

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

На правах рукописи

Смирнова Дарья Яковлевна

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

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Сташук Галина Александровна

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИФФУЗНЫХ	
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1. Этиологические и патогенетические особенности диффузных заболеваний печени.....	14
1.2. Классификация фиброза и цирроза печени.....	16
1.3. Методы диагностики фиброза и цирроза печени	17
1.3.1. Биопсия печени	17
1.3.2. Ультразвуковые методы с использованием эластографии.....	18
1.3.3. Методы магнитно-резонансной томографии в оценке фиброза печени .	19
1.4. КТ-перфузия печени	21
1.4.1. Особенности перфузионной компьютерной томографии при стадировании фиброза и цирроза печени	21
1.4.2. Возможности КТ-перфузии печени по сравнению с другими методами неинвазивной диагностики фиброза печени	25
1.5. Особенности диагностики пациентов с хроническим вирусным гепатитом С после проведения противовирусной терапии	26
1.6. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы как наиболее грозного осложнения цирроза печени	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Общая характеристика пациентов.....	40
2.1.1. Характеристика пациентов с различными стадиями фиброза печени и контрольной группы	43

2.1.2. Характеристика пациентов с различными степенями тяжести цирроза печени.....	45
2.1.3. Характеристика пациентов с хроническим вирусом гепатита С, включенных в исследование.....	46
2.1.4. Характеристика предикторов первичного рака печени, используемых для разработки прогностической модели.....	48
2.2. Методы исследования.....	50
2.3. Статистический анализ.....	54
ГЛАВА 3. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КТ-ПЕРФУЗИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ФИБРОЗЕ И ЦИРРОЗЕ (РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ).....	57
3.1. Роль перфузионной компьютерной томографии в диагностике стадии фиброза печени и степени тяжести цирроза печени	57
3.1.1. Сравнение значений параметров перфузии печени у пациентов с неизменной паренхимой печени, фиброзом и циррозом.....	57
3.1.2. Модель для определения стадии фиброза печени	66
3.1.3. Сравнение значений параметров перфузии печени в зависимости от степени тяжести цирроза печени.....	69
3.1.4. Модель для определения степени тяжести цирроза печени	78
3.2. КТ-перфузия печени как малоинвазивный метод оценки гемодинамики ткани печени у пациентов с фиброзом и циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С.....	82
3.2.1. КТ-перфузия в оценке гемодинамики паренхимы печени в группах пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, не прошедших противовирусную терапию и после специфического лечения с достижением устойчивого вирусологического ответа	82
3.2.2. Прогностическая модель для определения риска декомпенсации у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе ХВГС.....	85

3.2.3. Совершенствование алгоритма по оценке эффективности противовирусной терапии у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С	94
3.3. Роль КТ-перфузии печени в прогнозировании риска гепатоцеллюлярной карциномы	96
3.3.1. Значения параметров перфузии ткани печени в зависимости от наличия гепатоцеллюлярной карциномы	96
3.3.2. Модель для определения риска развития гепатоцеллюлярной карциномы	100
3.3.3. Совершенствование алгоритма по диагностике гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с диффузными заболеваниями печени	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	110
ВЫВОДЫ	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АБП - алкогольная болезнь печени
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- АФП - альфа-фетопротеин
- ГЦК - гепатоцеллюлярная карцинома
- ДИ - доверительный интервал
- ИМТ - индекс массы тела, кг/м²
- КДЦ - клинико-диагностический центр
- КТ - компьютерная томография, относящийся к компьютерной томографии
- МНО – международное нормализованное отношение
- МР - относящийся к магнитно-резонансной томографии
- МРТ - магнитно-резонансная томография
- НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
- НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
- ПВТ - противовирусная терапия препаратами прямого действия
- ПБЦ - первичный билиарный цирроз
- ПСХ - первичный склерозирующий холангит
- УВО - устойчивый вирусологический ответ
- УЗ - относящийся к ультразвуковому исследованию
- УЗИ - ультразвуковое исследование
- ХВГВ - хронический вирусный гепатит В
- ХВГС - хронический вирусный гепатит С
- ФГДС, ЭГДС – фиброгастродуоденоскопия /эзофагогастродуоденоскопия
- ADC - apparent diffusion coefficient, измеряемый коэффициент диффузии
- AOR – adjusted odds ratio – скорректированное отношение шансов
- APRI - AST/platelet ratio index, показатель, характеризующий отношение АСТ к количеству тромбоцитов
- ARFI - acoustic radiation force impulse elastography – точечная эластография сдвиговой волной

COR – crude odds ratio – грубое отношение шансов

DWI – diffusion weight imaging – диффузионно-взвешенное изображение

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

FIB-4 - Fibrosis-4 – показатель, характеризующий отношение произведения возраста и АЛТ к произведению количества тромбоцитов и АЛТ

HABR - hepatic arterial buffer response-реакция печёночного артериального буфера

HBV - вирус гепатита В

HCV - вирус гепатита С

HPVG – hepatic venous pressure gradient measurement – градиент венозного давления

IQR, Q1-Q3 - интерквартильный размах

LI-RADS – Liver Imaging Reporting and Data System – шкала в оценке относительного риска гепатоцеллюлярной карциномы при визуализации поражений печени

M - medium, среднее

Me – median, медиана

MELD – model of End-Stage Liver Disease-шкала для градации степени тяжести цирроза

MIP - maximum intensity projection–метод проекции максимальной интенсивности

OS - odds ratio - отношение шансов

PIR - progressive, indeterminate and predominately regressive score – морфологическая шкала для оценки степени фиброза

ROI – region of interest - зона интереса

SD – standard deviation – стандартное отклонение

ВВЕДЕНИЕ

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 уровне дохода [166]. По данным обзора, представленного в 2020 году Moon AM et al., 1,5 миллиарда человек во всем мире страдали хроническими заболеваниями печеночной паренхимы [112]. 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) [72; 112]. В России по этиологии первое место от общего числа больных циррозом занимают алкогольные циррозы (около 40%), второе – вирусные заболевания (28%) [19]. Среди неопухолевой патологии органов желудочно-кишечного тракта цирроз печени имеет самый высокий показатель смертности [5].

Процесс формирования фиброза и цирроза в зависимости от различных факторов, главным из которых является этиология заболевания, может происходить с разной скоростью. Диагностика патологий печеночной паренхимы осложняется тем, что большинство пациентов не имеют значимых клинических симптомов, в то время как многолетнее течение фиброза вследствие хронического заболевания повышает риск развития цирроза печени и его осложнений. Биопсия является «золотым стандартом» в диагностике стадии фиброза. Это инвазивная процедура, которая сопряжена с трудностями при отборе проб [90].

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 органа [37; 165]. 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 [21]. Также обнадеживает возможность оценки жесткости ткани паренхиматозного органа с помощью МР-эластографии при необходимости [68].

Наряду с повышением жесткости изменяется и гемодинамика ткани печени. Существует 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 органа способна предоставить клиницистам полную информацию о стадии фиброза.

Степень разработанности темы

Основанием для проведения диссертационного исследования стало недостаточное количество исследований по изучению гемодинамических особенностей печеночной паренхимы с помощью перфузионной компьютерной томографии у пациентов с различными стадиями фиброза и цирроза печени. КТ-перфузия как малоинвазивный метод лучевой диагностики может применяться у пациентов с аутоиммунным гепатитом, вирусными гепатитами, болезнью Вильсона–Коновалова, циррозом печени для исследования изменений архитектоники печени [15]. 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 [7]. Роль данного метода лучевой диагностики в оценке нарушения кровотока печени у пациентов с обструкцией желчевыводящей системы изучал в 2017 году В. А. Малаханов и соавт. [13; 14].

Суть метода КТ-перфузии, патогенетическое обоснование его применения для заболеваний печени раскрыл в своем обзоре S. H. Kim et al [85]. 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 обсуждены на научных конференциях: на заседаниях Конгресса Российского общества рентгенологов и радиологов 8-10 ноября 2021 года на секциях «Перфузионные и динамические контрастные методы лучевой диагностики» и «Новые возможности в патологии печени», а также на конференции «Лучевая диагностика: Смоленск - зима 2022» 28 января 2022 года, а также доложены 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 года, Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов 9-11 ноября 2020 года, V Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» 18-20 февраля 2022 года в Москве. Апробация работы состоялась в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 16 февраля 2022 года.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликовано 4 работы в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Этиологические и патогенетические особенности диффузных заболеваний печени

Вирусные инфекции гепатита В и С (HBV и HCV-ассоциированные гепатиты), алкогольный и неалкогольный стеатогепатит оказывают гепатотоксическое действие. При первичном склерозирующем холангите (ПСХ), первичном билиарном циррозе (ПБЦ) печень испытывает холестатическое повреждение, характеризующееся сниженным или затрудненным оттоком желчи из печени [30]. Аутоиммунный гепатит является хроническим заболеванием печени, причины которого остаются неясными. Предполагается, что механизм развития аутоиммунного гепатита связан с нарушением иммунной толерантности у генетически восприимчивого человека, приводящим к гепатиту, вызванному различными триггерами окружающей среды (лекарствами и токсинами) [40].

Все диффузные заболевания печени неизбежно ведут к фиброзу, который, прогрессируя, является единственным гистопатологическим признаком, оказывающим наибольшее влияние на смертность [145].

Печень имеет двойное кровоснабжение: 25% крови доставляет печеночная артерия, 75% - воротная вена [47; 161]. Печеночная капиллярная сеть как таковая отсутствует, так как синусоиды фенестрированы. В нормальной печени две сосудистые системы свободно взаимодействуют через транссинусоидальные сообщения. При фиброзе печени происходит формирование скоплений соединительной ткани в расширенном внесинусоидном пространстве и синусоидальная капилляризация (потеря синусоидами отверстий). Капилляризация синусоидов, расширение внесосудистого пространства приводят к увеличению внутрипеченочного сосудистого сопротивления [151], что способствует снижению кровотока в системе воротной вены.

Процесс фиброзирования печени сопровождается увеличением печеночного артериального кровотока [20; 161]. В печени существует особая форма внутренней регуляции, называемая реакцией печеночного артериального буфера (hepatic

arterial buffer response - HABR). Этот уникальный адаптационный механизм представляет собой способность печеночной артерии поддерживать необходимый уровень кровотока в ответ на изменение тока крови в воротной вене. Если портальный кровоток снижен, печеночная артерия расширяется. Печеночная артерия сужается, если портальный кровоток увеличивается. Увеличение печеночного артериального кровотока способно восполнять 25-60% сниженного портального кровотока [47].

Обязательным условием развития гипердинамического кровообращения является наличие портальной гипертензии. Портальное давление имеет прямую связь с сопротивлением сосудов и кровотоком в печени. Повышенное сосудистое сопротивление определяется фиброзом и повреждением синусоидальных эндотелиальных и звездчатых клеток печени [71]. В регуляции портального давления немаловажную роль играет эластичность стенок печеночных сосудов. При циррозе печени повышенное сосудистое сопротивление в совокупности с увеличением притока крови в печень и нарушением эластичности стенок печеночных сосудов приводит к резкому увеличению портального давления [35] (рисунок 1).



Рисунок 1 - Схема развития портальной гипертензии при фиброзе и циррозе печени.

1.2. Классификация фиброза и цирроза печени

Наиболее часто используемой системой оценки стадирования фиброза печени является гистопатологическая шкала Metavir, значения которой используются в качестве референса при определении стадии фиброза с помощью неинвазивных и малоинвазивных методов исследования [24]. По данной шкале возможно оценивать гистологическую активность в зависимости от характеристики ступенчатых некрозов и лобулярного воспаления, а также степень фиброза печени (таблица 1).

Таблица 1 – Оценка степени фиброза печени по шкале Metavir [3]

Баллы	Metavir
0	Отсутствие фиброза
1	Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ
2	Расширение портальных трактов с единичными портопортальными септами
3	Многочисленные портоцентральные септы без цирроза
4	Цирроз

Также возможно оценивать гистологическую активность и степень фиброза печени по шкале Knodell, стадию фиброза печени по шкале Ishak.

Для оценки степени тяжести цирроза печени наиболее часто используется шкала Child -Pugh. Первоначальная версия шкалы, разработанная Child et Turcotte, включала такие критерии, как асцит, печеночная энцефалопатия, нутритивный статус, общий билирубин и альбумин. Pugh и соавт. модифицировали данную классификацию, добавив протромбиновое время (или международное нормализованное отношение (МНО)), а также исключили статус питания. Шкала Child-Pugh широко используется для оценки тяжести дисфункции печени в клинической практике [125]. Данная шкала применяется для характеристики степени тяжести цирроза печени (таблица 2).

Другая оценочная шкала – Model for End-stage Liver Disease (MELD) была разработана в 2002 г. в США для определения очередности трансплантации печени в Листе ожидания процедуры.

Таблица 2 – Классификация степени тяжести цирроза печени по Child- Pugh [8]

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Небольшой	Умеренный/большой
Энцефалопатия	Нет	Небольшая/умеренная	Умеренная/выраженная
Уровень билирубина, мг/дл	<2,0	2-3	>3,0
Уровень альбумина, мл/л	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Удлинение протромбинового времени, с	1-3	4-6	>6,0
Общее количество баллов:			Класс
5-6			А
7-9			В
10-15			С

1.3. Методы диагностики фиброза и цирроза печени

1.3.1. Биопсия печени

Своевременная диагностика и оценка стадии фиброза печени необходима для обеспечения надлежащего лечения и предотвращения дальнейшего повреждения печени. Биопсия печени играет ключевую роль в количественной оценке фиброза печени, поскольку обеспечивает непосредственную визуализацию количества и структуры фиброзной ткани, а также выявляет связанные нарушения сосудистой архитектоники ткани печени. Биопсия используется для определения степени активности и стадии фиброза, а также позволяет исключить сопутствующие заболевания и осложнения, связанные с печенью, в том числе дисплазию или первичный рак печени. Стадия фиброза является основным прогностическим

критерием, который может предсказывать клинический исход [156]. В то же время биопсия является инвазивным методом диагностики. Кроме того, взятие биоматериала является трудоемкой манипуляцией. Рутинно исследуются только несколько срезов из средних отделов паренхимы печени толщиной от трех до четырех микрон [32; 130; 131; 160]. Сегодня неинвазивные и малоинвазивные методы оценки фиброза становятся все более применимыми в повседневной практике.

1.3.2. Ультразвуковые методы с использованием эластографии

Транзиентная эластография позволяет выявить пациентов с минимальным фиброзом печени и дифференцировать их от тех, у кого имеется прогрессирующий фиброз или цирроз печени [29]. В исследовании, проведенном S. Oeda et al., измерение жесткости паренхимы печени сочетали с измерением параметра контролируемого затухания с помощью аппарата FibroScan [119]. Измерения этих двух параметров могут выполняться одновременно; для количественной оценки фиброза и стеатоза печени используются средние значения не менее, чем десяти измерений. На жесткость печени помимо фиброза влияют воспаление, застойные явления и холестаза, а на значения параметра контролируемого затухания помимо стеатоза влияет индекс массы тела. Немаловажным является тот факт, что у пациентов с НАЖБП жесткость паренхимы печени не является постоянной величиной [118]. В исследовании, проведенном Л. И. Мельниковой и соавт., отмечается, что у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и фиброзом печени в анамнезе, которым ранее проводилась противовирусная терапия, степень фиброза печени при контрольном исследовании по данным транзиентной эластографии была равна 0, а параметр затухания ультразвуковой волны составил 270-321 дБ/м, что указывает на наличие умеренной и выраженной степени стеатоза [16].

Метод точечной эластографии сдвиговой волной (acoustic radiation force impulse elastography - ARFI) имеет ряд преимуществ. Во-первых, данный метод – функция ультразвукового сканера, дополнительного оборудования при этом не требуется. Во-вторых, ARFI чаще применяется у пациентов с асцитом и

ожирением. В-третьих, точечная эластография отражает прогрессирование фиброза, при выраженном фиброзе значения сопоставимы с данными транзientной эластографии [9; 165]. В метаанализе, проведенном X. Hu et al. среди пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и С, был сделан вывод о том, что данный метод позволяет надежно дифференцировать прогрессирующий фиброз и цирроз печени у данных пациентов. Также был сделан вывод о том, что у пациентов с прогрессирующим фиброзом в исходе ХВГС жесткость ткани печени выше, чем у пациентов с той же стадией фиброза печени в исходе ХВГВ [65]. Некоторые исследователи считают точечную эластографию сдвиговой волной более удобным методом для оценки состояния печеночной ткани, акцентируя внимание на том, что его диагностическая точность существенно не отличается от транзientной эластографии при стадировании фиброза печени [56].

Метод двумерной сдвиговолновой эластографии также интегрирован в стандартную ультразвуковую систему. Жесткость ткани печени может отображаться не только числовыми значениями, но и цветовыми картами. Точность данного метода значительно выше по сравнению с транзientной эластографией или ARFI при оценке степени фиброза, особенно у людей с ранней стадией фиброза печени [76]. В 2018 году В. Н. Диомидовой и соавт. было проведено исследование среди пациентов с НАЖБП (с начальным фиброзом) и АБП в условиях абстиненции (с промежуточным фиброзом), целью которого явилась сравнительная оценка эластометрических показателей жесткости в указанных группах пациентов. Жесткость печеночной паренхимы была значительно выше у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, чем у пациентов с алкогольной болезнью [6].

1.3.3. Методы магнитно-резонансной томографии в оценке фиброза печени

Магнитно-резонансная томография с использованием гепатоспецифического контрастного препарата позволяет оценивать стадию фиброза печени и ее функциональный резерв. В обзоре, проведенном в 2021 году Арутюнянц Д.Э. и соавт. [1], характеризуются показатели, которые могут быть использованы для определения стадии фиброза и оценки функции печени. Авторы указывают, что

индекс контрастного усиления и индекс относительного усиления могут использоваться в определении стадии фиброза печени (последний обладает диагностической точностью в плане определения промежуточного фиброза F2 по Metavir и цирроза). Также Арутюнянц Д.Э. и соавт. характеризуют коэффициент вариации, которой отражает изменения в структуре печени при фиброзе и циррозе и также может использоваться для прогнозирования стадии болезни печени.

Определение функционального резерва планируемого остатка печени является одним из основных факторов, характеризующих объем хирургического вмешательства на печени [2; 4; 18]. Применение магнитно-резонансной томографии с использованием гепатоспецифического контрастного препарата позволяет оценивать функцию в конкретном участке печеночной паренхимы. Одним из ограничений метода магнитно-резонансной томографии в плане определения стадии болезни печени является затруднение количественной оценки фиброза на фоне стеатоза и депозитов железа [1].

Измерение жесткости ткани печени также возможно с помощью магнитно-резонансной томографии [105]. Различают магнитно-резонансную эластографию на основе градиентного эхо и на основе спин-эхо-планарной визуализации [73]. В 2008 году L. Nuwart et al. провели исследование, в ходе которого сравнивали прогностическую ценность МР-эластографии, УЗ-эластографии и отношения аспаратаминотрансферазы (АСТ) к количеству тромбоцитов (AST/platelet ratio index - APRI) в определении стадии фиброза печени по сравнению с гистологическим исследованием. Было установлено, что изолированное применение МР-эластографии позволяет дифференцировать стадии фиброза печени с чувствительностью и специфичностью 85% и 91 % для начального фиброза, 100% и 91% для промежуточного фиброза, 91% и 97% для прогрессирующего фиброза и 100 и 96% для цирроза печени. Анализируя несоответствие результатов МР-эластографии и гистологического исследования было обнаружено, что две трети ошибок в диагностике стадий фиброза были выявлены у пациентов с отсутствием или минимальным фиброзом [67]. В 2020 году было проведено исследование, в ходе которого в качестве аналога МР-

эластографии использовали значения измеряемого коэффициента диффузии (apparent diffusion coefficient - ADC), полученных при диффузионно-взвешенной МРТ (diffusion weight imaging - DWI). Согласование стадии фиброза на основе DWI и данных МР-эластографии наблюдалось у 55% пациентов. Распределение пациентов на две группы (незначительный (F0-F1) и значительный фиброз (F2-F4)) выявил совпадение стадий по данным 2-х методов у 85% пациентов [88].

1.4. КТ-перфузия печени

1.4.1. Особенности перфузионной компьютерной томографии при стадировании фиброза и цирроза печени

При прогрессировании фиброза печени изменяются не только ее физические свойства, но и гемодинамические особенности. Перфузионная компьютерная томография – метод лучевой диагностики, который позволяет качественно и количественно оценивать гемодинамические изменения в ткани печени [83]. Метод основан на количественном анализе кривых «время-плотность»; форма графиков зависит от параметров перфузии тканей, характеристик болюса (объем контрастного вещества и скорость его введения) и параметров сердечно-сосудистой системы пациента (сердечный выброс и фракция выброса) [138]. Для проведения КТ-перфузии необходимо соблюдать ряд требований. Во-первых, введение небольшого количества контрастного вещества должно происходить с высокой скоростью. Во-вторых, необходимо «челночное» (повторяющееся, динамическое) сканирование одной и той же области в течение определенного промежутка времени, которое должно проводиться до, во время и после начала введения внутривенного введения неионного йодсодержащего контрастного вещества. Следует помнить о том, что контрастный препарат, распределенный в объеме исследуемой ткани, отражает наличие контрастного вещества не только в кровеносных сосудах, но и во внесосудистом пространстве. В-третьих, на первом этапе постпроцессинга следует выбрать кинетическую модель для расчета распределения контрастного вещества (в случае перфузии печени – метод Патлака или метод наклона кривой) и, исходя из данной модели, выставить зону интереса

либо только в аорте, либо в аорте, стволе воротной вены и селезенке. Приток крови в печень осуществляется не только по системе печеночной артерии, но и из системы воротной вены. Метод Патлака учитывает входящий ток крови только из печеночной артерии, а метод наклона кривой учитывает ток крови и по артерии печени, и по воротной вене. Размещение зоны интереса в указанных структурах позволяет получить кривую «плотность-время». Далее сходная кривая строится для участка печени, также полученная путем размещения области интереса в структуре исследуемой ткани. Построение отдельных кривых необходимо для того, чтобы дифференцировать количество контрастного вещества в сосудах и в интерстиции [127]. В результате постпроцессинга формируются перфузионные карты, которые позволяют анализировать данные, полученные в ходе динамической компьютерной томографии с использованием цветовой шкалы, а также количественно оценить перфузию ткани печени в абсолютных единицах с высоким пространственным разрешением [81].

Метод КТ-перфузии печени позволяет измерять параметры перфузии цельной печени [57; 98] или отдельных ее сегментов [163]. Выбор зоны интереса определяется возможностями аппарата. M.-D. Li et al. [99] в 2014 году установил, что значения артериальной перфузии печени значительно выше в III сегменте печени, чем в VII ($11,40 \pm 5,72$ и $9,46 \pm 5,18$ мл / мин / 100 мл соответственно; $p < 0,05$).

Для определения стадии фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, не получавших противовирусной терапии, метод КТ-перфузии использовал M. Ronot et al. [137] в 2010 году. Для анализа гемодинамических особенностей печеночной паренхимы зона интереса включала правую и левую доли на уровне ворот печени. Было установлено, что у пациентов с промежуточным фиброзом (F2 и F3 Metavir) по сравнению с пациентами с минимальным фиброзом (F1 по Metavir) портальная и общая перфузия печени были значительно уменьшены ($p = 0,042$ и $p = 0,02$ соответственно).

Thaiss W. et al. [155] установил корреляцию данных перфузионной компьютерной томографии и гистопатологической стадии фиброза печени.

Гистологически фиброз классифицировали по системе баллов Ishak как фиброз печени (F4), неполный цирроз (F5) и полный цирроз (F6). Было установлено, что портальная перфузия была значительно выше при фиброзе печени по сравнению с неполным циррозом и полным циррозом ($p < 0,0001$). Индекс перфузии печени показал те же групповые различия ($p < 0,0001$) – значение индекса печеночной перфузии было максимально у пациентов с F6 по Ishak. Групповые сравнения не были значимыми для артериальной перфузии печени.

В 2014 году вышла обзорная статья по клиническому применению КТ-перфузии печени [120]. В статье авторы обобщили данные исследований, сообщающих об изменениях перфузии печени при циррозе. В таблице 3 мы приводим данные исследований по изменению параметров перфузии ткани печени у пациентов с циррозом печени с 2001 по 2016 год.

В 2001 году В.Е. Van Beers et al. [84] сравнивал гемодинамические особенности паренхимы печени у пациентов с неизменной печеночной паренхимой, нецирротическим хроническим заболеванием печени и циррозом с помощью КТ-перфузии. В данном исследовании отдельно не выделялись стадии фиброза печени. Было установлено снижение перфузии у пациентов с циррозом по сравнению с группами пациентов без диффузных заболеваний печени и с нецирротическим хроническим заболеванием печени ($p=0,009$ и $p=0,003$ соответственно). Артериальная фракция была значительно увеличена у пациентов с циррозом по сравнению с контрольной группой ($p = 0,022$) и с группой пациентов с нецирротическим хроническим заболеванием печени ($p=0,004$).

Снижение перфузии печени и повышение артериальной фракции по мере увеличения степени фиброзирование печени В.Е. Van Beers et al. объясняют морфологическими изменениями, которые происходят при циррозе. Повышенное сопротивление сосудов при циррозе печени снижает портальную перфузию. Снижение портальной перфузии компенсируется артериализацией кровотока в печени [132].

Таблица 3 – Исследования, сообщающие об изменениях параметров перфузии ткани печени, измеренных с помощью метода наклона кривой, при циррозе печени

Исследование	Год	Число обследуемых	Артериальная перфузия, мл/мин/100 мл	Портальная перфузия, мл/мин/100 мл	Общая перфузия, мл/мин/100 мл	Индекс печеночной перфузии, %
Van Beers et al. [33]	2001	34	-	-	↓	↑
Tsushima et al. [157]	2002	27	-	↓	-	-
Guan et al. [59]	2005	14 (крысы)	-	-	-	↑
Hashimoto et al. [60]	2006	38	-	-	-	↑
Cao et al. [39]	2007	25	-	↓	↓	↓
Wang et al. [161]	2011	40	↑	↓	↓	-
Li et al. [97]	2011	22	↑	↑	-	-
Ippolito et al. [69]	2012	45	↑	↓	-	↑
Motosugi et al. [113]	2012	21	-	↓	-	-
Ma et al. [104]	2013	40 (крысы)	↑	↓	-	↑
Zhan et al. [172]	2016	20	-	↓	↓	↑

Примечание: «↑» - статистически значимое повышение значений параметра по мере прогрессирования цирроза печени, «↓» - статистически значимое снижение значений параметра при прогрессировании цирроза, « - » - отсутствие статистически значимых изменений параметра по мере прогрессирования цирроза.

Максимальные значения фракции печеночной артерии были получены у пациентов с декомпенсированным циррозом печени по сравнению с значениями этого же параметра у пациентов с компенсированным и субкомпенсированным циррозом печени в исследовании К. Hashimoto et al. [60].

Прогрессивное снижение значений портальной перфузии по мере увеличения степени тяжести цирроза печени отмечается в нескольких исследованиях ($p < 0,05$) [39; 113; 157; 162; 172].

Снижение общей перфузии по мере нарастания степени тяжести цирроза было получено исследователями Y. Zhan et al. [172] и X.-P. Wang et al. ($p < 0,05$)

[162]. В исследовании X.-P. Wang et al. максимальные значения артериальной перфузии были выявлены у пациентов с компенсированным циррозом печени ($p < 0,05$), а Zhan et al. не получили статистически значимых различий в значениях этого параметра. Вместе с тем индекс печеночной перфузии в работе X.-P. Wang et al. был максимальным у пациентов с декомпенсированным циррозом печени ($p < 0,05$).

Гемодинамическим исходом цирроза печени является прогрессирующая обструкция внутripеченочного сосудистого русла за счет фиброза и узловой регенерации с развитием признаков портальной гипертензии [26]. Увеличение внутripеченочного сосудистого сопротивления является причиной уменьшения портальной перфузии [120]. Повышение же артериальной перфузии и индекса печеночной перфузии, который отражает долю артериального кровотока в общем кровоснабжении печени, связано с компенсаторным восполнением тока крови за счет артериальной фракции и активацией HAVR [47; 60; 82; 152].

Косвенно оценивать степень тяжести фиброза можно с помощью определения параметров перфузии селезенки и ее длины на уровне ворот. Данное исследование в 2017 году было проведено T. Suzuki et al. [150]. В ходе исследования были выявлены статистически значимые различия в среднем времени прохождения контраста при сравнении стадий фиброза F0 и F4, F1 и F4, F2 и F4 по Metavir. Статистически значимые различия длины селезенки на уровне ворот были выявлены у пациентов с F0 и F4 стадией фиброза, а также у лиц с F1 и F4.

1.4.2. Возможности КТ-перфузии печени по сравнению с другими методами неинвазивной диагностики фиброза печени

В 2017 году E. Talakic et al. установила взаимосвязь между параметрами КТ-перфузии печени и селезенки и градиентом венозного давления (hepatic venous pressure gradient - HVPG). В ходе исследования было установлено, что селезеночный артериальный кровоток и клиренс селезенки статистически значимо коррелируют с HVPG. При этом не было выявлено статистически значимой взаимосвязи значений печеночного артериального кровотока, портального

венозного кровотока и индекса перфузии печени с градиентом венозного давления [152].

Взаимосвязь параметров перфузии печени и данных эластографии изучалась в нескольких исследованиях. Так, M. Esser et al. установили, что между жесткостью ткани печени, измеренной с помощью точечной эластографией сдвиговой волной и значениями артериальной перфузии имеется значимая линейная связь. Кроме того, была обнаружена корреляция между значениями общей перфузии и жесткостью ткани печени [48]. В другом исследовании, проведенном Y. Tsushima et al. отмечалось, что жесткость печени, измеренная с помощью эластографии сдвиговой волной, может также коррелировать с значениями портальной перфузии печени [158].

Оценивать перфузию ткани печени можно не только с помощью методик компьютерной томографии, но и с помощью магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастным усилением. Снижение перфузии в системе воротной вены и компенсаторное увеличение артериальной перфузии у пациентов с циррозом печени описано в работах L. Annet et al. и S. Baxter et al в 2003 и 2009 годах [23; 31]. По сравнению с МР-перфузией проведение КТ-перфузии более доступно и быстрее [138], но в то же время сопряжено с лучевой нагрузкой. Эффективная доза при КТ-перфузии печени составляет от 7,3 до 30,6 мЗв [85]. По данным Perisinakis K. et al., среднее значение эффективной дозы при КТ-перфузии печени составляет 25,8 мЗв [126].

1.5. Особенности диагностики пациентов с хроническим вирусным гепатитом С после проведения противовирусной терапии

Лечение хронического вирусного гепатита С противовирусными препаратами прямого действия приводит к элиминации вируса из крови и формированию устойчивого вирусологического ответа (УВО) более, чем у 90% пациентов [84; 87; 93; 114].

В то же время у части пациентов не происходит достижения УВО даже после неоднократных курсов специфического лечения [45]. Более того, противовирусные

препараты замедляют, но не тормозят прогрессирование портальной гипертензии и риск декомпенсации у пациентов с компенсированным циррозом, особенно при наличии сопутствующей патологии, остается [102].

Оценка изменений паренхимы печени после проведения противовирусной терапии у пациентов с фиброзом и циррозом печени в исходе ХВГС с достижением УВО может происходить как с помощью инвазивных, так и неинвазивных (малоинвазивных) методов обследования.

Устойчивый вирусологический ответ после завершения противовирусной терапии (ПВТ) у пациентов с ХВГС потенцирует снижение градиента венозного давления [95; 100; 134] и вызывает регресс фиброза [66]. По данным S. Lens et al. [95] у 47% пациентов с наличием УВО через 96 недель после окончания противовирусной терапии было выявлено снижение градиента венозного давления в печени (HVPG <10 мм рт.). Жесткость печени, измеренная с помощью эластографии, заметно снизилась после достижения устойчивого вирусологического ответа, но не коррелировала с изменениями градиента венозного давления в печени (30% пациентов с измерением жесткости печени <13,6 кПа все еще имели признаки портальной гипертензии). Исследователями был сделан вывод, что признаки портальной гипертензии могут сохраняться у 53–65% пациентов при достижении устойчивого вирусологического ответа через 96 недель после окончания лечения, что указывает на постоянный риск декомпенсации. В то же время в ряде исследований было доказано, что у пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа после проведенной противовирусной терапии, риск декомпенсации функций печени и вероятность возникновения ГЦК были ниже, чем у лиц, не проходивших лечение [49; 143; 159].

По данным R. Huang et al. [66] у 37 % пациентов, которым была выполнена биопсия печени после противовирусной терапии препаратами прямого действия, произошел регресс фиброза, оценка которого производилась по Ishak и по классификации PIR (progressive, indeterminate and predominately regressive score) [119]. В другом исследовании, проведенном R. Celli et al. [42] ни у одного из 40 пациентов, прошедших гистологическое исследование печени после достижения

УВО спустя 96 недель после окончания лечения, не было выявлено признаков регресса цирроза печени.

Регресс фиброза, вероятно, не является линейным и может зависеть от объема поражения ткани печени, распределения вновь образованных коллагеновых волокон в структуре печени, от сопутствующих заболеваний пациента или от генетических факторов [135]. В обзорной статье 2021 года, авторами которой являются D.C. Rockey и S.L. Friedman, было установлено, что звездчатые клетки печени, являющиеся ключевым источником фиброгенеза, после проведения противовирусной терапии у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С могут переходить в инактивированное состояние или подвергаться апоптозу. Несмотря на регресс фиброза, изменения сосудистой архитектоники ткани могут сохраняться [135].

Противовирусная терапия уменьшает процесс воспаления в ткани печени [74; 92]. Существует исследование, в котором высказывается предположение, что жесткость ткани печени после противовирусной терапии уменьшается не столько по причине регресса фиброза, сколько вследствие уменьшения воспаления [58]. Жесткость ткани печени уменьшается уже через 12 недель после окончания противовирусной терапии с достижением УВО [142; 171]; в более поздние сроки после достижения устойчивого вирусологического ответа она также остается сниженной [27; 63].

Кроме эластографии для оценки результатов противовирусной терапии может использоваться метод магнитно-резонансной томографии и спектроскопии [74]. A. N. A. Jayaswal et al. использовал данные методы для оценки степени фиброза печени, содержания жира и железа в печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С после противовирусного лечения. Через 24 недели после достижения УВО A. N. A. Jayaswal et al. отметили снижение воспаления в печени по сравнению с исходным уровнем ($p=0,002$). Значительное снижение содержания жира и увеличение содержания железа в печени было отмечено через 48 недель после достижения УВО по сравнению с данными показателями до лечения ($p=0,016$ и $p=0,021$). Другие исследователи измеряли изменение объема печени у одних и тех

же пациентов до и после ПВТ с использованием объемной магнитно-резонансной томографии [54]. В конце лечения изменение объема печени с поправкой на массу тела было значительно выше у пациентов с достижением УВО по сравнению с пациентами, не достигшими устойчивого вирусологического ответа ($p = 0,050$). Кроме того, изменение объема печени коррелировало с исходным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) ($p = 0,037$), но не с APRI, АСТ, вирусной нагрузкой или жесткостью печени.

1.6. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы как наиболее грозного осложнения цирроза печени

При циррозе риск печеночной декомпенсации составляет 2–7%, а риск развития ГЦК - 1–7% в год [141]. Существует ряд исследований, в которых доказывается, что элиминация вирусов из крови (HBV и HCV) способствует регрессу фиброза печени [45; 96; 107]. При НАЖБП низкокалорийная диета, повышение физической активности и нормализация микрофлоры кишечника уменьшает вероятность развития первичного рака печени и тормозит дальнейшее развитие фиброза (жесткость ткани печени при контрольной эластографии у пациентов снижена) [118; 122]. Вместе с тем некоторые авторы утверждают, что удаление этиологического фактора (противовирусная терапия, соблюдение диеты) может замедлить или обратить вспять фиброз печени; однако в большинстве случаев регресс происходит медленно, и избежать осложнений цирроза печени не удастся особенно на поздних стадиях заболевания [136].

