

На правах рукописи

СМИРНОВА Дарья Яковлевна

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПЕРФУЗИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ
ТОМОГРАФИИ ПРИ ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ**

14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2022

Работа выполнена в ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

Научный руководитель:

- доктор медицинских наук Сташук Галина Александровна

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук Ховрин Валерий Владиславович, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», отделение рентгенодиагностики и компьютерной томографии, главный научный сотрудник.

- доктор медицинских наук Медведева Бэла Михайловна, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, рентгенодиагностическое отделение, заведующая отделением.

Ведущая организация: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «27» июня 2022 года, в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д.208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д.86

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д.86 и на сайте www.rncrg.ru

Автореферат разослан « » мая 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

З.С. Цаллагова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Диффузные заболевания печени - значимая социально-экономическая и клинико-эпидемиологическая проблема здравоохранения всех стран мира. По данным мировой статистики здравоохранения от 2021 года цирроз печени вошел в десятку причин смерти в странах с низким и средним уровнем дохода [World Health Organization, 2021]. По данным обзора, представленного в 2020 году, 1,5 миллиарда человек во всем мире страдали хроническими заболеваниями печеночной паренхимы [Moon A.M. et al., 2020]. 60% случаев всех диффузных заболеваний приходилось на неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), 29% - на хронический вирусный гепатит В (ХВГВ), 9% - на хронический вирусный гепатит С (ХВГС) и 2% - на алкогольную болезнь печени (АБП) [James S.L. et al., 2018; Moon A.M. et al., 2020]. В России по этиологии первое место от общего числа больных циррозом занимают алкогольные циррозы (около 40%), второе – вирусные заболевания (28%) [Стрижаков А.Н., 2009]. Среди неопухолевой патологии органов желудочно-кишечного тракта цирроз печени имеет самый высокий показатель смертности [Гуртовенко И.Ю., 2013].

Процесс формирования фиброза и цирроза в зависимости от различных факторов, главным из которых является этиология, может происходить с разной скоростью. Диагностика заболеваний печеночной паренхимы осложняется тем, что большинство пациентов не имеют значимых клинических симптомов, в то время как многолетнее течение фиброза повышает риск развития цирроза печени и его осложнений. Биопсия является «золотым стандартом» в диагностике стадии фиброза, однако это инвазивная процедура. [Lai M., 2019].

Неинвазивная и малоинвазивная оценка фиброза все чаще используется в клинической практике. Измерение жесткости печеночной паренхимы с помощью ультразвуковой эластографии является одним из наиболее широко используемых неинвазивных методов оценки стадии болезни [Branchi F. et al., 2014].

Wong G. et al., 2018]. Растущая распространенность НАЖБП требует применения более точных методов визуализации для определения стадии фиброза, поскольку у пациентов с ожирением применение ультразвуковой эластографии может быть ограничено. Полезность данного метода при АБП находится в стадии уточнения [Agbium U. et al., 2019].

Наряду с повышением жесткости паренхимы печени при развитии фиброза и цирроза изменяется и ее гемодинамика. В настоящее время разработан современный метод лучевой диагностики, который позволяет оценивать кровоток на уровне капилляров и гемодинамические изменения в печеночной паренхиме – КТ-перфузия. Совокупная оценка физических и гемодинамических свойств паренхимы способна предоставить клиницистам полную информацию о стадии фиброза.

Степень разработанности темы

Основанием для проведения диссертационного исследования стало недостаточное количество сведений по изучению гемодинамических особенностей печеночной паренхимы с помощью перфузионной компьютерной томографии у пациентов с различными стадиями фиброза и цирроза печени. На сегодняшний день роль КТ-перфузии у пациентов с заболеваниями печени активно изучается. В 2015 году М. Б. Долгушин и соавт. провели исследование, в ходе которого выявили особенности гемодинамики гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), холангиоцеллюлярной карциномы и метастазов печени с помощью КТ-перфузии. Роль данного метода лучевой диагностики в оценке нарушения кровотока печени у пациентов с обструкцией желчевыводящей системы изучали в 2017 году В. А. Малаханов и соавт.

Суть метода КТ-перфузии, патогенетическое обоснование его применения для заболеваний печени раскрыли в 2014 году в своем обзоре S. H. Kim et al. Основная цель применения данного метода лучевой диагностики - повысить точность характеристики заболеваний печени.

Цель исследования

Оценить информативность КТ-перфузии печени в диагностике фиброза и цирроза, а также в уточнении результатов терапии этих заболеваний и при развитии гепатоцеллюлярной карциномы.

Задачи исследования

1. Выявить диагностически значимые параметры перфузии печени и рассчитать их пороговые значения, характеризующие высокий риск фиброза и цирроза.
2. Установить взаимосвязь стадии фиброза и степени тяжести цирроза печени с параметрами перфузии печеночной паренхимы.
3. Определить параметры перфузии ткани печени, используемые в качестве предикторов клинической декомпенсации у пациентов с компенсированным циррозом в исходе хронического вирусного гепатита С, а также математически рассчитать значения данных параметров, характеризующие высокий риск клинической декомпенсации у исследуемых пациентов.
4. Выявить на основе математического расчета факторы, позволяющие прогнозировать развитие гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с диффузными заболеваниями печени и неизменной печеночной паренхимой, а также определить значения параметров перфузии ткани печени, которые будут характеризовать высокий риск развития данной опухоли у исследуемых пациентов.

