ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ –
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ БИОФИЗИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ А.И. БУРНАЗЯНА»

На правах рукописи

САВЧЕНКОВ
ЮРИЙ НИКОЛАЕВИЧ

МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

3.1.25. Лучевая диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Труфанов Геннадий Евгеньевич

Москва
2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПРОБЛЕМЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 18
1.1 Эпидемиология, этиология и социальное значение хронических заболеваний печени 18
1.2 Лучевые методы исследования в диагностике хронических заболеваний печени 25
1.2.1 Традиционные рентгенологические методы исследования 26
1.2.2. Ультразвуковое исследование 27
1.2.3 Рентгеновская компьютерная томография 32
1.2.4 Радионуклидный метод 37
1.2.5 Магнитно-резонансная томография 40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 52
2.1 Общая характеристика, этапы и методы исследования 52
2.2 Клиническая характеристика обследованных пациентов 57
2.2.1 Клиническая картина у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С 57
2.2.2 Клиническая картина у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени 60
2.2.3 Клиническая картина у пациентов с алкогольной болезнью печени 62
2.2.4 Клиническая картина у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени 64
2.3 Разработанная методика мультипараметрической магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости 69

2.3.1 Протокол мультипараметрической магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости на высокопольном томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл 70
2.3.2 Протокол мультипараметрической магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости на высокопольном томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл 84
2.4 Методы статистической обработки данных ……..…..…….. 93
2.5 Общая оценка клинического материала и методов исследования ...……..... 94
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ 96
3.1 Результаты количественной оценки стеатоза печени у пациентов, обследованных на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл 96
3.2 Результаты количественной оценки стеатоза печени у пациентов, обследованных на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл 115
3.3 Количественная оценка стеатоза печени у пациентов с различным индексом массы тела 122
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА НАТИВНОГО Т1-КАРТИРОВАНИЯ И ФРАКЦИИ ВНЕКЛЕТОЧНОГО ОБЪЕМА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ..... 129
4.1 Результаты количественного анализа диагностической эффективности показателей печени и селезенки на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл 129
4.2 Результаты количественного анализа диагностической эффективности показателей печени и селезенки на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл 149
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА Т2-КАРТИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ 166

ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ С ДИНАМИЧЕСКИМ КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ В ДИАГНОСТИКЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ 182
6.1 Результаты динамического контрастного усиления и их связь со стадией фиброза печени у пациентов, обследованных на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл 182
6.2 Результаты динамического контрастного усиления и их связь со стадией фиброза печени у пациентов, обследованных на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл 203
ГЛАВА 7. РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ 226
7.1 Характеристика пациентов и клиническая интерпретация временных точек 226
7.2 Результаты анализа показателей в общей группе пациентов 227
7.3 Результаты раздельного анализа показателей в группах пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени 242
ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 252
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 282
ВЫВОДЫ 289
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 292
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ 294
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 295
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 299
ПРИЛОЖЕНИЕ 324

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хронические заболевания печени (ХЗП) представляют собой серьезную проблему здравоохранения мирового масштаба. В настоящее время среди ХЗП все большее значение приобретает метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, однако хронические вирусные гепатиты В и С, а также алкогольная болезнь печени по-прежнему сохраняют свой существенный вклад в структуру заболеваемости (Драпкина О.М., Недогода С.В., 2025; Gan C. et al., 2025). Количество случаев ХЗП по всему миру превышает 1,7 миллиарда, а ежегодная смертность составляет более 1,4 миллиона (Zhao Y. et al., 2025).

Распространенность метаболически ассоциированной жировой болезни печени приобретает угрожающие масштабы в связи с эпидемией ожирения и сахарного диабета 2 типа, а ее проявления варьируют от простого стеатоза до стеатогепатита, который затем может прогрессировать до тяжелого фиброза и цирроза печени с развитием клинически значимой портальной гипертензии (NCD Risk Factor Collaboration, 2024; Wang J. et al., 2025; Tilg H. et al., 2026).

Хронический вирусный гепатит В в настоящее время остается второй по распространенности причиной, приводящей к смерти у пациентов с циррозом печени (Huang D.Q. et al., 2023). Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2024 году хронический вирусный гепатит В был зарегистрирован у 240 миллионов человек, что составляет 2,9% населения мира. При этом также было зарегистрировано 900 тысяч новых случаев заражения вирусом гепатита В, а количество летальных исходов вследствие развития на его фоне цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы составило 1,1 миллиона человек (Cui F. et al., 2026; World Health Organization, 2026).

Алкогольная болезнь печени представляет собой одно из самых негативных последствий злоупотребления алкоголем. Распространенность алкогольной болезни печени оценивается в 3,5% среди населения мира в целом, в 26% – среди

лиц, злоупотребляющих алкоголем, и в 55,1% – среди страдающих расстройствами, связанными с употреблением алкоголя (Amonker S. et al., 2023).

В структуре ХЗП выделяют и менее распространенные аутоиммунные, генетические, лекарственные, сосудистые и идиопатические заболевания, которые также могут приводить к развитию фиброза (Gan C. et al., 2025; Zhao Y. et al., 2025).

Таким образом, актуальность темы обусловлена высокой распространенностью ХЗП, скрытым течением на ранних стадиях с последующим развитием тяжелых и жизнеугрожающих осложнений, что требует применения методов ранней неинвазивной диагностики и биомаркеров эффективности лечения. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости с количественной оценкой биомаркеров ХЗП может стать альтернативой инвазивным методам диагностики и инструментом контроля эффективности проводимого лечения в процессе динамического наблюдения.

Степень разработанности темы исследования

В последние годы наблюдается активное внедрение в клиническую практику новых методик сбора и анализа результатов МРТ органов брюшной полости с вычислением количественных характеристик биомаркеров, что открывает новую эру в неинвазивной диагностике ХЗП (Narayanasamy S. et al., 2025; Carboni G. et al., 2026).

Доказана высокая эффективность магнитно-резонансной (МР-) спектроскопии в диагностике жирового гепатоза, однако область ее применения ограничивается небольшим участком паренхимы печени (Ширяев Г.А., Устюжанин Д.В., 2021; Zhang Y.X. et al., 2025). Более широкое применение получила новая методика на основе Т1-взвешенных изображений (ВИ) с мультиэхо, разработанная с учетом влияния искажающих факторов, посредством которой возможно проводить измерения протонной плотности жировой фракции для точной оценки стеатоза (Zhang Y.X. et al., 2025; Yen K.C. et al., 2026). При этом

нет единого мнения относительно методики проведения измерений протонной плотности жировой фракции печени.

Время Т1- и Т2-релаксации, а также фракция внеклеточного объема (ФВО) печени связаны с выраженностью фиброзных изменений, но их количественные характеристики зависят от параметров используемой импульсной последовательности и величины индукции магнитного поля (de Oliveira Terzi F.V. et al., 2025; Xue S. et al., 2025; Higashi M. et al., 2026). Для их корректного применения требуется учет наличия и выраженности стеатоза и содержания железа в печени, а также стандартизация методики проведения исследования и постпроцессорной обработки полученных данных.

Дополнительные возможности количественной характеристики изменений печени связаны с анализом данных динамического контрастного усиления (ДКУ). Изменение распределения внеклеточного МР-контрастного вещества по мере прогрессирования фиброза создает условия для анализа данных ДКУ. Однако зависимость интенсивности МР-сигнала от множества факторов требует определения наиболее информативных показателей, а также оценки устойчивости выявляемых закономерностей.

Таким образом, возможность количественного анализа биомаркеров требует разработки методики мультипараметрической МРТ органов брюшной полости, а также определения роли и диагностической эффективности количественных МР-биомаркеров для диагностики и мониторинга эффективности лечения пациентов с ХЗП.

Цель исследования

Оптимизация неинвазивной диагностики хронических заболеваний печени различной этиологии и мониторинга эффективности лечения пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и хроническим вирусным гепатитом С на основе разработанной методики мультипараметрической

магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с количественным определением биомаркеров.

Задачи исследования

1. Разработать методику мультипараметрической МРТ органов брюшной полости для количественной оценки структурных изменений печени у пациентов с ХЗП различной этиологии.
2. Определить нормативные значения количественных биомаркеров печени и селезенки при применении различных количественных методик мультипараметрической МРТ органов брюшной полости.
3. Оценить возможности количественных методик в выявлении и определении степени стеатоза печени, а также обосновать подход к его количественной оценке.
4. Установить диагностическую информативность количественных МР-биомаркеров при определении стадии фиброза печени.
5. На основе комплексного статистического анализа определить влияние стеатоза и содержания железа на количественные МР-биомаркеры печени и их диагностическую информативность при оценке фиброза.
6. Разработать алгоритм последовательного анализа количественных показателей мультипараметрической МРТ органов брюшной полости для комплексной оценки структурных изменений печени у пациентов с ХЗП различной этиологии.
7. Оценить возможности количественных МР-биомаркеров в мониторинге эффективности лечения пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и хроническим вирусным гепатитом С.

Научная новизна исследования

Впервые разработана комплексная методика мультипараметрической МРТ органов брюшной полости для диагностики, определения степени стеатоза и

стадии фиброза при ХЗП различной этиологии, включающая в себя трехмерные Т1-ВИ с множественными эхо-сигналами, водородную одновоксельную МР-спектроскопию, Т1-картирование с расчетом ФВО, Т2-картирование, а также ДКУ с количественным анализом МР-биомаркеров.

Определены нормативные значения количественных МР-биомаркеров печени и селезенки при мультипараметрической МРТ органов брюшной полости в группах сравнения, обследованных на МР-томографах разных производителей с индукцией магнитного поля 3 и 1,5 Тл. На МР-томографе 3 Тл нативное время Т1-релаксации печени составило 675,1 и 727,1 мс, а ФВО печени 19,45 и 20,21% для протоколов MOLLI 4(1)3(1)2 и MOLLI 5(3)3 соответственно. При этом на МР-томографе 1,5 Тл нативное время Т1-релаксации печени имело значения 520,7 мс, ФВО печени 26,08% и время Т2-релаксации печени 45,03 мс.

Впервые в рамках одного исследования выполнен комплексный количественный анализ мультипараметрической МРТ при ХЗП различной этиологии в двух группах пациентов с одновременной оценкой стеатоза, содержания железа, фиброзных изменений и параметров ДКУ.

Выявлена сильная корреляционная связь между показателями протонной плотности жировой фракции на основе Т1-ВИ с мультиэхо (3D VIBE q-DIXON) и водородной одновоксельной МР-спектроскопии (HISTO) (ρ = 0,950; p и FDR <0,001) при минимальном среднем смещении (-0,02%) и узких пределах согласия Бланда-Алтмана (от -2,86% до 2,81%). Установлена пространственная неоднородность распределения стеатоза печени и доказано последовательное снижение медианы абсолютной ошибки воспроизведения среднепеченочного значения протонной плотности жировой фракции до 0,16% для пяти сегментов.

Впервые проанализировано влияние стеатоза и содержания железа в печени на интерпретацию количественных МР-показателей. Установлено увеличение содержания железа в печени с нарастанием степени стеатоза (ρ = 0,412-0,553; p и FDR <0,001 для обоих), а упрощенные количественные МР-метрики обладают систематическими ошибками и ограниченной взаимозаменяемостью.

Впервые проведено сопоставление диагностической эффективности количественных МР-биомаркеров в выявлении фиброза при ХЗП и определено их место в едином интегративном алгоритме анализа мультипараметрической МРТ органов брюшной полости. На МР-томографе 3 Тл при отсутствии стеатоза AUROC нативного Т1-картирования составляла 0,943 и 0,941, а при его наличии снижалась до 0,771 и 0,818 для выявления клинически значимого фиброза (≥F2) в зависимости от применяемого протокола Т1-картирования. При этом соответствующие значения ФВО печени при наличии стеатоза составляли 0,939 и 0,940. На МР-томографе 1,5 Тл при отсутствии стеатоза AUROC нативного Т1-картирования составляла 0,900 для ≥F2. При наличии стеатоза более высокие значения AUROC определялись для ФВО печени по сравнению с нативным Т1-картированием: 0,872 против 0,804 для ≥F2.

У пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени изменения протонной плотности жировой фракции по данным 3D VIBE q-DIXON коррелировали с изменением массы тела (ρ=0,704) и индекса массы тела (ИМТ) (ρ=0,699). После достижения устойчивого вирусологического ответа у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С выявлено снижение времени Т1-релаксации и ФВО печени по обоим протоколам.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая и практическая значимость исследования определяется разработкой и обоснованием внедрения в клиническую практику методики мультипараметрической МРТ органов брюшной полости, позволяющей в рамках одного исследования провести одновременную комплексную количественную оценку стеатоза, содержания железа и фиброза у пациентов с ХЗП различной этиологии.

Разработан интегративный алгоритм последовательного анализа количественных показателей мультипараметрической МРТ органов брюшной

полости, позволяющий повысить точность неинвазивной диагностики стеатоза и фиброза при ХЗП различной этиологии.

Полученные результаты позволяют проводить раннюю неинвазивную диагностику фиброза печени, а также своевременно выявлять пациентов с наличием тяжелого фиброза и цирроза печени. Доказана высокая диагностическая эффективность ФВО печени в определении фиброза как при отсутствии стеатоза, так и при его наличии.

Практическая значимость разработанной методики состоит в возможности оценки фиброзных изменений печени как при отсутствии, так и при наличии стеатоза, с последующей стратификацией пациентов по факторам риска и определением тактики дальнейшего динамического наблюдения при ХЗП различной этиологии.

Количественные МР-биомаркеры расширяют возможности неинвазивной оценки изменений печени в процессе динамического наблюдения. У пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени уменьшение протонной плотности жировой фракции, характеризующее снижение выраженности стеатоза, было связано с динамикой антропометрических показателей ($p = 0,011$; $FDR = 0,023$). У пациентов с хроническим вирусным гепатитом С при достижении устойчивого вирусологического ответа достоверно определялось снижение времени Т1-релаксации и ФВО печени (p и $FDR < 0,001$).

Методология и методы исследования

Выполнено ретроспективное двухцентровое наблюдательное сравнительное исследование. Мультипараметрическую МРТ органов брюшной полости выполняли в отделениях лучевой диагностики на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демихова ДЗМ».

Проведенное исследование основано на комплексном научном подходе, предусматривающем последовательное применение общенаучных, специальных и аналитических способов изучения клинических и лабораторно-инструментальных

данных, а также данных лучевых методов исследования с их комплексным статистическим анализом.

Диссертационное исследование состояло из нескольких этапов. На первом этапе был проведен системный анализ 213 публикаций по теме исследования, из которых отечественные источники составили 52, а зарубежные – 161.

На втором этапе выполнен количественный анализ данных мультипараметрической МРТ органов брюшной полости у 779 пациентов с последующей постпроцессорной обработкой результатов на специализированной рабочей станции. Все обследованные пациенты были разделены на две независимые группы. В первую группу вошел 241 пациент, исследования которым проводили на МР-томографе Magnetom Vida с индукцией магнитного поля 3 Тл. Вторая группа состояла из 538 пациентов, обследованных на МР-томографе Ingenia Ambition S с индукцией магнитного поля 1,5 Тл.

На третьем этапе выполняли статистический анализ полученных данных с оценкой взаимосвязей между количественными МР-показателями, клиническими и лабораторными параметрами, а также определение их диагностической информативности.

Дизайн исследования

1. Клиническая оценка: жалобы, анамнез основного и сопутствующих заболеваний, эпидемиологический анамнез, анамнез жизни, данные объективного исследования.

2. Лабораторная оценка: общий и биохимический анализы крови, качественное и количественное определение антигенов и иммуноглобулинов методом иммуноферментного анализа вирусных гепатитов, базовые параметры коагулограммы.

3. Инструментальная диагностика: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости с эластографией печени сдвиговой волной, пункционная биопсия печени, фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС).

4. Оценка выраженности стеатоза и фиброза печени путем расчета наиболее часто используемых в клинической практике коэффициентов, индексов и шкал на основе результатов анализа сывороточных биомаркеров.

5. Проведение мультипараметрической МРТ органов брюшной полости с использованием специализированного программного обеспечения и модуля постпроцессорной обработки:

- традиционные импульсные последовательности при МРТ органов брюшной полости;

- трехмерная импульсная последовательность Т1-ВИ с мультиэхо;

- водородная одновоксельная МР-спектроскопия;

- Т1-картирование с расчетом ФВО;

- Т2-картирование;

- ДКУ.