Гепатоцеллюлярная карцинома является наиболее распространенной формой рака печени и ведущей причиной смерти от рака во всем мире [139]. Основными факторами риска развития ГЦК являются хронические заболевания печени, приводящие к циррозу, вызванные вирусом гепатита В и/или вирусом гепатита С, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, употребление пищи, загрязненной афлатоксином, а также диабет и ожирение [111; 139; 147].

В 2019 году было проведено исследование, в ходе которого авторы описали молекулярные механизмы развития ГЦК у пациентов с HBV- и HCV-инфекцией

[79]. Было установлено, что интеграция генома вируса гепатита В в геном хозяина является механизмом, участвующим в канцерогенезе. Предполагается, что скрытая HBV-инфекция может ускорять гепатоканцерогенез у HBsAg-отрицательных пациентов [116]. Длительное воспаление печени, провоцируемое хронической персистирующей HBV-инфекцией, может способствовать прогрессированию фиброза, цирроза печени и развитию ГЦК из-за ускоренного обмена гепатоцитов и накопления мутаций в их геноме [167]. Основным белком, который кодируется геномом вируса гепатита В, усиливает продукцию цитокинов, что также способствует поддержанию хронического воспаления в печени и может провоцировать развитие гепатоцеллюлярной карциномы [80]. Усиление выработки цитокинов происходит и при HCV-инфекции [78]. HBV- и HCV-инфекции влияют на экспрессию микроРНК, которые играют значительную роль в иммунитете против этих инфекций. Некоторые печеночные микроРНК участвуют в патогенезе ГЦК, ассоциированной с этими вирусами. При этом количество сообщений о микроРНК, участвующих в формировании HCV-ассоциированной гепатоцеллюлярной карциномы, меньше, чем данных о связанных с HBV-ассоциированной ГЦК [79].

В Италии было проведено исследование, в ходе которого выявляли предикторы развития ГЦК у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе ХВГС после проведения ПВТ. Было выявлено, что мужской пол, наличие диабета в анамнезе и высокая жесткость ткани печени, определенная с помощью эластографии, увеличивают шансы развития первичного рака печени соответственно в 6,17; 2,52 и 1,03 раза [46].

Чрезмерное употребление алкоголя является фактором риска цирроза печени и ГЦК. Прием этанола в количестве 30–50 г/день увеличивает шансы развития цирроза печени, а употребление алкоголя в дозе более, чем 60–100 г/день ускоряет развитие первичного рака печени [109]. Хроническое употребление этанолсодержащих напитков изменяет структуру печени, нарушает ее функции, вызывая стеатоз, стеатогепатит и цирроз печени [153]. Эти патологические явления становятся звеньями канцерогенеза. Ряд патофизиологических факторов

специфичен для канцерогенеза печени алкогольной этиологии. К этим факторам относят: 1) образование ацетальдегида и его прямое токсическое воздействие на белки и ДНК; 2) повышенная продукция цитохрома P450, дополнительно усугубляемая нарушением антиоксидантной защиты и механизмов репарации ДНК; 3) изменение иммунной системы и индукция хронического воспаления; 4) интерференция переноса метильной группы с образованием аддуктов и изменение экспрессии генов [154].

Ожидается, что в ближайшие десятилетия доля населения с ожирением и диабетом увеличится, что приведет к увеличению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и ее прогрессирования до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Неалкогольный стеатогепатит является основной причиной хронических заболеваний печени и фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [128].

Прогрессирование ГЦК, связанного с НАСГ, представляет собой сложный процесс, включающий несколько факторов риска, таких как геномная нестабильность, ожирение или диабет [25; 140]. Механизмы, связанные с этими факторами, приводят к переходу диспластических узлов в гепатоцеллюлярную карциному. В настоящее время описаны генетические, метаболические, иммунологические и эндокринные пути, которые впоследствии активируют онкогенные механизмы. Например, мутация в гене, кодирующем белок 3, содержащий пататин-подобный фосфолипазный домен на хромосоме 22, является известным фактором прогрессирования ГЦК, связанного с НАСГ [144]. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия запускают ряд механизмов, приводящих к пролиферации клеток и ингибированию апоптоза. Данные механизмы играют важную роль в канцерогенезе первичного рака печени [89]. Геномная нестабильность, аномальный липидный обмен, высвобождение медиаторов стресса и появление патологически измененного иммунного ответа являются механизмами, вызывающими воспаление, повреждение печени и в конечном счете приводящими к ГЦК [89].

Заболеваемость НАСГ и ГЦК выше у мужчин. Было высказано предположение, что рецепторы андрогенов могут способствовать прогрессированию первичного рака печени и что рецепторы эстрогенов могут подавлять развитие данной опухоли [115].

Афлатоксины - метаболиты, вырабатываемые токсигенными штаммами плесневых грибов, в основном *Aspergillus flavus* и *Aspergillus parasiticus*, которые растут в почве, сене, гниющей растительности и зернах. Афлатоксины вырабатываются грибами во время сбора урожая, хранения и обработки пищевых продуктов и кормов. Однократное воздействие афлатоксинов может вызвать острую тошноту, рвоту, боль в животе, судороги, а его хроническое воздействие поражает печень и иммунную систему. Употребление афлатоксинов - одна из основных причин гепатоцеллюлярной карциномы в развивающихся странах [52].

Все больше данных свидетельствуют о том, что метаболический синдром, а также совокупность таких факторов, как резистентность к инсулину, абдоминальное ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия, увеличивает риск возникновения первичного рака печени [110]. R.Jinjuvadia et al. в 2014 году в ходе проведенного метаанализа установили, что метаболический синдром увеличивает риск развития ГЦК на 81% [77]. Исследования в различных группах обследуемых показали, что диабет увеличивает риск первичного рака печени в 2-3 раза, при этом риск обнаружения данной патологии у мужчин значительно выше, чем у женщин [121]. Ожирение увеличивает риск возникновения гепатоцеллюлярной карциномы [91], при этом вероятность обнаружения ГЦК зависит от такого фактора, как возраст. В ходе исследования, проведенного в 2014 году T.L.Berentzen et al. было установлено, что более высокие значения индекса массы тела в детском возрасте (от 7 до 13 лет) увеличивает риск возникновения первичного рака печени у взрослых [34]. Необходимость наличия онконастороженности в плане ГЦК у молодых пациентов с избыточной массой тела подтверждается данными исследования, проведенного V.Yang et al. в 2017 году: у пациентов в возрасте 18, 35, 50 лет наличие индекса массы тела более 30 было связано с повышенным риском ГЦК на 86-119% [168].

Некоторые авторы отмечают, что курение также может являться риском развития гепатоцеллюлярной карциномы [28; 174]. По данным метаанализа, проведенного Y.C. Lee et al. [94], вероятность первичного рака печени у курящих в 1,51 раза выше, чем у некурящих [95% ДИ: 1,37–1,67].

В большинстве популяций показатели заболеваемости ГЦК и возраст имеют прямую зависимость до 75 лет [110]. Однако средний возраст на момент постановки диагноза, как правило, несколько моложе. По данным J.D.Yang et al. возраст возникновения ГЦК варьирует в разных странах и зависит зачастую от этиологии заболевания [170]. Первичный рак печени, как правило, возникает в более позднем возрасте в Японии, Северной Америке и странах Европы, где средний возраст начала заболевания составляет более 60 лет. В некоторых частях Азии и большинстве африканских стран ГЦК обычно диагностируется в возрастном диапазоне 30–60 лет [123]. Для гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с вирусом гепатита В у африканцев возрастной диапазон составлял 32,5–37,5 лет [169].

В большинстве стран показатели заболеваемости ГЦК среди мужчин в 2-4 раза выше, чем среди женщин [110]. Было показано, что половые гормоны оказывают противоположное влияние на прогрессирование фиброза печени и развитие гепатоцеллюлярной карциномы [146]. Женщины в пременопаузальном возрасте, когда уровень циркулирующего эстрогена высок, защищены от ГЦК и лучше восстанавливаются после хирургического лечения [61; 148].

Тромбоз воротной вены часто встречается у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. У этих пациентов может развиваться тромбоз как следствие цирроза печени или паранеопластической тромбофилии, также встречается и опухолевая инвазия воротной вены (12-30%) [108]. Неопластическая инвазия воротной вены может быть первым проявлением еще не очевидной гепатоцеллюлярной карциномы [129]. Poddar et al. описали необычный случай ГЦК, представляющий собой злокачественный тромб воротной вены, верифицированный на биопсии без каких-либо доказательств первичного поражения печени. Это наблюдение стало

первым случаем ГЦК, представляющим собой изолированный злокачественный тромбоз воротной вены.

Диаметр ствола воротной вены зависит от степени выраженности и типа портальной гипертензии. В случае цирроза портальная гипертензия инициируется повышенным сопротивлением печени, вызванным нарушением сосудистой архитектоники из-за фиброза печени [22]. Портальная гипертензия дополнительно поддерживается формированием коллатеральных сосудов и изменениями в системном кровообращении, следствием чего является усиление притока крови в воротную вену [50], которая при этом расширяется. В течение десятилетий формирование портосистемных коллатеральных сосудов при портальной гипертензии было связано с открытием ранее существовавших сосудистых структур вследствие повышенного портального давления. Недавно была описана неоваскуляризация в сосудистом русле брыжейки и в портосистемных коллатеральных сосудах, что было связано с продукцией фактора роста эндотелия сосудов. Ангиогенез, опосредованный данным фактором, способствует развитию обширной сети портосистемных коллатеральных сосудов, вызывая увеличение притока к воротной вене, что способствует сохранению признаков портальной гипертензии и приводит к прогрессированию фиброза и воспаления в печени [51]. Повышение фактора роста эндотелия сосудов коррелирует не только с ангиогенезом, но и с прогрессированием гепатоцеллюлярной карциномы [38].

С развитием сети венозных коллатералей диаметр ствола воротной вены уменьшается. Кроме того, причиной уменьшения диаметра воротной вены может служить наличие предшествующего тромбоза с последующей реканализацией (кавернозная трансформация воротной вены).

Клинически значимая портальная гипертензия, характеризующаяся наличием сети выраженных коллатералей, асцита, изменением размеров воротной вены от ее увеличения до уменьшения, является прогностическим фактором возникновения ГЦК независимо от тяжести цирроза [117]. Первичный рак печени также увеличивает градиент портального венозного давления за счет наличия

артериовенозного шунтирования в опухоли и изменения архитектоники печени [133].

Для диагностики объемных образований в паренхиме печени разработана комплексная система стандартизации терминологии, методики проведения и интерпретации результатов визуализации печени - Liver Imaging Reporting And Data System (LI-RADS). Данный алгоритм применим для пациентов с высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы, имеющих цирроз печени, хронический вирусный гепатит В или ГЦК в настоящее время или в анамнезе [17]. Последняя версия LI-RADS включает четыре алгоритма: ультразвуковое исследование (УЗИ) для динамического наблюдения, УЗИ с контрастированием для диагностики, компьютерная или магнитно-резонансная томография (КТ/МРТ) с использованием внеклеточных контрастных препаратов / МРТ с внутривенным контрастированием гепатоспецифичным контрастным препаратом для диагностики и стадирования ГЦК, а также для оценки ответа на проводимое лечение [43].

В российских клинических рекомендациях от 2020 года по гепатоцеллюлярному раку пациентам с подозрением на ГЦК рекомендуется выполнить определение концентрации в плазме крови опухолеспецифического маркера альфа-фетопротейна (АФП), при этом уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5). В то же время данным пациентам рекомендуется проводить четырехфазную компьютерную томографию и/или динамическую магнитно-резонансную томографию печени с внутривенным контрастированием для оценки распространенности опухолевого процесса (уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств - 1) [11].

Несомненным преимуществом магнитно-резонансной томографии с использованием гепатоспецифического контрастного препарата является возможность выявления мелких очагов печеночно-клеточного рака у пациентов с циррозом печени. По данным П. М. Котлярова и соавт. [12], чувствительность данного метода в диагностике очагового поражения печени составила 94,5%, а

специфичность – 89,4%. Г. Г. Кармазановский охарактеризовал возможность дифференциальной диагностики малых очаговых образований печени, в том числе метастазов, регенераторных узлов, диспластических узлов и высокодифференцированного гепатоцеллюлярного рака как главное достижение магнитно-резонансной томографии с использованием гепатоспецифического контрастного препарата [10].

В 2020 году в ходе метаанализа, проведенного X. Wang et al. [164], было установлено, что использование новых биомаркеров сыворотки, таких как агглютинин-реактивная фракция АФП и дез-гамма-карбокситромбин в совокупности с определением уровня альфа-фетопротеина значительно улучшает диагностику ГЦК среди пациентов с циррозом печени (чувствительность 81%, специфичность 82%). Некоторые авторы отмечают важную роль определения такого биомаркера, как белок Гольджи-73 [64] в совокупности с другими вышеперечисленными биомаркерами.

Прогнозирование выживаемости и рецидива у пациентов с ГЦК может помочь в управлении их тактикой после лечения. Для этой цели Y. Zhang et al. использовал индекс Fibrosis-4 (FIB-4), который рассчитывается по следующей формуле: $\text{возраст} \times \text{АСТ} / \text{количество тромбоцитов} [\times 10^3 / \text{мкл}] \times \text{АЛТ}$ [173]. В ходе исследования был сделан вывод, что индекс FIB-4 достоверно связан с общей выживаемостью (overall survival- OS) пациентов с ГЦК ($p < 0,001$). А пациенты с первичным раком печени с более высоким показателем FIB-4 имели значительно больший риск рецидива - 1,53 (95% ДИ: 1,29–1,78, $p < 0,001$). Индекс FIB-4 также использовался в многофакторной модели у пациентов с компенсированным циррозом печени и наличием ГЦК в анамнезе как независимый прогностический фактор выживаемости [70]. В исследовании, проведенном G. Marasco et al. в 2020 году, было обнаружено, что наиболее надежными методами оценки риска ГЦК среди неинвазивных методов являются измерение жесткости печени, индекс соотношения аспаратаминотрансферазы и тромбоцитов и FIB-4 [106].

Гепатоканцерогенез сопровождается изменениями сосудистой архитектоники как в самой опухоли, так и в ткани печени. Во время данного

процесса происходят гемодинамические изменения. Кровоснабжение диспластических узлов изменяется вместе со злокачественной трансформацией: количество внутриузловых портальных трактов постепенно уменьшается. Кровь в ГЦК поступает преимущественно из системы печеночной артерии через аномальные непарные артерии [44]. В связи с данными патогенетическими механизмами можно обнаружить паттерн гиперваскуляризации образования в артериальную фазу контрастирования и вымывания контрастного препарата в портальную фазу при КТ или МРТ. В отсроченную фазу сканирования образование остается гиподенсивным по сравнению с окружающей печеночной паренхимой. Кроме того, венозный отток от опухоли осуществляется через ветви воротной вены. Данный факт может объяснить, почему ГЦК в основном распространяется через систему воротной вены, а не по печеночным венам [75].

Перфузионная компьютерная томография позволяет проводить детальный анализ гемодинамики печени и получать количественную информацию как об ангиогенезе, связанном с опухолью, так и об изменениях в окружающей опухоль паренхиме. КТ-перфузия может предоставить количественную информацию об артериальной перфузии на ранних стадиях ГЦК, которая значительно отличается от данного параметра, определённого в окружающей паренхиме печени [62].

М.А. Fischer et al. [53] провели проспективное исследование, в котором у пациентов с циррозом печени и подозрением на ГЦК использовали КТ-перфузию для оценки показателей артериальной перфузии, перфузии в системе воротной вены и индекса перфузии печени. Полученные данные сравнивали с проекцией максимальной интенсивности (maximum intensity projection - MIP) в артериальную фазу при стандартной КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Частота обнаружения очагов ГЦК при изучении только перфузионных карт индекса перфузии печени и при параллельном анализе карт индекса печеночной перфузии в сочетании с MIP-реконструкциями в артериальную фазу у 2-х исследователей составили 92/88% и 98/96% соответственно.

В ретроспективном исследовании, проведенном D. Ippolito et al. было выявлено, что значения индекса печеночной перфузии и артериальной перфузии были выше ($p < 0,001$), тогда как значения портальной перфузии было ниже ($p < 0,001$) в ГЦК по отношению к окружающей печени [69].

Таким образом, на основании данных изученной литературы на сегодняшний день нет оптимального метода диагностики стадии болезни печени. Каждый из используемых методов определения стадии фиброза печени имеет свои ограничения и не позволяет надежно дифференцировать промежуточные стадии болезни печени.

Применение противовирусной терапии у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С позволяет элиминировать вирус из крови. При этом среди исследователей не существует единого мнения о том, как данные препараты воздействуют на печеночную паренхиму. У пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе ХВГС после проведенной специфической терапии остается риск прогрессирования портальной гипертензии – основного признака клинической декомпенсации. При анализе литературы нами не было обнаружено методик, которые рассчитывали риск клинической декомпенсации у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе ХВГС.

Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы при наличии диффузных заболеваний печени выше, чем среди пациентов с неизменной паренхимой печени. Хроническое воспаление и генетические мутации, потенцируемые этиологическими факторами диффузных заболеваний печени, по мнению большинства исследователей, являются основными причинами развития первичного рака печени. Результатом прогрессирования фиброза является портальная гипертензия, которая ведет, прежде всего, к изменениям гемодинамики в ткани печени и созданию условий для развития гепатоцеллюлярной карциномы. Данные о параметрах кровотока паренхимы печени, окружающей узел гепатоцеллюлярного рака, недостаточны. В ходе анализа данных литературы мы не обнаружили методики, которая позволяет прогнозировать риск развития

гепатоцеллюлярной карциномы на основании клинико-анамнестических данных и параметров перфузии ткани печени.

Указанные обстоятельства послужили основанием для проведения настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика пациентов

В когортное исследование на базе отделения лучевой диагностики ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с декабря 2019 года по сентябрь 2021 года было включено 145 пациентов, из которых 21 пациент не имел патологии печени (контрольная группа – пациенты без диффузных заболеваний печени, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании и желающие знать гемодинамические характеристики печени), у 124 пациентов было выявлено диффузное заболевание печени на стадии фиброза или цирроза. Стадия фиброза у пациентов, включенных в исследование, была гистологически верифицирована, определялась по шкале Metavir. Диагноз цирроз печени был выставлен на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных. С целью определения степени тяжести цирроза печени использовалась прогностическая шкала Child-Pugh. УЗИ, как наиболее доступный метод неинвазивной визуализации, выявлял изменение размеров и контура печени, а также признаки портальной гипертензии: спленомегалию, расширение воротной и селезеночной вен, наличие венозных коллатералей. С помощью эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) определяли степень расширения вен пищевода.

Критерии включения в исследование:

- пациенты любого пола и возраста с диффузными заболеваниями печени и без патологии печени, подписавшие информированное согласие;
- удовлетворительная экскреторная функция почек обследуемых (скорость клубочковой фильтрации не ниже 30 мл/мин/1.73 м²);
- отсутствие аллергических реакций на йодсодержащие препараты в анамнезе;
- отсутствие бронхиальной астмы в анамнезе;
- наличие венозного доступа, позволяющего вводить контрастный препарат болюсно со скоростью не менее 3,5 мл/сек;

Критерии исключения из исследования:

- пациенты с клиникой острого гепатита, с наличием внепеченочного холестаза или после оперативных вмешательств, связанных с наложением портосистемных анастомозов для уменьшения выраженности признаков портальной гипертензии (наложение спленоренальных, мезентерикокавальных анастомозов, спленэктомия);

- пациенты после трансплантации печени;

- лица, не согласившиеся на участие в исследовании.

Структура причин диффузных заболеваний печени у пациентов с фиброзом печени представлена на рисунке 2.

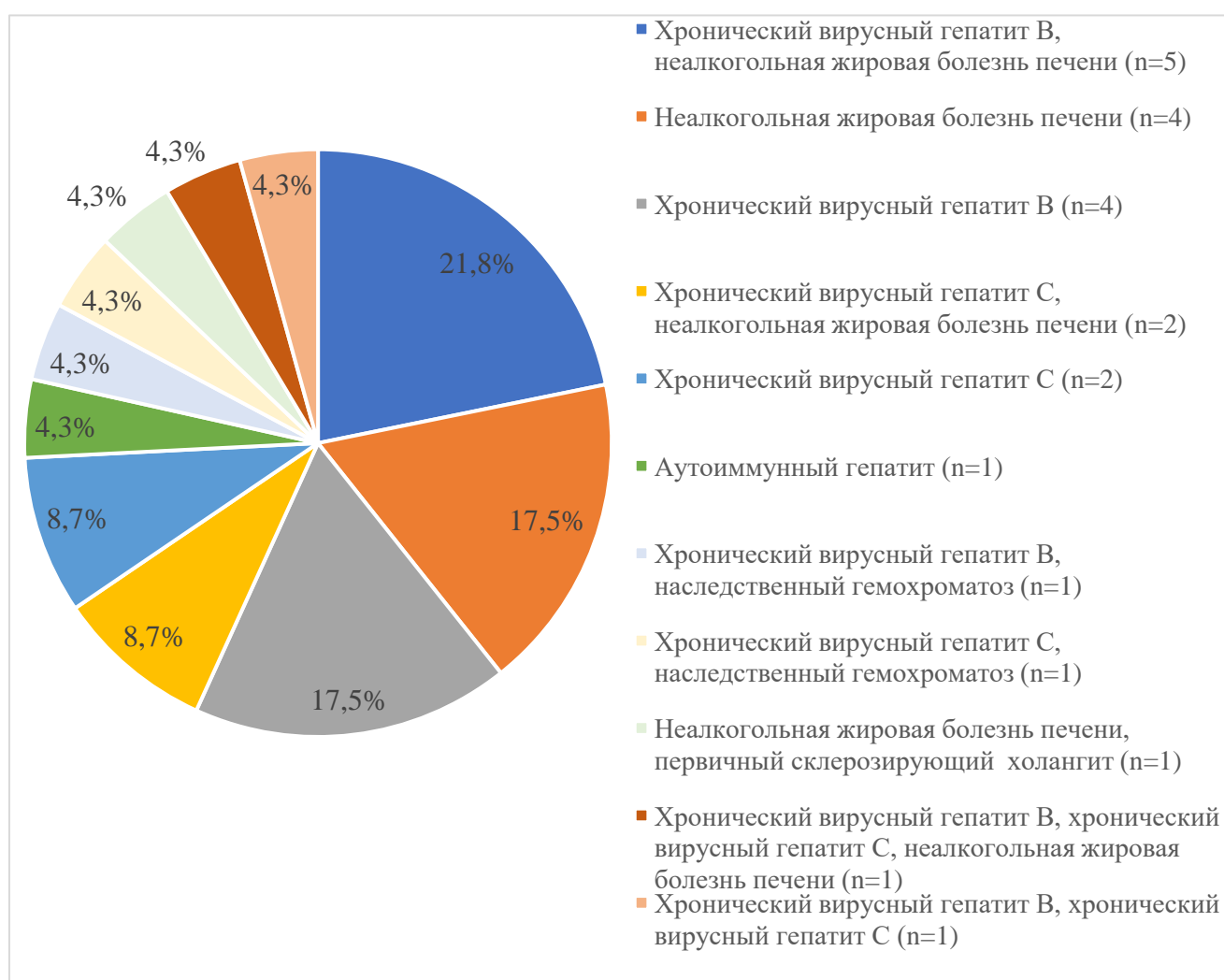


Рисунок 2 – Структура этиологического фактора у пациентов с фиброзом печени, %.

Фиброзу печени чаще всего предшествовали хронический вирусный гепатит С и/или его сочетание с неалкогольной жировой болезнью печени и хронический

вирусный гепатит В. Большинство пациентов имели 2 этиологических фактора фиброза печени (n=12).

Структура причин диффузных заболеваний печени у пациентов с циррозом печени представлена на рисунке 3.

В большинстве случаев циррозу печени предшествовал хронический вирусный гепатит С и/или алкогольная болезнь печени, а также хронический вирусный гепатит В. В нашем исследовании чаще причиной цирроза печени был 1 этиологический фактор (n=68).

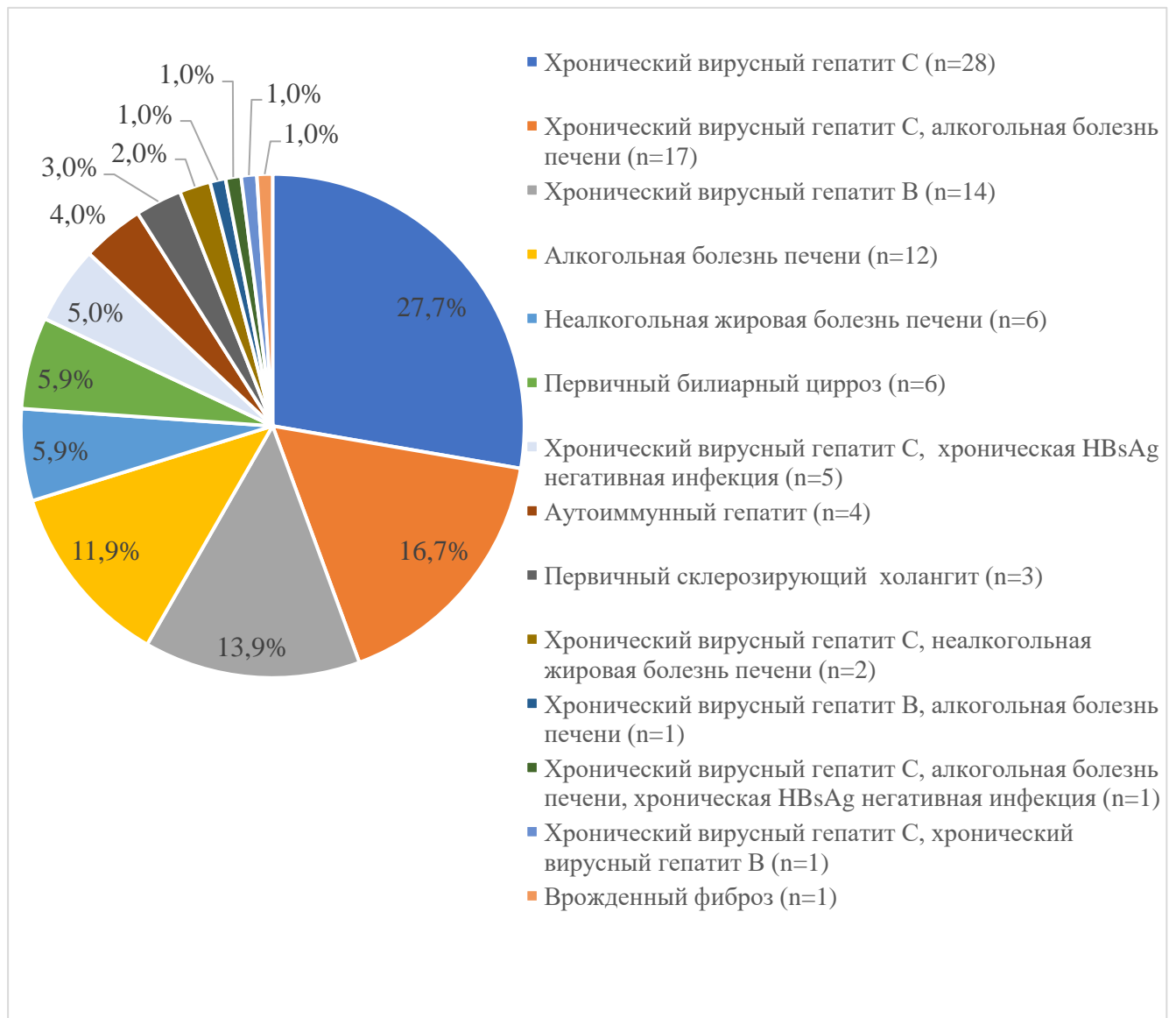


Рисунок 3 – Структура этиологического фактора у пациентов с циррозом печени, %.

2.1.1. Характеристика пациентов с различными стадиями фиброза печени и контрольной группы

Распределение пациентов по возрасту и полу в контрольной группе и в зависимости от стадии фиброза печени представлено в таблицах 4 и 5.

Таблица 4 - 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.

Медиана возраста для пациентов без диффузных заболеваний печени составила 56 лет, для лиц с F1 фиброзом по Metavir – 50,5 лет, для пациентов с F2 и F3 стадией фиброза – 46 лет, для лиц с циррозом печени – 52 года.

В контрольной группе преобладали лица женского пола (61,9%). Доля мужчин в группах пациентов с фиброзом F1, F2, F3 по Metavir и циррозом печени составила 75%, 57,1%, 62,5% и 55,4% соответственно.

В таблице 6 отображены значения диаметра ствола воротной вены для контрольной группы и в зависимости от степени фиброза печени.

У пациентов с неизменной паренхимой печени диаметр ствола воротной вены статистически значимо ниже, чем в остальных исследуемых группах и составляет 10,70 [IQR 10,20-12,60] мм (все $p < 0,05$). Статистически значимых различий диаметра ствола воротной вены в группах пациентов с различными стадиями фиброза и цирроза печени получено не было.

Таблица 5 - Распределение пациентов по полу в контрольной группе и в группах с различными стадиями фиброза печени

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.

Таблица 6 – Значения переменной «Диаметр ствола воротной вены» для контрольной группы и для каждой стадии фиброза печени

Категории	Диаметр ствола воротной вены, мм		p
	Me	Q ₁ -Q ₃	
1. Пациенты без фиброза печени (n=21)	10,70	10,20-12,60	p<0,001** p1-2= 0,016** p1-3=0,03** p1-4<0,001** p1-5<0,001**
2. Пациенты с F1* стадией фиброза (n=8)	13,35	12,10-15,15	
3. Пациенты с F2* стадией фиброза (n=7)	14,50	11,40-15,00	
4. Пациенты с F3* стадией фиброза (n=8)	14,75	14,60-14,90	
5. Пациенты с циррозом печени (n=101)	15,10	13,40-16,80	

Примечание: *- стадия фиброза морфологически верифицирована,

** - различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

2.1.2. Характеристика пациентов с различными степенями тяжести цирроза печени

Распределение пациентов по возрасту и полу в зависимости от степени тяжести цирроза печени представлено в таблицах 7 и 8.

Таблица 7 - 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 8 - Распределение пациентов по полу в зависимости от степени тяжести цирроза печени

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

Медиана возраста для пациентов с компенсированным циррозом печени составила 52 года, для лиц с субкомпенсированным циррозом печени – 50 лет, для пациентов с декомпенсированным циррозом – 56 лет.

Доля мужчин в группах пациентов с компенсированным, субкомпенсированным и декомпенсированным циррозом печени составила соответственно 53,3%, 51,1%, 81,8%.

Среди пациентов с циррозом печени доля обследуемых с компенсированным и субкомпенсированным циррозом печени составила 44,6% для каждого соответственно, а доля лиц с декомпенсированным циррозом – 10,8%.

В таблице 9 отображены значения диаметра ствола воротной вены в зависимости от степени тяжести цирроза печени.

Таблица 9 – Значения переменной «Диаметр ствола воротной вены» в зависимости от степени тяжести цирроза печени

Категории	Диаметр ствола воротной вены, мм	
	Me	Q ₁ -Q ₃
Пациенты с компенсированным циррозом печени (n=45)	14,90	13,00-16,25
Пациенты с субкомпенсированным циррозом печени (n=45)	15,50	13,80-17,40
Пациенты с декомпенсированным циррозом печени (n=11)	15,50	14,00-18,80

При сравнении значений диаметра ствола воротной вены в группах с различной степенью тяжести цирроза печени не было получено статистически значимых различий ($p=0,081$).

2.1.3. Характеристика пациентов с хроническим вирусом гепатита С, включенных в исследование

61 пациент с фиброзом и циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С был разделен на 2 группы – пациенты, не прошедшие противовирусную терапию и пациенты после ПВТ с достижением устойчивого вирусологического ответа. Из всех обследуемых у 7 пациентов морфологически был верифицирован фиброз печени, 32 пациента имели компенсированный цирроз печени, 15 пациентов – субкомпенсированный и 7 пациентов - декомпенсированный цирроз печени. Медиана возраста в группе пациентов, не прошедших противовирусную

терапию, составила 50 лет, интерквартильный размах – 44-59 лет. Медиана возраста в группе пациентов, прошедших специфическое лечение с достижением УВО, составила 53 года, интерквартильный размах – 48-58 лет. Распределение пациентов по полу в зависимости от наличия лечения представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Характеристика пациентов с фиброзом и циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С по полу в зависимости от наличия лечения

Категории	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс. чел.	%	Абс. чел.	%	Абс. чел.	%
Пациенты, не получавшие ПВТ	22	62,9	13	37,1	35	57,4
Пациенты после ПВТ с достижением УВО	20	76,9	6	23,1	26	42,6

В проведенном исследовании преобладали пациенты, которым специфическое лечение не проводилось (57,4%). Мужчины преобладали в 2-х исследуемых группах пациентов (62,9% среди пациентов, не получавших ПВТ и 76,9% среди лиц после ПВТ с достижением УВО).

Распределение пациентов по степени тяжести цирроза печени в зависимости от наличия лечения представлено в таблице 11.

Таблица 11 - Деление пациентов по степени тяжести цирроза печени в зависимости от категориальной переменной «Наличие лечения»

Степень тяжести цирроза печени	Количество пролеченных пациентов с достижением УВО	
	Абс. чел. /n	%
Отсутствие цирроза печени (фиброз)	4/7	57,1
Компенсированный цирроз печени	15/32	46,9
Субкомпенсированный цирроз печени	6/15	50,0
Декомпенсированный цирроз печени	1/7	14,3

Наибольшее количество пациентов с достижением УВО после ПВТ наблюдалось среди пациентов с фиброзом печени (57,1%), наименьшее – среди пациентов с декомпенсированным циррозом (14,3%).

2.1.4. Характеристика предикторов первичного рака печени, используемых для разработки прогностической модели

Одним из наиболее грозных осложнений цирроза печени является гепатоцеллюлярная карцинома. Нами было принято решение построить модель для определения риска ГЦК, в которую в качестве предикторов наряду с анамнестическими данными и наличием тромбоза воротной вены мы включили параметры перфузии ткани печени.

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, наличию сахарного диабета 2-го типа и тромбоза воротной вены в зависимости от наличия ГЦК представлены в таблицах 12, 13, 14, 15.

Таблица 12 – 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

Медиана возраста у пациентов с наличием первичного рака печени составила 56 [IQR 51-61,5] лет, у лиц без данной патологии – 52 [IQR 44-60] лет. Среди пациентов с наличием гепатоцеллюлярной карциномы преобладали лица мужского пола (70,8%).

Таблица 13 - 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 14 - Деление пациентов по наличию сахарного диабета 2-го типа в зависимости от наличия гепатоцеллюлярной карциномы

Категории	Наличие сахарного диабета 2-го типа		Отсутствие сахарного диабета 2-го типа	
	Абс. чел.	%	Абс. чел.	%
Наличие ГЦК	8	33,3	16	66,7
Отсутствие ГЦК	25	20,7	96	79,3

Таблица 15 - Распределение пациентов по наличию тромбоза воротной в зависимости от наличия первичного рака печени

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

Из всех обследуемых у 23,4% был выявлен первичный рак печени. У пациентов с наличием ГЦК сахарный диабет 2-го типа в качестве сопутствующей патологии определялся у 33,3 % обследуемых, при этом у лиц без первичного рака печени сахарный диабет 2-го типа был выставлен у 20,7% пациентов.

Среди пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой преобладали пациенты без тромбоза воротной вены (58,3%). Наличие тромбоза воротной вены при отсутствии первичного рака печени было выявлено у 9,1% обследуемых.

Деление пациентов по диаметру ствола воротной вены в зависимости от наличия гепатоцеллюлярной карциномы представлено в таблице 16.

Таблица 16 - Распределение пациентов по диаметру ствола воротной вены в зависимости от наличия гепатоцеллюлярной карциномы

Категории	Диаметр ствола воротной вены, мм	
	Me	Q1-Q3
Наличие ГЦК	14,2	11,8-16,3
Отсутствие ГЦК	14,7	12,5-15,9

При сравнении значений диаметра ствола воротной вены в группах пациентов с наличием ГЦК и без данной опухоли не было получено статистически значимых различий ($p=0,207$).

2.2. Методы исследования

Всем пациентам была проведена КТ-перфузия печени на 256-срезовом аппарате Philips iCT (Philips Medical Systems Netherland BV).