Научная новизна исследования

Впервые изучены и обобщены основные КТ-показатели перфузии печени, а также определены показатели специфичности, чувствительности и общей точности этих характеристик при фиброзе и циррозе печени в зависимости от стадии и степени тяжести процесса.

Впервые оценена целесообразность проведения КТ-перфузии печени как метода, позволяющего оценить гемодинамические особенности печеночной паренхимы при диффузных заболеваниях печени.

Впервые установлена роль КТ-перфузии в прогнозировании риска декомпенсации у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С.

Впервые определены параметры КТ-перфузии печени в качестве предикторов развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Практическая значимость

Проведенное исследование расширило представление о значении гемодинамических особенностей печени в стадировании фиброза и цирроза.

Полученные данные позволили по-новому интерпретировать патогенетические механизмы воздействия противовирусных препаратов прямого действия, применяемых для лечения хронического вирусного гепатита С, на печень.

Результаты исследования способствуют выявлению новых факторов риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, таких как портальная перфузия и индекс перфузии печени.

Разработаны и внедрены в диагностическую практику модели для определения стадии фиброза и степени тяжести цирроза печени.

Создана и внедрена в практику модель по определению риска декомпенсации у пациентов с компенсированным циррозом печени вследствие хронического вирусного гепатита С, в которую в качестве предикторов такого исхода вошли параметры перфузии ткани печени.

Дополнен диагностический алгоритм по оценке результатов противовирусной терапии у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С.

На основании данных анамнеза и параметров перфузии печени была разработана модель для определения риска развития первичного рака печени у пациентов с диффузными заболеваниями печени и неизменной печеночной паренхимой.

Усовершенствован диагностический алгоритм обследования пациента с учетом онконастороженности в отношении риска наличия первичного рака печени.

Положения, выносимые на защиту

1. Прогностически ценными параметрами перфузии печени в определении риска фиброза являются портальная и общая перфузии, а в плане диагностики риска цирроза печени – портальная перфузия.
2. На основании данных артериальной перфузии, индекса перфузии печени, общей перфузии, а также значений диаметра ствола воротной вены возможно определение стадии фиброза печени. Установлена взаимосвязь индекса перфузии печени, портальной перфузии и диаметра ствола воротной вены с степенью тяжести цирроза печени.
3. Портальная перфузия, индекс перфузии печени используются для определения риска клинической декомпенсации у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С вместе с такими предикторами, как пол, диаметр ствола воротной вены и наличие противовирусной терапии в анамнезе.
4. Факторами, позволяющими прогнозировать риск развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с диффузными заболеваниями печени и неизменной печеночной паренхимой, являются: пол, возраст, диаметр ствола воротной вены, наличие в анамнезе тромбоза воротной вены, данные портальной перфузии и индекса печеночной перфузии.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором исследования проведено обследование 124 пациентов с фиброзом и циррозом печени различной степени тяжести и 21 пациента без патологии печени, составивших контрольную группу. Протоколы исследования оформлены в электронной истории болезни пациентов. Проанализированы данные КТ-перфузии печени. Создана база данных и осуществлена ее статистическая обработка. Разработаны модели для определения стадии фиброза, степени тяжести цирроза у

пациентов с диффузными заболеваниями печени. Также создана модель для определения риска декомпенсации у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С. Разработана модель для определения риска развития гепатоцеллюлярной карциномы с учетом анамнестических данных и параметров КТ-перфузии печени. Публикации в журналах и доклады на конференциях подготовлены лично автором.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты научной работы используются в отделении лучевой диагностики ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, а также в учебном процессе при подготовке ординаторов и курсантов на кафедре лучевой диагностики ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Апробация диссертационной работы

Основные положения диссертации были представлены на I конференции ординаторов и аспирантов с международным участием «Инновационные исследования молодых специалистов в медицине» (Москва, 23-24 апреля 2020 г.); научно-практической конференции с международным участием Online «Лучевая диагностика – Смоленск 2020» (25 сентября 2020 г.); Конгрессах Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 9-11 ноября 2020 г., 8-10 ноября 2021 г.); на конференции «Лучевая диагностика: Смоленск - зима 2022» (28 января 2022 г.); на V Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 18-20 февраля 2022 г.).

Апробация работы состоялась 16 февраля 2022 года на совместном заседании секции «Хирургия» Ученого совета, отдела лучевой диагностики и кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликовано 4 работы в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций, в том числе 1 статья в журнале, входящем в перечень международной базы данных SCOPUS.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста и состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, материалов и методов, главы собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 20 отечественных и 154 иностранных источников. Работа иллюстрирована 43 рисунками и содержит 33 таблицы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В проведенное когортное исследование включены 145 пациентов, из которых 21 человек не имел патологии печени (контрольная группа), у 124 больных выявлены диффузные заболевания печени на стадии фиброза или цирроза. Из 124 пациентов у 23 человек был морфологически верифицирован фиброз по шкале Metavir (по 8 пациентов с F1 и F3 стадией фиброза, 7 – с F2 стадией). 101 больной с установленным на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных диагнозом цирроз печени был включен в исследование, из них по 45 человек имели компенсированный и субкомпенсированный цирроз печени, 11–декомпенсированный цирроз. Распределение пациентов по возрасту и полу в контрольной группе и в исследуемых группах представлено в таблицах 1 и 2. Не было получено статистически значимых отличий в значениях диаметра ствола воротной вены у лиц с различными стадиями фиброза. У пациентов с неизменной паренхимой печени данный количественный показатель был статистически

значимо ниже, чем в остальных исследуемых группах и составил 10,70 [IQR 10,20-12,60] мм ($p < 0,05$).

