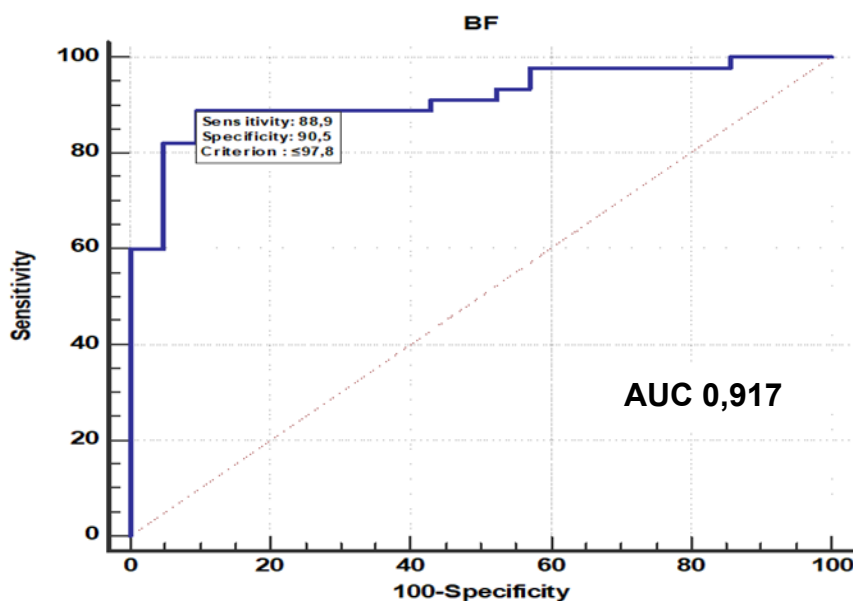


Рисунок 3 – Графическое изображение ROC-анализа перфузионного показателя BF в стратификации стадий фиброза F1 и F2-F4. Площадь под ROC-кривой составила 0,917, $p < 0,0001$

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 продвинутой 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 10).

Таблица 10 – 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

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 96,8 (мл/100г/мин) свидетельствует о продвинутом фиброзе $\geq F3$ с чувствительностью 84,8%, специфичностью 58,1% (рисунок 4).

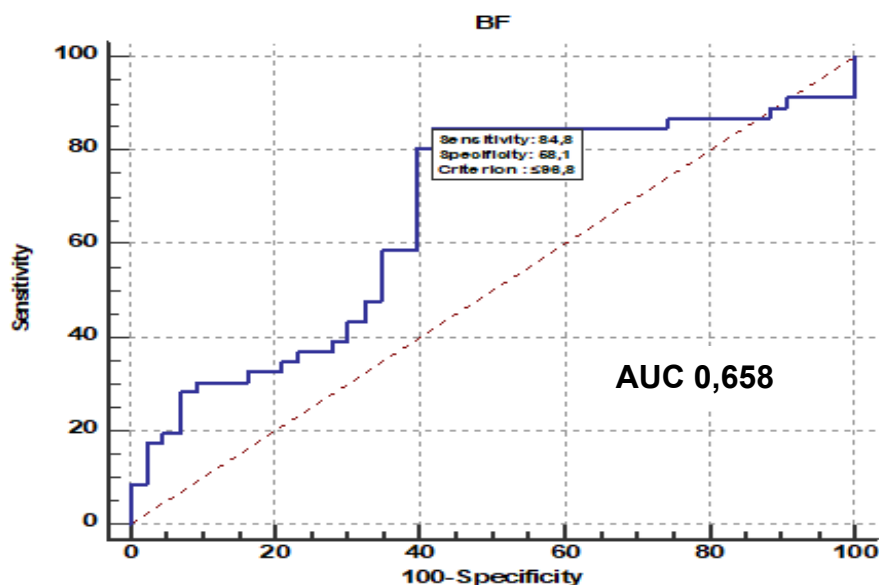


Рисунок 4 – Графическое изображение ROC-анализа перфузионного показателя BF в стратификации стадий фиброза F1-F2 и F3-F4. Площадь под ROC-кривой составила 0,658, $p < 0,007$

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 наличие цирроза (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 11).