6. Распределение пациентов по группам в соответствии со степенью стеатоза и стадией фиброза печени.

7. Мониторинг эффективности лечения пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и хроническим вирусным гепатитом С посредством проведения повторной мультипараметрической МРТ органов брюшной полости.

8. Сопоставление полученных данных мультипараметрической МРТ органов брюшной полости с клиническими, лабораторными и инструментальными данными с применением специализированного программного обеспечения для статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Протонная плотность жировой фракции на основе трехмерных Т1-ВИ с множественными эхо-сигналами является основным количественным МР-биомаркером стеатоза печени; ее значения имеют сильную корреляционную связь с результатами водородной одновоксельной МР-спектроскопии (ρ=0,950; среднее

смещение -0,02%). Упрощенные МР-метрики не являются ее количественным эквивалентом.

2. Выбор количественного МР-биомаркера для характеристики фиброза печени должен осуществляться после оценки наличия стеатоза. При отсутствии стеатоза нативное Т1-картирование характеризуется высокой диагностической эффективностью: AUROC составляет 0,941-0,961 при 3 Тл и 0,900-0,980 при 1,5 Тл; при наличии стеатоза его диагностическая информативность снижается, а ФВО печени сохраняет высокие значения AUROC: 0,939-1,000 при 3 Тл и 0,872-1,000 при 1,5 Тл.

3. Т2-картирование и количественные показатели ДКУ дополняют основные МР-биомаркеры в характеристике состояния паренхимы печени, но не используются для повторного определения стадии фиброза; для времени Т2-релаксации печени AUROC при отсутствии стеатоза составляет 0,972, 0,964 и 0,914 для ≥F2, ≥F3 и F4, тогда как при наличии стеатоза – 0,663, 0,713 и 0,901 соответственно; для коэффициентов ДКУ максимальная AUROC при выявлении F4 достигает 0,885 при 3 Тл и 0,901 при 1,5 Тл.

4. Количественные МР-биомаркеры позволяют оценивать динамику структурных изменений печени на фоне лечения. Изменение протонной плотности жировой фракции у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени связано с динамикой массы тела (ρ=0,704) и ИМТ (ρ=0,699); при снижении массы тела ≥5% медиана изменения протонной плотности жировой фракции составляет -4,57% и +0,71% при снижении массы тела <5%. После достижения устойчивого вирусологического ответа у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С медиана нативного времени Т1-релаксации печени уменьшалась с 786,33 до 730 мс по протоколу MOLLI 4(1)3(1)2 и с 886 до 825 мс по протоколу MOLLI 5(3)3, а ФВО печени – с 24,39 до 23,79% и с 26,04 до 24,35% соответственно.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов обеспечивается репрезентативным объемом исследованного материала с включением двух независимых групп, суммарно насчитывающих 779 обследованных, в том числе 632 пациента с ХЗП различной этиологии и 147 лиц группы сравнения.

Основные результаты диссертационного исследования были представлены и обсуждены на XV-XVII Международных конгрессах «Невский радиологический форум» (Санкт-Петербург, 2024-2026), XVIII-XX Всероссийских национальных конгрессах лучевых диагностов и терапевтов «Радиология» (Москва, 2024-2026), а также на Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2025).

Апробация диссертационной работы проведена на межкафедральном заседании кафедры лучевой диагностики МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (протокол №3 от 28.09.2026 г.).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с применением современных методов медицинской статистики и специализированного программного обеспечения IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corp., США). Статистический анализ включал корреляционный анализ, межгрупповые сравнения, анализ согласия Бланда-Алтмана, ROC-анализ с расчетом диагностических характеристик и сравнением площадей под ROC-кривыми методом Делонга, однофакторный и многофакторный регрессионный анализ, а также коррекцию множественных сравнений методом Бенджамини-Хохберга. На основании результатов проведенного исследования сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение и образовательный процесс

Полученные результаты внедрены и используются в клинической практике ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.П. Демихова Департамента здравоохранения города Москвы», научно-клинического центра №1 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», ГУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи №7» (Волгоград), ГБУЗ Астраханской области «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская больница №40 Курортного района» (Сестрорецк), ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».

Материалы исследования внедрены в образовательный процесс на кафедре лучевой диагностики МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, кафедре лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, а также кафедре лучевой диагностики медико-биологического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Личное участие автора в получении результатов

Личное участие автора включало формирование цели и задач исследования, отбор обследованных, анализ отечественной и зарубежной литературы, сбор, систематизацию и комплексную оценку клинических, лабораторных и инструментальных данных, статистическую обработку и интерпретацию

результатов, формулирование положений, выводов и практических рекомендаций, а также подготовку публикаций и текста диссертации.

Автором самостоятельно выполнено распределение 779 обследованных по группам и проведена комплексная оценка данных. Вклад автора в анализ литературы, сбор и систематизацию материала, статистическую обработку, интерпретацию результатов и подготовку текста диссертационной работы составил 100%.

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 33 печатные работы, в том числе 13 статей в научных журналах, включенных в перечень ВАК РФ и индексируемых в библиографической базе Scopus. Также зарегистрированы две базы данных, на которые получены свидетельства о государственной регистрации №2026620806 от 24.02.2026 и №2026621039 от 12.03.2026.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертационная работа включает введение, 8 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы и список литературы. Общий объем работы составляет 323 страницы, иллюстративный материал представлен 128 таблицами и 96 рисунками. Список литературы содержит 213 источников, в т.ч. 52 отечественных и 161 зарубежный.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПРОБЛЕМЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология, этиология и социальное значение хронических заболеваний печени

Хронические заболевания печени (ХЗП) широко распространены в повседневной клинической практике и занимают значимое место в структуре общей заболеваемости. Во многих странах ХЗП входят в первую пятерку причин смертности, в связи с чем своевременная диагностика, определение тяжести и мониторинг эффективности лечения являются актуальными задачами современной гепатологии (Драпкина О.М., Недогода С.В., 2025; Gan C. et al., 2025; Tham E.K.J. et al., 2025; Zhao Y. et al., 2025).

Абсолютное количество случаев ХЗП оценивается более чем в 1,5 миллиарда во всем мире, а ежегодная смертность достигает двух миллионов человек (Devarbhavi H. et al., 2023). Среди наиболее частых причин развития ХЗП выделяют метаболические нарушения, вирусные и токсические повреждения: метаболически ассоциированную жировую болезнь печени, вирусные гепатиты В и С, алкогольную болезнь печени. Среди других этиологических факторов, приводящих к развитию ХЗП – генетические, аутоиммунные, лекарственные, сосудистые и идиопатические (Gan C. et al., 2025).

В настоящее время на смену инфекционным болезням как основным причинам смертности в экономически развитых странах пришли неинфекционные заболевания, среди которых значимое место отводится кардиометаболической патологии (Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О., 2024; Драпкина О.М., Недогода С.В., 2025; Шляхто Е.В. и соавт., 2025). На фоне всемирных эпидемий ожирения и метаболических нарушений, а также благодаря терапевтическим достижениям в области вирусных гепатитов, метаболически ассоциированная жировая болезнь

печени выходит на лидирующие позиции по показателям заболеваемости и смертности в структуре ХЗП (Чумакова Г.А. и соавт., 2024; Драпкина О.М. и соавт., 2024; Wang Y. et al., 2025).

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени представляет собой ХЗП, обусловленное накоплением липидов в гепатоцитах в сочетании с наличием кардиометаболических факторов риска (Райхельсон К.Л. и соавт., 2024; Rinella M.E., Sookoian S., 2024). В настоящее время считается, что метаболически ассоциированная жировая болезнь печени является печеночной манифестацией метаболического синдрома и ассоциирована с сахарным диабетом, инсулинорезистентностью, ожирением, артериальной гипертензией, дислипидемией, атеросклерозом и системным воспалением. Данное определение в полной мере отражает как связь жирового гепатоза с метаболическими нарушениями, так и саму многогранность данного заболевания, оказывающего влияние на другие системы органов (Бабенко А.Ю., 2025; Шляхто Е.В. и соавт., 2025; Plakida A. et al., 2026).

На основании гистологических признаков метаболически ассоциированная жировая болезнь печени представлена стеатозом и метаболически ассоциированным стеатогепатитом. Стеатоз определяется накоплением жировых включений в печени (более 5%) в отсутствие повреждения гепатоцитов в виде баллонной дистрофии. Метаболически ассоциированный стеатогепатит, более агрессивный вариант метаболически ассоциированной жировой болезни печени, характеризуется жировой инфильтрацией и воспалением с повреждением гепатоцитов (Tsomidis I. et al., 2026).

Метаболически ассоциированный стеатогепатит имеет распространенность около 5,7% в общей популяции и может прогрессировать до стадии цирроза с развитием гепатоцеллюлярной карциномы (Bernal-Reyes R. et al., 2025). При развитии цирроза на фоне метаболически ассоциированного стеатогепатита увеличивается риск смертности от печеночной недостаточности. Также с увеличением стадии фиброза повышается частота развития острых сердечно-

сосудистых событий, летальных исходов и трансплантаций печени (Демидова Т.Ю. и соавт., 2025; Gallo G. et al., 2025; Tilg H. et al., 2026).

Отмечается значительное увеличение частоты встречаемости ожирения у молодого населения. В период с 1990 по 2021 год распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков удвоилась, а распространенность только ожирения выросла в три раза. В 2021 году ожирение выявлялось у 93,1 миллиона лиц в возрасте 5-14 лет и 80,6 миллиона лиц в возрасте 15-24 лет с тенденцией к дальнейшему увеличению (GBD 2021 Adolescent BMI Collaborators, 2025; Holleboom A.G. et al., 2025).

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени поражает по разным оценкам до 30-40% взрослого населения (Younossi Z.M. et al., 2023; Tilg H. et al., 2026). По данным эпидемиологических исследований ЭССЕ-РФ2 и ЭССЕ-РФ3, в Российской Федерации частота встречаемости метаболически ассоциированной жировой болезни печени в возрастной группе 35-64 лет составляет 42,3% при большей частоте встречаемости у мужчин по сравнению с женщинами – 45,7% и 37,5% соответственно (Драпкина О.М. и соавт., 2025).

По данным ряда исследований в 2020 году около 2,3 миллиарда человек активно употребляли алкоголь (Malawige A.S. et al., 2025; Danpanichkul P. et al., 2025). Развитие алкогольной болезни печени связано с длительным приемом токсических доз этанола и включает в себя спектр патологических состояний от стеатоза до алкогольного стеатогепатита с последующим развитием фиброза и цирроза печени, а также гепатоцеллюлярной карциномы. Точные оценки распространенности алкогольной болезни печени трудно определить, потому что диагноз основывается на основании жалоб пациентов об избыточном потреблении алкоголя (Рыжкова О.В., 2021; Torp N. et al., 2025; Johansen S. et al., 2025).

Российская Федерация, несмотря на значительное снижение потребления алкоголя за последние годы, по-прежнему относится к странам с высоким уровнем общего потребления на душу населения (Global status report on alcohol and health, 2024). Стеатоз наблюдается у 90% лиц, злоупотребляющих алкоголем, из числа

которых у 35% развивается алкогольный стеатогепатит и у 10% – цирроз печени (Hughes E. et al., 2018). Алкогольный стеатогепатит связан с высокой краткосрочной смертностью, достигающей 50% за первые 6 месяцев в зависимости от тяжести течения, которая практически не изменилась за последние четыре десятилетия (Sahlman P. et al., 2016; Jophlin L.L. et al., 2024). Алкоголь является одной из наиболее распространенных причин цирроза печени, особенно среди лиц младше 45 лет, при этом 50% смертности в данной группе прямо или косвенно связаны с алкоголем (Pan C.W. et al., 2025; Danpanichkul P. et al., 2025).

Сопутствующее значительное потребление алкоголя может присутствовать более чем у половины пациентов с другими заболеваниями печени, включая метаболически ассоциированную жировую болезнь печени и вирусные гепатиты, а основная причина смертности у этих пациентов за счет чрезмерного потребления алкоголя может быть занижена почти в два раза (Leal-Lassalle H. et al., 2025; Arab J.P. et al., 2025; Hansen C.D. et al., 2025).

В последние годы удалось добиться значительных достижений в области профилактики распространения вирусных гепатитов, разработке вакцин и стратегий пассивной иммунизации, а также многообещающих и эффективных методов лечения. Тем не менее, вирусный гепатит по-прежнему представляет собой глобальную проблему здравоохранения, от которой страдают сотни миллионов людей (World Health Organization, 2024; Zhang S., Cui F., 2025).

На сегодняшний день известно 5 гепатотропных вирусов с разными путями передачи (гепатитов A, B, C, D и E), вызывающих развитие вирусного гепатита. Вирусные гепатиты B и C являются основным этиологическим фактором инфекционной природы ХЗП и ведущей причиной смертности у данных пациентов. По данным за 2024 год во всем мире было зарегистрировано 287 миллионов человек с вирусными гепатитами B и C, которые стали причиной смерти 1,34 миллиона человек (World Health Organization, 2026; Cui F. et al., 2026).

Важной проблемой остается низкий охват населения для своевременного начала лечения вирусных гепатитов. По общим оценкам только 5% от общего

количества пациентов с хроническим вирусным гепатитом В получают противовирусную терапию. Среди пациентов с вирусным гепатитом С лечение получили только около 20% от числа инфицированных с момента внедрения препаратов прямого противовирусного действия. В результате этого цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома продолжают оставаться основными причинами смертности, связанной с вирусными гепатитами В и С (Li M. et al., 2025; World Health Organization, 2026).

Заболевания, связанные с перегрузкой железом, разделяются на две основные категории: первичная перегрузка железом, вызванная генетическими заболеваниями, и вторичная перегрузка железом, вызванная повторными трансфузиями, неэффективным эритропоэзом и другими причинами (Girelli D. et al., 2022).

Первичный гемохроматоз представляет собой наследственное полисистемное прогрессирующее метаболическое заболевание, характеризующееся системной перегрузкой железом вследствие генетически обусловленного нарушения метаболизма железа и приводящее к избыточному накоплению железа во внутренних органах с развитием их токсического поражения. Генетические нарушения приводят к снижению выработки белка гепсидина, ответственного за регуляцию всасывания железа в энтероцитах (Гаврилова А.А. и соавт., 2025; Crawford D.H.G. et al., 2023).

Вторичный гемохроматоз развивается вследствие многократных трансфузий эритроцитарной массы или неэффективного эритропоэза, который встречается у больных с наследственными формами гемолитических анемий (большая β-талассемия, серповидно-клеточная анемия, апластическая анемия, анемии Блэкфана-Даймонда) и миелодиспластическими синдромами (Taher A.T. et al., 2025; Coates T.D., 2025).

У пациентов с первичным и вторичным гемохроматозом отмечаются повышение насыщения трансферрина и сывороточного ферритина, а также накопление железа, не связанного с трансферрином, преимущественно в

гепатоцитах. Перегрузка железом в печени приводит к высвобождению активных форм кислорода, оказывающих токсическое воздействие на клеточную мембрану и ядра гепатоцитов. Своевременная диагностика перегрузки железом играет большую роль в тактике ведения пациента, поскольку отсутствие или некорректная хелаторная терапия ведет к множественному поражению органов вследствие воздействия свободных радикалов, вплоть до формирования цирроза печени с развитием гепатоцеллюлярной карциномы (Chatzikalil E. et al., 2025).

Существует тесная связь между уровнем перегрузки организма железом и тяжестью поражения органов. Уровень железа в печени считается лучшим показателем общего содержания железа в организме. Пациенты с перегрузкой железом имеют меньшую ожидаемую продолжительность жизни, если заболевание не диагностировано на доклинической стадии. Важное значение приобретает дисметаболическая перегрузка железом, при которой гиперферритинемия и накопление железа рассматриваются в связи с ожирением, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом 2 типа и жировой инфильтрацией печени (Мусина Н.Н. и соавт., 2025).

Пациенты с онкологическими заболеваниями подвержены риску развития недостаточности костного мозга, что часто требует повторных переливаний крови. Это может привести к более высокой частоте повышенного содержания железа в печени, что является важным искажающим фактором для методов количественного определения жира с помощью МРТ. По этим причинам онкологическим пациентам необходим высоковоспроизводимый и неинвазивный способ количественного определения стеатоза и железа в печени (Hryniewicz G.A. et al., 2025).