Таблица 1 - Распределение пациентов по возрасту в контрольной группе и в группах пациентов с различными стадиями фиброза печени

Фактор	Пациенты без фиброза печени (n=21)		Пациенты с F1* стадией фиброза (n=8)		Пациенты с F2* стадией фиброза (n=7)		Пациенты с F3* стадией фиброза (n=8)		Пациенты с циррозом печени (n=101)	
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3
Возраст, лет	56	47-71	50,5	40-54,5	46	38-52	46	43,5-59	52	47-60

Примечание: *- стадия фиброза морфологически верифицирована.

Таблица 2 - Распределение пациентов по полу в контрольной группе и в исследуемых группах

Категории	Женщины		Мужчины		Всего	
	Абс. чел.	%	Абс. чел.	%	Абс. чел.	%
Пациенты без фиброза печени (n=21)	13	61,9	8	38,1	21	14,5
Пациенты с F1* стадией фиброза (n=8)	2	25	6	75	8	5,5
Пациенты с F2* стадией фиброза (n=7)	3	42,9	4	57,1	7	4,8
Пациенты с F3* стадией фиброза (n=8)	3	37,5	5	62,5	8	5,5
Пациенты с циррозом печени (n=101)	45	44,6	56	55,4	101	69,7

*- стадия фиброза морфологически верифицирована.

Распределение пациентов по возрасту и полу в зависимости от степени тяжести цирроза печени представлено в таблицах 3 и 4. Статистически значимых отличий диаметра ствола воротной вены в группах пациентов с различной степенью тяжести цирроза не получено.

Таблица 3 - Распределение пациентов с различными степенями тяжести цирроза печени по возрасту

Фактор	Пациенты с компенсированным циррозом печени (n=45)		Пациенты с субкомпенсированным циррозом печени (n=45)		Пациенты с декомпенсированным циррозом печени (n=11)	
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3
Возраст, лет	52	47,5-60,5	50	44-60	56	47-60

Таблица 4 - Распределение пациентов по полу в зависимости от степени тяжести цирроза

Категории	Женщины		Мужчины		Всего	
	Абс. чел.	%	Абс. чел.	%	Абс. чел.	%
Пациенты с компенсированным циррозом печени (n=45)	21	46,7	24	53,3	45	44,6
Пациенты с субкомпенсированным циррозом печени (n=45)	22	48,9	23	51,1	45	44,6
Пациенты с декомпенсированным циррозом печени (n=11)	2	18,2	9	81,8	11	10,8

В ходе исследования нами была выделена когорта пациентов с ХВГС для оценки эффективности результатов противовирусной терапии и разработки прогностической модели определения риска декомпенсации у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе данного заболевания с использованием параметров КТ-перфузии. Группа из 61 пациента с фиброзом и циррозом печени в исходе ХВГС была разделена на 2 подгруппы – пациенты, не прошедшие противовирусную терапию (ПВТ) и пациенты после проведения ПВТ с достижением устойчивого вирусологического ответа (УВО). Количество пролеченных пациентов с достижением УВО среди лиц с фиброзом печени в

исходе ХВГС составило 57,1% (4 пациента из 7), среди пациентов с компенсированным циррозом – 46,9% (15 из 32), среди пациентов с субкомпенсированным циррозом – 40% (6 из 15), среди пациентов с декомпенсированным циррозом – 14,3% (1 из 7).

Нами было принято решение построить модель для определения риска ГЦК, в которую в качестве предикторов мы включили параметры перфузии ткани печени, диаметр ствола воротной вены, а также данные анамнеза. При построении данной модели учитывались все пациенты, которым была проведена КТ-перфузия печени вне зависимости от наличия у них диффузного заболевания печени (n=145). Распределение пациентов по возрасту, полу, по факту тромбоза воротной вены в анамнезе в зависимости от наличия ГЦК представлены в таблицах 5, 6, 7.