Таблица 11 – 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 5).

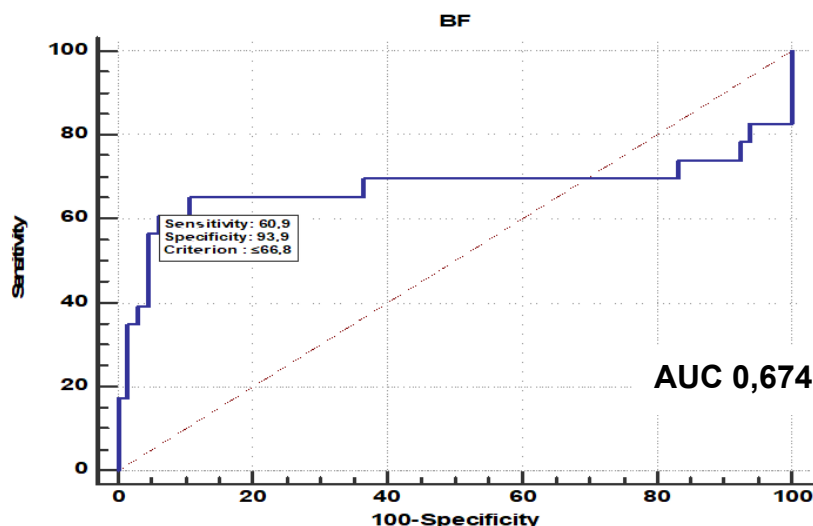


Рисунок 5 – Графическое изображение ROC-анализа перфузионного показателя BF в стратификации стадий F1-F3 и F4. Площадь под ROC-кривой составила 0,674, $p < 0,005$

В рамках нашего исследования в период с 2021-2022 гг. было проведено сравнительное динамическое наблюдение за 13 пациентами, вошедшими в группу гепатита с умеренными стадиями фиброза, для оценки состояния изменений кровотока печени, которым выполнен спектр клинично-лабораторных и инструментальных исследований до лечения препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) и после него. Данные статистического анализа приведены в таблице 12.

Таблица 12 – Результаты динамики показателей ПКТ, клинично-лабораторных данных и эластографии у пациентов после проведенного противовирусного лечения

Показатель	Me (Q1-Q3) до лечения	Me (Q1-Q3) после лечения	p-value
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
НАF	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 ($p < 0,05$).			

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 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 значения чувствительности и специфичности установленных положительных динамических изменений кровотока пациентов с умеренными стадиями фиброза будут максимальными, мы использовали ROC-анализ. На основании данных 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% (таблица 13).

Таблица 13 – Результаты ROC-анализа BF (скорости кровотока) в оценке эффективности положительных динамических изменений кровотока на этапе умеренных стадий фиброза

Перфузионный показатель	AUC	COP	Se, %	Sp, %	Balanced Accuracy, %	p-value
BF, мл/100г/мин	0,798	$>96,7$	84,6	75,0	79,8	$<0,028$

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

В ходе исследования мы усовершенствовали диагностический алгоритм у пациентов с умеренными стадиями фиброза (рисунок 6).



Рисунок 6 – Усовершенствование диагностического алгоритма у пациентов с умеренными стадиями 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.

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

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшего развития данной научной области, направленные на своевременную диагностику стадий фиброза и осложнений, возникающих у пациентов с ДЗП, связаны с проведением многоцентрового исследования за счет увеличения выборки пациентов. Представляет интерес выявление предикторов прогрессирования фиброза с помощью перфузионных показателей у пациентов гепатитами и НАЖБП. У пациентов с циррозом перспектива будущего исследования заключается в усовершенствовании оценки степени портальной гипертензии, риске развития кровотечения их варикозно расширенных вен, асцита. Диагностику ДЗП целесообразно дополнить оценкой перфузионных показателей, полученных с помощью МРТ-перфузии, которая по сравнению с ПКТ позволит дополнить данные о нарушениях кровотока в сочетании с функциональными изменениями печени, возникающими при диффузной патологии.