Особую группу ХЗП составляют аутоиммунные заболевания печени, к которым относятся аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит и первичный склерозирующий холангит, распространенность которых достигает 14-18 случаев на 100 тысяч населения (Бакулин И.Г. и соавт., 2025; Tan J.J.R. et al., 2026). В основе этих заболеваний лежит хронический иммуноопосредованный

механизм поражения паренхимы печени и желчных протоков в различной степени выраженности (Chen Y. et al., 2025; Filipovic B. et al., 2025).

Аутоиммунные заболевания печени характеризуются вариабельным течением и скрытой симптоматикой на ранних стадиях, что в значительной степени затрудняет своевременную постановку диагноза, а для установления окончательного диагноза и стадии фиброза печени требуется морфологическая верификация (Сандлер Ю.Г. и соавт., 2024).

Биопсия печени считается золотым стандартом диагностики и стадирования фиброза при ХЗП. Однако биопсия является инвазивным методом и связана с потенциальными нежелательными эффектами и осложнениями, такими как боль и кровотечение, которые возникают в 84% и 11% случаев соответственно, с риском развития фатального кровотечения в 0,001-0,2% (Khalifa A., Rockey D.C., 2020). К недостаткам биопсии относится также небольшой объем исследуемого материала, ошибка взятия образцов и вариабельность результатов, зависящая в том числе от исследователя. Вариабельность колеблется от 19% в здоровой печени до 40% при циррозе. Кроме того, распределение стеатоза и железа в печени может быть неравномерным вследствие развившегося фиброза, что приводит к неточным оценкам прогрессирования или регресса заболевания из-за пространственной изменчивости выборки (Chowdhury A.B., Mehta K.J., 2023; Borz-Baba L. et al., 2026).

Таким образом, ХЗП являются серьезной проблемой мирового здравоохранения. Ожидается, что распространенность метаболически ассоциированной жировой болезни печени и алкогольной болезни печени будет расти. Распространенность вирусного гепатита В, скорее всего по данным большинства авторов, снизится по мере расширения охвата вакцинацией детей, но для этого потребуется время, а тем временем ключевыми направлениями являются улучшение диагностики и расширение доступности лечения. И, наконец, несмотря на доступность эффективных методов лечения, вызывает обеспокоенность рост распространенности вирусного гепатита С (Aberg F. et al., 2024; GBD 2023 MASLD Collaborators, 2026).

ХЗП характеризуются непрерывным процессом воспаления, некроза и восстановления паренхимы печени. Данный каскад процессов обуславливает прогрессирование фиброзных изменений, которые постепенно приводят к формированию цирроза как терминальной фазы заболевания, что является одной из ведущих причин заболеваемости и летальности во всем мире (Luo X. et al., 2025; Chan S.L. et al., 2025). Доля больных циррозом печени в Российской Федерации составляет около 30% от общего числа больных с ХЗП. Летальность при возникновении осложнений цирроза достигает 70-90% в течение 5 лет. В структуре патологии доля алкогольного цирроза составляет 42,8-63,4% случаев. Среди пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в стадии цирроза находятся от 18,5% до 28,5% больных. У 20% пациентов цирроз печени протекает латентно с манифестацией заболевания на стадии декомпенсации, у 50% отсутствуют явные симптомы портальной гипертензии, а у 20% больных диагноз устанавливают только посмертно (Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., 2022; Гарбузенко Д.В., 2025). Поэтому крайне актуальной задачей является выявление больных на ранних стадиях заболеваний, правильная оценка тяжести состояния пациента и наличия осложнений, а также совершенствование лечебно-диагностических мероприятий и мониторинга эффективности терапии.

1.2 Лучевые методы исследования в диагностике хронических заболеваний печени

Лучевые методы исследования играют важную роль в выявлении, оценке прогноза и развития осложнений у пациентов с ХЗП (Багненко С.С. и соавт., 2023; Sterling R.K. et al., 2025). Современная лучевая диагностика ХЗП основывается преимущественно на применении ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), диагностическая точность и возможности которых значительно варьируют в зависимости от используемых методик и применяемого оборудования. Одной из

приоритетных задач современной лучевой диагностики заболеваний печени является разработка и внедрение в клиническую практику новых неинвазивных биомаркеров, позволяющих проводить всестороннюю оценку структурных изменений паренхимы печени, которые в то же время будут легко воспроизводимы и просты для оценки, что является чрезвычайно важным в плане прогноза, выбора дальнейшей тактики и мониторинга эффективности лечения (Кармазановский Г.Г. и соавт., 2022; Chan S.M. et al., 2026).

1.2.1 Традиционные рентгенологические методы исследования

На обзорных рентгенограммах в условиях естественной контрастности возможно выявить только косвенные признаки поражения печени: гепатомегалию, обызвествления и асцит (Azizaddini S. et al., 2023; Palkó A., 2024).

Внутривенная холангиохолецистография, чрескожная холецистография, чрескожно-чреспеченочная холангиография и эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография являются, по мнению большинства авторов, малоинформативными при ХЗП и несут лишь косвенную информацию о возможном поражении печени в виде деформаций, сужений просвета или блока пассажа контрастного вещества по желчевыводящим путям (Obaitan I. et al., 2024; Pawa S. et al., 2024).

Использование в гепатологии ангиографических методик в основном связано с лечением осложнений цирроза печени, а также первичных опухолей печени и метастазов: трансартериальная эмболизация, трансартериальная химиоэмболизация и радиоэмболизация, стентирование, наложение прямого и трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта и другие (Каприн А.Д. и соавт., 2021; Погребняков И.В., 2024).

Несмотря на преимущества, рентгеновские методики с использованием контрастных веществ представляют собой высокоинвазивные процедуры, связанные с большой лучевой нагрузкой и нефротоксичным воздействием

йодсодержащих контрастных веществ. Проведение рентгеноконтрастных методов диагностики заболеваний печени может сопровождаться риском развития цереброваскулярных и сосудистых осложнений, а также летального исхода.

Таким образом, рентгенологический метод сохраняет свою значимость в диагностике ХЗП преимущественно на стадии цирроза печени и развития на его фоне первичных злокачественных образований печени, но высокая инвазивность процедур и риск развития жизнеугрожающих осложнений заметно ограничивают его применение. Традиционная обзорная рентгенография органов брюшной полости в условиях естественной контрастности является малоинформативной и низкоспецифичной методикой диагностики ХЗП и как метод целенаправленного изучения в данный момент практически не применяется.

1.2.2. Ультразвуковое исследование

Высокая распространенность оборудования, мобильность, отсутствие лучевой нагрузки и относительно низкая стоимость делают УЗИ методом выбора в первичной диагностике заболеваний печени (Шестакова Д.Ю. и соавт., 2025; Sterling R.K. et al., 2025).

Традиционное УЗИ в В-режиме является наиболее доступной методикой первичной оценки стеатоза печени. К основным признакам стеатоза при УЗИ относятся повышение эхогенности паренхимы печени по сравнению с кортикальным слоем правой почки и затухание ультразвукового сигнала в глубоких отделах печени со снижением визуализации внутрипеченочных сосудов и диафрагмы (Chan S.M. et al., 2026; Wilson M.P. et al., 2026).

В метаанализе Z.X. Tan et al. общая информативность УЗИ в В-режиме характеризовалась чувствительностью 84,8%, специфичностью 93,6% и AUROC 0,93. При наличии легкой степени стеатоза диагностическая точность УЗИ снижается (чувствительность 75,6%, специфичность 76%, AUROC 0,798) ввиду того, что изменения эхогенности паренхимы выражены гораздо слабее, а их

интерпретация зависит от субъективной оценки и опыта врача ультразвуковой диагностики. При этом в случае увеличения выраженности стеатоза показатели чувствительности, специфичности и площади под ROC-кривой повышаются и составляют 90,9%, 64,6% и 0,861 при умеренной степени и 89,5%, 89,9% и 0,923 при выраженной степени стеатоза соответственно (Tan Z.X. et al., 2024). По другим данным чувствительность УЗИ в В-режиме при умеренной и выраженной степени стеатоза составляет 80-89%, а специфичность 87-94% при более низких значениях при легкой степени (Wilson M.P. et al., 2026).

Ограничением традиционного УЗИ является невозможность дифференцировать стеатоз и метаболически ассоциированный стеатогепатит, информативность исследования снижается при ожирении, метеоризме и в случаях ограниченного акустического окна (Tan Z.X. et al., 2024).

Для повышения точности ультразвуковой оценки стеатоза активно разрабатываются количественные методики, основанные на анализе затухания и рассеивания ультразвукового сигнала. Параметр контролируемого затухания – это наиболее изученный и клинически доступный способ количественной оценки стеатоза печени, который коррелирует со степенью затухания ультразвукового сигнала вследствие накопления внутрипеченочного жира. При оценке стеатоза результаты измерения параметра контролируемого затухания отображаются в единицах децибел на метр (дБ/м), со значениями в диапазоне от 100 до 400 дБ/м, которые с увеличением указывают на более выраженную жировую инфильтрацию печени (Диомидова В.Н. и соавт., 2020; Ferraioli G. et al., 2024).

По данным Всемирной федерации ультразвука в медицине и биологии, значение параметра контролируемого затухания 288 дБ/м можно использовать в качестве порогового значения в выявлении стеатоза, однако его специфичность остается ограниченной (Ferraioli G. et al., 2024). В исследовании T. Nishimura et al., выявлена умеренная корреляция (r = 0,694) параметра контролируемого затухания с протонной плотностью жировой фракции по данным МРТ, а AUROC в

определении стеатоза ≥S1, ≥S2 и S3 составила 0,845, 0,881 и 0,860 соответственно (Nishimura T. et al., 2025).

Также развиваются методики количественной УЗ-стеатометрии, основанные на коэффициентах затухания и обратного рассеивания, а также скорости распространения ультразвуковой волны (Шестакова Д.Ю., Борсуков А.В., 2024). Одной из таких методик является ультразвуковая жировая фракция (ultrasound-derived fat fraction), которая рассчитывается из параметров затухания и обратного рассеивания ультразвукового сигнала и выражается в процентах. Порог ультразвуковой жировой фракции в 6,34% при выявлении стеатоза сопровождался чувствительностью 84%, специфичностью 100% и AUROC 0,94 (Ferraioli G. et al., 2024). Сопоставимые показатели диагностической эффективности также были получены в ряде работ других авторов с увеличением AUROC при увеличении степени стеатоза (Kavvadas D. et al., 2025; Liang J. et al., 2026).

В основе диагностики фиброза печени широко используются критерии, основанные на оценке ровности и четкости контуров печени, размеров правой и левой долей, эхогенности паренхимы, величины диаметра вен портальной системы и выявлении портокавальных анастомозов (Шептулина А.Ф. и соавт., 2016; Sterling R.K. et al., 2025).

Ультразвуковая эластография является одной из новых методик для количественной оценки выраженности фиброза печени. В настоящее время наиболее широко применяются транзиентная эластография, точечная и двухмерная эластография сдвиговой волной. Измерение упругости паренхимы печени при эластографии происходит путем количественного определения скорости распространения сдвиговой волны в метрах в секунду, которая с использованием формулы расчета модуля Юнга выражается в килопаскалях (кПа) (Борсуков А.В. и соавт., 2023; Ferraioli G. et al., 2024).

Транзиентная эластография с механически генерируемой сдвиговой волной является наиболее распространенной методикой и позволяет одновременно производить количественную оценку выраженности стеатоза и фиброза печени. По

данным P. Malik et al., методика имеет чувствительность 81,9% и специфичность 84,7% при выявлении тяжелого фиброза, а при выявлении цирроза чувствительность и специфичность составляют 84,8% и 87,5% соответственно (Malik P. et al., 2022). В выявлении клинически значимого фиброза (≥F2) для транзиентной эластографии значения AUROC достигают 0,85-0,89 при показателях чувствительности 76-89% и специфичности 63-82% (Ma Z. et al., 2026).

Ограничением применения транзиентной эластографии является проведение измерений без визуализации паренхимы печени. Слепая оценка стеатоза и фиброза печени может привести к непреднамеренному включению в зону измерения очаговых образований, сосудов или желчных протоков, каждый из которых может исказить результаты исследования (Ferraioli G. et al., 2024; Sterling R.K. et al., 2025).

В отличие от транзиентной эластографии, точечная и двухмерная эластография сдвиговой волной выполняются под визуальным контролем в B-режиме, позволяя выбирать зону измерения с исключением сосудов, желчных протоков, очаговых образований и участков с выраженными артефактами (Ferraioli G. et al., 2024).

По данным метаанализа X. Xu et al., при метаболически ассоциированной жировой болезни печени обе методики характеризовались высокими показателями диагностической эффективности в оценке стадий фиброза. Для точечной эластографии сдвиговой волной значения площади под ROC-кривой в определении клинически значимого фиброза (F≥2), тяжелого фиброза (F≥3) и цирроза (F4) составили 0,84, 0,91 и 0,94, чувствительность – 71%, 81% и 81%, а специфичность – 83%, 87% и 91% соответственно. Показатели диагностической эффективности двухмерной эластографии сдвиговой волной имели следующие значения при определении стадий фиброза F≥2, F≥3 и F4: AUROC равнялась 0,83, 0,85 и 0,89, а чувствительность и специфичность 77%, 80%, 92% и 76%, 76%, 83% соответственно (Xu X. et al., 2025).

В исследовании Q.T. Luo et al. проведено сравнение транзиентной эластографии и двухмерной эластографии сдвиговой волной у пациентов с

хроническими вирусными гепатитами В и С, при котором двухмерная эластография сдвиговой волной превосходила транзиентную эластографию. Так при выявлении клинически значимого фиброза (F≥2) показатели AUROC двухмерной эластографии сдвиговой волной составили 0,90 против 0,85 для транзиентной эластографии, чувствительность 84% и 78%, а специфичность 84% и 79% соответственно. При выявлении тяжелого фиброза и цирроза (F≥3) значения AUROC, чувствительности и специфичности двухмерной эластографии сдвиговой волной составили 0,93, 88% и 85%, а при выявлении только цирроза (F4) 0,97, 95% и 91% соответственно (Luo Q.T. et al., 2022).

По современным представлениям важное значение имеет оценка вязкоупругих свойств паренхимы печени. Крутизна дисперсии скорости сдвиговых волн может использоваться как дополнительный параметр в выявлении воспалительных изменений печени, ограничивая прямую интерпретацию показателей упругости как изолированной меры фиброза (Зыкин Б.И. и соавт., 2025; Qiu C. et al. 2026).

При интерпретации данных эластографии необходимо учитывать, что показатели упругости печени не являются прямым морфологическим эквивалентом фиброза, имея динамическую (обратимые изменения) и статическую (необратимые изменения, связанные непосредственно с фиброзом) составляющие. Завышение значений возможно при цитолизе, холестазе, венозном застое, нарушении рекомендаций по подготовке к исследованию, как вклад факторов динамической составляющей, так и при трудностях с акустическим доступом и недостаточном опыте врача ультразвуковой диагностики. Поэтому данные эластографии требуют обязательного сопоставления с лабораторными показателями, клинической картиной и результатами других методов визуализации (Зыкин Б.И., 2022; Ferraioli G. et al., 2024; Sterling R.K. et al., 2025).

Также стоит отметить, что диагностические пороги количественных УЗ-параметров не являются универсальными и требуют дальнейшей стандартизации ввиду того, что на получаемые результаты оказывают влияние этиология ХЗП,

используемое оборудование в совокупности с диапазоном частот датчика, алгоритмы расчета, глубина измерения и качество акустического окна (Борсуков А.В. и соавт., 2023; Yamaguchi R. et al., 2025; Li Q. et al., 2025).

На сегодняшний день УЗИ не позволяет обнаружить и количественно определить перегрузку печени железом. Однако неспецифические изменения, вызванные перегрузкой печени железом, такие как цирроз, портальная гипертензия или гепатоцеллюлярная карцинома, могут быть обнаружены при УЗИ (Elkalioubie M. et al., 2025).

УЗИ с контрастным усилением применяется преимущественно для дифференциальной диагностики очаговых образований печени, но и позволяет на ранней стадии выявить осложнения ХЗП (Тиханкова А.В., Борсуков А.В., 2023; Буеверов А.О. и соавт., 2024; Sidhu P.S. et al., 2026).