Таблица 5 – Деление пациентов по возрасту в зависимости от наличия гепатоцеллюлярной карциномы

Категории	Возраст, лет	
	Me	Q1-Q3
Наличие ГЦК	56	51-61,5
Отсутствие ГЦК	52	44-60

Таблица 6 - Распределение пациентов в зависимости от наличия первичного рака печени по полу

Категории	Женщины		Мужчины		Всего	
	Абс. чел.	%	Абс. чел.	%	Абс. чел.	%
Наличие ГЦК	7	29,2	17	70,8	34	23,4
Отсутствие ГЦК	59	48,8	62	51,2	111	76,6

Таблица 7 – Деление пациентов по факту тромбоза воротной в зависимости от имеющейся гепатоцеллюлярной карциномы

Категории	Наличие тромбоза воротной вены		Отсутствие тромбоза воротной вены	
	Абс. чел.	%	Абс. чел.	%
Наличие ГЦК	10	41,7	14	58,3
Отсутствие ГЦК	11	9,1	110	90,9

Всем пациентам выполняли КТ-перфузию печени с внутривенным болюсным введением контрастного вещества с концентрацией йода не менее 350 мг/мл на 256-срезовом компьютерном томографе iCT фирмы Philips со следующими параметрами сканирования: напряжение на рентгеновской трубке – 80 kV, сила тока – 120 mAs, толщина среза – 5 мм, время ротации трубки – 0,6 с, время задержки сканирования – 6 с, общее время сканирования – 56 с, режим сканирования – челночный, объем вводимого контрастного препарата – 50 мл, скорость введения контрастного вещества – 3,5-4,0 мл/с в зависимости от толщины пунктируемой вены. Во избежание артефактов при сканировании в случае наличия у пациента ожирения II степени (индекс массы тела (ИМТ) >35 кг/м²) и выше или асцита большого объема увеличивали количество вводимого контрастного препарата на 15 мл, а также повышали напряжение на трубке до 100 kV и силу тока до 140 mAs.

Для снижения лучевой нагрузки использовался пакет итеративных реконструкций iDose 4 и отсрочка сканирования в интервале от 5 до 9 с. Эффективная доза, полученная пациентами при КТ-перфузии печени с указанными выше параметрами, составляла от 8,4 мЗв до 13,95 мЗв; при повышении значений силы тока и напряжения - от 20,4 до 24,3 мЗв, что не превышало среднее значение эффективной дозы, допустимой при КТ-перфузии печени (Perisinakis K.,2019).

Зона челночного сканирования определялась таким образом, чтобы III, VII и VIII сегменты печени (как наиболее равноудаленные), а также брюшная аорта, ствол воротной вены и селезенка были включены в исследование. Постобработка данных и анализ перфузионных карт выполнялись на рабочей станции Philips с использованием программного обеспечения Functional CT (вкладка LIVER). Построение карт перфузии состояло из 2-х этапов. На первом этапе были установлены зоны интереса (region of interest- ROI) в базовых анатомических ориентирах (в брюшной аорте, в стволе воротной вены, в селезенке на уровне ворот). На втором этапе определялись зоны интереса в III, VII и VIII сегментах печени (избегая краевых участков, крупных сосудов и желчных протоков).

Значения параметров артериальной, портальной, общей перфузии, индекса печеночной перфузии определялись автоматически по методу наклона кривой (рисунок 1).

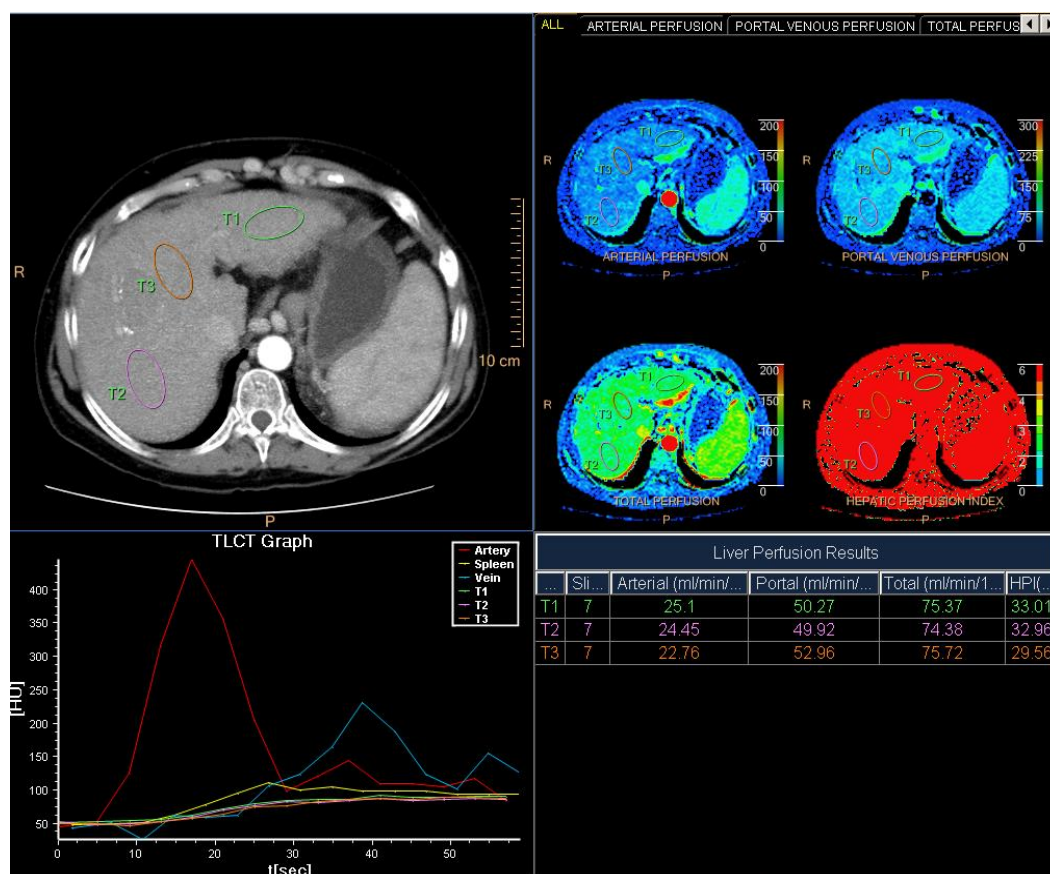


Рисунок 1 - После определения зон интереса в брюшной аорте, стволе воротной вены и селезенке выставлены ROI в III, VII и VIII сегментах печени. Получены значения артериальной, портальной, общей перфузии и индекса перфузии печени.