Исследование проводилось независимо от приема пищи. Пациента просили снять все металлические изделия (украшения, элементы одежды) перед началом исследования, чтобы во время сканирования избежать появления артефактов. В кубитальную вену вводили катетер 18 G (предпочтительнее) или 20 G. Сканирование проводилось в положении лежа на спине с запрокинутыми за голову руками.

Топограмма выполнялась с напряжением на рентгеновской трубке 80 кВ. Сила тока при нативном исследовании составляла 120 мА, экспозиция устанавливалась аппаратом автоматически для каждого пациента. Нативное сканирование проводили в условиях задержки дыхания на вдохе, зона сканирования – от нижних отделов органов грудной клетки до крыши вертлужных впадин тазовых костей. Область сканирования для КТ-перфузии печени выбиралась таким образом, чтобы ствол воротной вены, III, VII, VIII сегменты

печени, а также брюшная аорта и селезенка попадали в зону исследования. Выбор данных сегментов обусловлен зоной покрытия челночного сканирования (50 мм), при которой центральное положение занимает ствол воротной вены, относительной равноудаленностью данных сегментов друг от друга, а также максимальным различием отдельных параметров перфузии в III и VII сегменте по данным литературы [99]. Площадь зоны интереса в одном сегменте печени составляла примерно 4,7 см².

В литературе нет единых параметров, рекомендованных для проведения КТ-перфузии печени. По изученным данным, наименьшее значение напряжения, при котором качество перфузионных карт признается удовлетворительным, составляет 80 kV, экспозиция-120 mAs [85].

Параметры сканирования при КТ-перфузии печени приведены в таблице 17.

Таблица 17 - Протокол сканирования при КТ-перфузии печени

Параметр	Значения
Объем вводимого контрастного вещества, мл	50
Режим сканирования	челночный
Толщина среза, мм	5
Время ротации трубки, с	0,6
Скорость введения, мл/с	3,5-4,0
Время задержки сканирования, с	6
kV	80
mAs	120
Общее время сканирования, с	56

В ходе исследования мы пришли к выводу, что у пациентов с ожирением II степени (индекс массы тела (ИМТ) выше 35 кг/м²) и выше или асцитом большого объема необходимо увеличивать значение данных параметров до 100 kV и 140 mAs

для устранения артефактов при сканировании, а также увеличивать объем вводимого контрастного вещества до 65 мл.

Для внутривенного введения контрастного препарата использовали автоматический двухколбовый инжектор MEDRAD Stellant (Bayer, USA). В ходе исследования использовали неионный йодсодержащий контрастный препарат с содержанием йода не менее 350 мг/мл. Скорость введения контрастного препарата составляла 3,5-4,0 мл/с.

После введения контрастного вещества отсрочка сканирования составила 6 с. Болюс контрастного препарата сопровождался введением физиологического раствора в объеме 30 мл с той же скоростью.

Так как общее время челночного сканирования составляло 56 с, было принято решение проводить исследование на поверхностном дыхании пациента. Исследуемый получал необходимые разъяснения о типе дыхания. В целях уменьшения амплитуды движений передней брюшной стенки при дыхании живот фиксировался эластичным ремнем. Сканирование проводилось в челночном режиме через 6 секунд после начала введения контрастного препарата. В протокол перфузии печени было включено 15 «шагов» сканирования по 2 с, между которыми интервал составил также 2 с. Контраст в брюшной аорте обнаруживали на 4-5 «шаге» сканирования, в воротной вене – на 7-8.

Анализ перфузионных карт проводили с использованием метода наклона кривой, который для расчета артериальной и портальной перфузии учитывает максимальные наклоны («касательные») сегментов кривой «время-плотность» с участка паренхимы печени в артериальную и портальную фазы, деленные на пики аортального и портального усиления. Артериальная и портальная перфузии отражают «фазовую» скорость кровотока. Общая перфузия рассчитывается как сумма артериальной и портальной перфузий, а индекс перфузии печени характеризует долю артериального кровотока в общем кровотоке печени [85]. Данные параметры определяются аппаратом автоматически.

Эффективная доза, полученная пациентами при КТ-перфузии печени, в нашем исследовании при использовании протокола с значениями 80 kV и 120 mAs

составляла от 8,4 мЗв до 13,95 мЗв; в случае наличия у пациента ожирения II степени и выше и/или выраженного асцита эффективная доза при значениях напряжения 100 kV и силы тока 140 mAs составляла от 20,4 до 24,3 мЗв.

В ходе исследования максимальная эффективная доза у пациента составила 24,3 мЗв, что не превышает среднее значение эффективной дозы, допустимой при КТ-перфузии печени [126]. В целях уменьшения лучевой нагрузки на пациента при проведении перфузионной компьютерной томографии мы пользовались пакетом итеративных реконструкций iDose 4 и увеличивали задержку сканирования до 6 с. Известно, что использование итеративных реконструкций способствует снижению эффективной дозы на 45% [85], а применение задержки сканирования от 5 до 9 с уменьшает дозу облучения при КТ-перфузии печени на 21,4% [126].

Общее время исследования от момента приглашения пациента в кабинет КТ до конца сканирования составляло не более 10 минут.

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 в базовых анатомических ориентирах для определения показателей перфузии – в брюшной аорте (ее проксимальном отделе), в стволе воротной вены, в селезенке на уровне ворот (рисунок 4).

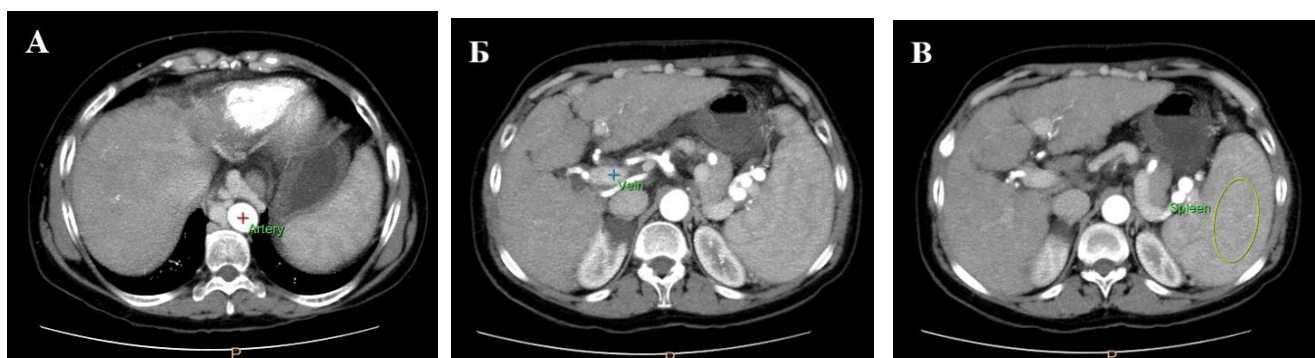


Рисунок 4 - Зоны интереса в проксимальных отделах брюшной аорты (А), стволе воротной вены (Б), селезенке (В), выставляемые на первом этапе постобработки КТ-перфузии печени.

На втором этапе определялись зоны интереса (ROI) 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 (рисунок 5).

Так как для каждого пациента рассчитывались показатели перфузии в трех сегментах печени, то общее количество наблюдений составило 435 (по 3 наблюдения для каждого из 145 обследуемых).

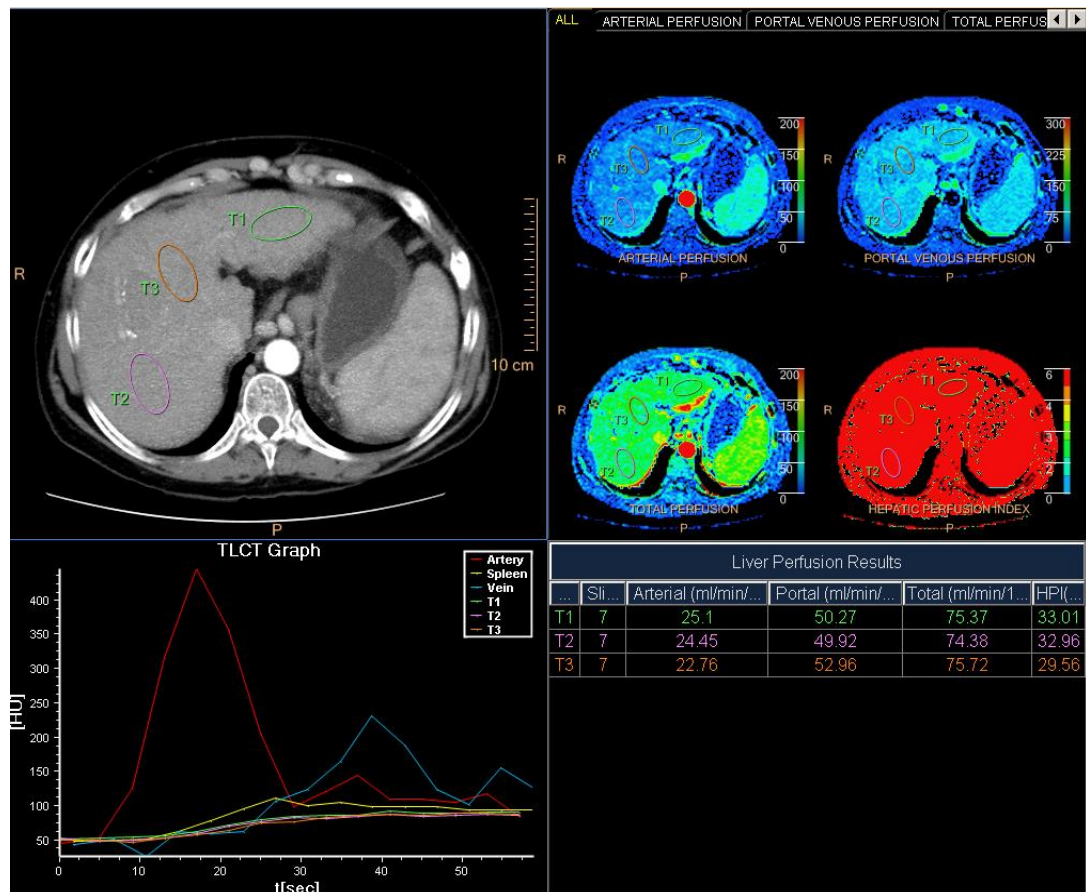


Рисунок 5 - После определения зон интереса в брюшной аорте, стволе воротной вены и селезенке выставлены ROI в III, VII и VIII сегментах печени. Получены значения артериальной, портальной, общей перфузии и индекса перфузии печени.

2.3. Статистический анализ

Статистический анализ и графическое представление данных выполнены с помощью Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corporation, США), статистического пакета IBM SPSS Statistics V.26.0 (SPSS: An IBM Company, США), программы StatTech v. 2.3.0 (ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе случаев менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе случаев более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). При отсутствии нормального распределения количественные данные характеризовались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (IQR, Q1 – Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

В случае нормального распределения данных сравнение трех и более групп по количественному показателю выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения – с помощью критерия Шеффе. При отсутствии нормального распределения данных сравнение трех и более групп по количественному показателю выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение двух несвязанных групп по количественному параметру, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни, при нормальном распределении – с помощью t-критерия Стьюдента.

Прогностические модели, характеризующие зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывались с помощью метода множественной линейной регрессии.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

ГЛАВА 3. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КТ-ПЕРФУЗИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ФИБРОЗЕ И ЦИРРОЗЕ (РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ)

3.1. Роль перфузионной компьютерной томографии в диагностике стадии фиброза печени и степени тяжести цирроза печени

3.1.1. Сравнение значений параметров перфузии печени у пациентов с неизменной паренхимой печени, фиброзом и циррозом

В ходе исследования нами не было получено статистически значимых различий в значениях параметров перфузии ткани печени у пациентов с начальным, промежуточным и прогрессирующим фиброзом по шкале Metavir. Нами было принято решение объединить всех пациентов с фиброзом печени в одну группу. Мы сравнивали значения параметров перфузии в группах лиц с неизменной паренхимой печени, с фиброзом и циррозом печени.

Сравнение значений артериальной перфузии в указанных группах представлено в таблице 18.

Таблица 18 – Сопоставление значений артериальной перфузии в группах пациентов с неизменной паренхимой, с фиброзом и циррозом печени

Категории	Артериальная перфузия (мл/мин/100 мл)		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	
1. Контрольная группа (n=21)	16,04	13,09-19,37	0,035* p ₁₋₃ =0,031*
2. Пациенты с фиброзом печени (n=23)	17,75	15,31-19,69	
3. Пациенты с циррозом печени (n=101)	17,91	14,30-23,20	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Исходя из данных таблицы 18, были получены статистически значимые различия артериальной перфузии в исследуемых группах ($p=0,035$). В результате post-hoc анализа было установлено, что значения артериальной перфузии у

пациентов с циррозом печени статистически значимо выше, чем у пациентов с неизменной печеночной паренхимой. Медиана артериальной перфузии у пациентов с циррозом печени составила 17,91 [IQR 14,30-23,20] мл/мин/100 мл, у пациентов с неизменной печеночной паренхимой – 16,04 [IQR 13,09-19,37] мл/мин/100 мл, $p=0,031$ (рисунок 6).

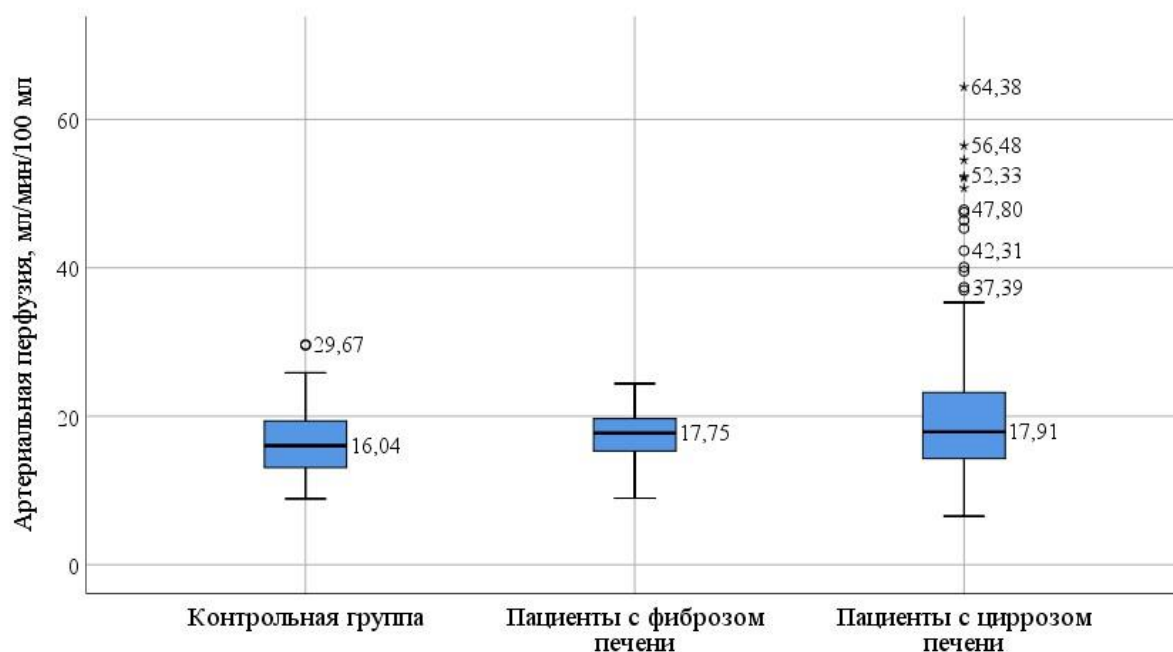


Рисунок 6 – Анализ значений артериальной перфузии в исследуемых группах.

Был проведен анализ портальной перфузии в группах пациентов с неизменной паренхимой, фиброзом и циррозом печени (таблица 19).

Таблица 19 – Сравнение значений портальной перфузии в исследуемых группах

Категории	Портальная перфузия (мл/мин/100 мл)		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	
1. Контрольная группа (n=21)	60,48	51,92-69,06	<0,001* p1-3<0,001* p1-2<0,001* p2-3<0,001*
2. Пациенты с фиброзом печени (n=23)	39,00	34,05-43,26	
3. Пациенты с циррозом печени (n=101)	27,52	23,71-31,79	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

При анализе значений портальной перфузии в группах сравнения были получены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Медиана портальной перфузии у пациентов с циррозом печени составила 27,52 [IQR 23,71-31,79] мл/мин/100 мл, что является минимальным значением при попарном сравнении в исследуемых группах ($p < 0,001$). У пациентов с фиброзом печени медиана портальной перфузии равна 39,00 [IQR 34,05-43,26] мл/мин/100 мл, что статистически значимо ниже, чем у пациентов с неизменной паренхимой печени (60,48 [IQR 51,92-69,06] мл/мин/100 мл), $p < 0,001$ (рисунок 7).

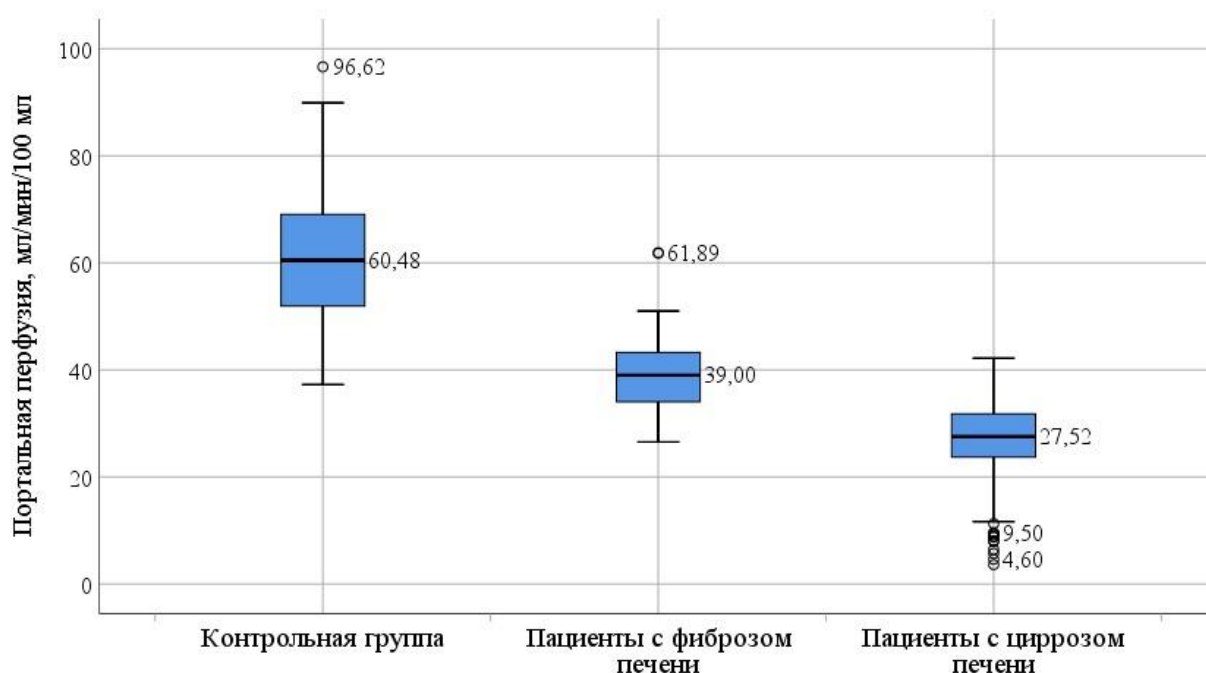


Рисунок 7 – Сравнение значений портальной перфузии в контрольной группе и группах пациентов с фиброзом и циррозом печени.

Сопоставление значений общей перфузии в исследуемых группах пациентов отображено в таблице 20.

Значения общей перфузии статистически значимо различались в исследуемых группах ($p < 0,001$). Используя апостериорные сравнения с помощью критерия Шеффе, было определено, что значения общей перфузии у пациентов с циррозом печени ниже, чем значения этого показателя в остальных исследуемых группах. Значение общей перфузии у пациентов с циррозом печени составляет $46,72 \pm 8,47$ [95% ДИ: 45,76-47,68] мл/мин/100 мл, что является минимальным значением при попарном сравнении в исследуемых группах ($p < 0,001$ в обоих

случаях). Значения общей перфузии у пациентов с фиброзом печени ($56,54 \pm 7,58$ [95% ДИ: 54,72-58,36] мл/мин/100 мл) статистически значимо ниже значений этого же параметра у пациентов из контрольной группы ($78,40 \pm 14,45$ [95% ДИ: 74,76-82,04] мл/мин/100 мл); $p < 0,001$ (рисунок 8).

Таблица 20 – Анализ значений общей перфузии в группах пациентов без диффузной патологии печени, с фиброзом и циррозом печени

Категории	Общая перфузия (мл/мин/100 мл)		p
	M \pm SD	95% ДИ	
1. Контрольная группа (n=21)	78,40 \pm 14,45	74,76-82,04	<0,001* p1-3<0,001* p1-2<0,001* p2-3<0,001*
2. Пациенты с фиброзом печени (n=23)	56,54 \pm 7,58	54,72-58,36	
3. Пациенты с циррозом печени (n=101)	46,72 \pm 8,47	45,76-47,68	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

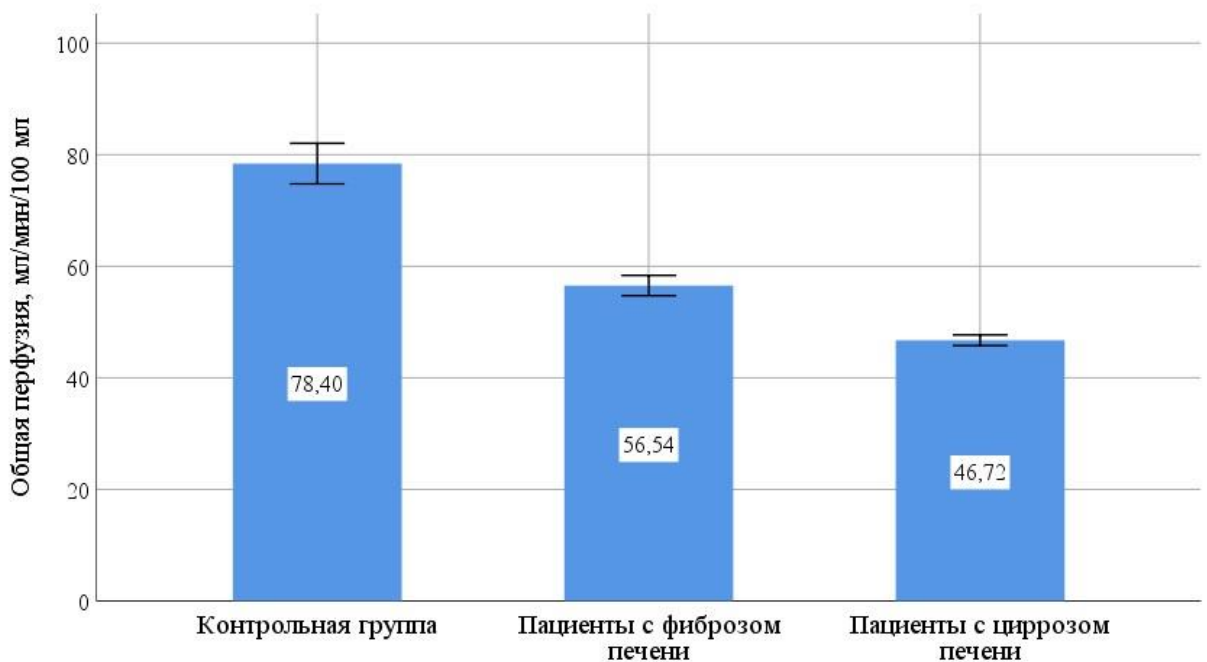


Рисунок 8 – Сопоставление значений общей перфузии в группах сравнения.

Нами были получены статистически значимые различия при сравнении индекса перфузии печени в контрольной группе, в группах пациентов с фиброзом и циррозом печени. Данные отображены в таблице 21. Значения индекса печеночной перфузии в группах сравнения имели статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Таблица 21 – Сравнение значений индекса печеночной перфузии в исследуемых группах

Категории	Индекс перфузии печени, %		p
	Me	Q1-Q3	
1. Контрольная группа (n=21)	21,01	16,32-25,23	<0,001* p1-3<0,001* p1-2<0,001* p2-3<0,001*
2. Пациенты с фиброзом печени (n=23)	30,89	25,32-34,32	
3. Пациенты с циррозом печени (n=101)	41,09	32,73-50,47	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

В результате post-hoc анализа было установлено, что значения индекса печеночной перфузии у пациентов с циррозом печени (41,09 [IQR 32,73 – 50,47] %) были статистически значимо выше, чем у пациентов с неизменной паренхимой печени (21,01 [16,32-25,23] %) и у пациентов с фиброзом печени (30,89 [IQR 25,32-34,32] %); для обоих случаев $p < 0,001$. У пациентов с фиброзом печени значения индекса печеночной перфузии были выше, чем у пациентов с неизменной паренхимой печени (30,89 [IQR 25,32 – 34,32] %) против 21,01 [IQR 16,32 – 25,23] % соответственно), $p < 0,001$ (рисунок 9).

Мы провели ROC-анализ диагностической значимости всех параметров перфузии ткани печени в прогнозировании риска фиброза. Статистических различий в значениях артериальной перфузии у пациентов с фиброзом и у пациентов с неизменной паренхимой печени получено не было.

ROC-анализ диагностической значимости портальной перфузии в прогнозировании фиброза печени отображен на рисунке 10.

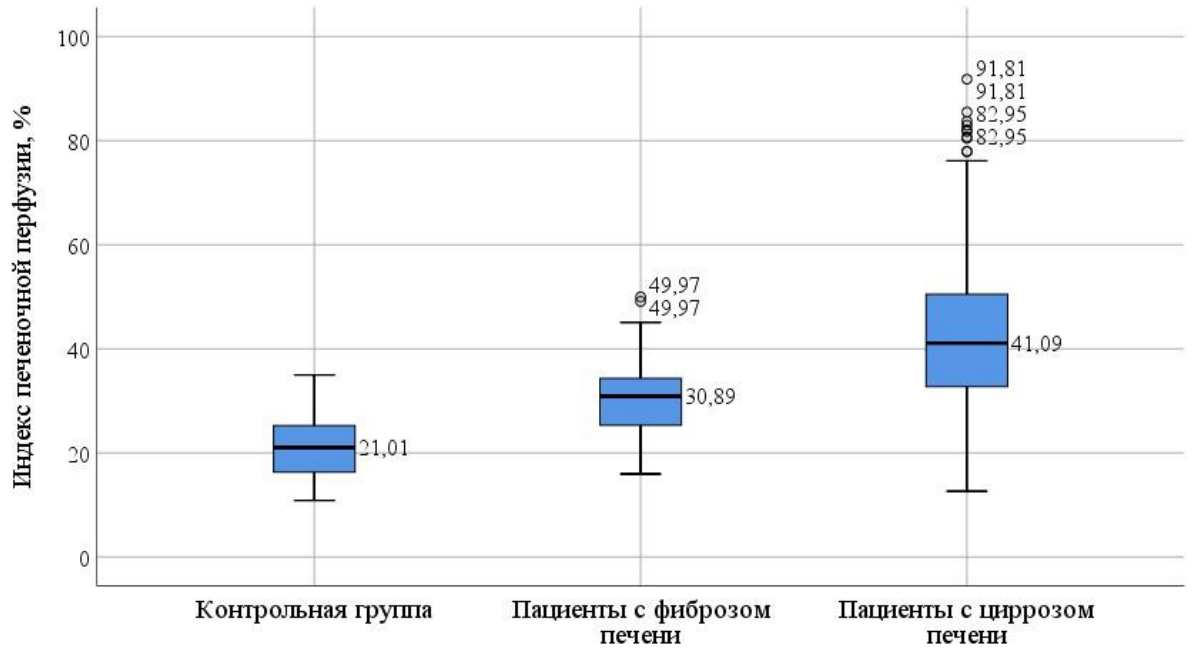


Рисунок 9 - Анализ значений индекса перфузии печени в группах сравнения.

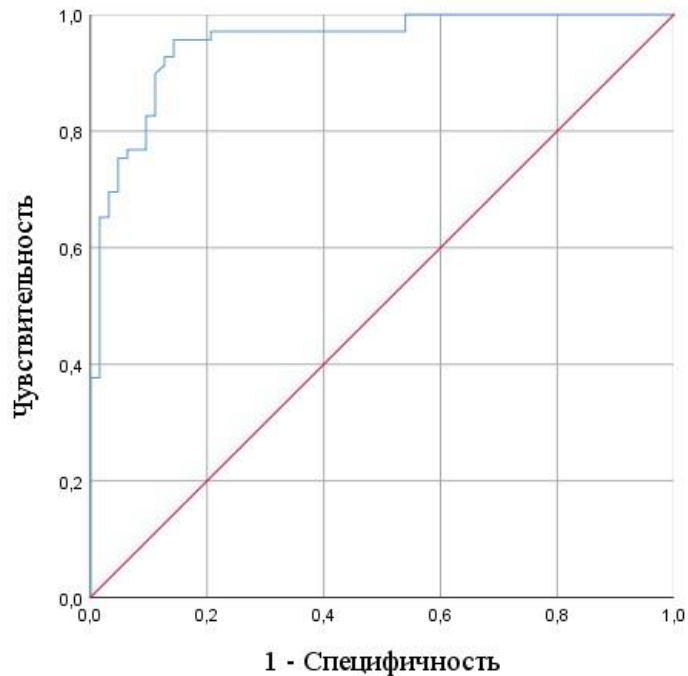


Рисунок 10 – ROC-анализ прогностической значимости портальной перфузии в определении риска фиброза печени.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза фиброза печени и портальной перфузии, составила $0,951 \pm 0,018$ с 95% ДИ: 0,916-0,985. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение портальной перфузии в точке cut-off равно 47,75 мл/мин/100 мл. При портальной перфузии равной или меньшей данного значения прогнозировался высокий риск фиброза. Чувствительность и специфичность метода составили 89,9% и 88,0 % соответственно

ROC-анализ диагностической значимости общей перфузии в прогнозировании фиброза печени отображен на рисунке 11.

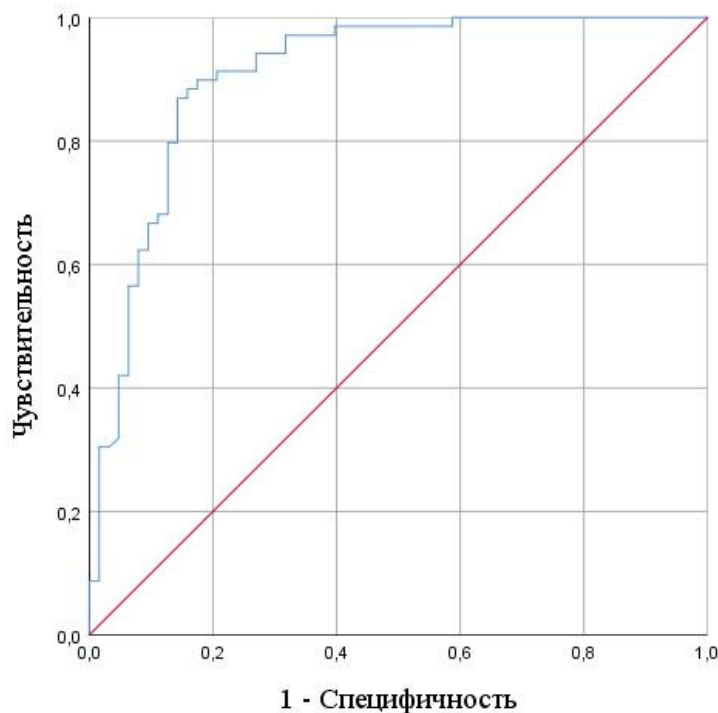


Рисунок 11 — ROC-анализ прогностической значимости общей перфузии в определении риска фиброза печени.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза фиброза печени и общей перфузии, составила $0,907 \pm 0,027$ с 95% ДИ: 0,854-0,960. Полученная модель явилась статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение общей перфузии в точке cut-off составило 64,62 мл/мин/100 мл. При общей перфузии равной или меньшей данного значения прогнозировался высокий

риск фиброза печени. Чувствительность и специфичность метода составили 89,9% и 82,5 % соответственно

ROC-анализ диагностической значимости индекса перфузии печени в прогнозировании фиброза печени отображен на рисунке 12.

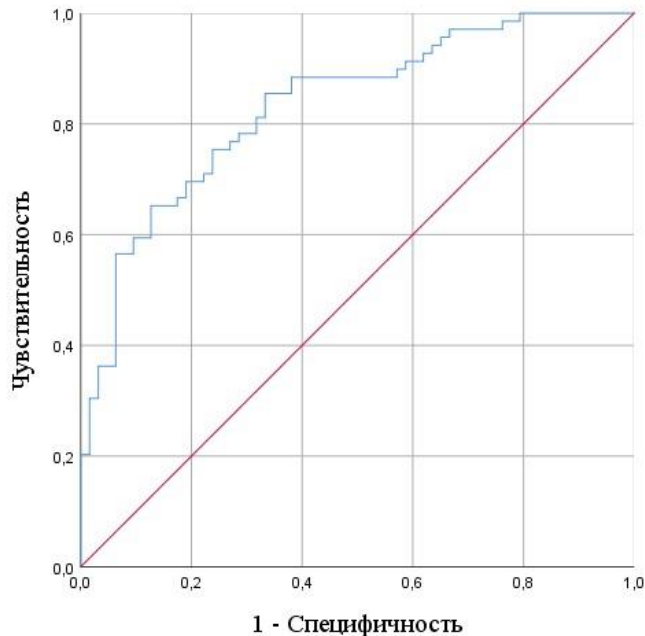


Рисунок 12 – ROC-анализ прогностической значимости индекса печеночной перфузии в определении риска фиброза печени.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза фиброза печени и индекса перфузии печени, составила $0,833 \pm 0,035$ с 95% ДИ: 0,764-0,901. Полученная модель явилась статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение индекса перфузии печени в точке cut-off составило 24,85%. При индексе печеночной перфузии равном или большем данного значения прогнозировался высокий риск фиброза печени. Чувствительность и специфичность метода составили 76,8% и 71,4 % соответственно.

Таким образом, в проведенном исследовании нам не удалось получить статистически значимых различий при сравнении значений параметров перфузии начального, промежуточного и прогрессирующего фиброза. В литературе имеются данные об исследовании, проведенном Ronot M. et al. в 2010 году, в ходе которого был сделан вывод о том, что портальная перфузия у пациентов с промежуточным

и прогрессирующим фиброзом была значительно ниже данного параметра у пациентов с минимальным фиброзом ($p = 0,042$). Общая перфузия печени также была значительно ниже у пациентов с F2 и F3 по Metavir по сравнению с F1 по Metavir ($p = 0,02$). Данное исследование было проведено среди пациентов с хроническим вирусным гепатитом С [137]. В проведенном нами исследовании пациенты с фиброзом печени имели различную этиологию диффузного заболевания печени.

В то же время мы установили статистически значимые различия при сравнении всех параметров перфузии ткани печени у пациентов с неизменной печеночной паренхимой, фиброзом и циррозом печени. Мы получили статистически значимое постепенное снижение портальной, общей перфузий, постепенное статистически достоверное увеличение значений индекса перфузии печени при попарном сравнении данных параметров в исследуемых группах; минимальные значения портальной и общей перфузии, максимальные значения индекса перфузии печени были получены у пациентов с циррозом (при попарном сравнении все $p < 0,001$). При этом статистически значимые различия артериальной перфузии были обнаружены только при сравнении значений данного параметра у пациентов с неизменной паренхимой и у пациентов с циррозом печени ($p = 0,031$).

Снижение общей перфузии у пациентов с циррозом по сравнению с группами пациентов без диффузных заболеваний печени и с нецирротическим хроническим заболеванием печени (фиброзом) получил В.Е. Van Beers et al. в 2001 году ($p = 0,009$ и $p = 0,003$ соответственно). Кроме того, в данном исследовании артериальная фракция была значительно увеличена у пациентов с циррозом по сравнению с контрольной группой ($p = 0,022$) [33].