Таким образом, несмотря на имеющиеся преимущества, традиционное УЗИ относится к субъективным методам исследования и является операторозависимым, а его достоверность напрямую зависит от опыта и квалификации врача ультразвуковой диагностики. Ультразвуковые методики количественной оценки изменений существенно расширяют возможности метода при ХЗП, но в настоящее время ограничены в применении, требуют стандартизации пороговых значений и дальнейшего изучения. Также при УЗИ невозможно одновременно оценивать изменения в большом поле обзора, присущем КТ и МРТ, особенно у тучных пациентов и при метеоризме.

1.2.3 Рентгеновская компьютерная томография

Компьютерная томография широко используется в диагностике ХЗП за счет высокой пространственной разрешающей способности, скорости проведения исследования, возможности достоверной оценки изменений сосудов и вариантов их анатомического строения, а также выявления и дифференциальной диагностики очаговых образований печени, осложнений цирроза и выполнения

волюметрического анализа. Также КТ рассматривается как важный инструмент современной гепатопанкреатологии, включая предоперационную оценку, постпроцессорную обработку данных, текстурный анализ и применение алгоритмов искусственного интеллекта (Кармазановский Г.Г. и соавт., 2022).

Параметры КТ для оценки жирового гепатоза включают абсолютное значение плотности в единицах Хаунсфилда (HU), разницу значений плотности между печенью и селезенкой, а также отношение значений плотности печени к селезенке. Нормальные значения плотности паренхимы печени составляют 50-65 HU, что на 8-10 HU выше плотности селезенки, позволяя утверждать об отсутствии макровезикулярного стеатоза. Разница в плотности менее 5-10 HU может свидетельствовать о наличии легкой и умеренной степени стеатоза (6-30%), а значение плотности печени менее 40 HU или плотность печени на 10 HU и более ниже плотности селезенки является предиктором наличия тяжелой степени жировой инфильтрации 30% и более (Starekova J. et al., 2021; Wilson M.P. et al., 2026).

КТ имеет ограниченную диагностическую эффективность для количественной оценки легкой степени стеатоза, но показывает высокую чувствительность для выявления стеатоза умеренной и выраженной степени. Так при пороговом значении плотности печени менее 48 HU чувствительность и специфичность КТ в выявлении легкой степени стеатоза составляют 57% и 88% соответственно, а при стеатозе более 25% по данным биопсии чувствительность и специфичность повышаются до 72% и 95%. Значения печеночно-селезеночного индекса менее 0,9 позволяют диагностировать стеатоз с чувствительностью 79% и специфичностью 97% (Chan S.M. et al., 2026). Оценка стеатоза печени по данным нативной КТ может привести к ложноотрицательным результатам вследствие отложения веществ, отличных от жира, включая железо, медь, гликоген и амиодарон, а также вследствие наличия отека и воспаления (Byun J. et al., 2019).

В оценке фиброза стандартная КТ информативна преимущественно на стадии цирроза за счет выявления неровности контуров печени, гипертрофии

хвостатой доли и латерального сектора левой доли, уменьшения диаметра печеночных вен, спленомегалии, а также портокавальных анастомозов. Однако использование алгоритмов искусственного интеллекта может в значительной степени увеличить диагностические возможности (Gao Y. et al., 2026).

Использование соотношения хвостатой доли к правой доле печени с порогом >0,99 позволяло выявлять тяжелый фиброз и цирроз с чувствительностью 69% и специфичностью 80% при значении AUROC 0,75. При этом соотношение объема сегментов I-III к объему сегментов IV-VIII при волюметрическом пороге >0,37 обеспечивало чувствительность 67%, специфичность 84% и AUROC 0,80 (Catucci D. et al., 2025).

Кроме того, КТ-волюметрия является ключевым инструментом предоперационного планирования резекций печени, позволяя точно рассчитать общий объем печени, объем пораженной паренхимы и будущий остаток печени, а также оценить сосудистую анатомию и техническую возможность резекции (Аллиуа Э.Л. и соавт., 2022). При ХЗП, после химиотерапии и неоднородном характере поражения паренхимы печени использование только одного объема может привести к переоценке функционального резерва. Вследствие этого КТ-волюметрия должна сочетаться с проведением гепатобилиарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ, а также МРТ с гепатоспецифическим контрастным средством (Мнацаканян М.К. и соавт., 2022; Arntz P.J.W. et al., 2023).

При использовании критерия узловатости поверхности печени для выявления тяжелого фиброза определяется его последовательное увеличение от стадии F0 до стадии F4: 2,01 при F0, 2,34 при F1, 2,37 при F2, 2,88 при F3 и 4,11 при F4 с значениями площади под ROC-кривой 0,902 для порога ≥F2, 0,932 для порога ≥F3 и 0,959 для F4. При этом чувствительность и специфичность критерия для выявления клинически значимого фиброза (≥F2) составили 80,2% и 80%, тяжелого фиброза и цирроза (≥F3) – 89% и 84,2%, а цирроза – 97,9% и 84,8% соответственно (Pickhardt P.J. et al., 2016).

В настоящее время применение автоматизированных алгоритмов анализа для определения узловатости поверхности печени в значительной степени облегчает проведение измерений (Mathai T.S. et al., 2025).

Перфузионная КТ (КТ-перфузия) при стадировании фиброза печени используется в качестве инструмента, который измеряет количественные параметры, связанные с увеличением внутрипеченочного сопротивления по мере прогрессирования фиброзных изменений. Повышение внутрипеченочного сосудистого сопротивления приводит к снижению портального венозного кровотока и лишь частично компенсируется усилением артериальной перфузии. При фиброзе печени общее кровоснабжение печени снижено, а среднее время прохождения крови увеличивается (Huang W. et al., 2024). КТ-перфузия может количественно определять изменения параметров, связанных со снижением общей перфузии печени, повышением артериальной фракции и среднего времени прохождения, а также дифференцировать пациентов с тяжелым фиброзом и циррозом печени различной этиологии с чувствительностью и специфичностью около 80% (Сташук Г.А. и соавт., 2021; Джураева Н.М. и соавт., 2025).

По мере прогрессирования фиброза печени увеличивается отложение коллагена и накопление йодсодержащего контрастного вещества во внеклеточном пространстве. Стадирование фиброза печени может быть осуществлено путем количественного определения фракции внеклеточного объема (ФВО), которая рассчитывается по степени усиления печени и аорты в отсроченную фазу с учетом уровня гематокрита. ФВО показала значительную корреляцию со стадией фиброза печени и продемонстрировала способность в выявлении и исключении клинически значимой портальной гипертензии с чувствительностью 95% и 88%, специфичностью 93% и 97% при порогах 27,7% и 23,9% соответственно (Dell T. et al., 2026).

Двухэнергетическая КТ позволяет получать виртуальные моноэнергетические изображения и нативные реконструкции, йодные карты и расчетные показатели состава тканей. При стеатозе это повышает точность оценки

жировой инфильтрации, а показатели специфичности выявления стеатоза достигают 90% и более. Ограничениями методики остаются зависимость от оборудования, алгоритмов реконструкции, фазы контрастирования, массы тела пациента и содержания железа в печени (Asmundo L. et al., 2024; Chan S.M. et al., 2026).

КТ с подсчетом фотонов является наиболее перспективным направлением в количественной оценке выраженности изменений. H. Lin et al. в своем исследовании продемонстрировали высокий коэффициент внутриклассовой корреляции (0,98) жировой фракции с протонной плотностью жировой фракции по МРТ при среднем смещении 0,2% (Lin H. et al., 2024). При пороге жировой фракции 4,8%, полученной по виртуальным нативным изображениям, стеатоз выявлялся с чувствительностью 81% и специфичностью 71%. В данной работе в качестве референса использовалась протонная плотность жировой фракции МРТ, что подчеркивает потенциал КТ с подсчетом фотонов в количественной оценке стеатоза, но оставляет приоритет за МРТ в данном вопросе (Dell T. et al., 2025).

Стандартная моноэнергетическая КТ позволяет обнаружить перегрузку железом, характеризующуюся повышением плотности паренхимы печени, но не является достаточно чувствительной и специфичной для количественного определения. С появлением двухэнергетической КТ и связанной с ней декомпозицией материалов КТ превратилась в альтернативу МРТ для количественной оценки содержания железа в печени, но ее применение ограничено отсутствием унифицированных протоколов сканирования, постобработки и стандартизированных пороговых значений (Zhou X. et al., 2024).

Радиомика и искусственный интеллект активно развиваются как дополнительные направления КТ при ХЗП и очаговых образованиях печени. В исследовании M. Tang et al., клинико-радиомическая модель мультифазной КТ характеризовалась значениями AUROC в диапазоне 0,836-0,997 при диагностике умеренного фиброза, тяжелого фиброза и цирроза (Tang M. et al., 2024). Текстурный анализ КТ- и МР-изображений рассматривается как инструмент

цифровой оценки гетерогенности гепатоцеллюлярного рака на основе определения воспроизводимых количественных биомаркеров изображений (Кармазановский Г.Г. и соавт., 2023; Степанова Ю.А., Бабаджанова К.А., 2024). При внутрипеченочной холангиокарциноме радиомика и радиогеномика используются для сопоставления КТ- и МР-признаков с молекулярно-генетическими и иммуногистохимическими характеристиками опухоли (Смирнова А.Д. и соавт., 2024). Однако стоит отметить, что радиомические модели пока ограничены ретроспективным дизайном, зависимостью от протокола сканирования, сегментации и алгоритмов обработки.

Таким образом, КТ играет важную роль в диагностике ХЗП, а современные методики существенно расширяют ее возможности в количественной оценке стеатоза, фиброза и перегрузки железом, но требуют стандартизации и сопоставления с количественными МР-биомаркерами. К недостаткам КТ относят лучевую нагрузку, низкую тканевую контрастность и возможность развития выраженных побочных реакций на йодсодержащие контрастные вещества и связанные с ними ограничения на их применение при снижении функции почек (Narayanasamy S. et al., 2025; Pickhardt P.J., Lubner M.G., 2025).

1.2.4 Радионуклидный метод

Основным преимуществом радионуклидного метода является возможность исследования функционального состояния органов и систем. Не обладая высоким пространственным разрешением, как УЗИ, КТ и МРТ, сцинтиграфия и гибридные технологии отражают физиологические и патофизиологические процессы, происходящие в организме (Huang W. et al., 2024).

Наибольшее значение радионуклидной диагностики, особенно у пациентов с сопутствующими ХЗП, заключается в оценке глобальной и регионарной функции печени, исследовании гепатобилиарного транспорта, определении функционального резерва остаточной паренхимы перед проведением оперативных

вмешательств и локорегионарной терапии опухолей, а также в оценке функции ретикулоэндотелиальной системы печени и селезенки (Миронов С.П., Сергиенко В.Б., 2023; Arntz P.J.W. et al., 2023).

Гепатобилиарная сцинтиграфия с радиофармпрепаратами на основе технеция (99mTc), применяемая с 1975 года, сохраняет диагностическое значение до настоящего времени. В основе методики лежит оценка распределения радиофармпрепарата в печени и по желчевыводящим путям с последующим построением кривых активность/время для прямого расчета глобальной и регионарной функции печени и билиарной системы, диагностики нарушений пассажа желчи, билиарной обструкции, а также функциональных нарушений желчного пузыря (Родимова С.А. и соавт., 2019; Миронов С.П., Сергиенко В.Б., 2023; Smet H. et al., 2023).

Важную роль гепатобилиарная сцинтиграфия играет в предоперационном планировании различных по объему резекций печени у пациентов с сопутствующими проявлениями ХЗП, когда объем остаточной паренхимы не отображает настоящую функциональную состоятельность. При таких условиях применение совмещенной ОФЭКТ/КТ позволяет сопоставить анатомическую сегментацию печени с регионарной оценкой функции, а также рассчитать функциональный резерв планируемой остаточной паренхимы печени у пациентов с повышенным риском пострезекционной печеночной недостаточности (Мнацаканян М.К. и соавт., 2022; Neale M. et al., 2025).

При патологических изменениях желчевыводящих путей динамическая гепатобилиарная сцинтиграфия позволяет оценить пассаж желчи, функцию желчного пузыря, признаки нарушения проходимости пузырного протока, а также дисфункцию сфинктерного аппарата и дуоденогастральный рефлюкс. В связи с сочетанием возможностей оценки как анатомических, так и функциональных изменений методика используется для оценки пассажа желчи после реконструктивных операций на желчевыводящих путях и при формировании

билиодигестивных анастомозов (Васина Е.А. и соавт., 2022; Миронов С.П., Сергиенко В.Б., 2023).

Сцинтилляционное сканирование с использованием коллоидной серы технеция 99mTc помогает определить распределение и функцию ретикулоэндотелиальной системы с определением ряда количественных показателей для дифференциальной диагностики различных заболеваний печени. При циррозе можно выявить характерную закономерность, так называемый «коллоидный сдвиг», заключающийся в снижении поглощения печенью с соответствующим увеличением поглощения селезенкой и костным мозгом. Сцинтиграфия 99mTc-коллоида серы также может играть роль в дифференциальной диагностике опухолей печени, поскольку большинство регенераторных узлов, фокальной узловой гиперплазии и небольшое количество аденом сохраняют достаточную активность клеток Купфера, чтобы поглощать радиофармпрепарат, в то время как остальные очаговые образования обычно ее утрачивают (Willyard C.E., Kalathil S.C., 2023).

Ксенон-133 имеет нестабильное ядро, испускающее бета- и гамма-излучение, в результате чего он распадается на цезий-133. Нестабильный элемент вдыхают и с помощью гамма-камеры регистрируют его относительную концентрацию в организме. Исследования подтвердили наличие сильной корреляции (r = 0,87) между растворимостью ксенона-133 в гепатоцитах с различным содержанием липидов, отображая степень жировой дистрофии. К преимуществам этой методики можно отнести высокую чувствительность и специфичность (94,3% и 87,5% соответственно) и неинвазивный характер (Миронов С.П. и соавт., 2024; Rajamani A.S. et al., 2022).

Таким образом, радионуклидная диагностика может быть использована в качестве метода диагностики патологических изменений при ХЗП и планировании лечения возникающих на их фоне первичных и вторичных опухолей с определением качественных и количественных характеристик. Но ввиду низкого пространственного разрешения определение точной локализации патологических

изменений, выявленных при помощи методов радионуклидной визуализации без совмещения с данными КТ, затруднено, а длительное время исследования, высокая лучевая нагрузка и невысокая специфичность ограничивают использование метода для пациентов с ХЗП.

1.2.5 Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография занимает особое место в диагностике ХЗП, позволяя в рамках одного исследования сочетать морфологическую визуализацию, дифференциальную диагностику очаговых образований и неинвазивную количественную оценку отдельных тканевых параметров: стеатоза, перегрузки железом, воспаления, фиброзных и перфузионных изменений, а также функционального состояния паренхимы (Low G. et al., 2023; Carboni G. et al., 2026).

На сегодняшний день наиболее распространенным применением и, возможно, одним из самых важных с точки зрения клинической значимости при ХЗП, является оценка стеатоза. МРТ считается наиболее точным методом визуализации для качественной и количественной оценки стеатоза печени, поскольку подавляющая часть сигнала формируется атомами водорода в составе молекул воды и жира. Различия в прецессии протонов жира и воды позволяют обнаруживать жир при помощи различных методик МРТ. Качественная диагностика стеатоза посредством стандартной методики химического сдвига с использованием двух времен эхо происходит путем определения потери интенсивности сигнала в противофазе.

Однако визуализация в противофазу затруднена вследствие множества факторов, включая затухание T2*, смещение T1, релаксацию T2, что не позволяет использовать методику для точного количественного определения жира (Starekova J. et al., 2021). При использовании двухточечного метода Диксона учитывается только интенсивный сигнал от цепочки метиленовых протонов, но сигналы от других функциональных групп жира также присутствуют в спектре. К

недостаткам двухточечного метода Диксона относится и ограничение в динамическом диапазоне обнаружения фракции жира от 0% до 50%, за пределами которого интенсивность противофазного сигнала снова начинает возрастать из-за невозможности определения преобладания сигнала жира или воды с двойным эхо-химическим сдвигом (Elfaal M. et al., 2023).