Результаты исследования

При оценке данных КТ-перфузии печени нами не было получено статистически значимых различий по одному из оцениваемых параметров в группах пациентов с начальным, промежуточным, прогрессирующим фиброзом печени, в связи с чем данные пациенты были объединены в одну группу и рассматривались как лица с фиброзом печени.

В ходе проведенных ROC-анализов мы установили, что при портальной перфузии, равной или ниже 47,75 мл/мин/100 мл, общей перфузии, равной или ниже 64,62 мл/мин/100 мл, и при индексе перфузии, равном или выше 24,85%,

прогнозировался высокий риск фиброза. Чувствительность методов составила 89,9%, 89,9% и 76,8 %, специфичность – 88,0%, 82,5% и 71,4% соответственно. Таким образом, основными параметрами перфузии печени, которые позволили прогнозировать высокий риск развития фиброза, явились порталъная и общая перфузии.

Для повышения прогностической точности перфузионной компьютерной томографии в плане определения стадии фиброза печени нами была разработана диагностическая модель с помощью метода множественной линейной регрессии, в которую в качестве предикторов вошли значения артериальной, общей перфузии, индекса печеночной перфузии, а также диаметр ствола воротной вены. Полученная нами зависимость описывалась уравнением:

$$Y(\text{ст.фиброза}) = 5,262 + 0,047 * X(\text{AP}) + 0,043 * X(\text{д.вор.вены}) + 0,011 * X(\text{НPI}) - 0,077 * X(\text{TP}),$$

где $Y(\text{ст.фиброза})$ – степень фиброза печени (0-0,9-отсутствие фиброза печени, 1-1,9- фиброз F1 по Metavir, 2-2,9-фиброз F2 по Metavir, 3-3,9 – фиброз F3 по Metavir, 4 – цирроз печени), $X(\text{AP})$ - значения артериальной перфузии (мл/мин/100 мл), $X(\text{д.вор.вены})$ - диаметр ствола воротной вены (мм), $X(\text{НPI})$ - индекс печеночной перфузии (%), $X(\text{TP})$ - значения общей перфузии (мл/мин/100 мл).

Исходя из коэффициентов регрессии, увеличение значений артериальной перфузии на 1 мл/мин/100 мл сопровождалось повышением степени фиброза печени на 0,047 единиц. При увеличении диаметра ствола воротной вены на 1 мм степень фиброза печени увеличивалась на 0,043 единиц, а при повышении индекса печеночной перфузии на 1% отмечалось увеличение зависимой переменной на 0,011 единиц. При повышении значений общей перфузии на 1 мл/мин/100 мл степень фиброза печени уменьшалась на 0,077 единиц. Статистическая значимость модели меньше 0,001. Между предикторами и зависимой переменной отмечалась статистически значимая корреляционная связь высокой тесноты по шкале Чеддока ($r=0,834$).

В ходе работы нами было установлено, что у пациентов с фиброзом печени прогнозировался высокий риск цирроза при портальной перфузии, равной или ниже 33,53 мл/мин/100 мл, общей перфузии, равной или ниже 51,27 мл/мин/100 мл, и индексе печеночной перфузии, равном или выше 34,18%. Чувствительность методов составила 81,8%, 72,3% и 71,0%, специфичность – 77,9%, 72,1%, 73,5% соответственно. Таким образом, основным параметром перфузии печени, позволившим прогнозировать высокий риск цирроза, стала портальная перфузия.

Мы выявили взаимосвязь степени тяжести цирроза печени и портальной перфузии, индекса печеночной перфузии, диаметра ствола воротной вены на основании модели, построенной с использованием метода множественной линейной регрессии. Полученная зависимость описывалась следующим уравнением:

$$Y(\text{ст.тяжести цирроза}) = 0,817 + 0,023 \cdot X(\text{НПИ}) + 0,027 \cdot X(\text{д.вор.вены}) - 0,026 \cdot X(\text{PP}),$$

где $Y(\text{ст.тяжести цирроза})$ – степень тяжести цирроза печени (0-0,9 – отсутствие цирроза, 1-1,9-компенсированный цирроз, 2-2,9 - субкомпенсированный цирроз, 3-3,9 - декомпенсированный цирроз), $X(\text{НПИ})$ – индекс печеночной перфузии (%), $X(\text{д.вор.вены})$ - диаметр ствола воротной вены (мм), $X(\text{PP})$ - значения портальной перфузии (мл/мин/100 мл).