Также в ходе нашего исследования было установлено, что прогностически ценными параметрами перфузии печени в плане определения риска фиброза являются параметры портальной и общей перфузии, которые позволяют прогнозировать фиброз печени с чувствительностью и специфичностью 89,9/88,0% для портальной перфузии и 89,9/82,5% для общей перфузии соответственно.

3.1.2 Модель для определения стадии фиброза печени

Статистический анализ зависимости степени фиброза печени от таких факторов, как значения артериальной, портальной, общей перфузии, индекса печеночной перфузии, диаметра ствола воротной вены, возраста пациентов позволил получить регрессионную модель (3.1) с использованием метода множественной линейной регрессии, в которую в качестве предикторов вошли значения артериальной, общей перфузии, индекса печеночной перфузии, а также диаметр ствола воротной вены. Общее количество пациентов – 145.

Полученная нами зависимость описывается уравнением:

$$Y_{\text{ст. фиброза}} = 5,262 + 0,047 * X_{\text{АР}} + 0,043 * X_{\text{д. вор. вены}} + 0,011 * X_{\text{НПГ}} - 0,077 * X_{\text{ТР}} \quad (3.1),$$

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), $X_{\text{АР}}$ - значения артериальной перфузии (мл/мин/100 мл), $X_{\text{д.вор.вены}}$ - диаметр ствола воротной вены (мм), $X_{\text{НПГ}}$ - индекс печеночной перфузии (%), $X_{\text{ТР}}$ - значения общей перфузии (мл/мин/100 мл).

Исходя из коэффициентов регрессии, увеличение значений артериальной перфузии на 1 мл/мин/100 мл сопровождается повышением степени фиброза печени на 0,047 единиц. При увеличении диаметра ствола воротной вены на 1 мм степень фиброза печени увеличивается на 0,043 единиц, а при повышении индекса печеночной перфузии на 1% отмечается увеличение зависимой переменной на 0,011 единиц. При повышении значений общей перфузии на 1 мл/мин/100 мл степень фиброза печени уменьшается на 0,083 единиц.

Между предикторами и зависимой переменной в полученной модели отмечалась статистически значимая корреляционная связь высокой тесноты по шкале Чеддока ($r=0,834$). Статистическая значимость модели меньше 0,001. В модели (3.1) были учтены 69,6% факторов, оказывающих влияние на значение степени фиброза печени.

Клинический пример 1.

Пациент М. 30 лет обратился в отделение лучевой диагностики для прохождения КТ-перфузии печени по направлению от гастроэнтеролога клиничко-диагностического центра (КДЦ) в плановом порядке для уточнения гемодинамических особенностей паренхимы печени. У пациента выставлен диагноз: хронический вирусный гепатит В (ДНК HBV «-»), минимальной степени активности. Противовирусная терапия Энтекавир с 15.02.2016г. по 24.09.2020г. Вирусологический ответ. Данные КТ-перфузии печени пациента М. приведены на рисунке 13.

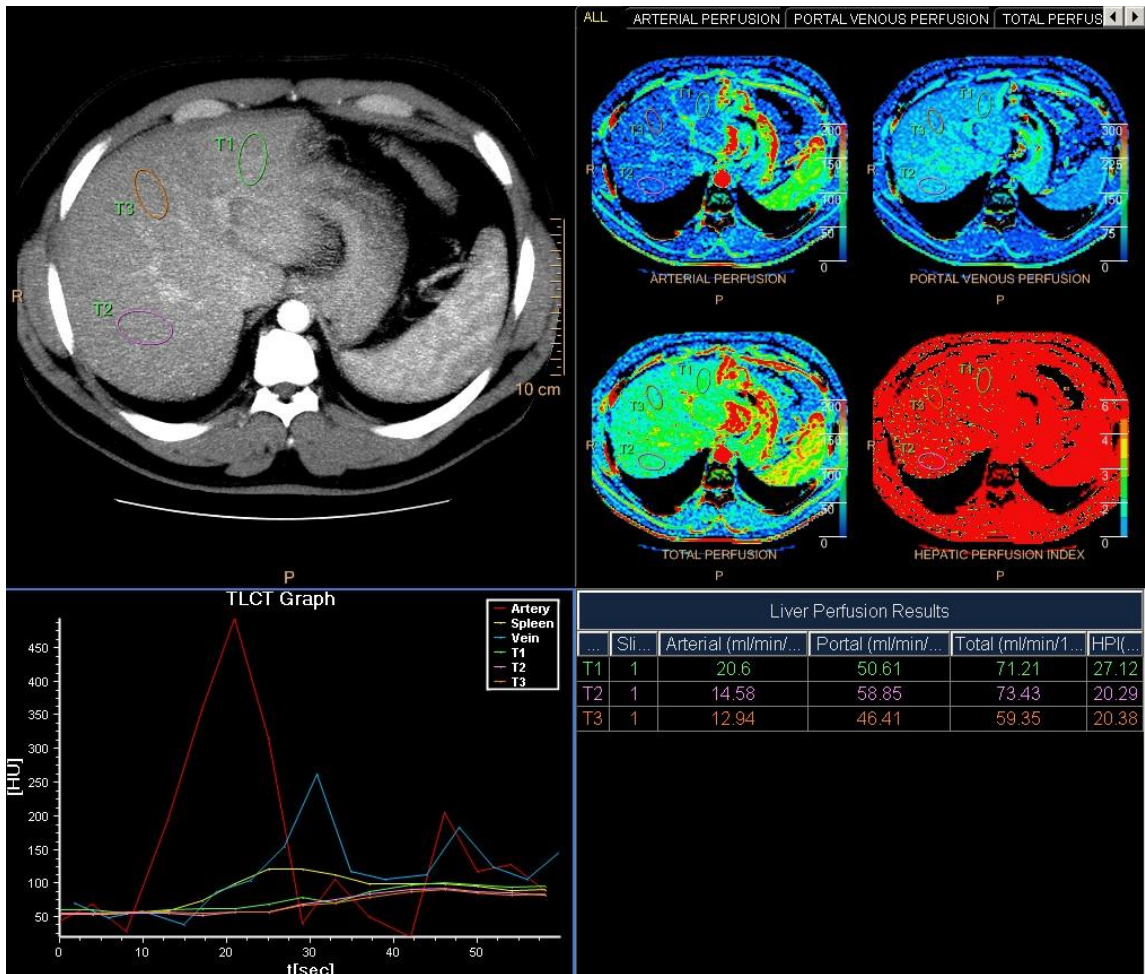


Рисунок 13 - Перфузионные карты печени (артериальная, портальная, общая перфузия, индекс печеночной перфузии) пациента М. Зоны интереса выставлены в III, VII, VIII сегментах печени. Для каждого ROI определены значения 4-х параметров перфузии.

При КТ-перфузии печени среднее значение артериальной перфузии, полученное при суммировании значений данного параметра в III, VII, VIII сегментах печени и делении на 3, равно 16,04 мл/мин/100 мл. Аналогичным образом были получены средние значения индекса перфузии печени и общей перфузии – 22,60% и 68,00 мл/мин/100 мл соответственно. Диаметр ствола воротной вены при анализе «сырых» данных КТ-перфузии составил 16,2 мм.

Подставляя полученные числовые значения в модель (3.1), $Y_{\text{ст.фиброза}}$ равно 1,7, что соответствует F1 стадии фиброза по Metavir. По данным гистологического обследования у пациента F1 стадия фиброза по Metavir.

Клинический пример 2.

Пациентка К. 51 года была направлена в отделение лучевой диагностики для прохождения КТ-перфузии печени по направлению от гастроэнтеролога гепатологического отделения в плановом порядке для уточнения гемодинамических особенностей печеночной паренхимы. У пациентки выставлен основной диагноз: неалкогольный стеатогепатит минимальной степени активности. Сопутствующий диагноз: сахарный диабет 2 типа, ожирение 3 степени.

При КТ-перфузии печени среднее значение артериальной перфузии составило 23,20 мл/мин/100 мл, среднее значение индекса перфузии печени и общей перфузии – 43,48 % и 54,67 мл/мин/100 мл соответственно. Диаметр ствола воротной вены при анализе «сырых» данных КТ-перфузии составил 15,7 мм. На рисунке 14 построены перфузионные карты печени данной пациентки.

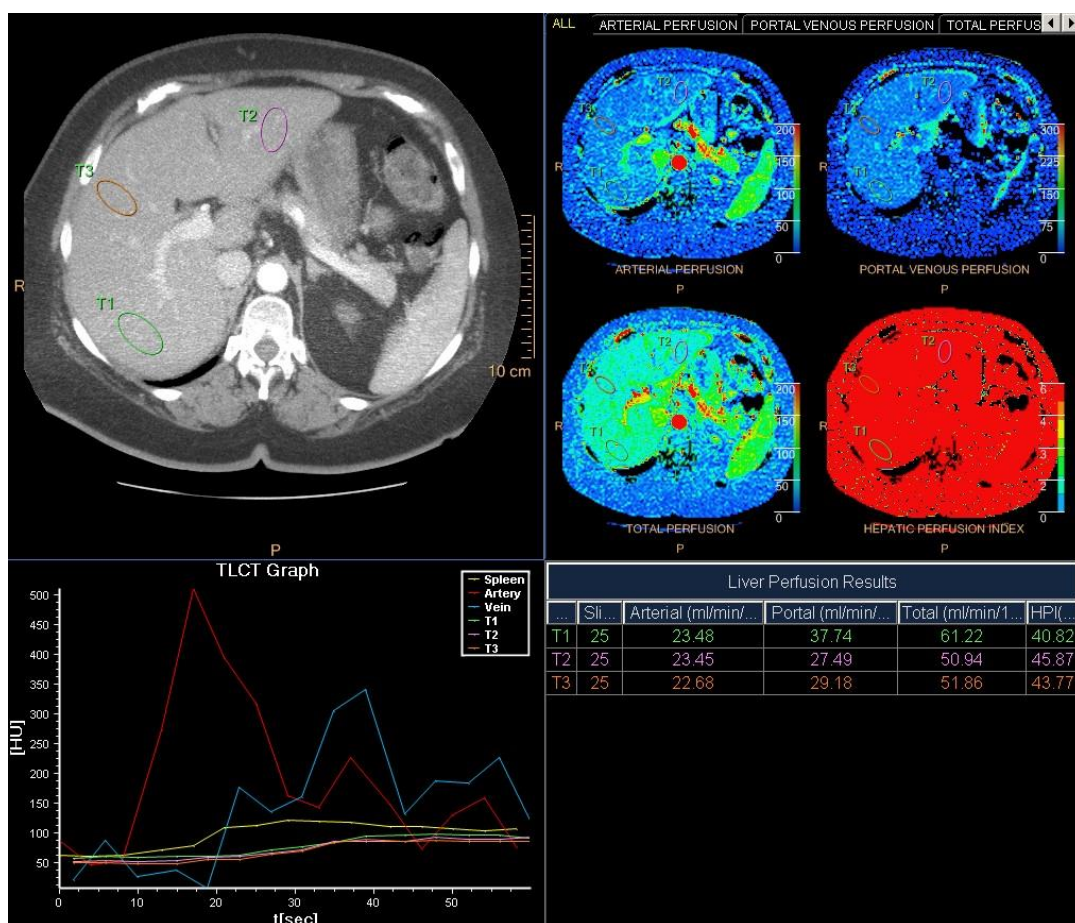


Рисунок 14 - КТ-перфузия печени пациентки К. В результате постобработки данных получены значения артериальной, портальной, общей перфузии, индекса перфузии печени в III, VII, VIII сегментах печени.

Подставляя полученные числовые значения в модель (3.1), $Y_{\text{ст.фиброза}}$ равно 3,3, что соответствует F3 стадии фиброза по Metavir. По данным морфологической верификации у пациентки К. F3 стадия фиброза по Metavir.

Для повышения прогностической точности перфузионной компьютерной томографии в плане определения стадии фиброза печени нами была разработана диагностическая модель с помощью метода множественной линейной регрессии. Учитывая тот факт, что каждый отдельно взятый параметр перфузии не дает возможности дифференцировать промежуточные стадии фиброза, мы решили создать многофакторную модель, в которую в качестве предикторов вошли значения артериальной, общей перфузии, индекса печеночной перфузии, а также диаметр ствола воротной вены, измеренный нами при анализе «сырых данных» КТ-перфузии печени. Мы не встречали в литературе данных о построении моделей, характеризующих зависимость степени фиброза и параметров КТ-перфузии печени.

3.1.3 Сравнение значений параметров перфузии печени в зависимости от степени тяжести цирроза печени

Нами были определены параметры КТ-перфузии печени у пациентов с различными степенями тяжести цирроза, а также был проведен сравнительный анализ данных параметров в группах пациентов с компенсированным, субкомпенсированным и декомпенсированным циррозом печени.

Результаты сравнения значений артериальной перфузии в исследуемых группах отображены в таблице 22.

При сопоставлении значений артериальной перфузии в зависимости от показателя «Степень тяжести цирроза печени», были установлены существенные различия ($p < 0,001$). Значения артериальной перфузии у пациентов с субкомпенсированным циррозом печени (19,06 [IQR 14,40 – 24,03] мл/мин/мин) оказались выше, чем значения этого же параметра у пациентов с компенсированным циррозом печени (16,36 [IQR 13,67 – 19,30] мл/мин/мин), $p = 0,001$. Артериальная перфузия у лиц с декомпенсированным циррозом печени (32,44 [IQR 21,83 – 46,38] мл/мин/мин) была значительно выше, чем у пациентов с

компенсированным и субкомпенсированным циррозом печени; $p < 0,001$ в обоих случаях (рисунок 15).

Таблица 22 – Сопоставление значений артериальной перфузии в зависимости от степени тяжести цирроза печени

Категории	Артериальная перфузия (мл/мин/мин)		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	
1. Пациенты с компенсированным циррозом печени (n=45)	16,36	13,67 – 19,30	< 0,001* p1-2=0,001* p1-3< 0,001* p2-3< 0,001*
2. Пациенты с субкомпенсированным циррозом печени (n=45)	19,06	14,40 – 24,03	
3. Пациенты с декомпенсированным циррозом печени (n=11)	32,44	21,83 – 46,38	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

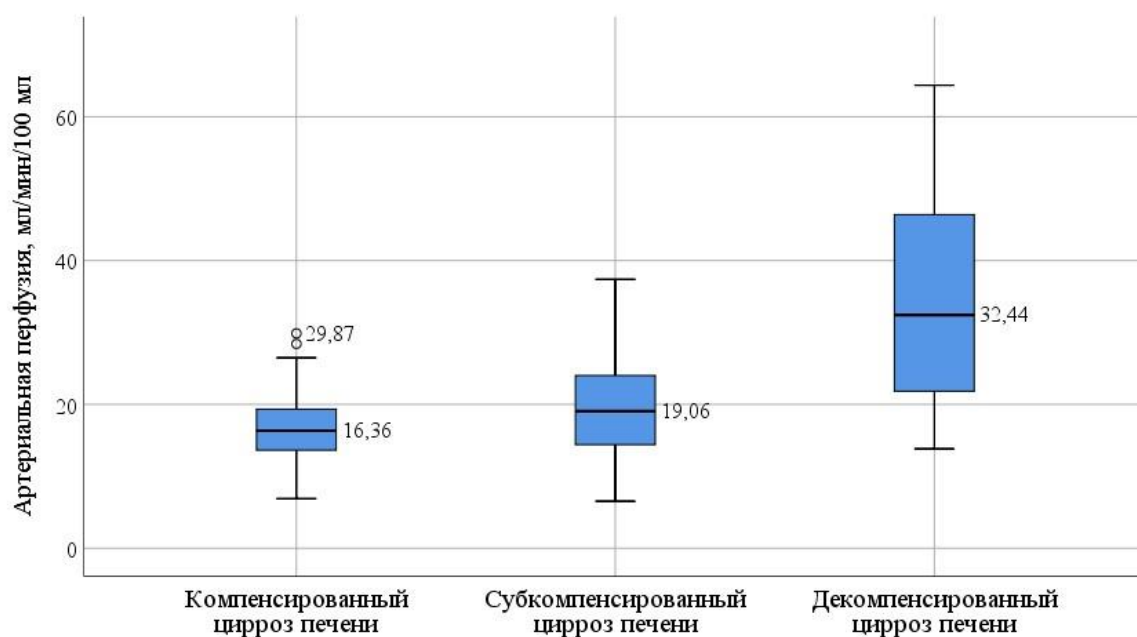


Рисунок 15 – Сравнение значений артериальной перфузии в зависимости от степени тяжести цирроза печени.

Нами был проведен анализ значений портальной перфузии в исследуемых группах (таблица 23).

Таблица 23 – Сравнение значений портальной перфузии в зависимости от показателя «Степень тяжести цирроза печени»

Категории	Портальная перфузия (мл/мин/мин)		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	
1. Пациенты с компенсированным циррозом печени (n=45)	30,93	27,15 – 33,84	< 0,001* p1-2<0,001* p1-3< 0,001* p2-3< 0,001*
2. Пациенты с субкомпенсированным циррозом печени (n=45)	26,07	23,50 – 28,90	
3. Пациенты с декомпенсированным циррозом печени (n=11)	13,62	9,23 – 18,87	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

При сопоставлении значений портальной перфузии в зависимости от степени тяжести цирроза печени были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Отмечается постепенное уменьшение значений портальной перфузии при увеличении степени тяжести цирроза печени. Значение медианы портальной перфузии у пациентов с субкомпенсированным циррозом печени по данным нашего исследования составляет 26,07 [IQR 23,50 – 28,90] мл/мин/мин, что статистически значимо ниже значений данного параметра у пациентов с компенсированным циррозом печени (30,93 [IQR 27,15 – 33,84] мл/мин/мин) и статистически значимо выше значений портальной перфузии у пациентов с декомпенсированным циррозом печени (13,62 [IQR 9,23 – 18,87] мл/мин/мин); при попарном сравнении все $p < 0,001$ (рисунок 16).

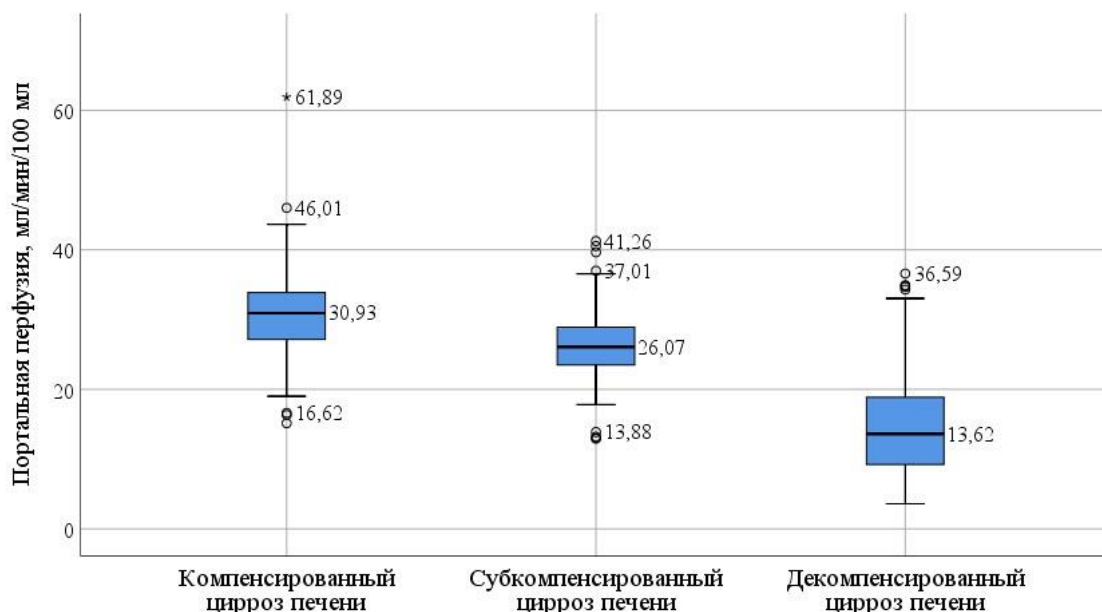


Рисунок 16 – Сопоставление значений портальной перфузии в исследуемых группах пациентов

Мы сравнили значения общей перфузии в группах пациентов с различной степенью тяжести цирроза печени (таблица 24).

Таблица 24 – Сравнение значений общей перфузии в зависимости от степени тяжести цирроза печени

Категории	Общая перфузия (мл/мин/мин)		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	
1. Пациенты с компенсированным циррозом печени (n=45)	46,68	42,62 – 51,38	0,031* p2-3=0,039*
2. Пациенты с субкомпенсированным циррозом печени (n=45)	45,80	39,66 – 51,59	
3. Пациенты с декомпенсированным циррозом печени (n=11)	50,40	40,95 – 60,08	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

При анализе значений общей перфузии в зависимости от показателя «Степень тяжести цирроза печени», были установлены статистически значимые различия ($p = 0,031$). Значения общей перфузии у пациентов с декомпенсированным циррозом печени (50,40 [IQR 40,95 – 60,08] мл/мин/мин) достоверно выше значений этого параметра у пациентов с субкомпенсированным циррозом (45,80 [IQR 39,66 – 51,59] мл/мин/мин); $p=0,039$. Статистически значимых различий в значениях общей перфузии у пациентов с компенсированным циррозом печени (46,68 [IQR 42,62 – 51,38] мл/мин/мин) по сравнению с субкомпенсированным циррозом и по сравнению с декомпенсированным циррозом получено не было, $p=0,299$ и $p=0,420$ соответственно (рисунок 17).

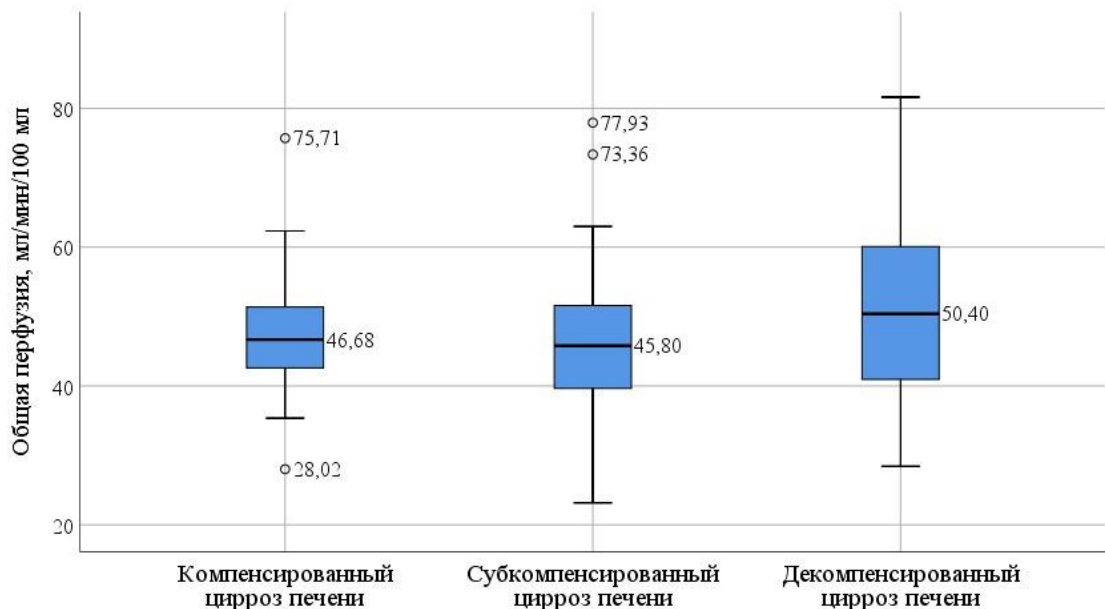


Рисунок 17 – Сравнение значений общей перфузии в зависимости от степени тяжести цирроза печени.

При оценке индекса печеночной перфузии в зависимости от степени тяжести цирроза печени, нами были получены статистически значимые различия ($p < 0,001$), отображенные в таблице 25.

Отмечается постепенное увеличение значений индекса перфузии печени по мере увеличения степени тяжести цирроза.

Таблица 25 – Анализ индекса печеночной перфузии в зависимости от показателя «Степень тяжести цирроза печени»

Категории	Индекс печеночной перфузии, %		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	
1. Пациенты с компенсированным циррозом печени (n=45)	36,26	28,91 – 43,83	< 0,001* p1-2<0,001* p1-3< 0,001* p2-3< 0,001*
2. Пациенты с субкомпенсированным циррозом печени (n=45)	44,26	36,70 – 50,38	
3. Пациенты с декомпенсированным циррозом печени (n=11)	74,05	63,61 – 77,92	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Значение медианы индекса печеночной перфузии у пациентов с субкомпенсированным циррозом печени по данным нашего исследования составляет 44,26 [IQR 36,70 – 50,38] %, что статистически значимо выше значений данного параметра у пациентов с компенсированным циррозом печени (36,26 [IQR 28,91 – 43,83] %) и статистически значимо ниже значений индекса печеночной перфузии у пациентов с декомпенсированным циррозом печени (74,05 [IQR 63,61 – 77,92] %); при попарном сравнении $p < 0,001$. (рисунок 18).

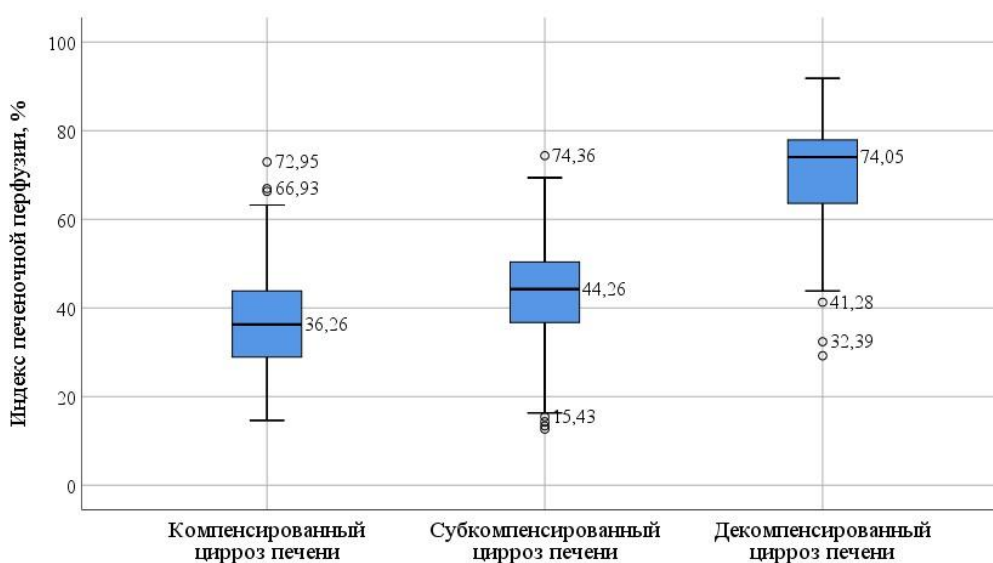


Рисунок 18 – Сопоставление значений индекса печеночной перфузии в исследуемых группах

Нами был проведен ROC-анализ диагностической значимости всех параметров перфузии ткани печени в прогнозировании риска развития цирроза. Статистических различий в значениях артериальной перфузии у пациентов с циррозом печени и у пациентов с фиброзом печени получено не было.

ROC-анализ диагностической значимости портальной перфузии в прогнозировании цирроза печени у пациентов с фиброзом отображен на рисунке 19.

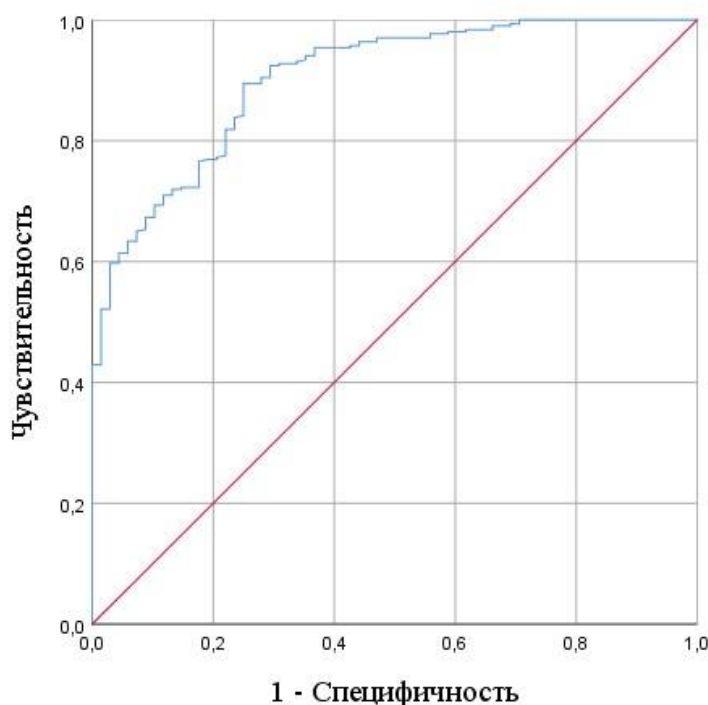


Рисунок 19 — ROC-анализ прогностической значимости портальной перфузии в определении риска цирроза печени.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза цирроза печени и портальной перфузии, составила $0,902 \pm 0,019$ с 95% ДИ: 0,866-0,939. Полученная модель явилась статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение портальной перфузии в точке cut-off составило 33,53 мл/мин/100 мл. При портальной перфузии равной или меньшей данного значения прогнозировался высокий риск цирроза печени. Чувствительность и специфичность метода составили 81,8% и 77,9 % соответственно.

ROC-анализ диагностической значимости общей перфузии в прогнозировании цирроза печени отображен на рисунке 20.

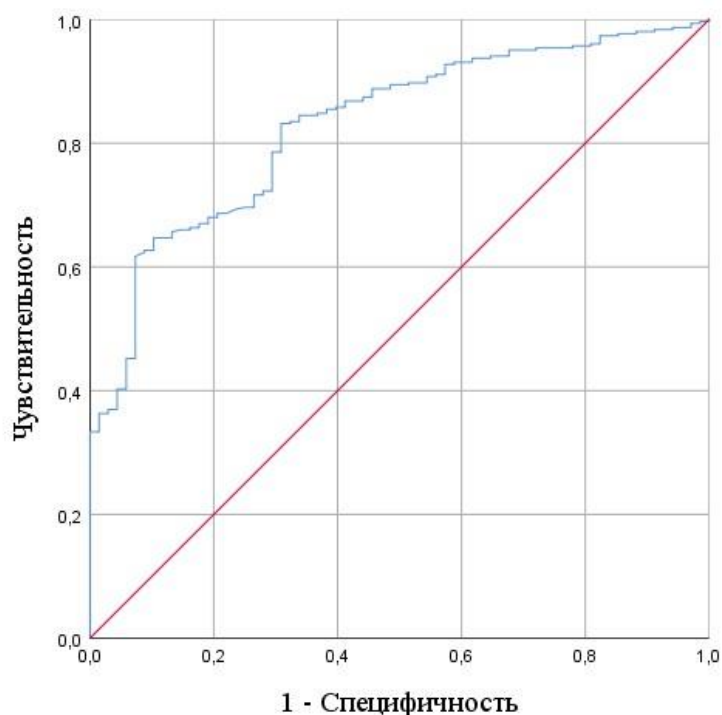


Рисунок 20 — ROC-анализ прогностической значимости общей перфузии в определении риска цирроза печени.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза цирроза печени и общей перфузии, составила $0,829 \pm 0,025$ с 95% ДИ: 0,781-0,877. Полученная модель явилась статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение общей перфузии в точке cut-off составило 51,27 мл/мин/100 мл. При общей перфузии равной или меньшей данного значения прогнозировался высокий риск цирроза печени. Чувствительность и специфичность метода составили 72,3% и 72,1 % соответственно.

ROC-анализ диагностической значимости индекса перфузии печени в прогнозировании цирроза печени отображен на рисунке 21.

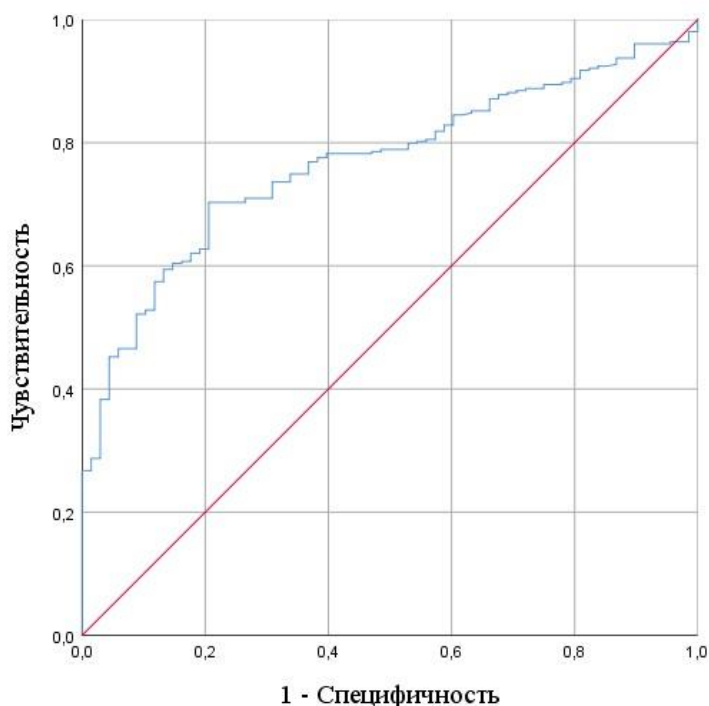


Рисунок 21 – ROC-анализ прогностической значимости индекса перфузии печени в определении риска цирроза печени.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза цирроза печени и индекса печеночной перфузии, составила $0,767 \pm 0,026$ с 95% ДИ: 0,715-0,819. Полученная модель явилась статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение индекса перфузии печени в точке cut-off составило 34,18 %. При индексе печеночной перфузии равном или большем данного значения прогнозировался высокий риск цирроза печени. Чувствительность и специфичность метода составили 71,0% и 73,5 % соответственно.

Таким образом, в ходе нашего исследования было установлено, что имеются статистически значимые различия при сравнении параметров перфузии ткани печени в группах пациентов с различной степенью тяжести цирроза. Отмечается прогрессивное увеличение значений артериальной перфузии и индекса печеночной перфузии, а также прогрессивное снижение портальной перфузии по мере увеличения степени тяжести цирроза (все $p < 0,001$ при попарном сравнении). Примечательно, что прогрессивного снижения значений общей перфузии нами

получено не было. В то же время мы установили, что значения общей перфузии у пациентов с субкомпенсированным циррозом печени статистически значимо ниже, чем значения данного параметра у пациентов с декомпенсированным циррозом.

В исследованиях, проведенных Y. Zhan et al. [172] и X.-P. Wang et al. [162], было обнаружено прогрессивное снижение общей перфузии по мере увеличения степени тяжести цирроза печени. Вместе с тем, X.-P. Wang et al. [162] отметил, что индекс перфузии печени статистически значимо выше у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, чем у лиц с компенсированным и субкомпенсированным циррозом ($p < 0,05$); сходные результаты были получены и в нашем диссертационном исследовании – отмечалось прогрессивное увеличение значений индекса перфузии печени по мере увеличения степени тяжести цирроза печени.

Мы определили, что наиболее прогностически ценным параметром перфузии печени в плане определения высокого риска цирроза у пациентов с фиброзом является портальная перфузия, которая позволяет прогнозировать цирроз печени с чувствительностью и специфичностью 81,8% и 77,9 % соответственно.

3.1.4 Модель для определения степени тяжести цирроза печени

Статистический анализ зависимости степени тяжести цирроза печени от таких факторов, как значения артериальной, портальной, общей перфузии, индекса перфузии печени, диаметр ствола воротной вены, возраст пациентов позволил получить регрессионную модель (3.2) с использованием метода множественной линейной регрессии, в которую в качестве предикторов вошли значения портальной перфузии, индекса перфузии печени и диаметр ствола воротной вены. Общее количество пациентов – 145. Полученная зависимость описывается следующим уравнением:

$$Y_{\text{ст. тяжести цирроза}} = 0,817 + 0,023 * X_{\text{ИПР}} + 0,027 * X_{\text{д. вор. вены}} - 0,026 * X_{\text{РР}} \quad (3.2),$$

где $Y_{\text{ст. тяжести цирроза}}$ – степень тяжести цирроза печени (0-0,9 – отсутствие цирроза печени, 1-1,9-компенсированный цирроз печени, 2-2,9 - субкомпенсированный цирроз печени, 3-3,9 - декомпенсированный цирроз печени), $X_{\text{ИПР}}$ – индекс

печеночной перфузии (%), $X_{д. вор. вены}$ - диаметр ствола воротной вены (мм), X_{pp} - значения портальной перфузии (мл/мин/100 мл).