В настоящее время широкое распространение в количественной оценке стеатоза печени получила методика протонной плотности жировой фракции. Методика основана на использовании трехмерных импульсных последовательностей градиентного эхо на основе химического сдвига с множественными эхо-сигналами для коррекции затухания T2*, низкими углами поворота для минимизации смещения T1, многопиковой спектральной модели для коррекции эффектов многочастотной интерференции сигналов протонов жира, а также коррекции шумового смещения и вихревых токов (Панина О.Ю. и соавт., 2022; Панина О.Ю. и соавт., 2025; Chan S.M. et al., 2026).

Водородная одновоксельная магнитно-резонансная (МР-) спектроскопия занимает лидирующее место в визуализации различий химических сдвигов, позволяя анализировать спектральные пики воды и липидов в ограниченном объеме ткани, и является золотым стандартом в измерении соотношения вода/жир. В магнитных полях с индукцией 3 Тл и выше сигналы от моно- и полиненасыщенных жирных кислот разрешаются, что позволяет измерить численность этих видов, тем самым обеспечивая отображение липидного профиля в дополнение к общим уровням триглицеридов в печени (Ширяев Г.А., Устюжанин Д.В., 2021; Roumans K.H.M. et al., 2020).

Двумя часто используемыми методиками МР-спектроскопии печени являются режим получения стимулированного эха (STEAM, Stimulated Echo Acquisition Mode) и точечной локации (PRESS, Point-resolved Spectroscopy). МР-спектроскопия в режиме получения стимулированного эха дает более точные параметры протонной плотности жировой фракции по сравнению с режимом точечной локации ввиду меньшей чувствительности к эффектам J-связи и

возможности использования более короткого времени эхо-сигнала (Simchick G. et al., 2022).

В настоящее время МР-спектроскопия и протонная плотность жировой фракции приняты в качестве эталонного стандарта для неинвазивной количественной оценки стеатоза печени и могут заменить биопсию печени (Elfaal M. et al., 2023; Qadri S. et al., 2024). В своем исследовании Y.X. Zhang et al. доказали, что у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени разграничение степеней стеатоза при применении протонной плотности жировой фракции достигается с чувствительностью 0,77-0,92, специфичностью 0,87-0,94 и AUROC 0,90-0,98 (Zhang Y.X. et al., 2025).

По данным авторов D. Kuru Oz et al., показатели МР-спектроскопии коррелировали с результатами биопсии печени (r = 0,701). При стеатозе более 5% по результатам биопсии значение площади под ROC-кривой составило 0,837 при параметрах чувствительности и специфичности 83,3% и 80% соответственно. Для клинически значимого стеатоза, определяемого как ≥10% по данным морфологического исследования, AUROC увеличивалась до 0,871 при показателях чувствительности и специфичности 97,2% и 73,8% (Kuru Oz D. et al., 2024). При этом применение МР-спектроскопии ограничивается небольшой зоной интереса, в отличие от протонной плотности жировой фракции, охватывающей весь объем паренхимы печени, а количественное содержание липидов в одном вокселе не отображает пространственную неоднородность жировой инфильтрации.

Однако клинически рекомендуемые пределы стеатоза печени, основанные на результатах гистологического исследования ≥ 5% гепатоцитов, не могут быть непосредственно использованы в качестве порогового значения для значений протонной плотности жировой фракции, поскольку они представляют собой данные принципиально разных методов измерения (Park S. et al., 2022). Протонная плотность жировой фракции рассчитывается на основе отношения интенсивностей сигналов жира и воды, тогда как результаты биопсии представляют собой визуальную и полуколичественную оценку площади, занимаемой жировыми

вакуолями в поперечном сечении при микроскопическом исследовании биоптата печени (Qadri S. et al., 2024; Mazzola M. et al., 2024).

A. Tang et al. на основании сопоставления данных протонной плотности жировой фракции и результатов гистологического исследования, выявили, что первая, легкая степень стеатоза соответствует значениям протонной плотности жировой фракции 6,4-17,4%, вторая, или умеренная, степень – >17,4-22,1%, третья, или выраженная, степень – > 22,1% (Tang A. et al., 2015).

По данным исследований доказана воспроизводимость и повторяемость значений протонной плотности жировой фракции, полученных на томографах разных производителей с различной индукцией магнитного поля, что позволяет широко использовать данные неинвазивные методики в ранней диагностике и мониторинге эффективности лечения жировой инфильтрации печени (Hu H.H. et al., 2024; Yen K.C. et al., 2026).

Содержание железа в печени линейно коррелирует с общими запасами железа в организме и, таким образом, печень является предпочтительным органом для количественной оценки перегрузки железом. МРТ в настоящее время широко используется для оценки содержания железа в печени (Галян Т.Н. и соавт., 2024; Reeder S.B. et al., 2023). Визуальная оценка перегрузки железом при МРТ является первым признаком перегрузки железом, но в клинической практике требуются методики точного количественного определения его содержания для диагностики и мониторинга хелаторной терапии (França M., Carvalho J.G., 2020).

На сегодняшний день методы количественного определения содержания железа при помощи МРТ активно используются для оценки эффективности хелаторной терапии у больных с перегрузкой железом различного генеза, а также входят в состав рекомендаций по диагностике перегрузки железом (Титова А.М. и соавт., 2023; Chatzikalil E. et al., 2026).

Методики МРТ для количественного определения железа в печени разделяют на отношения интенсивностей сигнала, R2- и R2*-релаксометрии. Проведенные исследования показали хорошую корреляцию между методиками в определении

количественного содержания железа в паренхиме печени на МР-томографах 1,5 и 3 Тл, однако в последнее время в большей степени используется методика R2*-релаксометрии (Reeder S.B. et al., 2023; Tipirneni-Sajja A. et al., 2025).

Проведение исследований на МР-аппаратах с индукцией магнитного поля 1,5 Тл предпочтительнее вследствие более быстрого затухания сигнала на МР-аппаратах с индукцией магнитного поля 3 Тл, особенно в случаях тяжелой перегрузки железом. Доказана хорошая сопоставимость результатов количественной оценки железа между томографами с индукцией магнитного поля 1,5 и 3 Тл (r = 0,84) при использовании одинаковых протоколов сканирования и формул пересчета получаемых значений R2*-релаксации (Gandon Y. et al., 2026). В метаанализе Cao S. et al., посвященном определению диагностической точности R2*-релаксометрии, AUROC составляла не менее 0,96, чувствительность не менее 95%, а специфичность не менее 93% (Cao S. et al., 2025).

Существует доказанная линейная корреляция между значениями времени T2*-релаксации и содержанием железа в печени, полученной атомно-абсорбционным исследованием содержания железа в биоптате печени. Это делает T2*-релаксометрию надежной методикой неинвазивной количественной оценки перегрузки железом печени (Назарова Э.Э. и соавт., 2020). Парамагнитный эффект железа печени оказывает влияние на соседние протоны, укорачивая время релаксации T2 и главным образом T2*, что приводит к увеличению скорости релаксации R2 и R2* пропорционально содержанию железа (França M., Carvalho J.G., 2020). Недостатком метода R2*-релаксометрии является невозможность определить перегрузку железом печени при концентрации железа более 25 мг/г сухого веса вследствие ограничения по минимальному значению первого времени эхо, возрастающим с увеличением индукции магнитного поля. Однако применение импульсных последовательностей с ультракороткими временами эхо, в которых первый эхо-сигнал составляет 0,1 мс, позволяет нивелировать данное ограничение и производить оценку тяжелой перегрузки

печени при концентрации железа до 60 мг/г сухого веса (Tipirneni-Sajja A. et al., 2019; Tipirneni-Sajja A. et al., 2025).

Недавние исследования показали, что другие количественные методики МРТ, такие как МР-эластометрия, Т1- и Т2-картирование, а также расчет ФВО могут быть полезны для выявления воспалительных и фиброзных изменений печени (Wilson M.P. et al., 2025; Xue S. et al., 2025).

Магнитно-резонансная эластометрия является самой точной неинвазивной методикой визуализации для выявления и количественной оценки фиброза печени. МР-эластометрия оценивает степень фиброза по всему объему паренхимы печени путем анализа результирующего волнового поля с использованием алгоритма инверсии, из которого вычисляется величина комплексного модуля сдвига. Как и при ультразвуковой эластометрии, упругость, оцененная с помощью МР-эластометрии, увеличивается вместе со стадией фиброза (Duarte-Rojo A. et al., 2025; Wilson M.P. et al., 2025).

В метаанализе J. Liang et al. МР-эластометрия определяла клинически значимый фиброз (≥F2) со значением площади под ROC-кривой 0,92 при чувствительности 79% и специфичности 89% и пороговом значении упругости печени 3,14 кПа. Для тяжелого фиброза и цирроза (≥F3) AUROC составила 0,92, а чувствительность и специфичность 87% и 88% соответственно при пороге 3,53 кПа. При выявлении цирроза (F4) значение площади под ROC-кривой составило 0,94, чувствительность 88%, а специфичность 89% при пороге 4,45 кПа (Liang J. et al., 2023). При интерпретации результатов МР-эластометрии, как и УЗ-эластометрии, необходимо учитывать данные о наличии цитолиза, холестаза, венозного застоя, а также параметры качества эластограмм (Yin M. et al., 2024). Среди факторов, ограничивающих широкое клиническое применение МР-эластографии, являются необходимость закупки дополнительного оборудования, низкая доступность и высокая стоимость исследования (Sterling R.K. et al., 2025; Duarte-Rojo A. et al., 2025).

Многообещающими методиками являются количественное Т1-картирование и расчет ФВО. Считается, что воспаление и фиброз печени увеличивают время Т1-релаксации паренхимы печени из-за увеличения внеклеточного матрикса, а также повышения концентрации воды и нарушения тканевой структуры. При этом на значения Т1-релаксации значительное влияние оказывают стеатоз и перегрузка железом, что безусловно необходимо учитывать при интерпретации данных. По данным исследования H.C. Breit et al., значения Т1-релаксации печени у здоровых людей значительно ниже (1,5 Тл: 575 ± 56 мс; 3 Тл: 857 ± 128 мс) по сравнению с пациентами с острым гепатитом или холангитом (1,5 Тл: 657 ± 73 мс; 3Тл: 952 ± 37 мс) и фиброзом или циррозом печени (1,5 Тл: 644 ± 83 мс; 3 Тл: 995 ± 150 мс) (Breit H.C. et al., 2021).

На получаемые значения ФВО также оказывает влияние время сбора постконтрастных данных. В работе V.C. Obmann et al. показали, что ФВО была выше в группе F3-F4, чем при F0-F2 с показателями 35,4% против 33,3% через 5 мин, 36,1% против 33,7% через 10 мин и 37% против 34,9% через 15 мин после введения контрастного вещества, а диагностическая эффективность для выявления F3-F4 характеризовалась показателями AUROC в диапазоне 0,72-0,75 (Obmann V.C. et al., 2024).

Группа авторов F.V. de Oliveira Terzi et al. получила данные, что у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и клинически значимым фиброзом (F2-F4) значения нативного Т1-картирования и ФВО были выше, чем при F0-F1: 954 ± 126 мс против 820 ± 123 мс и 37,9% против 29,1% соответственно, а диагностическая эффективность в выявлении клинически значимого фиброза для нативного Т1-картирования и ФВО печени составила AUROC 0,85 и 0,84 соответственно (de Oliveira Terzi F.V. et al., 2025). Использование современных методик Т1-картирования на основе подавления сигнала жира позволяет компенсировать влияние стеатоза на получаемые показатели Т1-релаксации и улучшить диагностическую эффективность (Higashi M. et al., 2026).

По данным N. Mesropyan et al., у пациентов с аутоиммунным гепатитом упругость печени по МР-эластографии коррелировала как с нативным Т1-картированием (r = 0,69), так и с ФВО печени (r = 0,80). Для определения умеренного фиброза расчет ФВО печени показал чувствительность 85,7% и специфичность 84,6%, а чувствительность и специфичность Т1-картирования печени составили 85,7% и 76,9% соответственно. Диагностическая эффективность ФВО печени (AUC 0,885) и нативного Т1-картирования (AUC 0,846) для оценки умеренного фиброза выше или идентична по сравнению с показателями клинического фиброза (индекс APRI, AUC 0,852), индекса FIB-4 (AUC 0,758) и коэффициента де Ритиса (АСТ/АЛТ, AUC 0,654) (Mesropyan N. et al., 2021).

Нативное Т1-картирование обеспечивает высокую диагностическую точность при неинвазивной оценке фиброза печени. Однако неоспоримым преимуществом расчета ФВО является его меньшая зависимость от индукции магнитного поля, а также влияния воспаления, стеатоза и гемохроматоза, что позволяет получать более точные результаты, чем нативное Т1-картирование, но для достижения оптимальных результатов требуется стандартизация протоколов сканирования и методики постобработки данных (Obmann V.C. et al., 2024).

ФВО является мерой внеклеточного пространства и представляет собой процент объема внеклеточного матрикса, а методика вычисления ФВО имеет простую и удобную формулу расчета для использования в клинической практике. В отличие от МР-эластографии нет необходимости в наличии дополнительного оборудования для получения изображений. Единственным недостатком является то, что для расчета ФВО требуется знание гематокрита. Поскольку гематокрит подвержен ежедневным колебаниям, это требует дополнительного этапа забора крови в день исследования. Однако возможной альтернативой может быть расчет синтетической ФВО с использованием гематокрита, полученного непосредственно из данных визуализации (Mesropyan N. et al., 2021).

Методика Т2-релаксометрии печени также чувствительна к воспалительным изменениям и увеличению объема внеклеточного матрикса. В исследовании

G.M. Özyurt et al. Т2-картирование печени демонстрировало слабую положительную корреляцию с упругостью печени по данным МР-эластографии (r = 0,30), а диагностическая эффективность была ниже, чем у Т1-картирования и МР-эластографии: AUROC 0,62, 0,90 и 0,97 соответственно. Сопоставимые результаты получены в работе S. Xue et al., которые подтверждают, что Т2-картирование следует рассматривать как вспомогательную методику, а не замену МР-эластографии, Т1-картированию или расчету ФВО в оценке фиброза печени (Özyurt G.M. et al., 2024; Xue S. et al., 2025).

Фосфорная МР-спектроскопия печени является методикой, которая позволяет неинвазивно получить дополнительную информацию о биохимических процессах, происходящих в печени на клеточном уровне. Особенно полезной данная информация оказывается при ХЗП, но при этом данная методика не позволяет провести адекватную оценку стадии фиброзных изменений на основании выявленных биохимических сдвигов фосфометаболитов (Багненко С.С., 2006).

В то время как фосфорная МР-спектроскопия высокого разрешения может идентифицировать более 50 различных фосфометаболитов, количество метаболитов, которые можно разделить и количественно определить с помощью фосфорной МР-спектроскопии in vivo, намного меньше, но, тем не менее, более разнообразно по сравнению с тем, которое дает водородная МР-спектроскопия. При выполнении фосфорной МР-спектроскопии на аппаратах с индукцией магнитного поля 1,5 Тл и 3 Тл визуализируются 7 пиков метаболитов: фосфомоноэфир, фосфодиэфир, неорганический фосфат, фосфокреатин, а также α-, β-, γ-группы аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). При исследованиях на аппаратах с индукцией магнитного поля 7 Тл и выше повышенная дисперсия сигнала позволяет различать и количественно определять большее количество фосфометаболитов печени (Jones J.G., 2021; Jonuscheit M. et al., 2024). Также проводятся исследования, которые объединяют результаты фосфорной и водородной МР-спектроскопии печени, тем самым предоставляя коррелированную информацию о фосфометаболитах и липидном спектре (Kupriyanova Y. et al., 2021).

Диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) предоставляют получение информации о броуновском движении молекул воды с последующим количественным отображением посредством измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). ДВИ применяются при ХЗП с целью оценки микроструктурных изменений паренхимы на основании данных анализа изображений с помощью моделей гауссовой, или обычной моноэкспоненциальной модели, и негауссовой диффузии. Моноэкспоненциальная модель ДВИ позволяет проводить дифференциальную диагностику между клиническими формами алкогольной болезни печени. ИКД для стеатоза составляет $2,66 \pm 0,9 \times 10^{-3}$ мм^2/с, стеатогепатита – $2,14 \pm 0,5 \times 10^{-3}$ мм^2/с, гепатита – $1,75 \pm 0,6 \times 10^{-3}$ мм^2/с, цирроза – $1,15 \pm 0,6 \times 10^{-3}$ мм^2/с (AUROC 0,948) (Лозбенев Ф.С., Морозова Т.Г., 2022). При использовании ДВИ отмечается снижение значений ИКД с увеличением стадии фиброза печени в связи с повышением содержания белков внеклеточного матрикса, которые ограничивают свободную диффузию молекул воды (Charatcharoenwitthaya P. et al., 2021).