Исходя из коэффициентов регрессии, повышение значений индекса печеночной перфузии на 1% сопровождалось увеличением степени тяжести цирроза печени на 0,023 единиц. При увеличении диаметра ствола воротной вены на 1 мм степень тяжести цирроза печени повышалась на 0,027 единиц. При увеличении значений портальной перфузии на 1 мл/мин/100 мл степень тяжести цирроза печени уменьшалась на 0,026 единиц. Статистическая значимость модели меньше 0,001. Между предикторами и зависимой переменной отмечалась статистически значимая корреляционная связь высокой тесноты по шкале Чеддока ($p=0,774$).

Мы исследовали гемодинамические особенности паренхимы печени в несвязанных группах пациентов до проведения противовирусной терапии и после проведения специфического лечения с достижением устойчивого вирусологического ответа. Портальная перфузия в группе пациентов, не прошедших ПВТ, составила 29,05 [IQR 23,82 – 33,24] мл/мин/мин, а в группе пациентов после ПВТ с достижением устойчивого вирусологического ответа – 30,78 [IQR 26,07 – 38,56] мл/мин/мин ($p=0,012$). Общая перфузия в группе нелеченых пациентов составила 46,87 [IQR 40,73 – 51,06] мл/мин/мин, а в группе пациентов после проведенной терапии – 49,33 [IQR 43,38 – 59,10] мл/мин/мин ($p=0,016$). Значения артериальной перфузии и индекса перфузии печени не имели статистически значимых различий при сравнении в исследуемых группах пациентов.

Применение противовирусной терапии снижает, но не исключает развитие декомпенсации у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С [Lens S., 2020]. В разработанной нами модели для определения риска декомпенсации у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе ХВГС с помощью метода бинарной логистической регрессии статистически значимыми предикторами явились такие факторы, как пол, диаметр ствола воротной вены, портальная перфузия, индекс печеночной перфузии и наличие противовирусной терапии с достижением устойчивого вирусологического ответа в анамнезе. Наблюдаемая зависимость описывалась уравнениями:

$$P_1 = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -4,229 + 1,282 * X(\text{пол}) + 0,234 * X(\text{д.вор.вены}) - 0,075 * X(\text{PP}) + 0,042 * X(\text{НPI}) - 0,849 * X(\text{ПВТ}),$$

где P_1 – риск декомпенсации у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе ХВГС, $X(\text{пол})$ – пол (0 – женщины, 1 – мужчины), $X(\text{д.вор.вены})$ – диаметр ствола воротной вены (мм), $X(\text{PP})$ – портальная перфузия (мл/мин/100 мл), $X(\text{НPI})$ – индекс печеночной перфузии (%), $X(\text{ПВТ})$ – наличие в анамнезе противовирусной терапии с достижением устойчивого вирусологического ответа

(0 – пациенты, не получавшие ПВТ, 1 – пациенты после ПВТ с достижением УВО). Полученная регрессионная модель явилась статистически значимой ($p < 0,001$).

Наибольший риск декомпенсации функций печени отмечался у мужчин [AOR 3,605; 95% ДИ:1,573 – 8,265], $p=0,002$. Скорректированное отношение шансов для диаметра ствола воротной вены равно 1,264 [95% ДИ: 1,114-1,433], $p<0,001$. У пациентов после проведения специфической терапии с достижением УВО риск декомпенсации был снижен в 2,336 раз [AOR 0,428; 95% ДИ:0,195 – 0,940], $p=0,035$. Портальная перфузия и индекс перфузии печени явились статистически значимыми независимыми предикторами в данной модели. Скорректированное отношение шансов для портальной перфузии равно 0,928 [95% ДИ: 0,870 – 0,990] при $p=0,023$, а для индекса печеночной перфузии – 1,042 [95% ДИ: 1,009 – 1,077] при $p=0,013$. Чувствительность разработанной модели составила 75,8%, а специфичность - 81,2% .

Мы рассчитали риск клинической декомпенсации для каждого пациента из нашей базы данных с компенсированным циррозом печени в исходе ХВГС. Распределив данных пациентов в 2 группы (с низким и с высоким риском декомпенсации исходя из значений рассчитанной функции P_1 по отношению к пороговому значению функции в точке cut-off), а также сравнив значения параметров перфузии в данных группах, мы пришли к выводу, что значения портальной перфузии $27,27 \pm 3,15$ [95% ДИ: 25,71-28,84] мл/мин/100мл, индекса перфузии печени 45,19 [IQR 28,94-50,68]% являются пороговыми в плане прогнозирования высокого риска клинической декомпенсации у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С.

В ходе исследования мы усовершенствовали диагностический алгоритм по оценке эффективности противовирусной терапии у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Считаем обоснованным проведение КТ-перфузии печени данным пациентам при отсутствии устойчивого вирусологического ответа после неоднократного проведения курсов противовирусной терапии для мониторинга гемодинамических особенностей паренхимы печени. У пациентов с достижением

УВО после проведения специфической терапии обосновано проведение КТ-перфузии печени при наличии признаков портальной гипертензии или в случаях их отсутствия при наличии тромбоцитопении и высокой жесткости паренхимы печени по данным эластографии.