Исходя из коэффициентов регрессии, повышение значений индекса печеночной перфузии на 1% сопровождается увеличением степени тяжести цирроза печени на 0,023 единиц. При увеличении диаметра ствола воротной вены на 1 мм степень тяжести цирроза печени повышается на 0,027 единиц. При увеличении значений портальной перфузии на 1 мл/мин/100 мл степень тяжести цирроза печени уменьшается на 0,026 единиц.

Между предикторами и зависимой переменной в полученной модели отмечалась статистически значимая корреляционная связь высокой тесноты по шкале Чеддока ($p=0,774$). Статистическая значимость модели меньше 0,001. В модели (3.2) были учтены 59,9% факторов, оказывающих влияние на значения степени тяжести цирроз печени.

Клинический пример 3.

Пациентка М. 35 лет была направлена в отделение лучевой диагностики для прохождения КТ-перфузии печени по направлению от гастроэнтеролога хирургического отделения №3 в плановом порядке для уточнения гемодинамических характеристик печеночной паренхимы. У пациентки выставлен диагноз: цирроз печени HCV-этиологии (РНК HCV «отрицательно») неактивный, класс В-С (9 баллов) по Child-Pugh. MELD 16 баллов. Секвестрационная тромбоцитопения умеренной степени тяжести. Асцит 2 степени. Печеночная энцефалопатия 0-1 степени. ПВТ (Софосбувир+Даклатасвир+Рибавирин) 19.03.2019 – 09.2019. УВО. Хронический эрозивный гастрит. Пупочная грыжа. На рисунке 22 построены перфузионные карты печени данной пациентки.

При КТ-перфузии печени среднее значение индекса перфузии равно 57,51%, среднее значение портальной перфузии составило 17,38 мл/мин/100 мл. Диаметр ствола воротной вены при анализе «сырых» данных КТ-перфузии 18,3 мм.

Подставляя полученные числовые значения в модель (3.2), $Y_{ст.тяжести цирроза}$ равно 2,2, что соответствует субкомпенсированному циррозу печени.

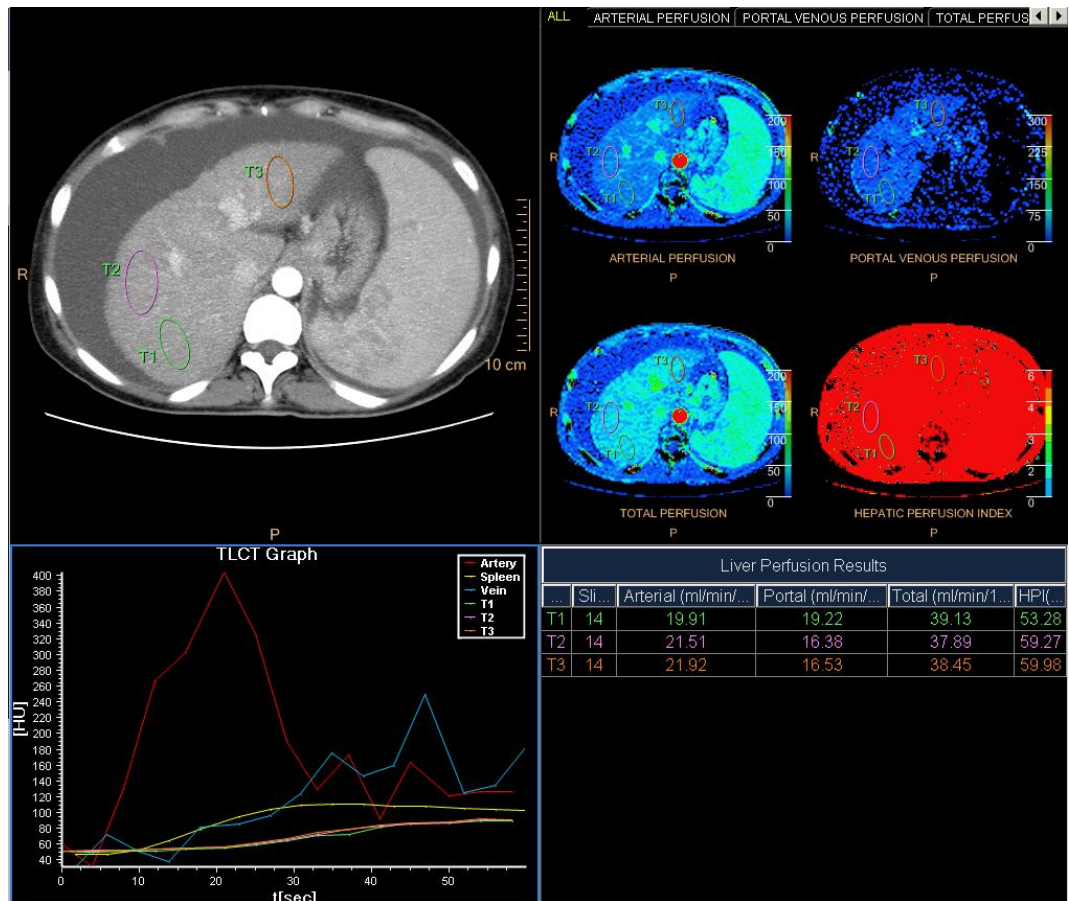


Рисунок 22 - КТ-перфузия печени пациентки М. В результате постобработки данных получены значения артериальной, портальной, общей перфузии, индекса перфузии печени в III, VII, VIII сегментах.

Клинический пример 4.

Пациентка Л. 48 лет обратилась в отделение лучевой диагностики для прохождения КТ-перфузии печени по направлению от гастроэнтеролога КДЦ в плановом порядке для определения гемодинамических особенностей печеночной паренхимы. У пациентки выставлен диагноз: первичный склерозирующий холангит (серонегативный), компенсированный цирроз печени (5 баллов). MELD 10 баллов. Данные КТ-перфузии печени пациентки Л. приведены на рисунке 23.

При КТ-перфузии печени среднее значение индекса перфузии равно 28,84 %, среднее значение портальной перфузии составило 30,86 мл/мин/100 мл. Диаметр ствола воротной вены составил 14,5 мм.

Подставляя полученные числовые значения в модель (3.2), Уст.тяжести цирроза равно 1,1, что соответствует компенсированному циррозу печени.

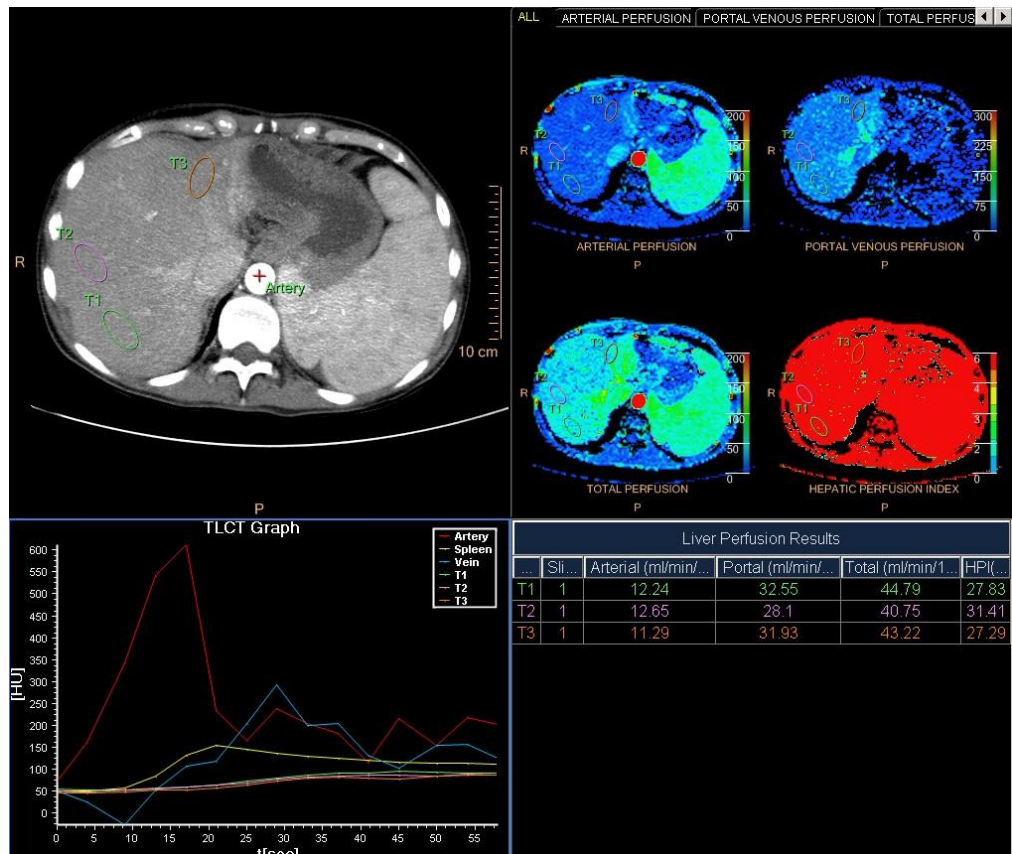


Рисунок 23 - Перфузионные карты печени (артериальная, портальная, общая перфузия, индекс печеночной перфузии) пациентки Л. ROI выставлены в III, VII, VIII сегментах печени. Для каждой зоны интереса определены значения 4-х параметров перфузии.

Таким образом, нами была разработана диагностическая модель с помощью метода множественной линейной регрессии для определения степени тяжести цирроза печени, в которую в качестве предикторов вошли значения портальной перфузии, индекса печеночной перфузии, а также диаметр ствола воротной вены, измеренный нами при анализе «сырых данных» КТ-перфузии печени. Мы не встречали в литературе данных о построении моделей, характеризующих зависимость степени тяжести цирроза печени и параметров ее перфузии. Дифференцировка степеней тяжести цирроза на сегодняшний день осуществляется преимущественно на основании клиничко-лабораторных данных, включенных в шкалу Child-Pugh, при этом малоинвазивной инструментальной методики определения стадии цирроза ранее не существовало.

3.2. КТ-перфузия печени как малоинвазивный метод оценки гемодинамики ткани печени у пациентов с фиброзом и циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С

3.2.1 КТ-перфузия в оценке гемодинамики паренхимы печени в группах пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, не прошедших противовирусную терапию и после специфического лечения с достижением устойчивого вирусологического ответа

Применение препаратов прямого действия у пациентов с хроническими вирусными гепатитами способно замедлить процесс прогрессирования фиброза печени и значительно улучшить качество жизни данных пациентов [102]. То обстоятельство, что на сегодняшний день существуют противовирусные препараты, способные элиминировать вирус гепатита С из крови пациента, послужило основанием для выбора когорты данных пациентов для оценки эффективности противовирусной терапии. Мы исследовали гемодинамические особенности паренхимы печени в несвязанных группах пациентов до ПВТ и после проведения специфического лечения с достижением УВО. Данных в литературе об оценке эффективности противовирусной терапии у пациентов с ХВГС с помощью КТ-перфузии печени нет.

При сравнении значений артериальной перфузии, индекса печеночной перфузии в исследуемых группах пациентов не было получено статистически значимых различий ($p=0,491$ и $p=0,361$ соответственно).

Нами был выполнен анализ значений портальной перфузии в зависимости от наличия лечения пациентов (таблица 26).

При сравнении значений портальной перфузии в зависимости от показателя «Наличие лечения» были выявлены существенные различия ($p = 0,012$). Пациенты после ПВТ с достижением УВО имели большие значения портальной перфузии (30,78 [IQR 26,07-38,56] мл/мин/100мл), чем пациенты, не получавшие специфического лечения (29,05 [IQR 23,82 – 33,24] мл/мин/100мл) (рисунок 24).

Таблица 26 – Сопоставление значений портальной перфузии в зависимости от наличия специфического лечения пациентов в несвязанных группах

Категории	Портальная перфузия (мл/мин/100мл)		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	
Пациенты, не получавшие ПВТ (n=35)	29,05	23,82 – 33,24	0,012*
Пациенты после ПВТ с достижением УВО (n=26)	30,78	26,07 – 38,56	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

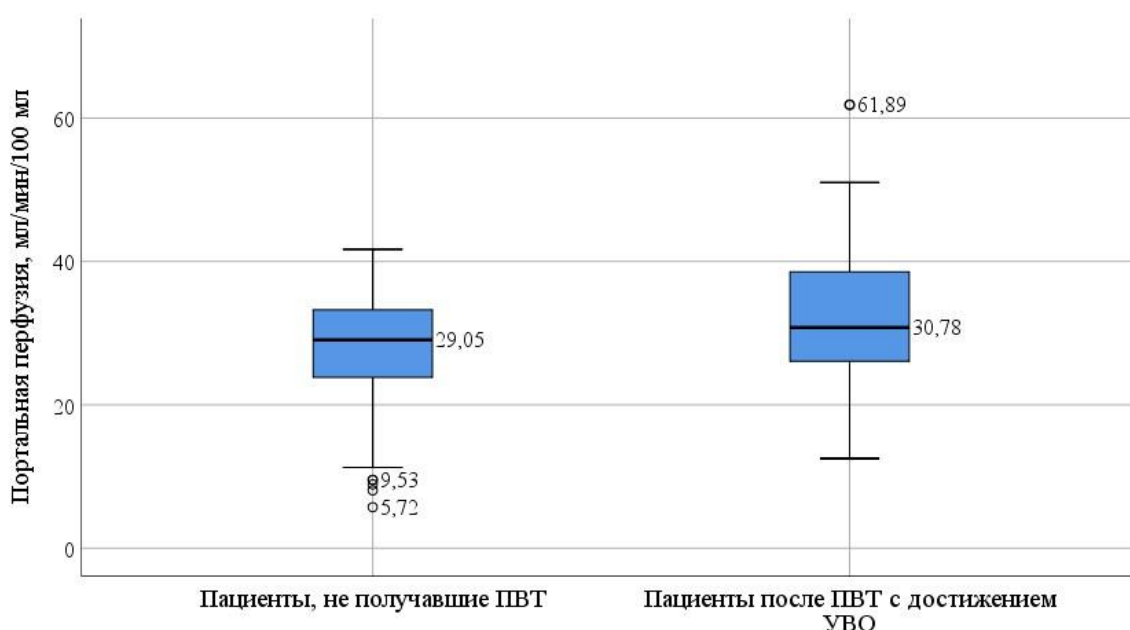


Рисунок 24 – Сравнение значений портальной перфузии в зависимости от наличия ПВТ.

Результаты сравнения значений общей перфузии в 2-х исследуемых группах представлены в таблице 27.

При оценке общей перфузии в зависимости от проведения ПВТ нами были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,016$). Пациенты после специфического лечения с достижением УВО имели большие значения общей перфузии (49,33 [IQR 43,38 – 59,10] мл/мин/100мл), чем пациенты, не прошедшие ПВТ (46,87 [IQR 40,73 – 51,06] мл/мин/100мл) (рисунок 25).

Таблица 27 – Анализ значений общей перфузии в зависимости от наличия лечения

Категории	Общая перфузия (мл/мин/мин)		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	
Пациенты, не получавшие ПВТ	46,87	40,73 – 51,06	0,016*
Пациенты после ПВТ с достижением УВО	49,33	43,38 – 59,10	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

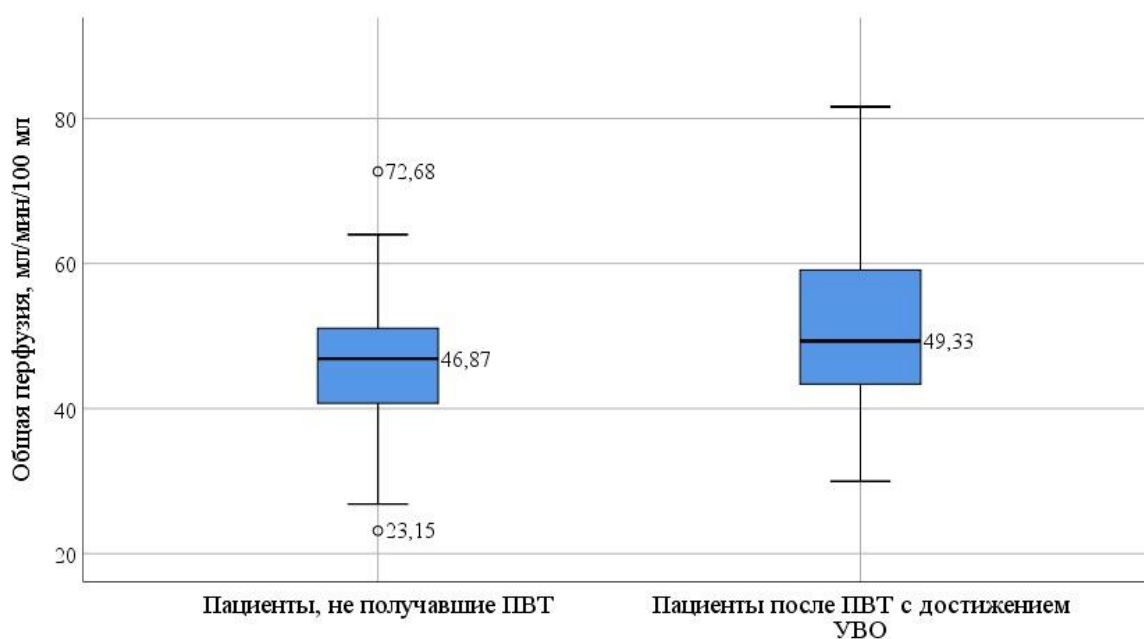


Рисунок 25 – Сопоставление значений общей перфузии в зависимости от наличия лечения.

Таким образом, у пациентов после проведения противовирусной терапии с достижением устойчивого вирусологического ответа значения таких параметров, как порталная перфузия и общая перфузия, статистически значимо выше, чем у тех пациентов, кто данную терапию не проходил.

Полученные нами данные, характеризующие гемодинамику ткани печени до и после проведения ПВТ в несвязанных группах пациентов, могут быть обусловлены уменьшением воспаления в печеночной паренхиме. Частичный регресс фиброза на морфологическом уровне с использованием классификации PIR[149] у пациентов с ХВГС в своем исследовании доказал R. Huang et al. [90]. В то же время R. Celli et al. [42], используя ту же классификацию, сделал вывод о том,

что противовирусные препараты прямого действия уменьшают только воспаление в ткани печени, а фиброз при этом сохраняется. Результаты нашего исследования доказывают тот факт, что после ПВТ имеется тенденция к увеличению кровотока по системе воротной вены, что увеличивает кровоснабжение печени в целом. Этот процесс не был бы возможен при сохранении стаза крови в сосудах – наиболее важного признака воспаления.

3.2.2 Прогностическая модель для определения риска декомпенсации у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе ХВГС

С помощью статистических программ SPSS и «Статтех» была разработана прогностическая модель для определения риска декомпенсации у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе ХВГС в зависимости от анамнестических данных, параметров перфузии печени методом бинарной логистической регрессии. Всего в модель было включено 54 человека (пациенты с фиброзом печени в исходе ХВГС были исключены из модели). В результате пошагового отбора факторов методом исключения была получена модель (3.3), в которую в качестве предикторов вошли пол, значения диаметра ствола воротной вены, портальной перфузии, индекса печеночной перфузии и наличие противовирусной терапии с достижением устойчивого вирусологического ответа в анамнезе.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

$$z = -4,229 + 1,282X_{\text{пол}} + 0,234X_{\text{д.вор.вены}} - 0,075X_{\text{PP}} + 0,042X_{\text{НPI}} - 0,849X_{\text{ПВТ}} \quad (3.3),$$

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_{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).

Коэффициенты в полученном уравнении рассчитывались с помощью функции максимального правдоподобия в статистической программе SPSS.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 40,9% наблюдаемой дисперсии риска декомпенсации.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, была установлена прямая связь диаметра ствола воротной вены, индекса печеночной перфузии, обратная связь портальной перфузии с риском декомпенсации. У мужчин риск декомпенсации функций печени выше, чем у женщин. Наличие в анамнезе данных о противовирусной терапии с достижением УВО сопровождалось снижением риска декомпенсации. Связь предикторов модели с риском декомпенсации функций печени охарактеризована в таблице 28.

Таблица 28 – Характеристики связи предикторов модели (3.3) с риском клинической декомпенсации

Предикторы	Грубое отношение шансов		Скорректированное отношение шансов	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Мужчины	2,813; 1,358 – 5,824	0,005*	3,605; 1,573 – 8,265	0,002*
Диаметр ствола воротной вены	1,166; 1,046 – 1,301	0,006*	1,264; 1,114 – 1,433	< 0,001*
Портальная перфузия	0,888; 0,848 – 0,931	< 0,001*	0,928; 0,870 – 0,990	0,023*
Индекс печеночной перфузии	1,059; 1,035 – 1,083	< 0,001*	1,042; 1,009 – 1,077	0,013*
Пациенты после ПВТ с достижением УВО	0,491; 0,261 – 0,924	0,028*	0,428; 0,195 – 0,940	0,035*

Примечание: * – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

COR (crude odds ratio) – грубое отношение шансов

AOR (adjusted odds ratio) – скорректированное отношение шансов

У мужчин риск декомпенсации функций печени в 3,605 раз выше, чем у женщин [95% ДИ: 1,573 – 8,265]. Увеличение диаметра ствола воротной вены на 1 мм увеличивает шансы данного события в 1,264 раза [95% ДИ: 1,114 – 1,433].

Увеличение портальной перфузии на 1 мл/мин/100 мл уменьшает шансы декомпенсации в 1,078 раза [скорректированное отношение шансов (AOR - adjusted odds ratio) 0,928; 95% ДИ: 0,870-0,990], а увеличение индекса перфузии печени на 1% увеличивает шансы данного события в 1,042 раза [95% ДИ: 1,009 – 1,077]. Наличие противовирусной терапии с достижением устойчивого вирусологического ответа в анамнезе уменьшает риск развития декомпенсации в 2,336 раза [AOR 0,428; 0,195 – 0,940].

Оценки отношения шансов для изучаемых предикторов в данной модели приведены на рисунке 26.

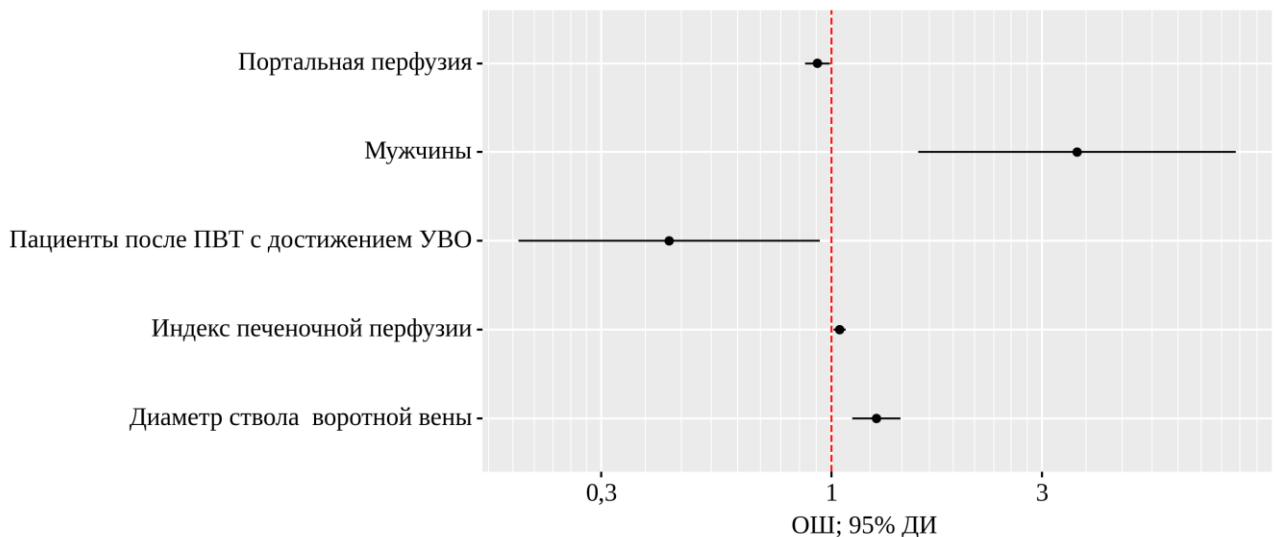


Рисунок 26 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов показателя «Риск декомпенсации».

При оценке зависимости вероятности развития признаков декомпенсации у пациентов от значения логистической функции P_1 с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 27).

Площадь под ROC-кривой составила $0,821 \pm 0,035$ с 95% ДИ: 0,753 – 0,889. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции P_1 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,405.

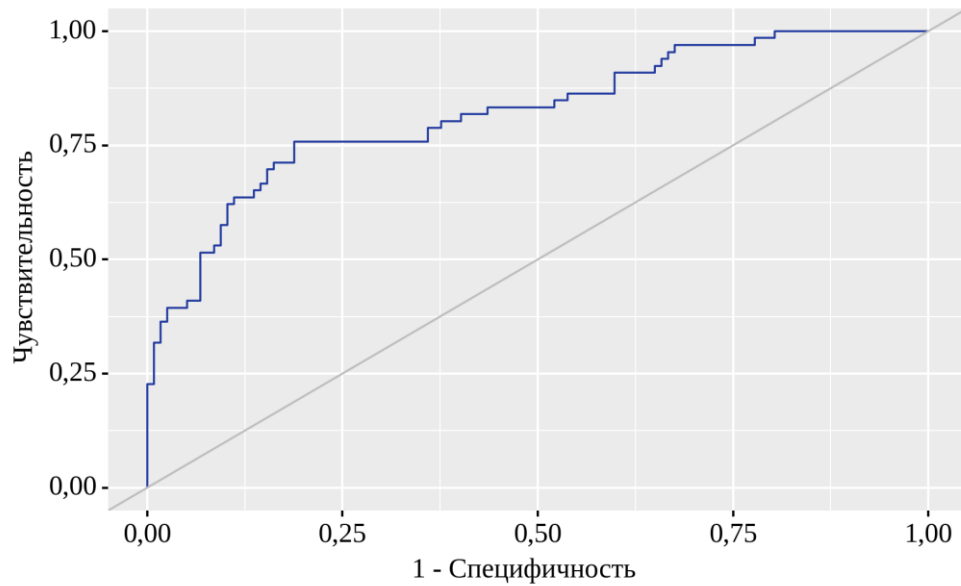


Рисунок 27 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития клинической декомпенсации у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе ХВГС от значения логистической функции P_1 .

Высокий риск декомпенсации у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе ХВГС прогнозировался при значениях логистической функции $P_1 \geq 0,405$. Чувствительность модели (3.3) составила 75,8%, специфичность - 81,2% (рисунок 28).

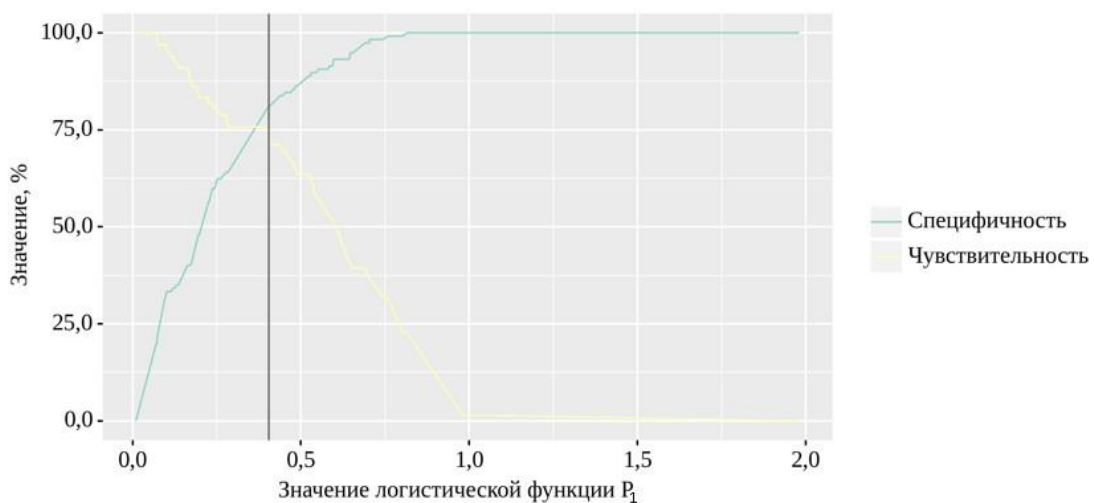


Рисунок 28 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P_1 .

Нами был рассчитан риск клинической декомпенсации у всех обследуемых пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе ХВГС (n=32). Учитывая пороговое значение логистической функции P_1 в точке cut-off, нами были сформированы 2 группы сравнения: в первую группу вошли пациенты с низкой вероятностью клинической декомпенсации, n=26 (значения логистической функции P_1 меньше 0,405), а во вторую группу - пациенты с высокой вероятностью декомпенсации функций печени, n=6 (значения логистической функции P_1 больше либо равны 0,405).

Были получены статистически значимые различия при сравнении значений портальной перфузии в зависимости от величины риска декомпенсации у данных пациентов (таблица 29).

Таблица 29 – Сравнение значений портальной перфузии у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе ХВГС в зависимости от риска декомпенсации

Категории	Портальная перфузия, мл/мин/100 мл		p
	M±SD	95% ДИ	
Пациенты с компенсированным циррозом печени в исходе ХВГС с низким риском декомпенсации	31,81±7,82	30,05-33,58	<0,001*
Пациенты с компенсированным циррозом печени в исходе ХВГС с высоким риском декомпенсации	27,27±3,15	25,71-28,84	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно данным таблицы 29, при сравнении значений портальной перфузии печени в зависимости от показателя «Риск декомпенсации» были выявлены существенные различия ($p < 0,001$). Пациенты с компенсированным циррозом печени в исходе ХВГС с высоким риском декомпенсации имели меньшие значения портальной перфузии (27,27±3,15 [95% ДИ: 25,71-28,84] мл/мин/100 мл), чем пациенты с низким риском (31,81±7,82 [95% ДИ: 30,05-33,58] мл/мин/100 мл) (рисунок 29).

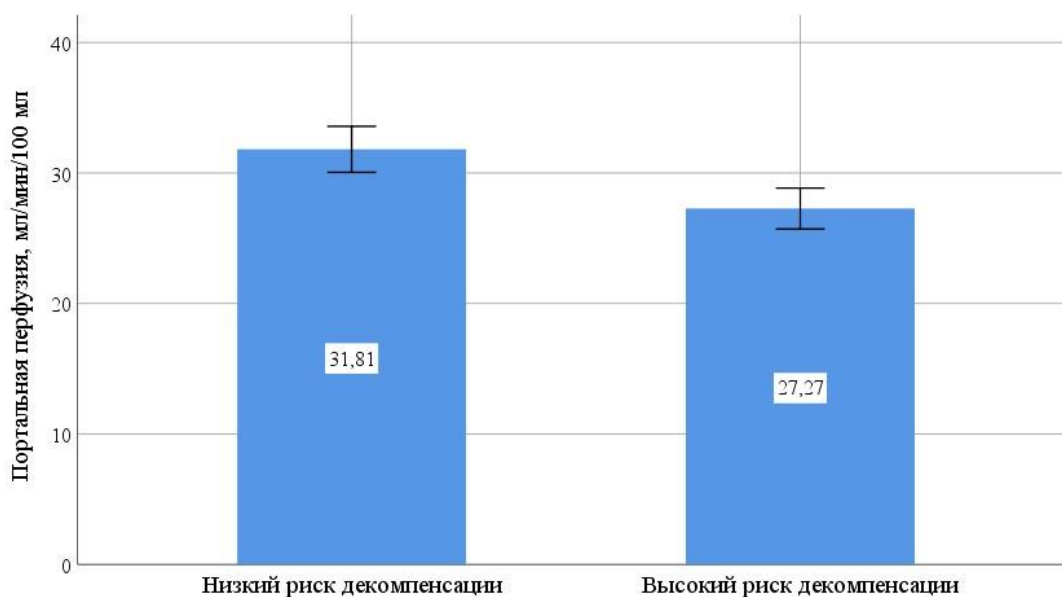


Рисунок 29 – Сопоставление значений портальной перфузии у пациентов компенсированным циррозом печени в исходе ХВГС в зависимости от степени риска декомпенсации.

Анализ индекса перфузии печени в зависимости от риска клинической декомпенсации представлен в таблице 30.

Таблица 30 – Сопоставление значений индекса перфузии печени у пациентов в исследуемых группах

Категории	Индекс перфузии печени, %		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	
Пациенты с компенсированным циррозом печени в исходе ХВГС с низким риском декомпенсации	32,95	24,21-43,16	0,018*
Пациенты с компенсированным циррозом печени в исходе ХВГС с высоким риском декомпенсации	45,19	28,94-50,68	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке индекса перфузии печени в зависимости от риска декомпенсации нами были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,018$). Пациенты с компенсированным циррозом печени в исходе ХВГС с низкой вероятностью

клинической декомпенсации имели меньшие значения индекса перфузии печени (32,95 [IQR 24,21 – 43,16] %), чем пациенты с той же стадией цирроза печени с высокой вероятностью декомпенсации (45,19 [IQR 28,94 – 50,58] %) (рисунок 30).

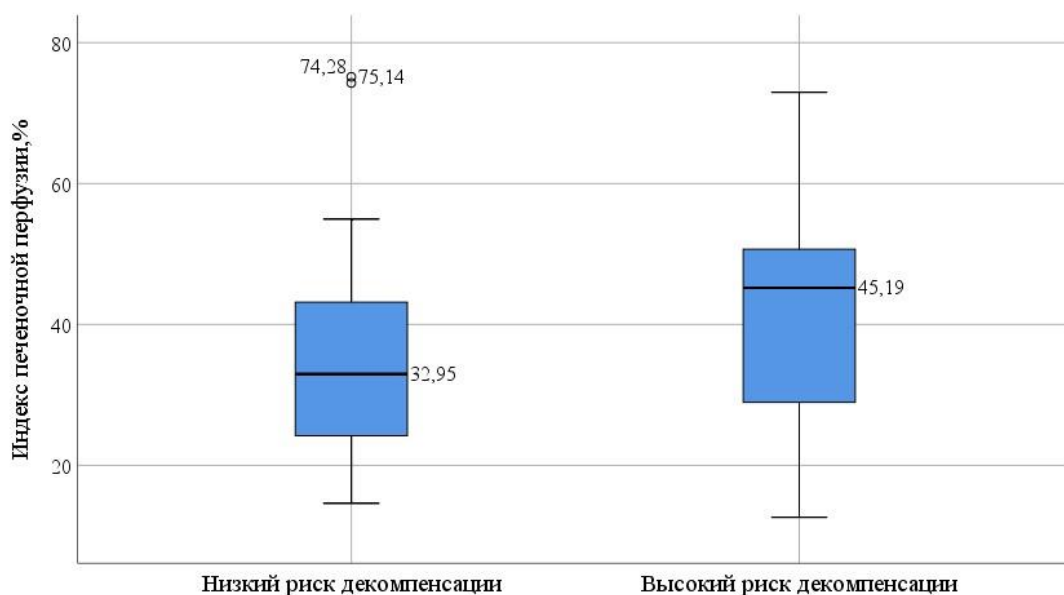


Рисунок 30 – Сравнение значений индекса перфузии печени у пациентов компенсированным циррозом печени в исходе ХВГС в зависимости от риска декомпенсации.

При сравнении значений артериальной и общей перфузии в 2-х группах обследуемых не было получено статистически значимых различий ($p=0,063$ и $p=0,308$).

Клинический пример 5.

Пациентка К. 51 года обратилась в отделение лучевой диагностики для прохождения КТ-перфузии печени по направлению от гастроэнтеролога КДЦ в плановом порядке для определения гемодинамических особенностей печеночной паренхимы перед прохождением ПВТ. У пациентки выставлен диагноз: цирроз печени HCV-этиологии (РНК HCV «положительно», генотип 1a/1b), минимальной степени активности, субкомпенсированный, класс В по Child-Pugh (8 баллов). MELD 15 баллов. Спленомегалия. Данные КТ-перфузии печени пациентки К. приведены на рисунке 31.