Диффузия молекул воды подчиняется закону Гаусса в идеальных условиях, однако диффузия в живых тканях значительно сложнее вследствие физиологических и патофизиологических процессов. Вследствие этого в последнее время многие негауссовские модели, такие как биэкспоненциальная модель и растянутая экспоненциальная модель, стали использоваться для анализа данных ДВИ (Jiang Y.L. et al., 2024; Alyami A.S., 2025).

Оценка узловатости поверхности печени при МРТ также является эффективной методикой оценки фиброза печени в определении стадий F2-F4 (AUROC 0,80) и F3-F4 (AUROC 0,86) при показателях чувствительности и специфичности 81% и 88% соответственно для группы F3-F4 (Catania R. et al., 2021). При этом выявлены различия в оценке узловатости поверхности печени при выполнении исследований на аппаратах с разной индукцией магнитного поля (Jang W. et al., 2022).

МРТ с динамическим контрастным усилением (ДКУ) является неотъемлемой частью многих исследований при диагностике ХЗП, предоставляя информацию об изменениях перфузии паренхимы печени. При выраженном фиброзе и циррозе печени перфузионная МРТ отражает увеличение абсолютного артериального кровотока, артериальной фракции, объема распределения и среднего времени прохождения, а также уменьшение портального кровотока по сравнению с пациентами с легкой и промежуточной формами фиброза печени (Zhou I.Y. et al., 2020). В работе H. Ren et al., показана связь ряда перфузионных параметров количественной модели ДКУ со стадией фиброза: показатель проницаемости поверхности капилляров и портальный кровоток имели обратную корреляцию со стадией фиброза (ρ = -0,761 и ρ = -0,754 соответственно), а индекс печеночной перфузии прямую корреляцию (ρ = 0,632) (Ren H. et al., 2024).

ХЗП вызывают изменения в экспрессии и функции белков-транспортеров гепатоцитов, что позволяет использовать гепатоспецифические контрастные вещества в качестве маркеров функции печени и определения функционального резерва (Арутюнянц Д.Э. и соавт., 2021; Сомова Д.Э. и соавт., 2022; Isik F. et al., 2026). F. Isik et al. определили, что радиомический анализ гепатобилиарной фазы позволяет выявлять субклиническое нарушение функции печени у пациентов с ХЗП в стадии компенсации с AUROC 0,86 во внутренней тестовой выборке и 0,89 во внешней валидационной выборке (Isik F. et al., 2026).

К основным ограничениям МРТ относят достаточно большое время, необходимое для получения изображений, что может приводить к появлению двигательных и респираторных артефактов, снижая эффективность исследования, но применение современных импульсных последовательностей с параллельной визуализацией, сбором данных на свободном дыхании, а также алгоритмов коррекции движения в значительной степени позволяет нивелировать данную проблему (Feng L., Chandarana H., 2025; Chiu F.M. et al., 2025).

К недостаткам МРТ традиционно относят невозможность выявления мелких кальцинатов и обследования больных с наличием инородных тел и имплантатов

(кардиостимуляторы, нейростимуляторы, имплантаты среднего уха и т.д.), способных смещаться или нарушать свою нормальную работу под воздействием магнитного поля, а также наличие клаустрофобии (Pedrosa I. et al., 2025).

Таким образом, точная диагностика, мониторинг и принятие решений о тактике лечения пациентов с ХЗП в настоящее время основываются на биопсии как на золотом стандарте диагностики, которая является инвазивным методом и восприимчива к ошибкам выборки и различиям в интерпретации между исследователями. Бессимптомное и медленное развитие ряда заболеваний, которые могут развиваться параллельно, ограничивает их раннее выявление и начало своевременного лечения. Биохимические маркеры крови при ХЗП, как неинвазивная альтернатива биопсии печени, легко доступны, меньше подвержены влиянию ошибки выборки по сравнению с биопсией и могут быть повторно оценены через любые промежутки времени. Однако большинство маркеров крови ХЗП не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью, а также могут быть проявлением большого количества внепеченочных заболеваний, что может привести к ложноотрицательным результатам.

В настоящее время возможности качественного анализа данных МРТ с точки зрения диагностики жирового гепатоза, гемохроматоза и фиброза печени различной этиологии в значительной степени исчерпаны. Новые разработки в техническом и программном обеспечении предрасполагают к изучению существенного потенциала возможностей мультипараметрической МРТ для преодоления диагностического разрыва между неспецифическими биомаркерами на основе лабораторных показателей крови и инвазивной вариабельной патоморфологической диагностикой.

Количественный анализ данных мультипараметрической МРТ с определением биомаркеров ХЗП является наиболее интересным и перспективным направлением, которое позволит значительно снизить субъективность принятия решения, сократить объем последующих диагностических мероприятий и проводить мониторинг эффективности ответа на проводимое лечение.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика, этапы и методы исследования

Проведено ретроспективное двухцентровое наблюдательное сравнительное исследование на базе отделений лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России и ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.П. Демихова Департамента здравоохранения города Москвы». Магнитно-резонансные исследования проводили на высокопольных томографах Magnetom Vida (Siemens, Германия) с индукцией магнитного поля 3 Тл и Ingenia Ambition S (Philips, Нидерланды) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов по полу и возрасту

Показатель	Magnetom Vida, 3 Тл	Ingenia Ambition S, 1,5 Тл	Всего
Число пациентов	241	538	779
Женщины (%)	131 (54,4)	276 (51,3)	407 (52,2)
Мужчины (%)	110 (45,6)	262 (48,7)	372 (47,8)
Средний возраст	50,1 ± 13,3	47,2 ± 14,2	48,1 ± 14
Контрольная группа (%)	36 (14,9)	111 (20,6)	147 (18,9)

Из таблицы 1 следует, что распределение пациентов по полу и возрасту в каждой выборке было равномерным с небольшим преобладанием женщин. В контрольные группы в общей сложности вошли 147 пациентов, которые составили 18,9% от количества всех обследованных пациентов. Верификация диагноза основывалась на сопоставлении клинических и лабораторных данных, а также результатов инструментальных методов исследования. Распределение пациентов по этиологии ХЗП и применяемым типам МР-томографов представлено в таблицах 2 и 3.

Таблица 2 – Распределение пациентов с хроническими заболеваниями печени по этиологии на МР-томографе 3 Тл

Хронические заболевания печени	Число пациентов	
	Абс.	%
Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени	74	36,1
Хронические вирусные гепатиты В и С	120	58,5
Аутоиммунные заболевания печени	11	5,4
Всего	205	100

Таблица 3 – Распределение пациентов с хроническими заболеваниями печени по этиологии на МР-томографе 1,5 Тл

Хронические заболевания печени	Число пациентов	
	Абс.	%
Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени	232	54,3
Хронические вирусные гепатиты В и С	118	27,6
Аутоиммунные заболевания печени	35	8,2
Алкогольная болезнь печени	42	9,8
Всего	427	100

Из таблиц 2 и 3 видно, что в исследование на обоих типах МР-томографов вошли пациенты с идентичными по этиологии ХЗП, за исключением пациентов с алкогольной болезнью печени, не проходивших обследования на МР-томографе 3 Тл.

Критериями включения в исследование для всех групп пациентов были:

1. Наличие результатов ультразвуковой эластометрии печени сроком не более одного месяца и/или пункционной биопсии печени сроком не более шести месяцев до или после проведения МР-исследования.

2. Наличие результатов общего клинического анализа крови в день проведения МР-исследования.

3. Наличие результатов биохимического анализа крови и коагулограммы сроком не более одного месяца до или после проведения МР-исследования, включающих в себя следующие показатели: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), общий белок, альбумин, глюкоза, общий билирубин и его фракции, общий холестерин и его фракции, креатинин, международное нормализованное отношение (МНО).

4. Способность задерживать дыхание в течение 15-20 секунд.

5. Отсутствие противопоказаний к введению МР-контрастных средств, содержащих хелаты гадолиния.

6. Возможность осуществления венозного доступа в кубитальную вену.

Критериями невключения в исследование для всех групп пациентов были:

1. Абсолютные противопоказания к проведению МРТ.

2. Скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м^2, рассчитанная по формуле CKD-EPI.

3. Содержание железа в печени более 2 мг/г сухого вещества.

4. Тяжелые психические заболевания, выраженные когнитивные расстройства.

5. Онкологические заболевания с проведением курсов химиотерапии.

Критерии исключения не предусматривались.

Исследование включало несколько этапов по обобщенной схеме для всех групп пациентов:

Этап 1: сбор анамнестических сведений о ХЗП и его осложнениях, наличии сопутствующей соматической патологии.

Этап 2: расчет ИМТ по формуле

ИМТ = масса тела (кг) / рост (м)^2, а также измерение окружности талии для пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени.

Этап 3: проведение мультипараметрической МРТ с использованием специализированного программного обеспечения и модуля постпроцессорной обработки.

Этап 4: корреляция полученных данных мультипараметрической МРТ с клиническими, лабораторными и инструментальными данными.

Всем пациентам, проходившим исследование на обоих МР-томографах, выполнялся стандартный протокол УЗИ органов брюшной полости в В-режиме на аппаратах экспертного класса RS80 (Samsung, Корея) и Epiq 7 (Philips, Нидерланды) с дополнительным проведением эластографии печени сдвиговой волной для определения стадии фиброза печени. Определение стадии фиброза

осуществлялось на основании представленных производителем оборудования пороговых значений. Аутоиммунные заболевания печени подтверждены данными морфологического заключения по результатам пункционной биопсии печени.

Подробная информация о дизайне исследования и дополнительные характеристики мультипараметрической МРТ органов брюшной полости представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Дизайн исследования

Исследование	ХВГВ	ХВГС	МАЖБП	АИГ	ПБХ	ПСХ	АБП	ГК
Клиническая оценка	+	+	+	+	+	+	+	+
Лабораторные исследования:								
- общий анализ крови	+	+	+	+	+	+	+	+
- биохимический анализ крови	+	+	+	+	+	+	+	+
- коагулограмма	+	+	+	+	+	+	+	+
Инструментальные исследования печени:								
- УЗ-эластометрия	+	+	+	+	+	+	+	+
- пункционная биопсия	–	–	+/–	+	+	+	–	–
Стандартная МРТ	+	+	+	+	+	+	+	+
3D T1-ВИ с мультиэхо:								
- карта протонной плотности жировой фракции	+	+	+	+	+	+	+	+
- карта R2*-релаксации	+	+	+	+	+	+	+	+
- карта T2*-релаксации	+	+	+	+	+	+	+	+
Водородная одновоксельная МР-спектроскопия	+	+	+	+	+	+	+	+
T2-картирование	+/–	+/–	+/–	+/–	+/–	+/–	+/–	+/–
Нативное T1-картирование	+	+	+	+	+	+	+	+
ДКУ	+	+	+	+	+	+	+	+
Постконтрастное T1-картирование	+	+	+	+	+	+	+	+
Оценка эффективности лечения	–	+	+	–	–	–	–	–

Примечание: ХВГВ – хронический вирусный гепатит В, ХВГС – хронический вирусный гепатит С, МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, АИГ – аутоиммунный гепатит, ПБХ – первичный билиарный холангит, ПСХ – первичный склерозирующий холангит, АБП – алкогольная болезнь печени, ГК – группа контроля, УЗ – ультразвуковая

Из таблицы 4 видно, что всем группам пациентов был выполнен практически одинаковый объем мультипараметрической МРТ на томографах 1,5 Тл и 3 Тл.

Дизайн исследования предполагал формирование группы пациентов, которые прошли первичную и контрольную мультипараметрическую МРТ на высокопольном томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл с целью оценки эффективности лечения. Пациенты с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени в количестве 12 человек после первичного МР-исследования получили корригирующую сахароснижающую, гиполипидемическую и антигипертензивную терапию. Также 32 пациента с хроническим вирусным гепатитом С прошли повторное МР-исследование после проведения курса противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия по достижении устойчивого вирусологического ответа.

В исследование вошли две контрольные группы для каждого из используемых МР-томографов из числа пациентов без патологии печени по данным клинического обследования, результатам общего и биохимического анализов крови, УЗИ органов брюшной полости с проведением ультразвуковой эластометрии печени, а также с отсутствием противопоказаний для проведения МРТ с динамическим контрастным усилением.

Распределение пациентов в группе контроля по полу и возрасту для каждого из используемых МР-томографов представлено в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение пациентов в группах контроля

Группа/параметр	МР-томограф 3 Тл	МР-томограф 1,5 Тл
Мужчины		
Число	15	48
Средний возраст	31,20 ± 7,49	37,79 ± 15,42
ИМТ	22,80 ± 0,96	26,93 ± 5,96
Женщины		
Число	21	63
Средний возраст	26,57 ± 4,94	40,63 ± 16,06
ИМТ	21,64 ± 2,5	26,48 ± 6,32
Всего в группе		
Число	36	111
Средний возраст	28,50 ± 6,46	39,41 ± 15,77
ИМТ	22,12 ± 2,07	26,68 ± 6,14

Все пациенты с ХЗП, а также лица контрольных групп были включены в исследование на основании обязательного выполнения всех отечественных и международных требований к проведению научных исследований (информированное добровольное согласие на участие в исследовании, гарантирующее сохранение конфиденциальности данных (Декларация Всемирной Медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2024 г., г. Хельсинки; «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденные Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266).

Диссертационное исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (выписка из протокола заседания ЛЭК № 0112-22 от 12.12.2022) и ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демихова» (выписка из заседания ЛЭК № 4 от 19.11.2025 г.).

2.2 Клиническая характеристика обследованных пациентов

2.2.1 Клиническая картина у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С

В исследование на высокопольном МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл было включено 14 пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и 106 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в возрасте от 35 до 79 лет. Средний возраст пациентов составил 54,26 $\pm$ 10,28 лет.

Распределение пациентов по этиологии хронического вирусного гепатита, полу и возрасту представлено в таблице 6.

Таблица 6 – Распределение наблюдений по этиологии хронического вирусного гепатита на МР-томографе 3 Тл

Возраст	ХВГВ	ХВГС	Средний возраст	Число	%
Мужчины					
<30 лет	-	-	-	-	-
30-39 лет	1	5	38,17 ± 0,98	6	5
40-49 лет	1	20	46,38 ± 1,86	21	17,5
50-59 лет	1	23	54,54 ± 2,25	24	20
60-69 лет	4	9	64,62 ± 3,18	13	10,8
70-79 лет	0	4	73,25 ± 0,96	4	3,3
Женщины					
<30 лет	-	-	-	-	-
30-39 лет	1	4	37,6 ± 1,67	5	4,2
40-49 лет	1	11	45,58 ± 2,75	12	10
50-59 лет	3	17	54,35 ± 2,81	20	16,7
60-69 лет	1	5	63,33 ± 1,97	6	5
70-79 лет	1	8	73,78 ± 3,35	9	7,5
Всего	14	106	54,26 ± 10,28	120	100

Из данных таблицы 6 видно, что среди пациентов преобладали лица мужского пола и большинство пациентов было молодого и среднего возраста.

В исследование на высокопольном МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл были включены 29 пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и 89 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в возрасте от 19 до 82 лет. Средний возраст пациентов составил 50,93 ± 13,13 лет (Таблица 7).

Таблица 7 – Распределение пациентов по этиологии хронического вирусного гепатита на МР-томографе 1,5 Тл

Возраст	ХВГВ	ХВГС	Средний возраст	Число	%
Мужчины					
<30 лет	-	6	25,17 ± 3,54	6	5,1
30-39 лет	2	5	36,14 ± 2,27	7	5,9
40-49 лет	6	11	44,59 ± 2,76	17	14,4
50-59 лет	6	14	54,95 ± 3,02	20	16,9
60-69 лет	3	9	63,75 ± 2,22	12	10,2
70-79 лет	-	1	78	1	0,8
Женщины					
<30 лет	-	6	26,17 ± 2,04	6	5,1
30-39 лет	-	2	38,5 ± 0,71	2	1,7
40-49 лет	1	12	44,85 ± 1,95	13	11
50-59 лет	6	10	54,5 ± 2,25	16	13,6
60-69 лет	3	10	64,31 ± 3,22	13	11
70-79 лет	2	3	76,2 ± 3,7	5	4,2
Всего	29	89	50,93 ± 13,13	118	100

Из данных таблицы 7 следует, что среди пациентов преобладали лица мужского пола (53,4%) и большинство пациентов были среднего возраста (55,9%).