Исследования в данном направлении будут продолжены.

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 печени 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мезикова, Е.А. Перфузионная мультисрезовая компьютерная томография гепатолиенальной зоны у больных диффузными заболеваниями печени /Е.А. Мезикова, В.Д. Завадовская, Е.В. Белобородова, И.В. Долгалев, О.С. Тонких // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 2. – С. 42-47. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.2.42-47.

2. Мезикова, Е.А. Перфузионная мультисрезовая компьютерная томография в оценке микроциркуляции при диффузных заболеваниях печени /Е.А. Мезикова // Материалы конгресса Российского общества рентгенологов и радиологов «Человек и здоровье». – Москва, 2019. – С. 128-129.

3. Мезикова, Е.А. Перфузионная мультисрезовая компьютерная томография гепатолиенальной зоны у больных диффузными заболеваниями печени /Е.А. Мезикова // Материалы конгресса Российского общества рентгенологов и радиологов «Человек и здоровье». – Москва, 2021. – С. 147-148.

4. Мезикова, Е.А. Перфузионная КТ при диффузных заболеваниях печени /Е.А. Мезикова // Материалы научно-практической конференции с международным участием Online «Лучевая диагностика: Смоленск – зима 2021», Смоленск, 2021. – С. 16.

5. Мезикова, Е.А. Возможности перфузионной компьютерной томографии при диффузных заболеваниях печени /Е.А. Мезикова, В.Д. Завадовская, Е.В. Белобородова, И.В. Долгалев, О.С. Тонких, О.В. Родионова // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 56-66. DOI: 10.21569/2222-7415-2022-12-1-56-66.

6. Мезикова, Е.А. Диагностические возможности перфузионной компьютерной томографии печени у больных диффузными заболеваниями печени /Е.А. Мезикова // Материалы XIII Международного конгресса «Невский радиологический форум – 2022» – Санкт-Петербург, 2022. – С. 59-60.

7. 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. DOI: 10.22328/2079-5343-2023-14-1-49-55.

8. Иоппа, Е.А. Диагностические возможности перфузионной компьютерной томографии печени в оценке обратной динамики фиброза у пациентов вирусным гепатитом С /Е.А. Иоппа // Материалы XV Международного конгресса «Невский радиологический форум – 2025» – Санкт-Петербург, 2025. – С. 65-66.

9. Иоппа, Е.А. Диагностические возможности перфузионной компьютерной томографии в оценке регресса фиброза у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С: проспективное исследование /Е.А. Иоппа, О.С. Тонких, И.Ю. Дегтярев, В.Д. Завадовская, Е.С. Гарганеева // Лучевая диагностика и терапия. – 2025. – Т. 16, № 3. – С. 65-73. DOI: 10.22328/2079-5343-2025-16-3-65-73.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДЗП – диффузные заболевания печени
МРТ – магнитно-резонансная томография
МРЭ – магнитно-резонансная эластография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
ПВТ – противовирусная терапия
ПКТ – перфузионная компьютерная томография
ПППД – препараты прямого противовирусного действия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
УЭ – ультразвуковая эластография
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
EASL – European Association for the Study of the Liver – Европейское общество по изучению печени
HAF – hepatic arterial fraction – печеночно-артериальная фракция
HCV – вирус гепатита С
Me – median – медиана
MTT – mean transit time – среднее время прохождения крови по участку ткани
PS – permeability surface area-product – проницаемость сосудистой стенки
Q1-Q3 – интерквартильный (межквартильный) размах, интервал
ROC – Receiver Operating Characteristics Analysis

Иоппа Елизавета Алексеевна

**Роль перфузионной компьютерной томографии в диагностическом алгоритме у
больных диффузными заболеваниями печени**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать 08.04.2026 г. Формат 60×90/16.

Усл. печ. л. 1,37. Уч.-изд. л. 1,0.

Тираж 100 экз.