При КТ-перфузии печени среднее значение портальной перфузии составило 17,03 мл/мин/100 мл, среднее значение индекса перфузии равно 60,65 %. Диаметр ствола воротной вены составил 11,3 мм.

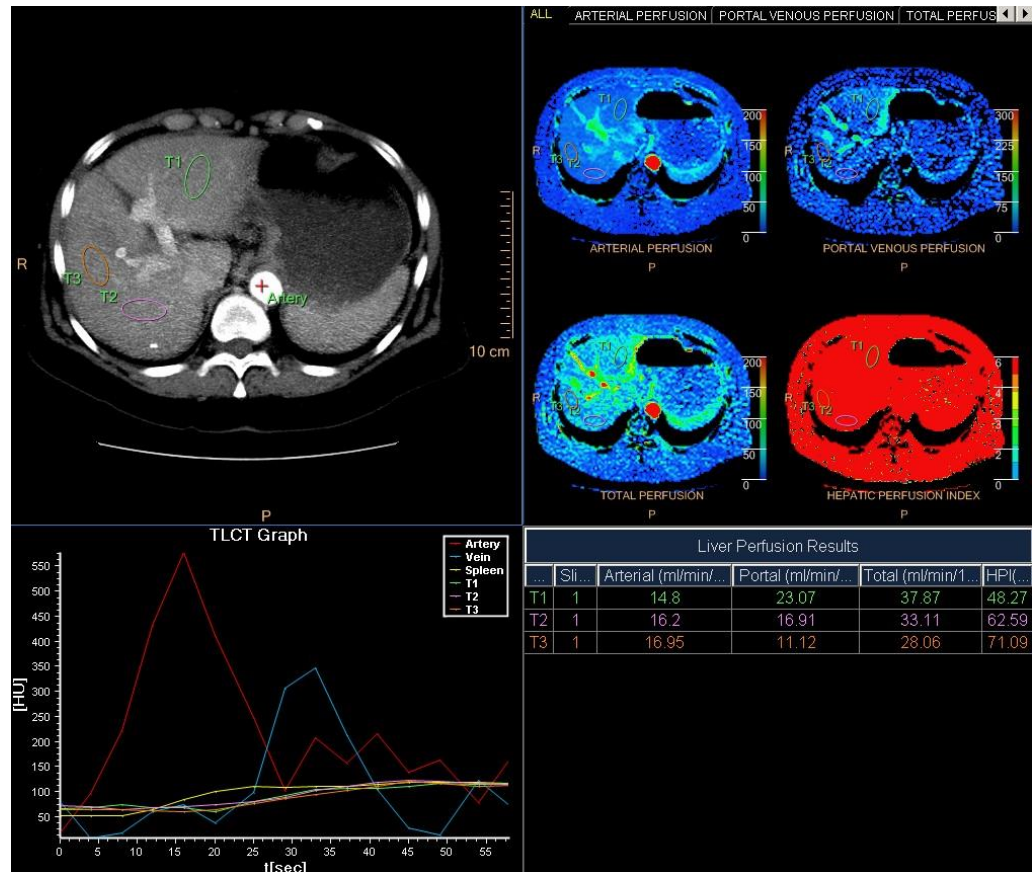


Рисунок 31 - КТ-перфузия печени пациентки К. до проведения противовирусной терапии. В результате постобработки данных получены значения артериальной, портальной, общей перфузии, индекса перфузии печени в III, VII, VIII сегментах печени.

Исходя из модели (3.3), риск декомпенсации функции печени у пациентки К. составил 0,422 – высокий (значение логистической функции P_1 больше порогового значения 0,405).

Клинический пример 6.

Пациентка Б. 70 лет обратилась в отделение лучевой диагностики для прохождения КТ-перфузии печени по направлению от гастроэнтеролога гепатологического отделения в плановом порядке для определения гемодинамических особенностей печеночной паренхимы. У пациентки выставлен диагноз: цирроз печени HCV-этиологии компенсированный (РНК HCV «отрицательно», генотип 1b), Child-Pugh A (6 баллов). Дасабувир, Омбитасвир+Паритапревир+Ритонавир (до 10.2017г). УВО. Секвестрационная тромбоцитопения умеренная.

При КТ-перфузии печени среднее значение индекса перфузии равно 31,24 %, среднее значение портальной перфузии составило 48,18 мл/мин/100 мл. Диаметр ствола воротной вены составил 19,6 мм. Данные КТ-перфузии печени пациентки Б. приведены на рисунке 32.

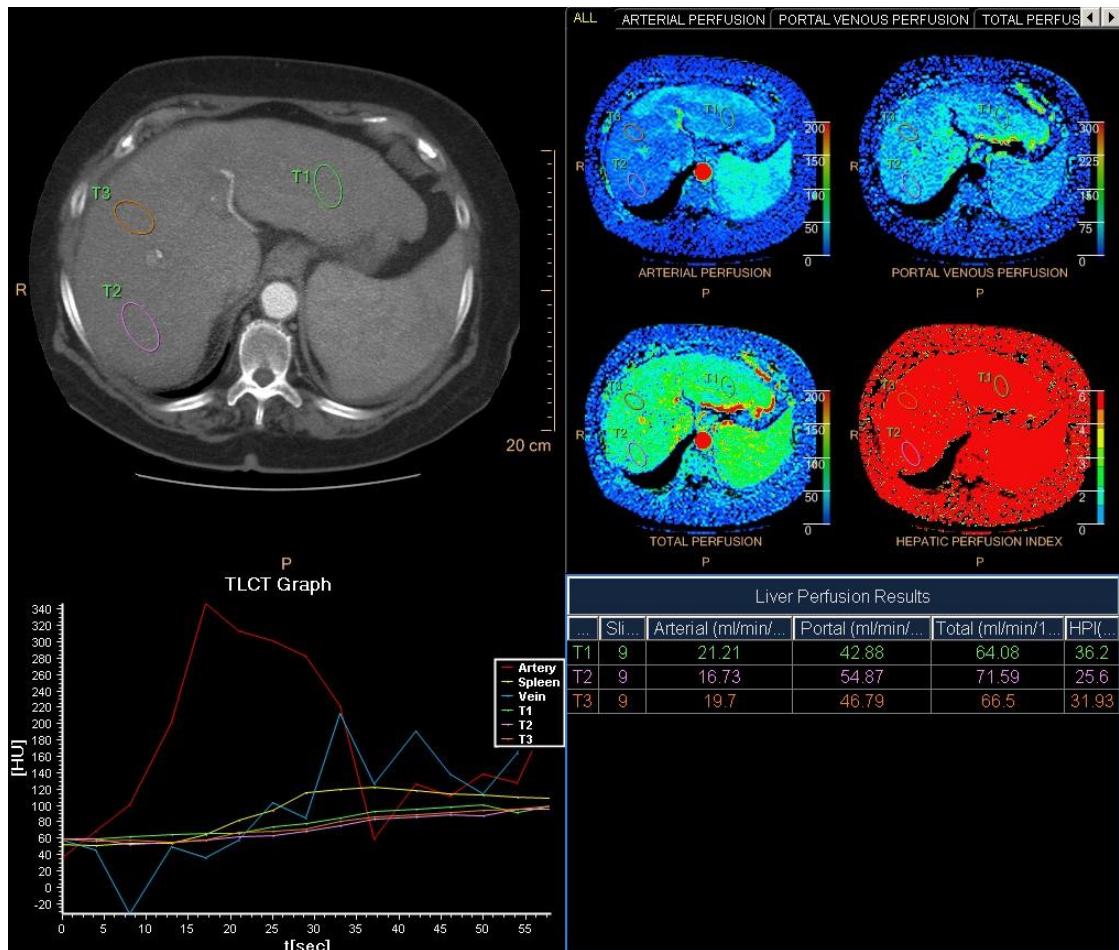


Рисунок 32 - Перфузионные карты печени (артериальная, портальная, общая перфузия, индекс печеночной перфузии) пациентки Б. ROI выставлены в III, VII, VIII сегментах печени. Для каждой зоны интереса определены значения 4-х параметров перфузии.

Исходя из модели (3.3), риск декомпенсации функции печени у пациентки Б. составил 0,06 – низкий (значение логистической функции P_1 меньше порогового значения 0,405).

Применение противовирусной терапии снижает, но не исключает развитие клинической декомпенсации у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С. В литературе сообщается о том, что наличие сопутствующей патологии, в том числе сахарного диабета 2-го типа, может являться предиктором клинической декомпенсации у данных пациентов [102]. Других факторов риска развития столь грозного состояния у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С не описано. В ходе нашего исследования мы построили прогностическую модель для определения риска клинической декомпенсации у данных пациентов на основе

анамнестических данных и параметров перфузии ткани печени. Аналогичных моделей в литературе на сегодняшний день нет.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, была установлена прямая связь диаметра ствола воротной вены, индекса печеночной перфузии, обратная связь портальной перфузии с риском декомпенсации. У мужчин риск декомпенсации функций печени выше, чем у женщин. Наличие в анамнезе данных о противовирусной терапии с достижением УВО сопровождалось снижением риска декомпенсации. Значения портальной перфузии $27,27 \pm 3,15$ [95% ДИ: 25,71-28,84] мл/мин/100мл, индекса перфузии печени 45,19 [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.

3.2.3. Совершенствование алгоритма по оценке эффективности противовирусной терапии у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С

Учитывая рекомендации Европейского общества по изучению печени (EASL – European Association for the Study of the Liver) от 2020 года [124] по лечению ХВГС и данные собственного исследования, мы усовершенствовали диагностический алгоритм по оценке эффективности противовирусной терапии у этих пациентов (рисунок 33).

Основным методом оценки эффективности противовирусной терапии является определение РНК вируса гепатита С в сыворотке крови через 12 или 24 недели после завершения специфического лечения. В случае отсутствия устойчивого вирусологического ответа необходимо провести другую схему противовирусной терапии. Согласно рекомендациям EASL, в случае неэффективности нескольких схем лечения пациенты должны регулярно наблюдаться. Неинвазивные и малоинвазивные методы определения стадии фиброза лучше подходят для последующей оценки с интервалом от 1 до 2 лет. У лиц с прогрессирующим фиброзом и циррозом печени необходимо проводить УЗИ органов брюшной полости каждые 6 месяцев с целью исключения ГЦК.

Таким образом, в клинически сложных случаях исследование не только физических свойств печени с помощью эластографии, но и оценка гемодинамических особенностей печеночной паренхимы с помощью КТ-перфузии печени может дать дополнительную информацию о стадии болезни печени у данных пациентов.

Всем пролеченным пациентам с достижением устойчивого вирусологического ответа и признаками портальной гипертензии, а также пролеченным пациентам без признаков портальной гипертензии при количестве тромбоцитов менее 150 000 тыс/мкл и значениях эластографии >20 кПа мы рекомендуем проходить КТ-перфузию печени для уточнения стадии болезни печени и определения риска клинической декомпенсации в случае наличия компенсированного цирроза печени.

3.3. Роль КТ-перфузии печени в прогнозировании риска гепатоцеллюлярной карциномы

3.3.1 Значения параметров перфузии ткани печени в зависимости от наличия гепатоцеллюлярной карциномы

Говоря о диффузных заболеваниях печени, нельзя не акцентировать внимание на осложнениях цирроза печени, к которым относят прежде всего гепатоцеллюлярную карциному. В 2019 году Y.-Y. Kim et al. [86] провели обзорное исследование, в ходе которого доказали, что использование МРТ с гепатотропным контрастным препаратом не всегда позволяет правильно поставить диагноз гепатоцеллюлярной карциномы. Авторы привели внушительный список объёмных образований, которые могут «мимикрировать» под первичный рак печени. В связи с этим проблема выявления и риска развития ГЦК является актуальной и требует дальнейшего изучения.

На данном этапе все пациенты (n=145), принявшие участие в исследовании, были разделены на две группы в зависимости от наличия гепатоцеллюлярной карциномы. Диагноз гепатоцеллюлярной карциномы данным пациентам был установлен ранее при магнитно-резонансной томографии с введением

гепатоспецифического контрастного препарата или при мультифазной компьютерной томографии органов брюшной полости. При сравнении значений всех параметров перфузии в исследуемых группах были получены статистически значимые различия (таблица 31).

Таблица 31 – Сравнение значений артериальной, портальной, общей перфузии и индекса перфузии печени в исследуемых группах

Параметр перфузии	Пациенты с наличием ГЦК (n=24)		Пациенты без наличия ГЦК (n=121)		p
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
1. Артериальная перфузия, мл/мин/100 мл	12,90	9,24 – 15,38	18,30	15,11 – 22,29	< 0,001*
2. Портальная перфузия, мл/мин/100 мл	28,42	22,67 – 33,14	31,43	26,07 – 40,22	< 0,001*
3. Общая перфузия, мл/мин/100 мл	41,02	37,55 – 46,97	51,66	45,76 – 59,98	< 0,001*
4. Индекс печеночной перфузии, %	29,54	23,07 – 40,26	36,78	27,72 – 46,98	0,009*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Значения артериальной перфузии и индекса печеночной перфузии у пациентов с наличием первичного рака печени статистически значимо ниже, чем значения этих же параметров у пациентов без данной патологии. Медиана значений артериальной перфузии у пациентов с наличием ГЦК составила 12,89 [IQR 9,24 – 15,38] мл/мин/100 мл, а у пациентов без данной опухоли - 18,30 [IQR 15,11 – 22,29] мл/мин/100 мл, $p < 0,001$. Индекс перфузии печени у пациентов с наличием гепатоцеллюлярной карциномы - 29,54 [IQR 23,07 – 40,26] %, у лиц с отсутствием данной патологии - 36,78 [IQR 27,72 – 46,98] %, $p = 0,009$. Портальная и общая перфузии статистически значимо выше у пациентов без наличия гепатоцеллюлярной карциномы, чем у пациентов с наличием данной опухоли ($p < 0,001$ в обоих случаях). Значения портальной и общей перфузии у пациентов с первичным раком печени составляют 28,42 [IQR 22,67 – 33,14] мл/мин/100 мл и

41,02 [IQR 37,55 – 46,97] мл/мин/100 мл, а у пациентов без данной патологии – 31,43 [IQR 26,07 – 40,22] мл/мин/100 мл и 51,66 [IQR 45,76 – 59,98] мл/мин/100 мл соответственно, $p < 0,001$ в обоих случаях. Данные зависимости отображены на рисунках 34, 35, 36, 37.

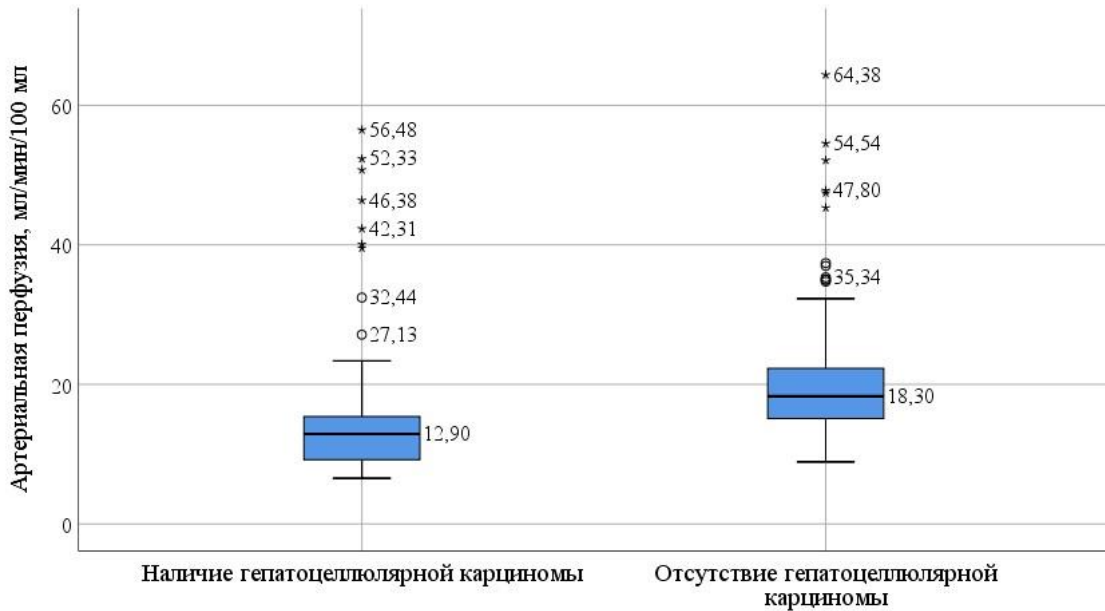


Рисунок 34 – Сопоставление значений артериальной перфузии в зависимости от наличия гепатоцеллюлярной карциномы.

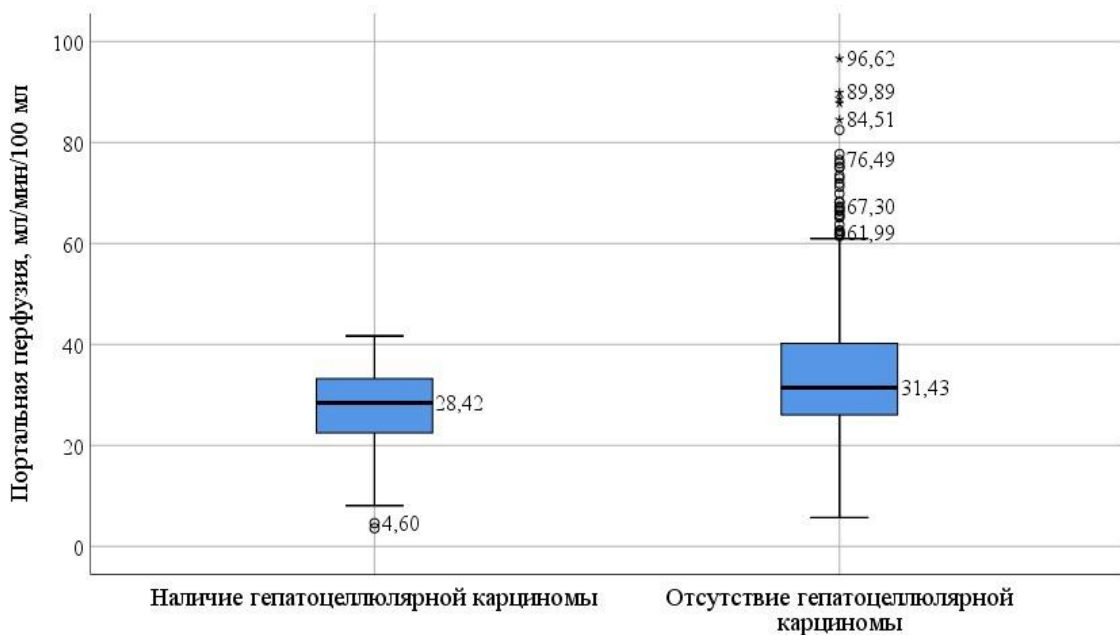


Рисунок 35 – Анализ значений портальной перфузии в зависимости от наличия первичного рака печени.

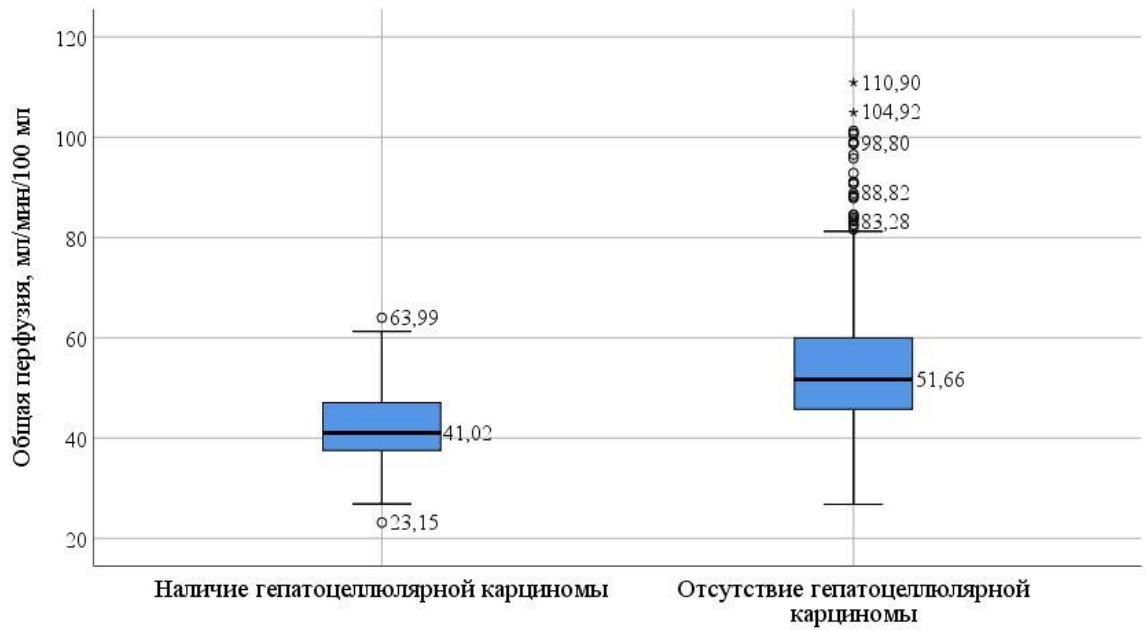


Рисунок 36 – Сопоставление значений общей перфузии в зависимости от наличия гепатоцеллюлярной карциномы.

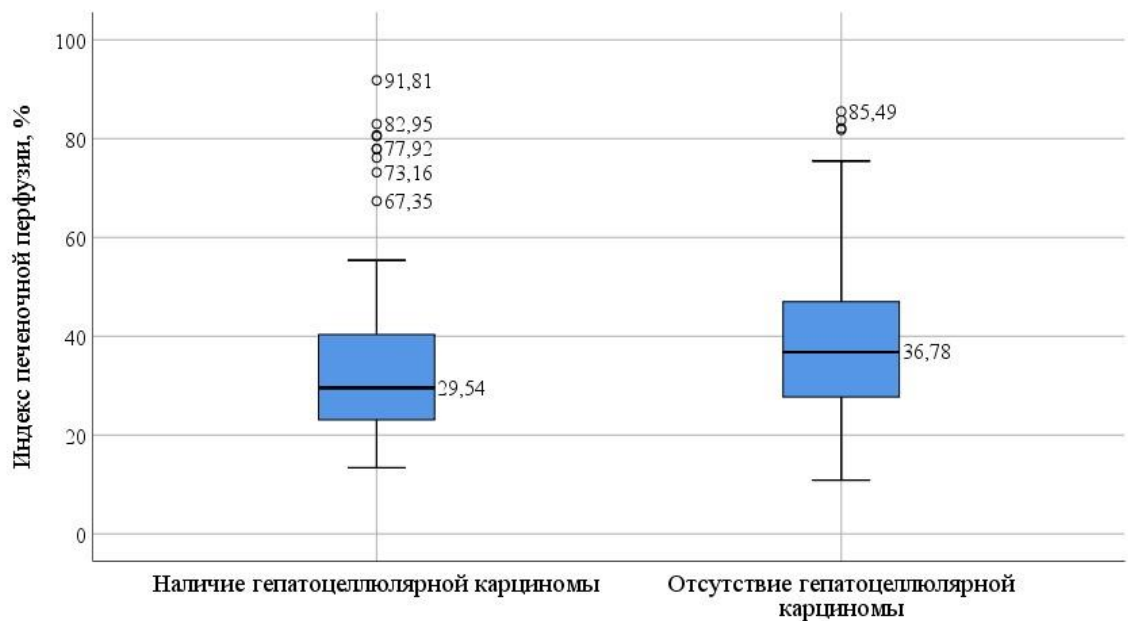


Рисунок 37 – Сравнение значений индекса перфузии печени в зависимости от наличия первичного рака печени.

Таким образом, в ходе исследования нами было установлено, что значения всех параметров перфузии паренхимы печени в условиях наличия гепатоцеллюлярной карциномы статистически значимо ниже значений этих

параметров в паренхиме печени без данной опухоли. Снижение параметров перфузии в окружающей опухоль ткани печени, вероятно, связано с гиперваскуляризацией ГЦК и может использоваться для доказательства перераспределения кровотока в ткани органа. По данным разных авторов, в ткани опухоли значения артериальной перфузии и индекса печеночной перфузии выше, чем в окружающей паренхиме [53; 69].

3.3.2 Модель для определения риска развития гепатоцеллюлярной карциномы

С помощью статистических программ SPSS и «Статтех» была разработана прогностическая модель для определения риска развития ГЦК в зависимости от анамнестических данных, наличия тромбоза воротной вены, диаметра ствола воротной вены и значений параметров перфузии печени методом бинарной логистической регрессии. Общее количество пациентов, включенных в модель, составило 145 человек. В результате пошагового отбора факторов методом исключения была получена модель (3.4), включающая пол, возраст, наличие тромбоза воротной вены, диаметр ствола воротной вены, значения портальной перфузии и индекса перфузии печени. Такой предиктор, как сахарный диабет 2-го типа был исключен из модели на первом шаге в связи с отсутствием статистической значимости ($p=0,598$).

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

$$z = 11,095 + 0,753X_{\text{пол}} + 0,052X_{\text{воз}} + 1,579X_{\text{тромбоз вор. вены}} - 0,268X_{\text{д. вор. вены}} - 0,241X_{\text{PP}} - 0,143X_{\text{НPI}} \quad (3.4),$$

где P_2 – риск развития у пациентов 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_{PP} – значения портальной перфузии (мл/мин/100 мл), $X_{\text{НPI}}$ – значения индекса печеночной перфузии (%).

Коэффициенты в полученном уравнении рассчитывались с помощью функции максимального правдоподобия в статистической программе SPSS.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 Нэйджелкерка, вошедшие в состав модели (3.4) предикторы составляют 52,4% факторов, оказывающих влияние на зависимую переменную.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, была установлена прямая связь возраста, обратная связь значений диаметра ствола воротной вены, портальной перфузии, индекса печеночной перфузии с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы. У мужчин вероятность развития ГЦК была выше, чем у женщин. Наличие тромбоза воротной вены сопровождалось увеличением риска развития данной опухоли. Связь предикторов модели с зависимой переменной охарактеризована в таблице 32.

Таблица 32 – Характеристики связи предикторов модели (3.4) с риском развития ГЦК

Предикторы	Грубое отношение шансов		Скорректированное отношение шансов	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Мужчины	2,311; 1,335 – 3,999	0,003*	2,124; 1,051 – 4,293	0,036*
Возраст	1,038; 1,014 – 1,062	0,002*	1,054; 1,017 – 1,091	0,003*
Значения диаметра воротной вены	0,907; 0,833 – 0,987	0,024*	0,765; 0,677 – 0,865	<0,001*
Пациенты с тромбозом воротной вены	7,143; 3,963 – 12,884	<0,001*	4,849; 1,946 – 12,073	0,001*
Портальная перфузия	0,937; 0,912 – 0,963	<0,001*	0,785; 0,727 – 0,849	<0,001*
Индекс печеночной перфузии	0,989; 0,971 – 1,006	0,200*	0,867; 0,834 – 0,901	<0,001*

Примечание: * – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

COR (crude odds ratio) – грубое отношение шансов

AOR (adjusted odds ratio) – скорректированное отношение шансов

Увеличение возраста на 1 год увеличивает шансы развития ГЦК в 1,054 раза [95% ДИ: 1,017 – 1,091]. У мужчин шансы развития первичного рака печени в 2,124

раза выше, чем у женщин [95% ДИ:1,051 – 4,293]. В 4,849 раза увеличены шансы формирования ГЦК у пациентов с тромбозом воротной вены в анамнезе. Уменьшение диаметра ствола воротной вены на 1 мм увеличивает шансы развития гепатоцеллюлярной карциномы в 1,307 раза [AOR 0,765; 95% ДИ:0,677 – 0,865]. Снижение портальной перфузии 1 мл/мин/100 мл увеличивает шансы формирования первичного рака печени в 1,274 раза [AOR 0,785; 95% ДИ:0,727 – 0,849], а снижение индекса печеночной перфузии на 1% повышает шансы развития данной опухоли в 1,153 раза [AOR 0,867; 95% ДИ:0,834 – 0,901] (рисунок 38).

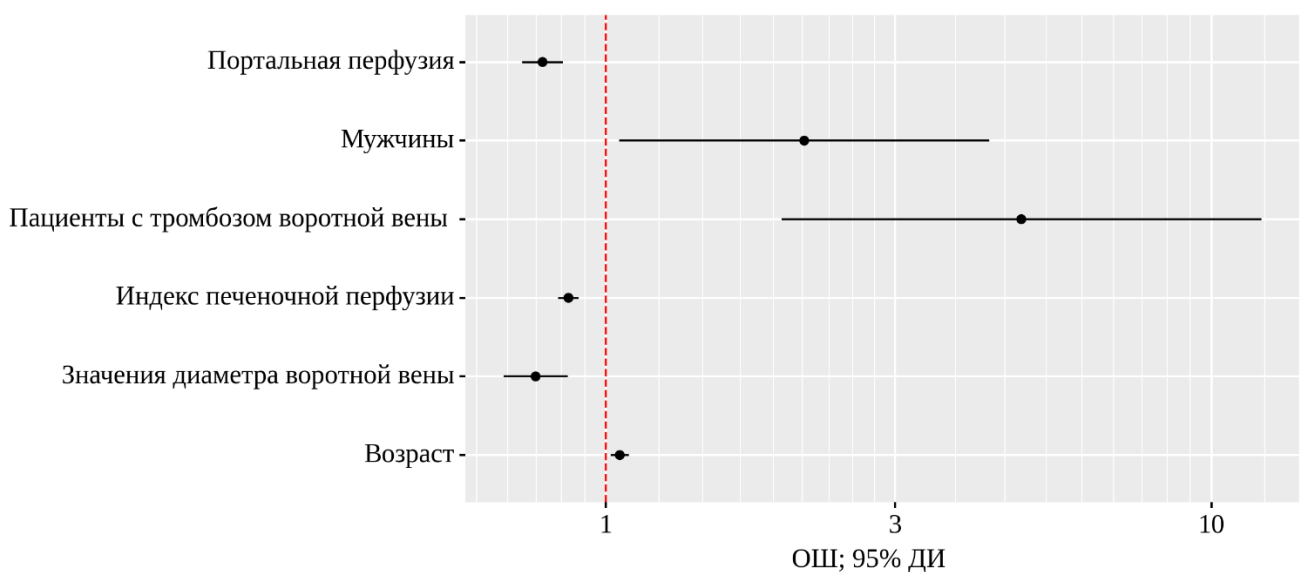


Рисунок 38 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Примечательно, что индекс перфузии печени является статистически значимым предиктором только в совокупности с другими факторами. Изолированно такой фактор, как индекс печеночной перфузии, не является статистически значимым предиктором для определения риска развития гепатоцеллюлярной карциномы.

При оценке зависимости вероятности наличия ГЦК от значения логистической функции P_2 с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 39).

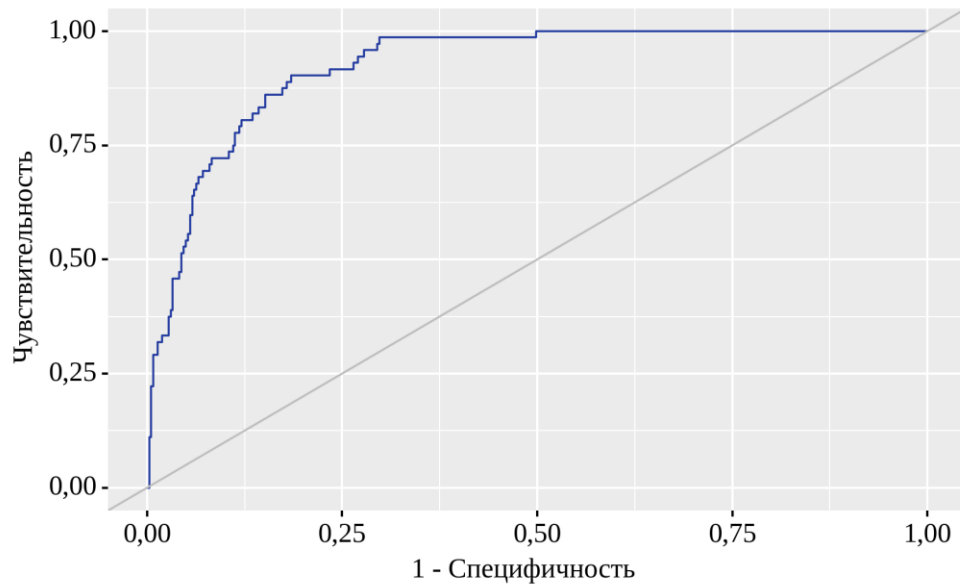


Рисунок 39 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия гепатоцеллюлярной карциномы от значения логистической функции P_2 .

Площадь под ROC-кривой составила $0,924 \pm 0,022$ с 95% ДИ: 0,881 – 0,967. Полученная модель (5.4) была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции P_2 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,141. Высокий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы прогнозировался при значении логистической функции P_2 выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели (3.4) составили 90,3% и 81,5% соответственно (рисунок 40).

Нами был рассчитан риск развития ГЦК у обследуемых пациентов с диффузными заболеваниями печени и с неизменной паренхимой печени без данной опухоли. Из 121 пациента у 20 пациентов риск возникновения ГЦК был определен как как высокий (пороговое значение логистической функции P_2 в точке cut-off было выше 0,141).

Были сформированы 2 группы сравнения: в первую группу вошли пациенты с низким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы, а во вторую группу - пациенты с высоким риском развития данной опухоли.

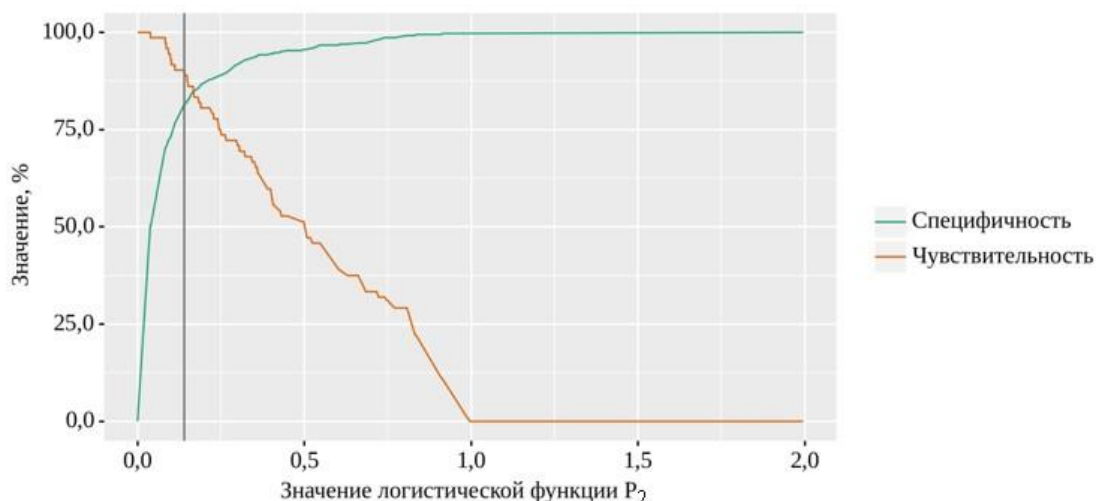


Рисунок 40 – Анализ чувствительности и специфичности модели (3.4) в зависимости от пороговых значений логистической функции P_2 .

Был выполнен анализ значений артериальной, портальной, общей перфузий в 2-х исследуемых группах (таблица 33).

Таблица 33 – Сравнение значений артериальной, портальной, общей перфузий в зависимости от риска развития первичного рака

Параметр перфузии	Пациенты с низким риском развития ГЦК (n=101)		Пациенты с высоким риском развития ГЦК (n=20)		p
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
1. Артериальная перфузия, мл/мин/100 мл	18,73	15,69 – 22,40	16,29	13,93 – 19,44	0,002*
2. Портальная перфузия, мл/мин/100 мл	32,29	26,39-43,46	29,54	24,49-32,11	<0,001*
3. Общая перфузия, мл/мин/100 мл	53,21	46,75-62,24	45,84	41,64-51,24	<0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Нами не было установлено статистической значимости при сравнении значений индекса перфузии печени в исследуемых группах ($p=0,168$).