Гепатоцеллюлярная карцинома является одним из наиболее грозных осложнений цирроза печени. Мы создали модель для прогнозирования риска развития ГЦК с помощью метода бинарной логистической регрессии. В разработанной нами модели статистически значимыми предикторами явились такие факторы, как пол, возраст, диаметр ствола воротной вены, значения портальной перфузии и индекса печеночной перфузии, а также наличие тромбоза воротной вены в анамнезе. Наблюдаемая зависимость описывалась уравнениями:

$$P_2 = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 11,095 + 0,753 * X(\text{пол}) + 0,052 * X(\text{воз.}) + 1,579 * X(\text{тромбоз вор. вены}) - 0,268 * X(\text{д.вор. вены}) - 0,241 * X(\text{PP}) - 0,143 * X(\text{HPI}),$$

где P_2 – риск развития ГЦК, $X(\text{пол})$ – пол (0 – женщины, 1 – мужчины), $X(\text{воз.})$ – возраст (лет), $X(\text{тромбоз вор. вены})$ – наличие тромбоза воротной вены (0 – пациенты без тромбоза воротной вены, 1 – пациенты с тромбозом воротной вены), $X(\text{д.вор. вены})$ – диаметр ствола воротной вены (мм), $X(\text{PP})$ – значения портальной перфузии (мл/мин/100 мл), $X(\text{HPI})$ – значения индекса печеночной перфузии (%).

У мужчин риск развития гепатоцеллюлярной карциномы был в 2,124 раза выше, чем у женщин [95% ДИ:1,051 – 4,293], $p=0,036$. Увеличение возраста на 1 год увеличивало шансы развития первичного рака печени в 1,054 раза [95% ДИ:1,017- 1,091], $p=0,003$. Уменьшение диаметра ствола воротной вены на 1 мм увеличивало шансы развития ГЦК в 1,307 раза [AOR 0,765; 95% ДИ:0,677 – 0,865], $p<0,001$. Наличие тромбоза воротной вены определяло риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [AOR 4,849; 95% ДИ:1,946 – 12,073], $p=0,001$. Скорректированное отношение шансов для портальной перфузии равно 0,785 [95% ДИ: 0,727 – 0,849] при $p<0,001$, а для индекса перфузии печени - 0,867

[95% ДИ: 0,834 – 0,901] при $p < 0,001$. Чувствительность разработанной модели составила 90,3%, специфичность - 81,5%

Мы рассчитали риск развития ГЦК для пациентов из контрольной группы и для лиц с диффузными заболеваниями печени без данной опухоли. Распределив исследуемых в 2 группы (с низким и с высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы), а также сравнив значения параметров перфузии в данных группах, мы пришли к выводу, что значения артериальной перфузии 16,29 [IQR 13,93 – 19,44] мл/мин/100 мл, портальной перфузии – 29,54 [IQR 24,49-32,11] мл/мин/100 мл, общей перфузии – 45,84 [IQR 41,64-51,24] мл/мин/100 мл являются пороговыми в плане прогнозирования высокого риска развития ГЦК.

В ходе исследования мы расширили алгоритм по диагностике гепатоцеллюлярной карциномы. Проведение КТ-перфузии печени в плане онконастороженности в отношении первичного рака печени обосновано у пациентов с тромбозом воротной вены в анамнезе, а также при наличии объемного образования печени больше 1 см в диаметре, не имеющего паттернов контрастирования ГЦК при компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Выводы

1. Диагностически ценными параметрами перфузии печени в плане определения риска фиброза являются параметры портальной и общей перфузии, которые позволяют прогнозировать фиброз печени с чувствительностью 89,9% и специфичностью 88,0% для портальной перфузии и, соответственно, с чувствительностью 89,9% и специфичностью 82,5% для общей перфузии. При значениях портальной перфузии, равных или меньших 47,75 мл/мин/100 мл, и значениях общей перфузии, равных или меньших 64,62 мл/мин/100 мл, прогнозируется высокий риск фиброза печени. Наиболее прогностически ценным параметром перфузии печени в плане диагностики риска развития цирроза у пациентов с фиброзом печени является портальная перфузия (чувствительность метода 81,8%, специфичность - 77,9 %). При значениях портальной перфузии,

равных или меньших 33,53 мл/мин/100 мл, прогнозируется высокий риск цирроза печени.

2. Установлено, что увеличение значений артериальной перфузии на 1 мл/мин/100 мл сопровождается повышением степени фиброза печени на 0,047 единиц. При повышении индекса печеночной перфузии на 1% отмечается увеличение зависимой переменной на 0,011 единиц. При увеличении значений общей перфузии на 1 мл/мин/100 мл степень фиброза печени уменьшается на 0,077 единиц. Что касается степени тяжести цирроза печени, то повышение значений индекса печеночной перфузии на 1% сопровождается увеличением степени тяжести цирроза печени на 0,023 единиц. При увеличении значений портальной перфузии на 1 мл/мин/100 мл степень тяжести цирроза печени уменьшается на 0,026 единиц. При расчете стадии фиброза и степени тяжести цирроза печени необходимо учитывать такой предиктор, как диаметр ствола воротной вены, при увеличении которого на 1 мм стадия фиброза печени увеличивается на 0,043 единиц, а степень тяжести цирроза печени – на 0,027 единиц.