Всем пациентам с хроническими вирусными гепатитами В и С выполняли общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови, серологические исследования, оценку уровня альфа-фетопротеина и базовых параметров коагулограммы.

Для оценки выраженности фиброза печени на основании лабораторных данных рассчитывали наиболее часто используемые в клинической практике коэффициенты, индексы и шкалы на основе результатов анализа сывороточных биомаркеров:

- коэффициент де Ритиса – соотношение АСТ и АЛТ;
- индекс ALBI – 0,66 × log10[общий билирубин, мкмоль/л] - 0,085 × [альбумин, г/л];
- индекс APRI – [(АСТ / верхняя граница нормы АСТ) / тромбоциты] × 100;
- индекс FIB-4 (Fibrosis-4) – (возраст × АСТ) / (тромбоциты × √ АЛТ);
- MELD (Model for End-Stage Liver Disease) – 3,78 × ln [общий билирубин, мг/дл] + 11,2 × ln [МНО] + 9,57 × ln [креатинин, мг/дл] + 6,43;
- MELD-Na – MELD – Na – (0,025 × MELD × (140 – Na)) + 140.

По результатам комплексного клинико-лабораторно-инструментального обследования все пациенты были распределены по группам в зависимости от стадии фиброза печени. Пациенты в терминальной стадии фиброза печени были классифицированы по шкале оценки тяжести и компенсации цирроза Чайлд-Пью на три группы в зависимости от установленного класса: класс А – 5-6 баллов, класс В – 7-9 баллов и класс С – 10-15 баллов (Таблица 8).

Таблица 8 – Распределение наблюдений с хроническими вирусными гепатитами В и С по стадиям фиброза печени

Патология	МР-томограф с 3 Тл				МР-томограф 1,5 Тл			
Стадия фиброза печени	ХВГВ		ХВГС		ХВГВ		ХВГС	
	Муж	Жен	Муж	Жен	Муж	Жен	Муж	Жен
Отсутствие фиброза (F0)	-	-	-	-	-	-	-	1
Слабовыраженный фиброз (F1)	1	6	16	17	9	7	27	20
Умеренный фиброз (F2)	1	-	7	8	6	4	10	12
Тяжелый фиброз (F3)	1	-	18	7	-	-	2	5
Цирроз печени (F4)								
класс А	2	-	10	9	-	-	-	2
класс В	1	1	6	3	1	1	1	-
класс С	1	-	4	1	1	-	6	3
Всего	7	7	61	45	17	12	46	43

Из таблицы 8 следует, что большинство пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С, которым проводили исследования на МР-томографе 3 Тл, имели стадии слабовыраженного фиброза, тяжелого фиброза и цирроза печени класса А по шкале Чайлд-Пью. Пациенты, проходившие исследование на МР-томографе 1,5 Тл, имели преимущественно стадии слабовыраженного фиброза и умеренного фиброза.

2.2.2 Клиническая картина у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени

В исследование на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл включено 11 пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени в возрасте от 19 до 74 лет. Средний возраст пациентов составил 52,1 $\pm$ 19,7 лет.

Распределение наблюдений по этиологии аутоиммунных заболеваний печени, полу и возрасту представлено в таблице 9.

Таблица 9 – Распределение наблюдений с аутоиммунными заболеваниями печени на МР-томографе 3 Тл

Возраст	АИГ	ПБХ	ПСХ	Средний возраст	Число	%
Мужчины						
<30 лет	-	-	-	-	-	-
30-39 лет	-	-	-	-	-	-
40-49 лет	-	-	-	-	-	-
50-59 лет	-	-	-	-	-	-
60-69 лет	1	-	-	64	1	9,1
Женщины						
<30 лет	1	-	1	21 ± 2,8	2	18,2
30-39 лет	1	1	-	36 ± 1,4	2	18,2
40-49 лет	-	-	-	-	-	-
50-59 лет	-	-	-	-	-	-
60-69 лет	3	1	-	62,75 ± 2,5	4	36,4
70-79 лет	-	2	-	72 ± 2,8	2	18,2
Всего	6	4	1	52,1 ± 19,7	11	100

Из данных таблицы 9 видно, что среди пациентов преобладали лица женского пола, а все пациенты были молодого и пожилого возраста. Все пациенты с аутоиммунным гепатитом были с аутоиммунным гепатитом 1 типа.

В исследование на высокопольном МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл включено 35 пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени в возрасте от 26 до 69 лет. Средний возраст пациентов составил 46,63 ± 12,78 года (Таблица 10).

Таблица 10 – Распределение наблюдений с аутоиммунными заболеваниями печени на МР-томографе 1,5 Тл

Возраст	АИГ	ПБХ	ПСХ	Средний возраст	Число	%
Мужчины						
<30 лет	-	-	-	-	-	-
30-39 лет	3	-	-	34 ± 1,73	3	8,6
40-49 лет	2	1	-	43 ± 1,73	3	8,6
50-59 лет	-	-	1	51	1	2,9
60-69 лет	1	-	-	62	1	2,9
Женщины						
<30 лет	2	-	2	27 ± 1,41	4	11,4
30-39 лет	3	2	-	35,6 ± 1,95	5	14,3
40-49 лет	1	3	1	45 ± 2	5	14,3
50-59 лет	4	3	-	55,57 ± 2,15	7	20
60-69 лет	3	3	-	64,67 ± 2,5	6	17,1
Всего	19	12	4	46,63 ± 12,78	35	100

Из таблицы 10 видно, что среди пациентов также преобладали лица женского пола (77,1%) молодого и среднего, наиболее трудоспособного, возраста.

Этиология аутоиммунного заболевания печени у всех пациентов установлена по результатам пункционной биопсии печени. Интервал времени между проведением пункционной биопсии печени и выполнением МР-исследования был в диапазоне от 3 до 175 дней, что в среднем составило 95,86 ± 63,28 дней (Таблица 11).

Таблица 11 – Распределение наблюдений с аутоиммунными заболеваниями печени по стадиям фиброза

МР-томограф	МР-томограф 3 Тл						МР-томограф 1,5 Тл					
Стадия фиброза печени	АИГ		ПБХ		ПСХ		АИГ		ПБХ		ПСХ	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Отсутствие фиброза (F0)	-	-	-	-	-	-	5	14,3	2	5,7	2	5,7
Слабовыраженный фиброз (F1)	2	18,2	-	-	-	-	1	2,9	4	11,4	1	2,9
Умеренный фиброз (F2)	-	-	3	27,3	-	-	2	5,7	2	5,7	-	-
Тяжелый фиброз (F3)	-	-	-	-	-	-	4	11,4	4	11,4	1	2,9
Цирроз печени (F4)												
класс А	2	18,2	1	9,1	1	9,1	3	8,6	-	-	-	-
класс В	2	18,2	-	-	-	-	2	5,7	-	-	-	-
класс С	-	-	-	-	-	-	2	5,7	-	-	-	-
Всего	6	54,5	4	36,4	1	9,1	19	54,3	12	34,3	4	11,4

Как видно из таблицы 11, почти половина пациентов (47,8%) с аутоиммунными заболеваниями печени на момент проведения исследования имели стадию тяжелого фиброза и цирроза печени.

2.2.3 Клиническая картина у пациентов с алкогольной болезнью печени

В исследование на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл включено 42 пациента с алкогольной болезнью печени в возрасте от 35 до 77 лет. Средний возраст пациентов составил 54,48 ± 11,32 года (Таблица 12).

Таблица 12 – Распределение наблюдений с алкогольной болезнью печени по полу и возрасту

Возраст	Средний возраст	Число	%
Мужчины			
30-39 лет	37,5 ± 2,12	2	4,8
40-49 лет	45,13 ± 2,75	8	19
50-59 лет	54 ± 3,16	10	23,8
60-69 лет	64,6 ± 1,82	5	11,9
70-79 лет	72,75 ± 2,99	4	9,5
Женщины			
30-39 лет	35,5 ± 0,71	2	4,8
40-49 лет	45,75 ± 3,4	4	9,5
50-59 лет	55,5 ± 2,12	2	4,8
60-69 лет	62,67 ± 2,08	3	7,1
70-79 лет	72,5 ± 3,54	2	4,8
Всего	54,48 ± 11,32	42	100

Из таблицы 12 следует, что среди пациентов преобладали лица мужского пола (69%), а большинство пациентов было молодого и среднего возраста (66,7%).

Все пациенты с алкогольной болезнью печени проходили диагностику и лечение в ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.П. Демихова Департамента здравоохранения города Москвы». Большинство пациентов с алкогольной болезнью печени поступали в терапевтическое отделение в стадии декомпенсации цирроза печени с наличием напряженного асцита, печеночно-клеточной недостаточности и печеночной энцефалопатии. При кровотечении из варикозно расширенных вен желудка и пищевода пациенты госпитализировались в отделения реанимации и интенсивной терапии с проведением комплекса неотложных мероприятий: ФЭГДС, лигирование или клиппирование вен, установка зонда Блэкмора при невозможности эндоскопической остановки кровотечения, коррекция нарушений системы гемостаза (Таблица 13).

Таблица 13 – Распределение наблюдений с алкогольной болезнью печени по стадиям фиброза печени

Стадия фиброза печени	Мужчины		Женщины	
	Абс.	%	Абс.	%
Слабовыраженный фиброз (F1)	-	-	-	-
Умеренный фиброз (F2)	-	-	-	-
Тяжелый фиброз (F3)	1	2,4	-	-
Цирроз печени (F4)				
класс А	-		1	2,4
класс В	11	26,2	2	4,8
класс С	17	40,4	10	23,8
Всего	29	69	13	31

Из таблицы 13 видно, что среди пациентов с алкогольной болезнью печени преобладали лица мужского пола (69%) в стадии цирроза печени с классом тяжести В и С по Чайлд-Пью (95,2%).

2.2.4 Клиническая картина у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени

Обследованные лица с наличием жирового гепатоза были отнесены к группе пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени при соответствии следующим критериям:

- избыточная масса тела или ожирение;
- преддиабет или сахарный диабет 2 типа;
- артериальная гипертензия;
- гипертриглицеридемия;
- среднее потребление алкоголя для лиц мужского пола менее 210 грамм в неделю, для лиц женского пола менее 140 грамм в неделю за последние 5 лет;
- отсутствие системной терапии глюкокортикостероидами.

В исследование на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл включено 74 пациента с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени в возрасте от 31 до 72 лет.

Распределение наблюдений по полу и возрасту, а также ИМТ представлено в таблицах 14 и 15.

Таблица 14 – Распределение наблюдений с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени по полу и возрасту на МР-томографе 3 Тл

Возраст	Средний возраст	Число	ИМТ	%
Мужчины				
30-39 лет	35,5 ± 3	4	31,57 ± 6,14	5,4
40-49 лет	44,71 ± 2,93	7	29,7 ± 4,71	9,5
50-59 лет	55,38 ± 1,94	13	30,99 ± 5,05	17,6
60-69 лет	62 ± 2,83	2	31,30 ± 0,1	2,7
Женщины				
40-49 лет	46,33 ± 2,87	9	34,86 ± 5,13	12,2
50-59 лет	54,54 ± 2,78	24	33,55 ± 3,79	32,4
60-69 лет	62,5 ± 2,44	14	33,81 ± 6,11	18,9
70-79 лет	72	1	36,03	1,4
Всего	53,68 ± 7,8	74	32,81 ± 4,93	100

Таблица 15 – Распределение наблюдений с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени по индексу массы тела на МР-томографе 3 Тл

ИМТ	Мужчины	Женщины	Всего	%
Нормальная масса тела (18,5-24,9)	4	-	4	5,4
Избыточная масса тела (25-29,9)	6	9	15	20,3
Ожирение I степени (30-34,9)	11	22	33	44,6
Ожирение II степени (35-39,9)	4	13	17	23
Ожирение III степени (≥ 40)	1	4	5	6,8
Всего	26	48	74	100

Из данных таблиц 14 и 15 следует, что среди пациентов преобладали женщины среднего и пожилого возраста. Абсолютное большинство пациентов (74,3%) имели ожирение I-III степени, средний ИМТ составил 32,81 ± 4,93 кг/м^2.

В исследование на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл было включено 232 пациента с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени в возрасте от 19 до 79 лет (Таблицы 16, 17).

Таблица 16 – Распределение наблюдений с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени по полу и возрасту на МР-томографе 1,5 Тл

Возраст	Средний возраст	Число	ИМТ	%
Мужчины				
< 30 лет	25,35 ± 3	17	35,82 ± 7,07	7,3
30-39 лет	34,57 ± 3,55	14	33,41 ± 5,65	6
40-49 лет	44,58 ± 2,74	38	35,23 ± 5,71	16,4
50-59 лет	54,07 ± 2,6	27	34,87 ± 5,41	11,6
60-69 лет	64,06 ± 2,88	18	31,84 ± 3,48	7,8
Женщины				
< 30 лет	25,67 ± 3,89	12	34,68 ± 4,17	5,2
30-39 лет	34,69 ± 1,75	13	34,45 ± 7,44	5,6
40-49 лет	44,62 ± 2,54	29	33,2 ± 7,59	12,5
50-59 лет	54,97 ± 3,19	35	35,52 ± 8,23	15,1
60-69 лет	64,88 ± 2,47	25	34,22 ± 7,18	10,8
70-79 лет	73,5 ± 4,36	4	32,87 ± 4,26	1,7
Всего	47,91 ± 13,03	232	34,43 ± 6,49	100

Таблица 17 – Распределение наблюдений с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени по индексу массы тела на МР-томографе 1,5 Тл

ИМТ	Мужчины	Женщины	Всего	%
Недостаточная масса тела (<18,5)	-	2	2	0,9
Нормальная масса тела (18,5-24,9)	1	6	7	3
Избыточная масса тела (25-29,9)	21	26	47	20,3
Ожирение I степени (30-34,9)	49	36	85	36,6
Ожирение II степени (35-39,9)	27	22	49	21,1
Ожирение III степени (≥ 40)	16	26	42	18,1
Всего	114	118	232	100

Из таблиц 16 и 17 отмечается практически равномерное распределение пациентов по полу. Большинство пациентов (79%) составили лица молодого и среднего возраста, средний возраст всех пациентов составил 47,91 ± 13,03 года. Различная степень ожирения была выявлена у 75,9% пациентов, средний ИМТ всех пациентов составил 34,43 ± 6,49 кг/м^2.

Распределение пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени по стадиям фиброза печени по данным ультразвуковой эластографии представлено в таблице 18.

Таблица 18 – Распределение наблюдений с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени по стадиям фиброза печени

Стадия фиброза печени	МР-томограф с индукцией магнитного поля 3 Тл				МР-томограф с индукцией магнитного поля 1,5 Тл			
	Муж		Жен		Муж		Жен	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Отсутствие фиброза (F0)	-	-	-	-	49	21,1	58	25
Слабовыраженный фиброз (F1)	16	21,6	34	45,9	34	14,7	23	9,9
Умеренный фиброз (F2)	5	6,8	8	10,8	21	9,1	22	9,5
Тяжелый фиброз (F3)	4	5,4	1	1,4	10	4,3	13	5,6
Цирроз печени (F4)	1	1,4	5	6,8	-	-	2	0,9
Всего	26	35,1	48	64,9	114	49,1	118	50,9

Из таблицы 18 следует, что у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени определялись преимущественно ранние стадии фиброза печени.