У пациентов с высоким риском развития ГЦК отмечается статистически значимое снижение артериальной, портальной и общей перфузии по сравнению с значениями данных параметров у пациентов с низким риском возникновения данной патологии. Пороговые значения медианы артериальной перфузии, которые свидетельствуют о наличии повышенного риска возникновения ГЦК, - 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 [IQR41,64-51,24] мл/мин/100 мл.

Клинический пример 7.

Пациентка К. 58 лет была направлена в отделение лучевой диагностики для прохождения КТ-перфузии печени по направлению от гастроэнтеролога терапевтического отделения в плановом порядке для уточнения гемодинамических характеристик печеночной паренхимы перед прохождением ПВТ. У пациентки выставлен диагноз: цирроз печени HCV-этиологии минимальной степени активности, компенсированный, класс А по Child-Pugh. Хронический вирусный гепатит С (РНК HCV «положительно», генотип 1b), минимальной степени активности. Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь 2 стадии риск 2. На рисунке 41 построены перфузионные карты печени данной пациентки.

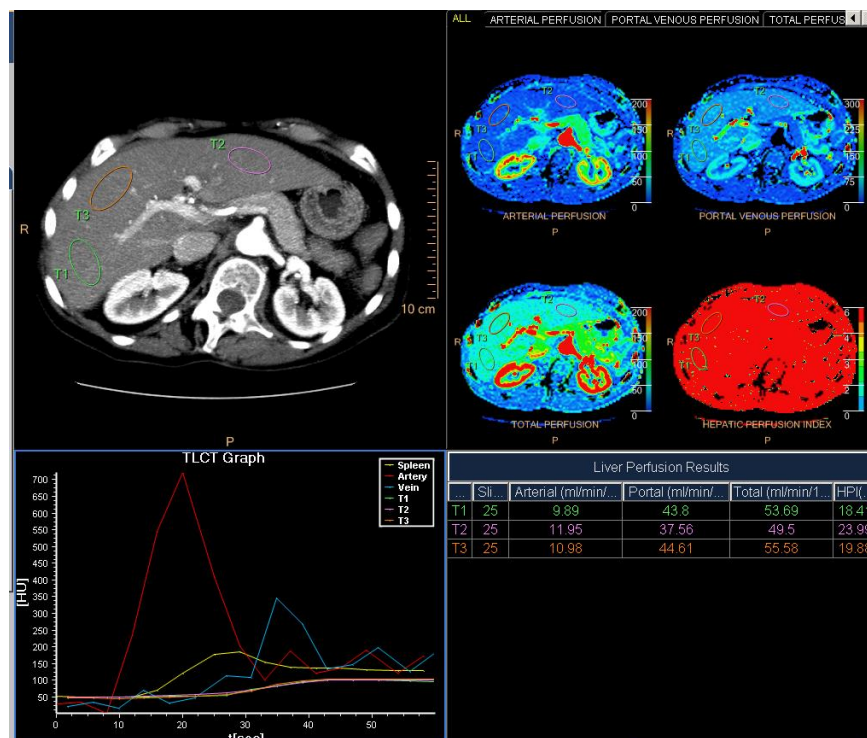


Рисунок 41 - Перфузионные карты печени (артериальная, портальная, общая перфузия, индекс печеночной перфузии) пациентки К. ROI выставлены в III, VII, VIII сегментах печени. Для каждой зоны интереса определены значения 4-х параметров перфузии.

При КТ-перфузии печени среднее значение портальной перфузии составило 41,99 мл/мин/100 мл, среднее значение индекса перфузии печени равно 20,76 %. Диаметр ствола воротной вены - 10,8 мм. Данных за наличие тромбоза воротной вены нет.

Используя модель (3.4), для данной пациентки определен риск развития гепатоцеллюлярной карциномы – 0,13, низкий (пороговое значение логистической функции P_2 в точке cut-off ниже 0,141).

Клинический пример 8.

Пациент С. 70 лет обратился в отделение лучевой диагностики для прохождения КТ-перфузии печени по направлению от гастроэнтеролога терапевтического отделения в плановом порядке для определения гемодинамических особенностей печеночной паренхимы перед постановкой в лист ожидания трансплантации печени. У пациента выставлен диагноз: цирроз печени неуточненной этиологии, минимальной степени активности, класс А (6 баллов) по Child-Pugh. MELD 10. Асцит 0-1 степени. Спленомегалия. Секвестрационная тромбоцитопения легкой степени. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2-го типа. Данные КТ-перфузии печени приведены на рисунке 42.

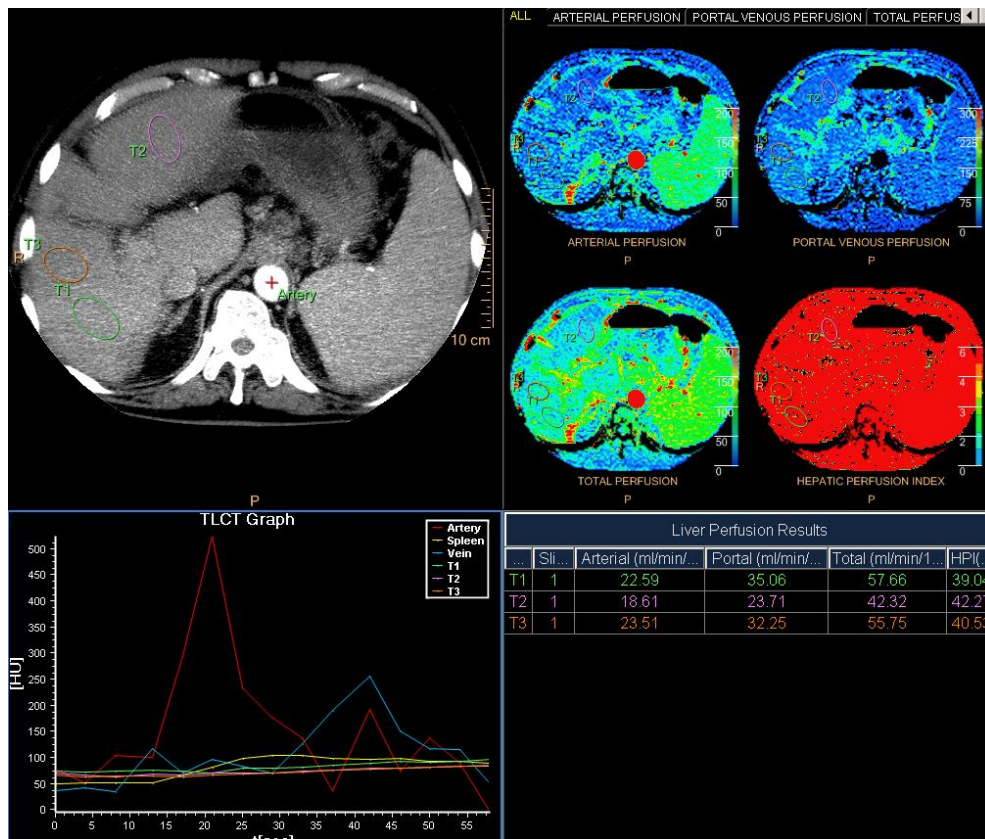


Рисунок 42 - КТ-перфузия печени пациента С. В результате постобработки данных получены значения артериальной, портальной, общей перфузии, индекса перфузии печени в III, VII, VIII сегментах.

При КТ-перфузии печени среднее значение портальной перфузии составило 30,34 мл/мин/100 мл, среднее значение индекса перфузии печени равно 40,61 %. Диаметр ствола воротной вены - 17,6 мм. Тромбоз воротной вены по данным УЗИ.

С учетом модели (3.4) у данного пациента риск развития ГЦК составляет 0,32, высокий (пороговое значение логистической функции P_2 в точке cut-off выше 0,141).

В ходе исследования мы разработали прогностическую модель для определения риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с диффузными заболеваниями печени и с неизменной печеночной паренхимой. Наибольшее влияние на риск развития первичного рака печени оказало наличие тромбоза воротной вены. Тромбоз портальной вены является основным фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой [41]. В большинстве проанализированных нами литературных источников тромбоз воротной вены вторичен по отношению к гепатоцеллюлярной карциноме [101; 103].

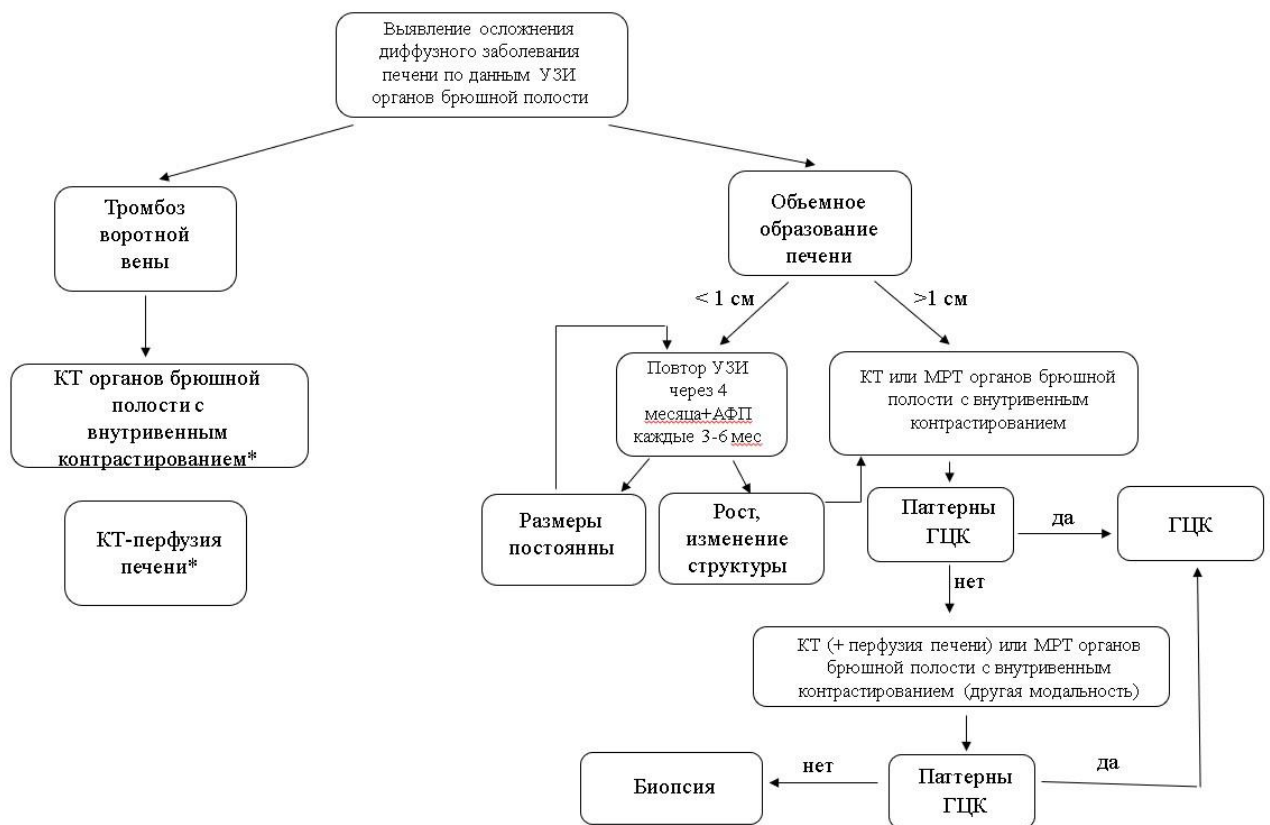
Исходя из данных модели, диаметр ствола воротной вены и риск возникновения ГЦК имеют обратную зависимость. С развитием сети венозных коллатералей диаметр ствола воротной вены уменьшается. Также причиной уменьшения диаметра воротной вены может служить наличие предшествующего тромбоза с последующей реканализацией - кавернозной трансформацией. Уменьшение диаметра ствола воротной вены наблюдается у пациентов с тяжелыми формами цирроза печени.

Мы наблюдали прямую связь возраста и пола с риском возникновения гепатоцеллюлярной карциномы, при этом у мужчин гепатоцеллюлярная карцинома встречается в 2 раза чаще, чем у женщин. Ранее мы упоминали об исследованиях, в ходе которых была обнаружена прямая взаимосвязь между женским полом и отсутствием рецидива ГЦК [61; 148].

Исследуя паренхиму печени вне опухоли, мы получили, что снижение индекса перфузии печени, а также снижение портальной перфузии увеличивают риск развития гепатоцеллюлярной карциномы.

3.3.3. Совершенствование алгоритма по диагностике гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с диффузными заболеваниями печени

В ходе исследования мы дополнили и расширили алгоритм по диагностике первичного рака печени на основании рекомендаций EASL от 2018 года и отечественных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ГЦК от 2020 года [11; 55] (рисунок 43).



*-при клинической необходимости

Рисунок 43 – Диагностический алгоритм обследования пациента с учетом онконастороженности в отношении ГЦК

Выполнение УЗИ органов брюшной полости должно проводиться всем пациентам с прогрессирующим фиброзом и циррозом печени 1 раз в 6 месяцев для исключения ГЦК [55]. При выявлении тромбоза воротной вены при ультразвуковом обследовании назначают КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием для определения протяженности тромба, измерения величины остаточного просвета сосуда в случае неубедительных

данных по УЗИ. Также в данном случае имеет смысл назначить в дополнение к стандартной мультифазной компьютерной томографии органов брюшной полости КТ-перфузию печени.

Таким образом, учитывая тот факт, что, согласно данным нашего исследования, более, чем в 4 раза увеличены шансы обнаружения ГЦК у пациентов с тромбозом воротной вены в анамнезе, значения параметров индекса перфузии печени и портальной перфузии позволят рассчитать риск гепатоцеллюлярной карциномы для данного пациента.

При обнаружении объемного образования печени более 1 см по данным УЗИ (в случае выбора на втором этапе в качестве уточняющего метода диагностики компьютерной томографии) также следует дополнять стандартный мультифазный протокол КТ органов брюшной полости КТ-перфузией печени для расчета вероятности обнаружения первичного рака печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диффузные заболевания печени являются значимой социально-экономической и клинико-эпидемиологической проблемой здравоохранения всех стран мира. Определение стадии болезни печени является одной из наиболее важных задач в гепатологии. Неинвазивные и малоинвазивные методы диагностики степени фиброза все чаще используются в клинической практике. Измерение жесткости печени с помощью ультразвуковой эластографии является одним из наиболее широко используемых неинвазивных методов оценки фиброза органа. Данный метод позволяет надежно дифференцировать начальный фиброз от прогрессирующего фиброза и цирроза печени. Некоторые виды ультразвуковой эластографии выявляют статистически значимые различия в жесткости ткани печени у пациентов с прогрессирующим фиброзом и циррозом [36]. Для клиницистов наибольший интерес представляет дифференцировка промежуточных стадий фиброза в связи с тем, что в зависимости от того, имеется у пациента фиброз F2 или F3 по Metavir, меняется алгоритм наблюдения за пациентом [124]. Удовлетворительно дифференцировать промежуточные стадии фиброза с помощью ультразвуковой эластографии затруднительно. Кроме того, данный метод лучевой диагностики операторо- и аппаратозависим.

Определение стадии болезни печени возможно с помощью магнитно-резонансной томографии с использованием гепатоспецифического контрастного препарата. По данным отечественной литературы, МРТ с использованием внутриклеточного контрастного препарата обладает диагностической точностью в плане определения промежуточного фиброза F2 по Metavir и цирроза [1], но не в дифференцировке промежуточного и прогрессирующего фиброза.

Неинвазивной (малоинвазивной) инструментальной оценки степени тяжести цирроза печени на сегодняшний день не существует. Для характеристики цирроза печени пользуются классификацией Child-Pugh, критерии которой оцениваются в баллах и могут значительно варьировать.

Применение противовирусной терапии значительно улучшило прогноз пациентов с вирусными гепатитами. Особых успехов удалось достичь при лечении

пациентов с хроническим вирусным гепатитом С: применение противовирусных препаратов прямого действия у данных пациентов позволяет элиминировать вирус из крови. В то же время у пролеченных пациентов с компенсированным циррозом печени остается риск прогрессирования портальной гипертензии. В литературе сообщается о том, что наличие сопутствующей патологии, в том числе сахарного диабета 2-го типа, может являться предиктором клинической декомпенсации [102] у данных пациентов. Других факторов риска развития столь грозного состояния у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С не описано.

Наличие хронического заболевания печени, а также такой сопутствующей патологии, как диабет и ожирение, являются основными факторами риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [111; 139; 147]. При этом патогенез развития ГЦК связывают прежде всего с этиологией диффузного заболевания печени; совместное использование данных анамнеза и гемодинамики ткани печени в качестве предикторов развития гепатоцеллюлярной карциномы в литературе не описано.

Таким образом, вышеизложенные обстоятельства послужили основанием для проведения настоящей работы.

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.

Согласно поставленной цели исследования были сформулированы и реализованы следующие задачи: выявить диагностически значимые параметры перфузии печени и рассчитать их пороговые значения, характеризующие высокий риск фиброза и цирроза; установить взаимосвязь стадии фиброза и степени тяжести цирроза печени с параметрами перфузии печеночной паренхимы; 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; 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.

В проведенное когортное исследование было включено 145 пациентов, из которых 21 пациент не имел патологии печени (контрольная группа), у 124 пациентов было выявлено диффузное заболевание печени на стадии фиброза или цирроза. Из 124 пациентов у 23 человек был морфологически верифицирован фиброз печени по шкале Metavir (8 пациентов с F1 и F3 стадией фиброза, 7 – с F2 стадией). 101 пациент с установленным на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных диагнозом цирроз печени был включен в исследование, из них 45 пациентов имели компенсированный и столько же субкомпенсированный цирроз печени, 11 пациентов – декомпенсированный цирроз.

Всем пациентам выполняли КТ-перфузию печени с внутривенным болюсным введением контрастного вещества с концентрацией йода не менее 350 мг/мл после нативной фазы на 256-срезовом компьютерном томографе iCT фирмы Philips. Параметры сканирования при перфузионной компьютерной томографии были следующие: 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 (ИМТ>35 кг/м²) и выше или асцита большого объема вводили 65 мл контрастного препарата, повышали напряжение на трубке до 100 kV, увеличивали значения силы тока до 140 mAs.

Эффективная доза, полученная пациентами при КТ-перфузии печени, в нашем исследовании при использовании протокола с значениями 80 kV и 120 mAs составляла от 8,4 мЗв до 13,95 мЗв; в случае наличия у пациента ожирения II

степени и выше и/или выраженного асцита эффективная доза при значениях напряжения 100 kV и силы тока 140 mAs составляла от 20,4 до 24,3 мЗв. Для снижения лучевой нагрузки использовался пакет итеративных реконструкций iDose 4 и отсрочка сканирования в интервале от 5 до 9 с.

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 в базовых анатомических ориентирах для построения кривых «время-плотность» – в брюшной аорте, в стволе воротной вены, в селезенке на уровне ворот. Анализируя данные отечественной и зарубежной литературы по методике КТ-перфузии печени, мы считали удовлетворительными графики, полученные для проксимального отдела брюшной аорты с пиком накопления контрастного препарата между 10 и 30 с, для ствола воротной вены – с пиком между 30 и 50 с [7; 85]. Мы связываем вариабельность времени до пика накопления контрастного вещества с особенностями параметров сердечно-сосудистой системы пациентов. Пик накопления контрастного препарата в селезенке находился между пиками артериального и портального кровотока.

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).

Сравнение двух несвязанных групп по количественному параметру, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни, при нормальном распределении – с помощью t-критерия Стьюдента. В случае нормального распределения данных сравнение трех и более групп по количественному показателю выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения – с помощью критерия Шеффе.

При отсутствии нормального распределения данных сравнение трех и более групп по количественному показателю выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Прогностические модели, характеризующие зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывались с помощью метода множественной линейной регрессии. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

В нашем исследовании нам не удалось получить статистически значимых различий при сравнении значений параметров перфузии в группах пациентов с начальным, промежуточным и прогрессирующим фиброзом. В то же время мы установили статистически значимые различия при сравнении всех параметров перфузии ткани печени у пациентов с неизменной печеночной паренхимой, фиброзом и циррозом печени. Так, артериальная перфузия у пациентов с циррозом печени была статистически значимо выше, чем у пациентов с неизменной паренхимой печени (17,91 [IQR 14,30-23,20] мл/мин/100 мл против 16,04 [IQR 13,09-19,37] мл/мин/100 мл, $p=0,031$), при это достоверных различий в значениях данного параметра в группах у пациентов с фиброзом и циррозом печени получено не было. Значения портальной и общей перфузии были минимальны у пациентов с циррозом печени (27,52 [IQR 23,71-31,79] мл/мин/100 мл и $46,72 \pm 8,47$ [95% ДИ: 45,76-47,68] мл/мин/100 мл соответственно) - статистически значимо ниже, чем в группах с неизменной печеночной паренхимой и фиброзом печени при попарном сравнении (все $p < 0,001$). У пациентов с фиброзом печени значение индекса печеночной перфузии статистически значимо выше, чем у пациентов без диффузных заболеваний печени (30,89 [IQR 25,32-34,32]% против 21,01 [IQR 16,32-25,23]%, $p < 0,001$) и статистически значимо ниже, чем у пациентов с

циррозом печени (30,89 [IQR 25,32-34,32]% против 41,09 [IQR 32,73-50,47]%, $p < 0,001$).

В ходе проведенных ROC-анализов мы установили, при каких значениях портальной, общей перфузии, индекса перфузии печени прогнозируется высокий риск фиброза у пациентов без установленных хронических заболеваний печеночной паренхимы. При значениях портальной перфузии равном или ниже 47,75 мл/мин/100 мл прогнозируется высокий риск фиброза. Чувствительность и специфичность метода составили 89,9% и 88,0% соответственно. У пациентов без установленных хронических заболеваний печени при значениях общей перфузии равном или ниже 64,62 мл/мин/100 мл и при значениях индекса перфузии равном или выше 24,85% прогнозируется высокий риск фиброза. Чувствительность методов составила 89,9/76,8%, специфичность методов - 82,5/71,4 % соответственно.

Мы установили статистически значимые различия значений параметров перфузии ткани печени в зависимости от степени тяжести цирроза. Медиана значений артериальной перфузии с соответствующим интерквартильным размахом у пациентов с компенсированным циррозом печени составила 16,36 [IQR 13,67 – 19,30] мл/мин/100 мл, у лиц с субкомпенсированным циррозом печени - 19,06 [IQR 14,40 – 24,03] мл/мин/100 мл, у пациентов с декомпенсированным циррозом – 32,44 [IQR 21,83-46,38] мл/мин/100 мл. При попарном сравнении значений артериальной перфузии в 3-х группах пациентов с помощью критерия Краскела-Уоллиса были получены статистически значимые различия (все $p \leq 0,001$), максимальные значения артериальной перфузии определялись у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Сходные тенденции отмечаются при сравнении значений индекса перфузии печени: медиана значений данного параметра максимальна у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и составляет 74,05 [IQR 63,61 – 77,92]%. Медиана индекса печеночной перфузии у пациентов с компенсированным и субкомпенсированным циррозом печени равна соответственно 36,26 [IQR 28,91-43,83]% и 44,26 [IQR 36,70-50,38]%. При попарном сравнении все $p < 0,001$.

Медиана значений портальной перфузии была минимальна у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и составляла 13,62 [IQR 9,23-18,87] мл/мин/100 мл, а медианы значений данного параметра у пациентов с компенсированным и субкомпенсированным циррозом составили соответственно 30,93 [IQR 27,15 – 33,84] мл/мин/100 мл и 26,07 [IQR 23,50 – 28,90] мл/мин/100 мл. При попарном сравнении 3-х групп по данному параметру все $p < 0,001$.

В ходе работы нами было установлено, что у пациентов с фиброзом печени при значениях портальной перфузии, равном или меньшем 33,53 мл/мин/100 мл, прогнозируется высокий риск цирроза печени. Чувствительность и специфичность метода составили 81,8% и 77,9 % соответственно. В то же время высокий риск цирроза прогнозируется у пациентов с фиброзом при значениях общей перфузии, равном или ниже 51,27 мл/мин/100 мл. Чувствительность и специфичность данного метода составили 72,3% и 72,1 % соответственно. При значениях индекса перфузии печени, равном или больше 34,18 %, также прогнозируется высокий риск цирроза печени у пациентов с фиброзом с чувствительностью и специфичностью 71,0% и 73,5 % соответственно.

Для повышения прогностической точности перфузионной компьютерной томографии в плане определения стадии фиброза печени и степени тяжести цирроза печени нами были разработаны диагностические модели с помощью метода множественной линейной регрессии. В качестве предикторов в модель для определения степени фиброза печени вошли значения артериальной, общей перфузии, индекса печеночной перфузии, а также диаметр ствола воротной вены. К факторам, имеющим взаимосвязь с степенью тяжести цирроза печени, относятся: портальная перфузия, индекс перфузии печени и диаметр ствола воротной вены. Статистическая значимость моделей меньше 0,001.

Мы получили прямую взаимосвязь между диаметром воротной вены и стадией фиброза и цирроза печени. Одним из признаков прогрессирующей портальной гипертензии служит увеличение диаметра ствола воротной вены. Примечательно, что при увеличении диаметра ствола воротной вены на 1 мм стадия фиброза печени увеличивается на 0,043 единицы, а степень тяжести цирроза печени

- на 0,027 единицы. Увеличение диаметра ствола воротной вены в многофакторной модели способствует увеличению стадии фиброза больше, чем степени тяжести цирроза печени. Прогрессирование портальной гипертензии не может носить линейный характер. Формирование развитой сети коллатералей разгружает систему воротной вены и диаметр ее увеличивается медленнее. Кроме того, при субкомпенсированном или декомпенсированном циррозе печени нередко явление кавернозной трансформации воротной вены, когда в процессе ее тромбирования и дальнейшей реканализации развивается выраженная сеть коллатералей в воротах печени.

Увеличение значения индекса перфузии печени на 1% увеличивает стадию фиброза печени на 0,011 единицы, а степень тяжести цирроза печени на 0,023 единицы. Увеличение доли артериального кровотока в общем кровоснабжении печени по мере прогрессирования фиброза неизбежно. К факторам, влияющим на определение стадии фиброза, исходя из разработанной модели, относят артериальную и общую перфузию. Повышение артериальной перфузии на 1 мл/мин/100 мл сопровождается повышением степени фиброза печени на 0,047 единиц, а при повышении значений общей перфузии на 1 мл/мин/100 мл степень фиброза печени уменьшается на 0,083 единиц. В модели для определения степени тяжести цирроза печени при увеличении значений портальной перфузии на 1 мл/мин/100 мл степень тяжести цирроза печени уменьшается на 0,026 единиц.

Мы исследовали гемодинамические особенности паренхимы печени в несвязанных группах пациентов до ПВТ и после проведения специфического лечения с достижением УВО. То обстоятельство, что на сегодняшний день существуют противовирусные препараты, способные элиминировать вирус гепатита С из крови пациента, послужило основанием для выбора когорты данных пациентов для оценки эффективности противовирусной терапии. Медиана значений портальной перфузии с соответствующим интерквартильным размахом 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 УВО - 30,78 [IQR 26,07 – 38,56] мл/мин/мин. Медиана значений общей перфузии с

соответствующим интерквартильным размахом 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. Мы установили, что значения портальной и общей перфузии у пациентов в несвязанных группах после проведения специфической терапии с достижением устойчивого вирусологического ответа статистически значимо выше, чем у тех лиц, кто данную терапию не получал ($p=0,012$ и $p=0,016$ соответственно). Значения артериальной перфузии и индекса перфузии печени не были статистически значимыми при сравнении данных параметров 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 [95]. 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, значение диаметра ствола воротной вены, портальной перфузии, индекса печеночной перфузии и наличие противовирусной терапии с достижением устойчивого вирусологического ответа в анамнезе. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$).

Наибольший риск декомпенсации функций печени отмечается 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 снижен в 2,336 раз [AOR 0,428; 95% ДИ:0,195 – 0,940], $p=0,035$. Портальная перфузия и индекс перфузии печени являются 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. Сгруппировав 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 $45,19$ [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 УВО после неоднократного проведения ПВТ для мониторинга гемодинамических особенностей паренхимы печени. У пациентов с достижением УВО после ПВТ 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 диффузных заболеваний печени. В процессе исследования мы получили, что значения всех параметров перфузии в ткани паренхимы печени вне опухоли у пациентов с верифицированной ГЦК статистически значимо ниже, чем у пациентов без наличия данной опухоли. Так, медианы значений артериальной, портальной, общей перфузий и индекса перфузии печени вне опухоли с соответствующими доверительными интервалами у пациентов с гепатоцеллюлярным раком составили $12,90$ [IQR 9,24 – 15,38] мл/мин/100 мл, $28,42$ [IQR 22,67 – 33,14] мл/мин/100 мл, $41,02$ [IQR 37,55 – 46,97] мл/мин/100 мл и $29,54$ [IQR 23,07 – 40,26]%. У пациентов без наличия данного осложнения медианы значений тех же параметров составили соответственно $18,30$ [IQR 15,11 – 22,29]

мл/мин/100 мл, 31,43 [IQR 26,07 – 40,22] мл/мин/100 мл, 51,66 [IQR 45,76 – 59,98] мл/мин/100 мл и 36,78 [IQR 27,72 – 46,98] %. Различия по всем четырем параметрам перфузии печени в исследуемых группах были статистически значимыми ($p < 0,001$ при сравнении значений артериальной, портальной общей перфузий у пациентов с наличием и с отсутствием ГЦК, $p = 0,009$ при сравнении значений индекса перфузии печени у пациентов в тех же группах).

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. У мужчин риск развития гепатоцеллюлярной карциномы в 2,124 раза выше, чем у женщин [95% ДИ: 1,051 – 4,293], $p = 0,036$. Увеличение возраста на 1 год увеличивает 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 увеличивает шансы наличия ГЦК в 1,307 раза [AOR 0,765; 95% ДИ: 0,677 – 0,865], $p < 0,001$. Наличие тромбоза воротной вены увеличивает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы в 4,849 раз [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 каждого пациента из базы данных без этой патологии. Сгруппировав 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 КТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Таким образом, КТ-перфузия печени – метод малоинвазивной диагностики стадии болезни печени. Перфузионная компьютерная томография позволяет оценивать стадию фиброза и степень тяжести цирроза печени, основываясь на данных гемодинамики органа и диаметре ствола воротной вены.

У пациентов с ХВГС КТ-перфузия может использоваться в качестве малоинвазивной оценки эффективности результатов противовирусной терапии. Такие параметры перфузионной компьютерной томографии, как порталная перфузия и индекс печеночной перфузии в совокупности с анамнестическими данными могут использоваться в прогнозировании риска клинической декомпенсации у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе ХВГС.

У лиц с диффузными заболеваниями печени актуально применение разработанной модели по прогнозированию риска развития ГЦК с использованием анамнестических данных и параметров перфузии ткани печени. Определение риска возникновения первичного рака печени позволяет скорректировать тактику ведения данных пациентов.

Дополнение алгоритмов оценке эффективности противовирусной терапии у пациентов с ХВГС и по диагностике гепатоцеллюлярной карциномы перфузионной компьютерной томографией печени расширяет представление о патологических процессах в печеночной паренхиме, происходящих при фиброзе и циррозе. Кроме того, совместное использование КТ-перфузии печени и эластографии позволяет получить дополнительные данные в плане не- и малоинвазивной диагностики стадии болезни печени.

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 неинвазивном 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнянц Д. Э. Определение функции печени с помощью магнитно-резонансной томографии . Современная объективная реальность / Д. Э.Арутюнянц, В. В. Ховрин, Т. Н. Галян и соавт. // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2021. – Т. 6. – № 2. – С. 89-94.
2. Ахаладзе Г. Г. Симультанные лапароскопические резекции печени: опыт одного центра / Г. Г. Ахаладзе, Е. Н. Гребенкин, В. Д. Чхиквадзе и соавт. // Альманах Клинической Медицины. – 2018. – Т. 46. – № 6. – С. 592-597.
3. Голованова Е. В. Технология проведения пункционной биопсии печени / Е. В. Голованова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – Т. 5. – С. 140-144.
4. Гребенкин Е. Н. К вопросу о функциональном резерве печени / Е. Н. Гребенкин, О. А. Борисова, Д. К. Фомин и соавт. // Анналы хирургической гепатологии. – 2017. – Vol. 22. – № 1. – Р. 25-31.
5. Гуртовенко И. Ю. Эпидемиология социально - значимых заболеваний желудочно - кишечного тракта / И. Ю. Гуртовенко // Академический журнал Западной Сибири. – 2013. – Т. 5. – № 48. – С. 18-20.
6. Диомидова В.Н. Сравнительная оценка эластометрических показателей жёсткости печени при алкогольной и неалкогольной ее болезни / В. Н. Диомидова, В.Л. Тарасова, Д.И. Трухан и соавт. // Эспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 155. – № 7. – С. 52-56.
7. Долшушин М. Б. КТ-перфузия в дифференциальной диагностике опухолей печени / М. Б. Долшушин, П. Е. Тулин, А. А. Оджарова и соавт. // Медицинская визуализация. – 2015. –Т. 5. – С. 18-31.
8. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов и соавт. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – № 4. – С. 71-102.
9. Изранов В. А. Эластография сдвиговой волной печени: проблема точности и

- воспроизводимости / В. А. Изранов, Н. В. Казанцева, И. А. Степанян и соавт. // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: естественные и медицинские науки. – 2020. – Т. 2. – С. 67-88.
10. Кармазановский Г. Г. Роль МСКТ и МРТ в диагностике очаговых заболеваний печени / Г. Г. Кармазановский // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. – Т. 24. – № 4. – С. 91-110.
11. Клинические рекомендации: рак печени (гепатоцеллюлярный). Клинические рекомендации рак печени / раб. группа: С. Б. Алиева, В. В. Бредер, И. С. Базин и соавт. – Москва: ГБУЗ МО "НПКЦ ДиТ ДЗМ", 2020. – 39 с.
12. Котляров П.М. Магнитно-резонансная томография печени с гепатотропными парамагнетиками в выявлении очаговой патологии печени и определении ее природы / П. М. Котляров, Н. И. Сергеев, В. А. Солодкий и соавт. // Медицинская визуализация. – 2011. – Т. 2. – С. 26-33.
13. Малаханов В.А. Диагностика гемодинамических изменений печени в условиях билиарной гипертензии с помощью перфузионной компьютерной томографии / В. А. Малаханов, П. В. Селиверстов // Acta biomedica scientifica. – 2017. – Т. 2. – № 6. – С. 114-117.
14. Малаханов В.А. Лучевая диагностика при стенозирующих поражениях желчевыводящих путей (обзор литературы) / В. А. Малаханов, П. В. Селиверстов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2017. – Т. 2. – № 1. – С. 112-120.
15. Мезикова Е.А. Перфузионная мультисрезовая компьютерная томография гепатолиенальной зоны у больных диффузными заболеваниями печени / Е. А. Мезикова, В. Д. Завадская, Е. В. Белобородова и соавт. // Pharmateca. – 2019. – Т. 26. – № 2. – С. 42-47.
16. Мельникова Л. И. Выявление стеатоза печени с использованием параметра контролируемого затухания ультразвука при скрининге пациентов в амбулаторной практике / Л. И. Мельникова, Л. Ю. Ильченко, И. Ю. Певцова и соавт. // Медицина экстремальных ситуаций. – 2019. – Т. 21. – № 4. – С. 548-555.
17. Николаев А. Е. Применение системы LI-RADS в диагностике очаговых изменений печени: методические рекомендации / А. Е. Николаев, А. Н. Шапиев,

- А. П. Гончар и соавт. // Серия "Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики". – Вып. 32 - Москва: ГБУЗ МО "НПКЦ ДиТ ДЗМ", 2019. – 32 с.
18. Солодкий В. А. Развитие хирургии печени в РНЦРР: итоги и перспективы / В. А. Солодкий, Г. Г. Ахаладзе, Е. Н. Гребенкин и соавт. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2020. – Т. 20. – № 2. – С. 21-31.
19. Стрижаков А.Н. Современное состояние проблемы цирроза печени / А. Н. Стрижаков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 1. – № 2. – С. 87-88.
20. Якимова В.Б. Артериальная гемодинамика на различных стадиях хронических гепатитов и циррозе печени / В. Б. Якимова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2005. – Т. 7. – № 1. – С. 51-53.
21. Agbim U. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers / U. Agbim, S. K. Asrani. // Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. – 2019. – Vol. 13. – № 4. – P. 361-374.
22. Allaire M. Portal hypertension and hepatocellular carcinoma: Des liaisons dangereuses.... / M. Allaire, M. Rudler, D. Thabut et al. // Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. – 2021. – Vol. 41. – № 8. – P. 1734-1743.
23. Annet L. Hepatic flow parameters measured with MR imaging and Doppler US: correlations with degree of cirrhosis and portal hypertension / L. Annet, R. Materne, E. Danse et al. // Radiology. – 2003. – Vol. 229. – № 2. – P. 409-414.
24. Anteby R. Deep learning for noninvasive liver fibrosis classification: A systematic review / R. Anteby, E. Klang, N. Horesh et al. // Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. – 2021. – Vol. 41. – № 10. – P. 2269-2278.
25. Ascha M. S. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis / M. S. Ascha, I. A. Hanouneh, R. Lopez et al. // Hepatology. – 2010. – Vol. 51. – № 6. – P. 1972-1978.
26. Awaya H. Cirrhosis: modified caudate-right lobe ratio / H. Awaya, D. G. Mitchell, T. Kamishima et al. // Radiology. – 2002. – Vol. 224. – № 3. – P. 769-774.