3. К факторам, увеличивающим риск клинической декомпенсации, относят: увеличение значений индекса перфузии печени [AOR=1,042, p=0,013], мужской пол [AOR=3,605, p=0,002] и больший диаметр ствола воротной вены [AOR=1,264, p<0,001]. Факторами, снижающими риск декомпенсации функций печени являются: увеличение значений портальной перфузии [AOR=0,928, p=0,023], наличие противовирусной терапии в анамнезе [AOR=0,428, p=0,035]. Значения как портальной перфузии $27,27 \pm 3,15$ [95% ДИ: 25,71-28,84] мл/мин/100мл, так и индекса перфузии печени 45,19 [IQR 28,94-50,68] % являются пороговыми в плане высокого риска клинической декомпенсации у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С.

4. К факторам, увеличивающим риск возникновения ГЦК, относят такие показатели, как: мужской пол [AOR=2,124, p=0,036], лица старшей возрастной группы [AOR=1,054, p=0,003], наличие тромбоза воротной вены [AOR=4,849, p=0,001]. Факторами, снижающими риск развития ГЦК, являются: увеличение диаметра ствола воротной вены [AOR=0,765, p<0,001], увеличение значений

портальной перфузии [AOR=0,785, $p<0,001$] и индекса печеночной перфузии [AOR=0,867, $p<0,001$]. Пороговые значения артериальной перфузии, свидетельствующие о наличии высокого риска возникновения ГЦК, у пациентов с диффузными заболеваниями печени и неизменной печеночной паренхимой - 16,29 [IQR 13,93 – 19,44] мл/мин/100 мл, портальной перфузии – 29,54 [IQR 24,49-32,11] мл/мин/100 мл, общей перфузии – 45,84 [IQR 41,64 -51,24] мл/мин/100 мл.

Практические рекомендации

1. Совместное использование ультразвуковой эластографии и КТ-перфузии печени позволяет производить комплексную оценку стадии болезни печени на основании изменения ее физических и гемодинамических характеристик.

2. При значениях портальной перфузии ниже 33,53 мл/мин/100 мл у пациентов с фиброзом печени отмечается высокий риск развития цирроза печени, поэтому при клиническом обследовании таких пациентов в первую очередь необходимо исключать у них наличие признаков портальной гипертензии.

3. Учитывая возможности КТ-перфузии печени в малоинвазивном определении степени тяжести цирроза печени, совместное использование этого метода с клинической шкалой Child-Pugh позволяет корректировать тактику ведения пациентов в зависимости от той или иной степени тяжести цирроза печени.

4. Всем пациентам с хроническим вирусным гепатитом С и признаками портальной гипертензии после проведения противовирусной терапии с достижением устойчивого вирусологического ответа, а также пациентам с теми же анамнестическими данными без признаков портальной гипертензии при количестве тромбоцитов менее 150 000 тыс/мкл, жесткости ткани печени более 20 кПа рекомендуется проведение КТ-перфузии печени для уточнения степени тяжести цирроза печени и определения риска клинической декомпенсации в случае компенсированного цирроза печени.

5. У пациентов с хроническим вирусным гепатитом С после неоднократных курсов противовирусной терапии без достижения устойчивого

вирусологического ответа обосновано применение КТ-перфузии печени для мониторинга изменений гемодинамики паренхимы печени.

6. У пациентов с тромбозом воротной вены более, чем в 4 раза увеличены шансы развития ГЦК, им обосновано применение КТ-перфузии печени для определения риска развития гепатоцеллюлярной карциномы.

7. Параметры перфузии ткани печени могут использоваться в прогностических моделях только в совокупности с такими клинико-анамнестическими факторами, как пол, возраст пациента, применение противовирусной терапии, наличие тромбоза воротной вены в анамнезе, а также с учетом диаметра ствола воротной вены.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Сташук Г.А., Смирнова Д.Я., Подрез Д.В. Прогностическое значение перфузионной компьютерной томографии в диагностике фиброза и цирроза печени. Пилотное исследование. // Альманах клинической медицины. 2020. - Т. 48, № 6.- С. 387-394.

2. Сташук Г.А., Мойсюк Я.Г., Смирнова Д.Я., Сумцова О.В. Роль перфузионной компьютерной томографии печени в оценке гемодинамики у пациентов с компенсированным циррозом печени и наличием сахарного диабета 2-го типа. Пилотное исследование. // Радиология-практика. 2021. - Т. 86, № 2. – С. 62-71.

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

4. Сташук Г.А., Мойсюк Я.Г., Смирнова Д.Я., Сумцова О.В. Роль КТ-перфузии печени в выявлении предикторов тромбоза воротной вены у пациентов с компенсированным и субкомпенсированным циррозом печени. // Медицинская визуализация. 2022. – Т.26, №1. – С.119-129.

Список сокращений

АБП - алкогольная болезнь печени

ГЦК - гепатоцеллюлярная карцинома

ИМТ - индекс массы тела, кг/м²

КТ - компьютерная томография, относящийся к компьютерной томографии

МР - относящийся к магнитно-резонансной томографии

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ПВТ - противовирусная терапия препаратами прямого действия

УВО - устойчивый вирусологический ответ

ХВГВ - хронический вирусный гепатит В

ХВГС - хронический вирусный гепатит С

ROI - region of interest- зона интереса