27. Bachofner J. A. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index / J. A. Bachofner, P. V. Valli, A. Kröger et al. // *Liver International*. – 2017. – Vol. 37. – № 3. – P. 369-376.
28. Baecker A. Worldwide incidence of hepatocellular carcinoma cases attributable to major risk factors / A. Baecker, X. Liu, C. La Vecchia et al. // *European Journal of Cancer Prevention*. – 2018. – Vol. 27. – № 3. – P. 205-212.
29. Barr R. G. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement / R. G. Barr, G. Ferraioli, M. L. Palmeri et al. // *Radiology*. – 2015. – Vol. 276. – № 3. – P. 845-861.
30. Bataller R. Liver fibrosis / R. Bataller, D. A. Brenner. // *Journal of Clinical Investigation*. – 2005. – Vol. 115. – № 2. – P. 209-218.
31. Baxter S. Timing bolus dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI assessment of hepatic perfusion: Initial experience / S. Baxter, Z. J. Wang, B. N. Joe et al. // *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. – 2009. – Vol. 29. – № 6. – P. 1317-1322.
32. Bedossa P. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C / P. Bedossa, D. Dargere, V. Paradis et al. // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 38. – № 6. – P. 1449-1457.
33. Beers B. E. Van. Hepatic Perfusion Parameters in Chronic Liver Disease / B. E. Van Beers, I. Leconte, R. Materne et al. // *American Journal of Roentgenology*. – 2001. – Vol. 176. – № 3. – P. 667-673.
34. Berentzen T. Body mass index in childhood and adult risk of primary liver cancer / T. Berentzen, M. Gamborg, C. Holst et al. // *Journal of hepatology*. – 2014. – Vol. 60. – № 2. – P. 325-330.
35. Berzigotti A. Effect of Meal Ingestion on Liver Stiffness in Patients with Cirrhosis and Portal Hypertension / A. Berzigotti, A. De Gottardi, R. Vukotic et al. // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8. – № 3. – P. e58742.
36. Berzigotti A. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update / A. Berzigotti, E. Tsochatzis, J. Boursier et al. // *Journal of Hepatology*. – 2021. – Vol. 75. – № 3. – P. 659-689.

37. Branchi F. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B / F. Branchi, C. B. Conti, A. Baccarin et al. // *World journal of gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20. – № 40. – P. 14568-14580.
38. Cao G. Prognostic Value of VEGF in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Sorafenib: A Meta-Analysis / G. Cao, X. Li, C. Qin et al. // *Medical Science Monitor*. – 2015. – Vol. 21. – P. 3144-3151.
39. Cao J. CT hepatic volume measurement combined with CT perfusion imaging in evaluating the hepatic functional reserve. / J. Cao, A. Yang, X. Long et al. // *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences*. – 2007. – Vol. 32. – № 3. – P. 422-6.
40. Cardon A. Mechanisms of autoimmune hepatitis / A. Cardon, S. Conchon, A. Renand et al. // *Current Opinion in Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 37. – № 2. – P. 79-85.
41. Carr B. I. Portal Vein Thrombosis and Markers of Inflammation in Hepatocellular Carcinoma / B. I. Carr, V. Guerra, R. Donghia et al. // *Journal of Gastrointestinal Cancer*. – 2020. – Vol. 51. – № 4. – P. 1141-1147.
42. Celli R. Liver Pathologic Changes After Direct-Acting Antiviral Agent Therapy and Sustained Virologic Response in the Setting of Chronic Hepatitis C Virus Infection / R. Celli, S. Saffo, S. Kamili et al. // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 2021. – Vol. 145. – № 4. – P. 419-427.
43. Chernyak V. LI-RADS: Future Directions / V. Chernyak, C. B. Sirlin. // *Clinical liver disease*. – 2021. – Vol. 17. – № 3. – P. 149-153.
44. Choi J.-Y. CT and MR Imaging Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma: Part I. Development, Growth, and Spread: Key Pathologic and Imaging Aspects / J.-Y. Choi, J.-M. Lee, C. B. Sirlin et al. // *Radiology*. – 2014. – Vol. 272. – № 3. – P. 635-654.
45. D'Ambrosio R. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis / R. D'Ambrosio, A. Aghemo, M. G. Rumi et al. // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 56. – № 2. – P. 532-543.

46. Degasperi E. Factors Associated With Increased Risk of De Novo or Recurrent Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antivirals for HCV Infection / E. Degasperi, R. D'Ambrosio, M. Iavarone et al. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2019. – Vol. 17. – № 6. – P. 1183-1191.e7.
47. Eipel C. Regulation of hepatic blood flow: The hepatic arterial buffer response revisited / C. Eipel. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 16. – № 48. – P. 6046.
48. Esser M. Correlation between acoustic radiation force impulse (ARFI)-based tissue elasticity measurements and perfusion parameters acquired by perfusion CT in cirrhotic livers: a proof of principle / M. Esser, M. Bitzer, M. Kolb et al. // *Journal of Medical Ultrasonics*. – 2019. – Vol. 46. – № 1. – P. 81-88.
49. Fehily S. R. Long-Term Impact of Direct-Acting Antiviral Agent Therapy in HCV Cirrhosis: Critical Review / S. R. Fehily, T. Papaluca, A. J. Thompson et al. // *Seminars in Liver Disease*. – 2019. – Vol. 39. – № 03. – P. 341-353.
50. Fernandez M. Molecular pathophysiology of portal hypertension / M. Fernandez. // *Hepatology*. – 2015. – Vol. 61. – № 4. – P. 1406-1415.
51. Ferrara N. The biology of VEGF and its receptors / N. Ferrara, H.-P. Gerber, J. LeCouter et al. // *Nature Medicine*. – 2003. – Vol. 9. – № 6. – P. 669-676.
52. Ferreira R. G. Epigenetic alterations caused by aflatoxin b1: a public health risk in the induction of hepatocellular carcinoma / R. G. Ferreira, M. V. Cardoso, K. M. de Souza Furtado et al. // *Translational Research*. – 2019. – Vol. 204. – P. 51-71.
53. Fischer M. A. Perfusion computed tomography for detection of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis / M. A. Fischer, N. Kartalis, A. Grigoriadis et al. // *European Radiology*. – 2015. – Vol. 25. – № 11. – P. 3123-3132.
54. Fitzpatrick J. A. Changes in Liver Volume in Patients with Chronic Hepatitis C Undergoing Antiviral Therapy / J. A. Fitzpatrick, J. U. Kim, J. F. L. Cobbold et al. // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. – 2016. – Vol. 6. – № 1. – P. 15-20.
55. Galle P. R. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma / P. R. Galle, A. Forner, J. M. Llovet et al. // *Journal of Hepatology*. – 2018. – Vol. 69. – № 1. – P. 182-236.

56. Gani R. A. Evaluation of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) for Fibrosis Staging in Chronic Liver Diseases. / R. A. Gani, I. Hasan, A. Sanityoso et al. // *Acta medica Indonesiana*. – 2017. – Vol. 49. – № 2. – P. 128-135.
57. Gao Y. J. [Quantitative assessment of hepatic and splenic blood flow status in patients with hypersplenism of different degrees based on multi-slice spiral CT whole-liver perfusion imaging]. / Y. J. Gao, Z. L. Gao, W. J. Sun et al. // *Zhonghua gan zang bing za zhi = Zhonghua ganzangbing zazhi = Chinese journal of hepatology*. – 2020. – Vol. 28. – № 4. – P. 326-331.
58. Grgurevic I. Hepatitis C is now curable, but what happens with cirrhosis and portal hypertension afterwards? / I. Grgurevic, T. Bozin, A. Madir et al. // *Clinical and experimental hepatology*. – 2017. – Vol. 3. – № 4. – P. 181-186.
59. Guan S. CT perfusion at early stage of hepatic diffuse disease / S. Guan. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 11. – № 22. – P. 3465.
60. Hashimoto K. Assessment of the severity of liver disease and fibrotic change: the usefulness of hepatic CT perfusion imaging. / K. Hashimoto, T. Murakami, K. Dono et al. // *Oncology reports*. – 2006. – Vol. 16. – № 4. – P. 677-83.
61. Hassan M. M. Estrogen Replacement Reduces Risk and Increases Survival Times of Women With Hepatocellular Carcinoma / M. M. Hassan, G. Botrus, R. Abdel-Wahab et al. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2017. – Vol. 15. – № 11. – P. 1791-1799.
62. Henedige T. Imaging of hepatocellular carcinoma: diagnosis, staging and treatment monitoring / T. Henedige, S. K. Venkatesh. // *Cancer Imaging*. – 2012. – Vol. 12. – № 3. – P. 530-547.
63. Hsu W.-F. Rapid decline of noninvasive fibrosis index values in patients with hepatitis C receiving treatment with direct-acting antiviral agents / W.-F. Hsu, H.-C. Lai, W.-P. Su et al. // *BMC Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 63.
64. Hu B. Evaluation of Individual and Combined Applications of Serum Biomarkers for Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis / B. Hu, X. Tian, J. Sun et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2013. – Vol. 14. – № 12. – P. 23559-23580.

65. Hu X. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography for non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B and C patients: a systematic review and meta-analysis / X. Hu, L. Qiu, D. Liu et al. // *Medical Ultrasonography*. – 2017. – Vol. 19. – № 1. – P. 23.
66. Huang R. Histopathology and the predominantly progressive, indeterminate and predominately regressive score in hepatitis C virus patients after direct-acting antivirals therapy / R. Huang, H.-Y. Rao, M. Yang et al. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 27. – № 5. – P. 404-415.
67. Huwart L. Magnetic Resonance Elastography for the Noninvasive Staging of Liver Fibrosis / L. Huwart, C. Sempoux, E. Vicaut et al. // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 135. – № 1. – P. 32-40.
68. Idilman I. S. MR elastography of liver: current status and future perspectives / I. S. Idilman, J. Li, M. Yin et al. // *Abdominal Radiology*. – 2020. – Vol. 45. – № 11. – P. 3444-3462.
69. Ippolito D. Quantitative assessment of tumour associated neovascularisation in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: role of dynamic-CT perfusion imaging / D. Ippolito, C. Capraro, A. Casiraghi et al. // *European Radiology*. – 2012. – Vol. 22. – № 4. – P. 803-811.
70. Ito T. FIB-4 index for assessing the prognosis of hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh class A liver function / T. Ito, T. Kumada, H. Toyoda et al. // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. – 2015. – Vol. 141. – № 7. – P. 1311-1319.
71. Iwakiri Y. Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis – Current status and future directions / Y. Iwakiri, V. Shah, D. C. Rockey et al. // *Journal of Hepatology*. – 2014. – Vol. 61. – № 4. – P. 912-924.
72. James S. L. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / S. L. James, D. Abate, K. H. Abate et al. // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 392. – № 10159. – P. 1789-1858.
73. Jang W. Comparison of diffusion-weighted imaging and MR elastography in

staging liver fibrosis: a meta-analysis / W. Jang, S. Jo, J. S. Song et al. // *Abdominal Radiology*. – 2021. – Vol. 46. – № 8. – P. 3889-3907.

74. Jayaswal A. N. A. Liver cT1 decreases following direct-acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C virus / A. N. A. Jayaswal, C. Levick, J. Collier et al. – Text : electronic // *Abdominal Radiology*. – 2021. – Vol. 46. – № 5. – P. 1947-1957.

75. Jiang H.-Y. Noninvasive imaging of hepatocellular carcinoma: From diagnosis to prognosis / H.-Y. Jiang, J. Chen, C.-C. Xia et al. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 24. – № 22. – P. 2348-2362.

76. Jiang T. Diagnostic Accuracy of 2D-Shear Wave Elastography for Liver Fibrosis Severity: A Meta-Analysis / T. Jiang, G. Tian, Q. Zhao et al. // *PLOS ONE*. – 2016. – Vol. 11. – № 6. – P. 1-13.

77. Jinjuvadia R. The Association Between Metabolic Syndrome and Hepatocellular Carcinoma / R. Jinjuvadia, S. Patel, S. Liangpunsakul et al. // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 48. – № 2. – P. 172-177.

78. Kakumu S. Serum levels of IL-10, IL-15 and soluble tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) receptors in type C chronic liver disease / S. Kakumu, A. Okumura, T. Ishikawa et al. // *Clinical & Experimental Immunology*. – 1997. – Vol. 109. – № 3. – P. 458-463.

79. Kanda T. Molecular Mechanisms Driving Progression of Liver Cirrhosis towards Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B and C Infections: A Review / T. Kanda, T. Goto, Y. Hirotsu et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20. – № 6. – P. 1358.

80. Kanda T. HBV Core Protein Enhances Cytokine Production / T. Kanda, S. Wu, R. Sasaki et al. – Text : electronic // *Diseases*. – 2015. – Vol. 3. – № 3. – P. 213-220.

81. Kanda T. Perfusion measurement of the whole upper abdomen of patients with and without liver diseases: Initial experience with 320-detector row CT / T. Kanda, T. Yoshikawa, Y. Ohno et al. // *European Journal of Radiology*. – 2012. – Vol. 81. – № 10. – P. 2470-2475.

82. Kang S. E. Quantitative color mapping of the arterial enhancement fraction in patients with diffuse liver disease / S. E. Kang, J. M. Lee, E. Klotz et al. // *AJR. American journal of roentgenology*. – 2011. – Vol. 197. – № 4. – P. 876-883.

83. Kantarci M. Clinical utility of hepatic-perfusion computerized tomography in living-donor liver transplantation: a preliminary study / M. Kantarci, B. Pirimoglu, G. Ozturk et al. // *Transplantation proceedings*. – 2015. – Vol. 47. – № 2. – P. 399-407.
84. Keating G. M. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir: A Review in Chronic HCV Genotype 4 Infection / G. M. Keating. // *Drugs*. – 2016. – Vol. 76. – № 12. – P. 1203-1211.
85. Kim S. H. CT Perfusion of the Liver: Principles and Applications in Oncology / S. H. Kim, A. Kamaya, J. K. Willmann et al. // *Radiology*. – 2014. – Vol. 272. – № 2. – P. 322-344.
86. Kim Y.-Y. Gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging: Hepatocellular carcinoma and mimickers / Y.-Y. Kim, M.-S. Park, K. S. Aljoqiman et al. // *Clinical and Molecular Hepatology*. – 2019. – Vol. 25. – № 3. – P. 223-233.
87. Kowdley K. V. Phase 2b Trial of Interferon-free Therapy for Hepatitis C Virus Genotype 1 / K. V. Kowdley, E. Lawitz, F. Poordad et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 370. – № 3. – P. 222-232.
88. Kromrey M. L. Diffusion-weighted MRI-based Virtual Elastography for the Assessment of Liver Fibrosis / M. L. Kromrey, D. Le Bihan, S. Ichikawa et al. // *Radiology*. – 2020. – Vol. 295. – № 1. – P. 127-135.
89. Kutlu O. Molecular Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis- (NASH-) Related Hepatocellular Carcinoma / O. Kutlu, H. N. Kaleli, E. Ozer et al. // *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 1-9.
90. Lai M. Liver Fibrosis Determination / M. Lai, N. H. Afdhal. // *Gastroenterology Clinics of North America*. – 2019. – Vol. 48. – № 2. – P. 281-289.
91. Lauby-Secretan B. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group / B. Lauby-Secretan, C. Scoccianti, D. Loomis et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375. – № 8. – P. 794-798.
92. Laursen T. L. Time-dependent improvement of liver inflammation, fibrosis and metabolic liver function after successful direct-acting antiviral therapy of chronic hepatitis C / T. L. Laursen, C. B. Siggaard, K. Kazankov et al. // *Journal of Viral Hepatitis*. – 2020. – Vol. 27. – № 1. – P. 28-35.

93. Lawitz E. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial / E. Lawitz, F. F. Poordad, P. S. Pang et al. // *The Lancet*. – 2014. – Vol. 383. – № 9916. – P. 515-523.
94. Lee Y.-C. A. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer / Y.-C. A. Lee, C. Cohet, Y.-C. Yang et al. // *International Journal of Epidemiology*. – 2009. – Vol. 38. – № 6. – P. 1497-1511.
95. Lens S. Clinical outcome and hemodynamic changes following HCV eradication with oral antiviral therapy in patients with clinically significant portal hypertension / S. Lens, A. Baiges, E. Alvarado-Tapias et al. // *Journal of Hepatology*. – 2020. – Vol. 73. – № 6. – P. 1415-1424.
96. Levrero M. Perspectives and limitations for nucleo(t)side analogs in future HBV therapies / M. Levrero, M. Subic, F. Villeret et al. // *Current Opinion in Virology*. – 2018. – Vol. 30. – P. 80-89.
97. Li J.-P. Assessment of tumor vascularization with functional computed tomography perfusion imaging in patients with cirrhotic liver disease / J.-P. Li, D.-L. Zhao, H.-J. Jiang et al. // *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. – 2011. – Vol. 10. – № 1. – P. 43-49.
98. Li M. Evaluation of the blood flow in common hepatic tumors by multi-slice spiral CT whole-liver perfusion imaging. / M. Li, Y. Chen, Z. Gao et al. // *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]*. – 2015. – Vol. 37. – № 12. – P. 904-8.
99. Li M. di. Whole-liver perfusion imaging by multi-slice spiral computed tomography based on Couinaud segments for evaluation of the blood flow state in patients with hepatitis B cirrhosis / M. di Li, Y. Chen, Y. X. Chen et al. // *Zhonghua gan zang bing za zhi = Zhonghua ganzangbing zazhi = Chinese journal of hepatology*. – 2014. – Vol. 22. – № 11. – P. 817-821.
100. Libânio D. Impact of hepatitis C oral therapy in portal hypertension / D. Libânio, R. T. Marinho. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 23. – № 26. – P. 4669.

101. Liu M. Systematic review of hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis / M. Liu, J. Shi, T. Mou et al. // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – Vol. 35. – № 8. – P. 1277-1287.
102. Liu T. L. Diabetes Is Associated with Clinical Decompensation Events in Patients with Cirrhosis / T. L. Liu, J. Trogdon, M. Weinberger et al. // *Digestive diseases and sciences*. – 2016. – Vol. 61. – № 11. – P. 3335-3345.
103. Lu J. Management of patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumour thrombosis: comparing east and west / J. Lu, X.-P. Zhang, B.-Y. Zhong et al. // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2019. – Vol. 4. – № 9. – P. 721-730.
104. Ma G. Assessment of Hemodynamics in a Rat Model of Liver Cirrhosis with Precancerous Lesions Using Multislice Spiral CT Perfusion Imaging / G. Ma, R. Bai, H.Jiang et al. // *BioMed Research International*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1-9.
105. Manduca A. MR elastography: Principles, guidelines, and terminology / A. Manduca, P. J. Bayly, R. L. Ehman et al. // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 2021. – Vol. 85. – № 5. – P. 2377-2390.
106. Marasco G. Non-invasive tests for the prediction of primary hepatocellular carcinoma / G. Marasco, A. Colecchia, G. Silva et al. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 26. – № 24. – P. 3326-3343.
107. Marcellin P. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study / P. Marcellin, E. Gane, M. Buti et al. // *The Lancet*. – 2013. – Vol. 381. – № 9865. – P. 468-475.
108. Margini C. Portal vein thrombosis: The role of imaging in the clinical setting / C.Margini, A. Berzigotti. // *Digestive and Liver Disease*. – 2017. – Vol. 49. – № 2. – P. 113-120.
109. Matsushita H. Alcohol and hepatocellular carcinoma / H. Matsushita, A. Takaki. // *BMJ Open Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 6. – № 1. – P. e000260..
110. McGlynn K. A. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma / K. A. McGlynn, J. L. Petrick, H. B. El-Serag et al. // *Hepatology*. – 2021. – Vol. 73. – № S1. – P. 4-13.
111. McGlynn K. A. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma /

- K.A.McGlynn, J. L. Petrick, W. T. London et al. // *Clinics in Liver Disease*. – 2015. – Vol. 19. – № 2. – P. 223-238.
112. Moon A. M. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis / A. M. Moon, A. G. Singal, E. B. Tapper et al. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – Vol. 18. – № 12. – P. 2650-2666.
113. Motosugi U. Multi-organ perfusion CT in the abdomen using a 320-detector row CT scanner: preliminary results of perfusion changes in the liver, spleen, and pancreas of cirrhotic patients. / U. Motosugi, T. Ichikawa, H. Sou et al. // *European journal of radiology*. – 2012. – Vol. 81. – № 10. – P. 2533-7.
114. Muir A. J. Daclatasvir in Combination With Asunaprevir and Beclabuvir for Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection With Compensated Cirrhosis / A. J. Muir, F.Poordad, J. Lalezari et al. // *JAMA*. – 2015. – Vol. 313. – № 17. – P. 1736.
115. Nagasue N. Androgen and oestrogen receptors in hepatocellular carcinoma and surrounding liver parenchyma: Impact on intrahepatic recurrence after hepatic resection / N. Nagasue, L. Yu, H. Yukaya et al. // *British Journal of Surgery*. – 2005. – Vol. 82. – № 4. – P. 542-547.
116. Nakano M. Effect of occult hepatitis B virus infection on the early-onset of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection / M. Nakano, T.Kawaguchi, S. Nakamoto et al. // *Oncology Reports*. – 2013. – Vol. 30. – № 5. – P. 2049-2055.
117. Nakayama H. Endoscopic Prediction of Hepatocellular Carcinoma by Evaluation of Bleeding Esophageal Varices / H. Nakayama, H. Masuda, H. Miyake et al. // *Digestion*. – 2004. – Vol. 70. – № 4. – P. 233-239.
118. Nguyen T. -H. When the liver gets stiff, the tough get moving / T. -H. Nguyen, R. Wardell, S. Chitturi et al. // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – Vol. 35. – № 6. – P. 953-959.
119. Oeda S. Diagnostic Accuracy of FibroScan and Factors Affecting Measurements / S. Oeda, K. Tanaka, A. Oshima et al.// *Diagnostics*. – 2020. – Vol. 10. – № 11. – P. 940.
120. Ogul H. Perfusion CT imaging of the liver: review of clinical applications / H.Ogul, M. Kantarci, B. Genc et al. // *Diagnostic and Interventional Radiology*. – 2014. – Vol. 20.

– № 5. – P. 379-389.

121. Ohkuma T. Sex differences in the association between diabetes and cancer: a systematic review and meta-analysis of 121 cohorts including 20 million individuals and one million events / T. Ohkuma, S. A. E. Peters, M. Woodward et al. // *Diabetologia*. – 2018. – Vol. 61. – № 10. – P. 2140-2154.

122. Pan Y. Diet and gut microbiome in fatty liver and its associated liver cancer / Y. Pan, X. Zhang. // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2021.

123. Park J. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study / J. Park, M. Chen, M. Colombo et al. // *Liver International*. – 2015. – Vol. 35. – № 9. – P. 2155-2166.

124. Pawlotsky J.-M. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series / J.-M. Pawlotsky, F. Negro, A. Aghemo et al. // *Journal of Hepatology*. – 2020. – Vol. 73. – № 5. – P. 1170-1218.

125. Peng Y. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies / Y. Peng, X. Qi, X. Guo et al. // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95. – № 8.-P. e2877.

126. Perisinakis K. Comparison of patient dose from routine multi-phase and dynamic liver perfusion CT studies taking into account the effect of iodinated contrast administration / K. Perisinakis, A. Tzedakis, S. Pouli et al. // *European Journal of Radiology*. – 2019. – Vol. 110. – P. 39-44.

127. Petralia G. CT perfusion in oncology: how to do it / G. Petralia, L. Bonello, S. Viotti et al. // *Cancer Imaging*. – 2010. – Vol. 10. – № 1. – P. 8-19.

128. Piccinin E. Metabolic aspects in NAFLD, NASH and hepatocellular carcinoma: the role of PGC1 coactivators / E. Piccinin, G. Villani, A. Moschetta et al. // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2019. – Vol. 16. – № 3. – P. 160-174.

129. Poddar N. Hepatocellular Carcinoma Presenting as an Incidental Isolated Malignant Portal Vein Thrombosis / N. Poddar, B. Avezbakiyev, Z. He et al. // *Journal of Gastrointestinal Cancer*. – 2012. – Vol. 43. – № 3. – P. 486-489.

130. Ratziu V. Sampling Variability of Liver Biopsy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease / V. Ratziu, F. Charlotte, A. Heurtier et al. // *Gastroenterology*. – 2005. –

Vol. 128. – № 7. – P. 1898-1906.

131. Regev A. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection / A. Regev, M. Berho, L. J. Jeffers et al. // *The American journal of gastroenterology*. – 2002. – Vol. 97. – № 10. – P. 2614-2618.

132. Richter S. Impact of intrinsic blood flow regulation in cirrhosis: maintenance of hepatic arterial buffer response / S. Richter, I. Mücke, M. D. Menger et al. // *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2000. – Vol. 279. – № 2. – P. G454-G462.

133. Ripoll C. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis / C. Ripoll, R. J. Groszmann, G. Garcia-Tsao et al. // *Journal of Hepatology*. – 2009. – Vol. 50. – № 5. – P. 923-928.

134. Roberts S. Effect of Sustained Viral Response on Hepatic Venous Pressure Gradient in Hepatitis C–Related Cirrhosis / S. Roberts, A. Gordon, C. McLean et al. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2007. – Vol. 5. – № 8. – P. 932-937.

135. Rockey D. C. Fibrosis Regression After Eradication of Hepatitis C Virus: From Bench to Bedside / D. C. Rockey, S. L. Friedman. // *Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 160. – № 5. – P. 1502-1520.e1.

136. Roehlen N. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives / N. Roehlen, E. Crouchet, T. F. Baumert et al. // *Cells*. – 2020. – Vol. 9. – № 4. – P. 875.

137. Ronot M. Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C Virus Infection: Differentiating Minimal from Intermediate Fibrosis with Perfusion CT / M. Ronot, T. Asselah, V. Paradis et al. // *Radiology*. – 2010. – Vol. 256. – № 1. – P. 135-142.

138. Ronot M. CT and MR perfusion techniques to assess diffuse liver disease / M. Ronot, B. Leporq, B. E. Van Beers. – 2020. – Vol. 45. – № 11. – P. 3496-3506.

139. Sagnelli E. Epidemiological and etiological variations in hepatocellular carcinoma / E. Sagnelli, M. Macera, A. Russo et al. // *Infection*. – 2020. – Vol. 48. – № 1. – P. 7-17.

140. Said A. Epidemic of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. / A. Said, A. Ghufraan. // *World journal of clinical oncology*. – 2017. – Vol. 8. – № 6. – P. 429-436.

141. Schuppan D. Liver cirrhosis / D. Schuppan, N. H. Afdhal. // *The Lancet*. – 2008. –

Vol. 371. – № 9615. – P. 838-851.

142. Shin S. K. Durability of Sustained Virologic Response and Improvement of Fibrosis Markers after Daclatasvir and Asunaprevir Treatment in Genotype 1b Hepatitis C Virus-Infected Patients: a Real Life and Multicenter Study / S. K. Shin, J.-W. Lee, H. Ra et al. // *Journal of Korean Medical Science*. – 2019. – Vol. 34. – № 41.

143. Simmons B. Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response / B. Simmons, J. Saleem, K. Heath et al. // *Clinical Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 61. – № 5. – P. 730-740.

144. Sookoian S. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease / S. Sookoian, C. J. Pirola. // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 53. – № 6. – P. 1883-1894.

145. Stål P. Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease - diagnostic challenge with prognostic significance / P. Stål. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21. – № 39. – P. 11077.

146. Stroffolini T. Gender differences in chronic HBsAg carriers in Italy: Evidence for the independent role of male sex in severity of liver disease / T. Stroffolini, R. Esvan, E. Biliotti et al. // *Journal of Medical Virology*. – 2015. – Vol. 87. – № 11. – P. 1899-1903.

147. Stroffolini T. Decreasing role of HCV and HBV infections as aetiological factors of hepatocellular carcinoma in Italy / T. Stroffolini, E. Sagnelli, C. Sagnelli et al. // *Infection*. – 2019. – Vol. 47. – № 5. – P. 805-810.

148. Sukocheva O. A. Estrogen, estrogen receptors, and hepatocellular carcinoma: Are we there yet? / O. A. Sukocheva. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 24. – № 1. – P. 1-4.

149. Sun Y. New classification of liver biopsy assessment for fibrosis in chronic hepatitis B patients before and after treatment / Y. Sun, J. Zhou, L. Wang et al. // *Hepatology*. – 2017. – Vol. 65. – № 5. – P. 1438-1450.

150. Suzuki T. Evaluation of splenic perfusion and spleen size using dynamic computed

tomography: Usefulness in assessing degree of liver fibrosis / T. Suzuki, A. Yamada, D. Komatsu et al. // *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology*. – 2018. – Vol. 48. – № 1. – P. 87-93.

151. Tacke F. Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases / F. Tacke. – Text : electronic // *Journal of hepatology*. – 2017. – Vol. 66. – № 6. – P. 1300-1312.

152. Talakić E. CT perfusion imaging of the liver and the spleen in patients with cirrhosis: Is there a correlation between perfusion and portal venous hypertension? / E. Talakić, S. Schaffellner, D. Kniepeiss et al. // *European Radiology*. – 2017. – Vol. 27. – № 10. – P. 4173-4180.

153. Taniai M. Alcohol and hepatocarcinogenesis / M. Taniai. // *Clinical and Molecular Hepatology*. – 2020. – Vol. 26. – № 4. – P. 736-741.

154. Testino G. Alcohol and hepatocellular carcinoma: A review and a point of view / G. Testino, S. Leone, P. Borro et al. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20. – № 43. – P. 15943.

155. Thaiss W. Quantification of Hemodynamic Changes in Chronic Liver Disease: Correlation of Perfusion-CT Data with Histopathologic Staging of Fibrosis / W. Thaiss, L. Sannwald, C. Kloth et al. // *Academic Radiology*. – 2019. – Vol. 26. – № 9. – P. 1174-1180.

156. Ting Soon G. Liver biopsy in the quantitative assessment of liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease / G. Ting Soon, A. Wee. // *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. – 2021. – Vol. 64. – № 5. – P. 104.

157. Tsushima Y. Measuring portal venous perfusion with contrast-enhanced CT: comparison of direct and indirect methods / Y. Tsushima, M. J. K. Blomley, S. Kusano et al. // *Academic radiology*. – 2002. – Vol. 9. – № 3. – P. 276-282.

158. Tsushima Y. Shear wave velocity might correlate with portal venous perfusion if correct portal venous perfusion techniques are used / Y. Tsushima, A. Taketomi-Takahashi. // *Journal of medical ultrasonics (2001)*. – 2019. – Vol. 46. – № 4. – P. 515-516.

159. Veldt B. J. Sustained Virologic Response and Clinical Outcomes in Patients with Chronic Hepatitis C and Advanced Fibrosis / B. J. Veldt, E. J. Heathcote, H. Wedemeyer

- et al. // *Annals of Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 147. – № 10. – P. 677.
160. Vuppalanchi R. Effects of Liver Biopsy Sample Length and Number of Readings on Sampling Variability in Nonalcoholic Fatty Liver Disease / R. Vuppalanchi, A. Ünalp, M. L. Van Natta et al. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2009. – Vol. 7. – № 4. – P. 481-486.
161. Wang Q. CT and MRI imaging and interpretation of hepatic arteriportal shunts / Q. Wang, L. G. Koniaris, D. P. Milgrom et al. // *Translational Gastroenterology and Hepatology*. – 2019. – Vol. 4. – № May. – P. 34-34.
162. Wang X.-P. Whole-liver perfusion scans with 64-slice spiral CT in patients with liver cirrhosis. / X.-P. Wang, W.-X. Chen, D.-S. Wu et al. // *Sichuan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Sichuan University. Medical science edition*. – 2011. – Vol. 42. – № 3. – P. 382-6.
163. Wang X. Quantitative hepatic CT perfusion measurement: Comparison of Couinaud's hepatic segments with dual-source 128-slice CT / X. Wang, H. Xue, Z. Jin et al. // *European Journal of Radiology*. – 2013. – Vol. 82. – № 2. – P. 220-226.
164. Wang X. Evaluation of the Combined Application of AFP, AFP-L3%, and DCP for Hepatocellular Carcinoma Diagnosis: A Meta-analysis / X. Wang, Y. Zhang, N. Yang et al. – Text : electronic // *BioMed Research International*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 1-10.
165. Wong G. L.-H. Non-invasive assessments for liver fibrosis: The crystal ball we long for / G. L.-H. Wong. // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2018. – Vol. 33. – № 5. – P. 1009-1015.
166. World Health Organization. World health statistics 2021: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals / World Health Organization. – Geneva, 2021. – 1-121 p.
167. Xie Y. Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma / Y. Xie. – Text : electronic // *Advances in experimental medicine and biology*. – 2017. – Vol. 1018. – P. 11-21.
168. Yang B. Adiposity across the adult life course and incidence of primary liver cancer: The NIH-AARP cohort / B. Yang, J. L. Petrick, S. P. Kelly et al. // *International*

Journal of Cancer. – 2017. – Vol. 141. – № 2. – P. 271-278.

169. Yang J. D. Hepatocellular Carcinoma Occurs at an Earlier Age in Africans, Particularly in Association With Chronic Hepatitis B / J. D. Yang, A. Gyedu, M. Y. Afihene et al. // American Journal of Gastroenterology. – 2015. – Vol. 110. – № 11. – P. 1629-1631.

170. Yang J. D. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management / J. D. Yang, P. Hainaut, G. J. Gores et al. // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2019. – Vol. 16. – № 10. – P. 589-604.

171. Yaras S. Significant decrease in liver stiffness detected by two dimensional shear-wave elastography after treatment with direct-acting antiviral agents in patients with chronic Hepatitis C / S. Yaras, O. Sezgin, E. Ucbilek et al. // The Turkish Journal of Gastroenterology. – 2020. – Vol. 31. – № 2. – P. 142-147.

172. Zhan Y. [Value of liver perfusion imaging of 256-slice CT in evaluation of the cirrhosis]. / Y. Zhan, Y. Wu, J. Chen et al. // Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences. – 2016. – Vol. 41. – № 1. – P. 44-50.

173. Zhang Y. FIB-4 index serves as a noninvasive prognostic biomarker in patients with hepatocellular carcinoma / Y. Zhang, R. Wang, X. Yang et al. // Medicine. – 2018. – Vol. 97. – № 51. – P. e13696.

174. Zhu K. Cigarette smoking and primary liver cancer: a population-based case-control study in US men / K. Zhu, C. Moriarty, L. S. Caplan et al. // Cancer Causes & Control. – 2007. – Vol. 18. – № 3. – P. 315-321.