Для неинвазивной диагностики метаболически ассоциированной жировой болезни печени пациентам, проходившим исследование на обоих томографах, производили расчет показателей стеатоза печени: жировой индекс печени (FLI, Fatty Liver Index), индексов стеатоза печени (HSI, Hepatic steatosis index, и St-index) и шкалы стеатоза печени при неалкогольной жировой болезни печени (NLFS, Nonalcoholic fatty liver disease liver fat score) по следующим формулам:

$$FLI = (e0{,}953 \times \log e\ (\text{триглицериды}) + 0{,}139 \times (\text{ИМТ}) + 0{,}718 \times \log e\ (\text{ГГТП}) + 0{,}053 \times (\text{окружность талии}) - 15{,}745) / (1 + e0{,}953 \times \log e\ (\text{триглицериды}) + 0{,}139 \times (\text{ИМТ}) + 0{,}718 \times \log e\ (\text{ГГТП}) + 0{,}053 \times (\text{окружность талии}) - 15{,}745) \times 100$$

$$HSI = 8 \times (\text{АЛТ/АСТ}) + \text{ИМТ} + 2\ (\text{если женщина}) + 2\ (\text{при наличии СД})$$

$$\text{St-index} = -3{,}5856 + 0{,}0141 \times \text{возраст} + 0{,}4711 \times \text{СД2} + 4{,}4373 \times \text{окружность талии / рост}$$

$$NLFS = -2{,}89 + 1{,}18 \times \text{метаболический синдром (есть = 1, отсутствует = 0)} + 0{,}45 \times \text{СД2 (да = 2, нет = 0)} + 0{,}15 \times \text{инсулин плазмы крови} + 0{,}04 \times \text{АСТ} - 0{,}94 \times \text{АСТ/АЛТ}$$

Для неинвазивной диагностики фиброза печени при метаболически ассоциированной жировой болезни печени на основании лабораторных данных

рассчитаны наиболее часто используемые в клинической практике коэффициент, индекс и шкалы на основе результатов анализа сывороточных биомаркеров:

- коэффициент де Ритиса – соотношение АСТ и АЛТ;
- индекс FIB-4 (Fibrosis-4) – (возраст × АСТ) / (тромбоциты × √ АЛТ);
- шкала BARD (BMI, AST/ALT Ratio, and Diabetes Score) – анализ суммы баллов показателей ИМТ, соотношения АСТ/АЛТ и наличия СД2;
- шкала NFS (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score) – расчет производился по формуле: –1,675 + 0,037 × возраст + 0,094 × ИМТ + 1,13 × гипергликемия или СД (да=1, нет=0) + 0,99 × АСТ/АЛТ – 0,013 × тромбоциты – 0,66 × альбумин.

Для определения инсулинорезистентности и функции β-клеток поджелудочной железы у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени производили расчет индексов HOMA-IR и HOMA-B по следующим формулам:

HOMA-IR = инсулин плазмы натощак × глюкоза натощак / 22,5. Значение HOMA-IR более 2,7 указывает на наличие инсулинорезистентности у пациента

HOMA-B = 20 × инсулин плазмы натощак / глюкозы плазмы натощак – 3,5. При значениях HOMA-B более 50% функция β-клеток сохранена, более 100% – повышена, менее 50% – снижена

Таким образом, в исследование включено 632 пациента с ХЗП различной этиологии, из числа которых 205 пациентов были обследованы на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл и 427 пациентов на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл, а также сформированы две контрольные группы, состоящие из 36 и 111 пациентов соответственно без признаков ХЗП. Пациенты в группах с ХЗП характеризовались широким и сопоставимым диапазоном возраста, равномерным распределением по полу, а также значительной вариабельностью выраженности фиброза печени от его отсутствия до цирроза с наличием всех классов по шкале Чайлд-Пью. Данная структура на репрезентативном материале

позволила всесторонне оценить возможности разработанной методики мультипараметрической МРТ в диагностике и мониторинге эффективности лечения пациентов с ХЗП.

2.3 Разработанная методика мультипараметрической магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости

Всем пациентам заранее были даны рекомендации по подготовке к исследованию с целью минимизации возникновения артефактов, затрудняющих интерпретацию изображений. Для стандартизации протокола исследования пациентам было рекомендовано воздержаться от приема пищи за 4 часа до начала исследования и за один час до начала исследования от приема жидкости.

В протокол мультипараметрической МРТ органов брюшной полости входило получение Т2-ВИ и Т1-ВИ, трехмерной МР-холангиопанкреатографии (МРХПГ) с построением мультипланарных реконструкций, ДВИ, водородной одновоксельной спектроскопии, Т2- и Т1-картирования, а также ДКУ. По результатам мультипараметрической МРТ органов брюшной полости производили количественную оценку биомаркеров при ХЗП. Для оптимизации времени исследования сбор данных МРХПГ проводили в промежутке между ранней и поздней интерстициальными фазами ДКУ. Для корректировки двигательных артефактов использовались алгоритмы программного обеспечения для постпроцессорной обработки.

2.3.1 Протокол мультипараметрической магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости на высокопольном томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл

При исследовании пациентов на высокопольном МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл для сбора данных применяли 18-канальную матричную катушку для тела и 32-канальную матричную катушку для позвоночника для получения высокого соотношения сигнал/шум.

Стандартные импульсные последовательности

Первичная поисковая импульсная последовательность «Localizer» для брюшной полости имела следующие параметры: TR (time to repetition, время повторения) – 7,8 мс, TE (time to echo, время эхо) – 3,7 мс, FA (flip angle, угол отклонения) – 20º, FoV (field of view, поле обзора) – 430×430 мм, матрица – 256×179, толщина среза – 7 мм, количество срезов – 23, DF (distance factor, расстояние между срезами) – 150%, TA (time of acquisition, длительность сбора данных) – 19 секунд. Полученные изображения использовали для позиционирования всех остальных импульсных последовательностей.

Получение Т2-ВИ было основано на использовании импульсной последовательности турбо-спин-эхо с частичным преобразованием Фурье (Half-Fourier Acquisition Single-Shot Turbo-spin Echo, HASTE). Первая серия изображений в корональной плоскости имела следующие параметры: толщина среза – 5 мм, количество срезов – 39, TR – 1320 мс, TE – 87 мс, FA – 160º, FoV – 400×400 мм, матрица – 384×307, DF – 20%, число повторений – 1, TA – 1:37 мин. Для получения Т2-ВИ в аксиальной плоскости импульсная последовательность имела следующие параметры: толщина среза – 5 мм, количество срезов – 45, TR – 1400 мс, TE – 96 мс, FA – 160º, FoV – 380×310 мм, матрица – 384×311, DF – 20%, число повторений – 1, TA – 2:03 мин.

Определение отека и ретикулярных изменений паренхимы печени при фиброзе и циррозе осуществляли при помощи аналогичной импульсной

последовательности Т2-ВИ с применением методики жироподавления на основе предварительного спектрального насыщения с инверсией-восстановлением (Spectral Adiabatic Inversion Recovery, SPAIR) со следующими параметрами сканирования: толщина среза – 5 мм, количество срезов – 45, TR – 1200 мс, TE – 70 мс, FA – 160º, FoV – 420×341 мм, матрица – 384×307, DF – 20%, число повторений – 1, TA – 1:46 мин.

Для диагностики и оценки очаговых образований печени использовали серию ДВИ на основе двумерной эхо-планарной импульсной последовательности (Echo-planar two-Dimensional diffusion, Ep2D diff) на свободном дыхании. Для однородного подавления сигнала от жировой ткани и получения качественных томограмм использовали методику SPAIR со следующими параметрами сканирования: толщина среза – 5 мм, количество срезов – 45, TR – 7300 мс, TE – 52 мс, FoV – 430×350 мм, матрица – 138×138, DF – 20%, количество b-факторов – 16 (0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 400, 600, 800 с/мм^2), число повторений – 3-5, количество направлений диффузии – 3, TA – 7:55 мин. Также использовали параллельную визуализацию с коэффициентом ускорения 2 (Generalized Autocalibrating Partial Parallel Acquisition, GRAPPA), 32 опорными линиями и полосой пропускания приемника 2174 Гц/пиксель.

Выполнение МРХПГ для оценки патологических изменений желчевыводящих путей основывалось на использовании трехмерной турбо-спин-эхо последовательности с варьируемым углом отклонения (Sampling Perfection with Application-optimized Contrasts using different flip angle Evolutions, 3D T2 SPACE) корональной плоскости с изотропным вокселем и применением респираторного триггера со следующими параметрами сканирования: толщина среза – 1 мм, количество срезов – 72, TR – 4892 мс, TE – 703 мс, FA – 120º, FoV – 380×285 мм, матрица – 384×384, число повторений – 1, TA – 4:01 мин.

Применение методики тонких срезов способствовало более точной визуализации изменений желчевыводящих протоков, таких как расширения и стриктуры, а также выявлению полипов, конкрементов и опухолей. Построение

трехмерных реконструкций на основе данных тонких срезов наглядно демонстрировало анатомические особенности и патологические изменения желчных протоков, а также главного панкреатического протока поджелудочной железы и его боковых ветвей.

Методики количественной оценки содержания внутриклеточного жира и железа в паренхиме печени

Двухточечный метод Диксона

Для получения Т1-ВИ и расчета жировой фракции использовали импульсную последовательность объемного интерполированного исследования (Three Dimension Volume Interpolated Breath-hold Examination, 3D VIBE) с задержкой дыхания на основе градиентного эхо-сигнала. Импульсная последовательность 3D VIBE DIXON с применением двух эхо-сигналов, или двухточечный метод Диксона, позволяет за одну задержку дыхания получать четыре набора изображений в результате автоматической постобработки и реконструкций: изображения со сбором сигнала в фазе (Signal In Phase) и противофазе (Signal Out Of Phase), изображения жира с подавлением сигнала воды (Fat Image Only = Signal In Phase – Signal Out Of Phase) и изображения воды с подавлением сигнала жира (Water Image Only = Signal In Phase + Signal Out Of Phase). Импульсная последовательность 3D VIBE DIXON с применением двух эхо-сигналов имела следующие параметры сканирования: толщина среза – 3 мм, количество срезов – 80, TR – 4 мс, TE – 1,3/2,5 мс, FA – 9°, FoV – 380×320 мм, матрица – 320×240, DF – 20%, число повторений – 1, TA – 17 секунд.

Расчет жировой фракции (Fat Fraction, FF) производили по двум формулам:

$$FF1 = \frac{(IP - OP)}{2\,IP} \times 100\%$$

$$FF2 = \frac{F}{W + F} \times 100\%$$

Для получения данных значений в каждом сегменте печени на серии изображений со сбором сигнала в фазе выделяли максимально возможные по площади зоны интереса с исключением крупных сосудов, желчных протоков, очаговых образований и субкапсулярных областей. Зоны интереса автоматически копировались на серии изображений со сбором сигнала в противофазе, воды с подавлением сигнала жира и жира с подавлением сигнала воды с расчетом их средних значений (Рисунок 1).

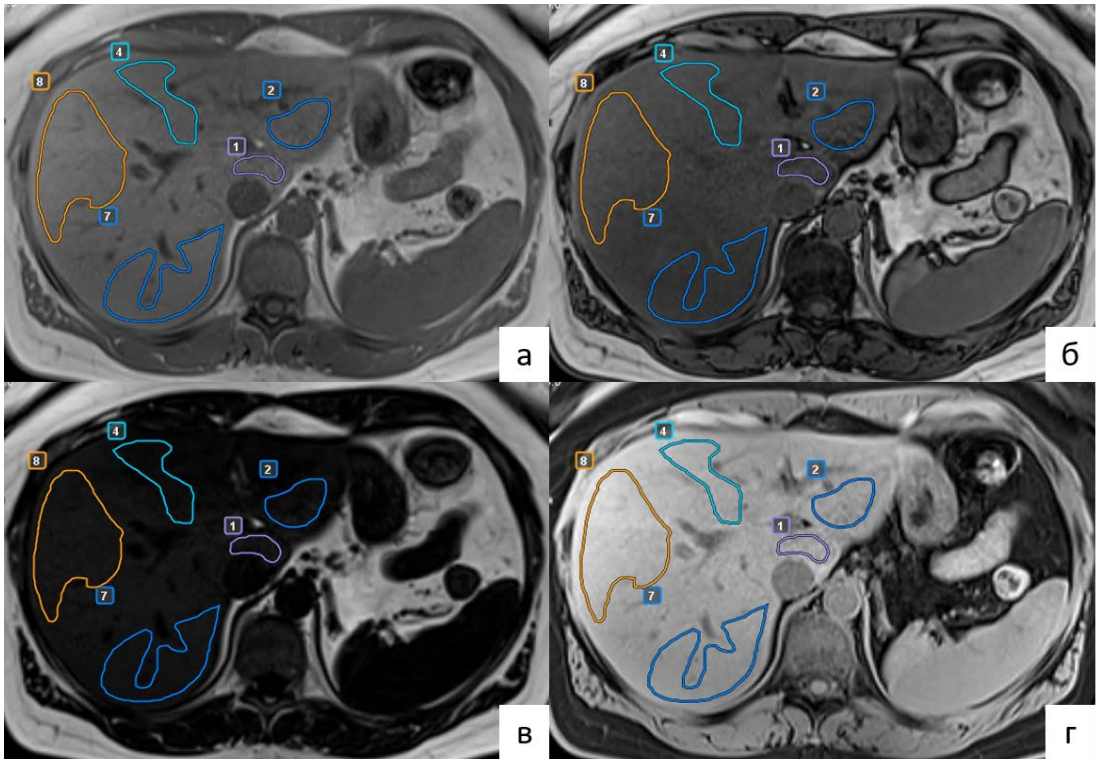


Рисунок 1 – Импульсная последовательность 3D VIBE DIXON. а – изображения со сбором сигнала в фазе, б – изображения со сбором сигнала в противофазе, в – изображения жира с подавлением сигнала воды, г – изображения воды с подавлением сигнала жира.
Цифровые обозначения и цветовые контуры 1, 2, 4, 7 и 8 соответствуют измерениям в сегментах S1, S2, S4a, S7 и S8 печени

Кроме того, данные импульсной последовательности 3D VIBE DIXON, обеспечивая получение Т1-ВИ, позволяли выявить признаки гемохроматоза, а также наличие в структуре регенераторных и диспластических узлов белковых включений и внутриклеточного жира, жидкость с высоким содержанием белкового компонента и подострое кровоизлияние.

Шеститочечный метод Диксона

В дальнейшем для количественной оценки содержания внутриклеточных липидов и отложения железа в паренхиме печени использовали трехмерную последовательность на основе градиентного эхо 3D VIBE q-DIXON с применением шести эхо-сигналов, или шеститочечный метод Диксона (Quantitative imaging, q-DIXON), которая позволяет за одну задержку дыхания в результате автоматической постобработки и реконструкций получать три биомаркера при ХЗП: протонную плотность жировой фракции, эффективные скорость (R2*) и время (T2*) релаксации, а также карту соответствия для контроля качества анализа полученных данных (хорошее соответствие = значение области интереса умноженное на 10^{-1}, значение <5% указывает на приемлемость качества изображений). Импульсная последовательность 3D VIBE q-DIXON с применением шести эхо-сигналов имела следующие параметры сканирования: толщина среза – 3 мм, количество срезов – 80, TR – 9 мс, TE – 1,05/2,46/3,69/4,92/6,15/7,38 мс, FA – 4º, FoV – 380×342 мм, матрица – 160×126, DF – 20%, число повторений – 1, TA – 16 секунд.

Во время постобработки значения протонной плотности жировой фракции, R2*- и T2*-релаксации для каждого сегмента были получены путем автоматического копирования зон интереса с серии изображений со сбором сигнала в фазе в импульсной последовательности 3D VIBE DIXON. После получения девяти значений областей интереса на параметрических картах жировой фракции, R2*- и T2*-релаксации вычисляли итоговое среднее значение, которое впоследствии использовалось для статистического анализа.

Значение области интереса на карте жировой фракции, умноженное на 10^{-1}, соответствовало значению протонной плотности жировой фракции в этом участке печени, выраженному в процентах. Средние значения областей интереса на картах R2*- и T2*-релаксации, измеренные в герцах и миллисекундах соответственно, с помощью различных коэффициентов преобразования в зависимости от величины индукции магнитного поля, используемых для получения данных на МР-аппаратах 1,5 или 3 Тл, коррелируют со значением концентрации железа в печени (LIC, Liver

Iron Concentration), представляющей собой соотношение внутрипеченочного железа к сухому весу паренхимы, выраженному в мг/г сухого вещества. На основе полученных значений эффективной скорости R2*-релаксации определяли концентрацию железа в печени, выраженную в мг/г сухого вещества, по следующей формуле: LIC = (0,314 × R2* − 0,96) / 18 (Рисунок 2).

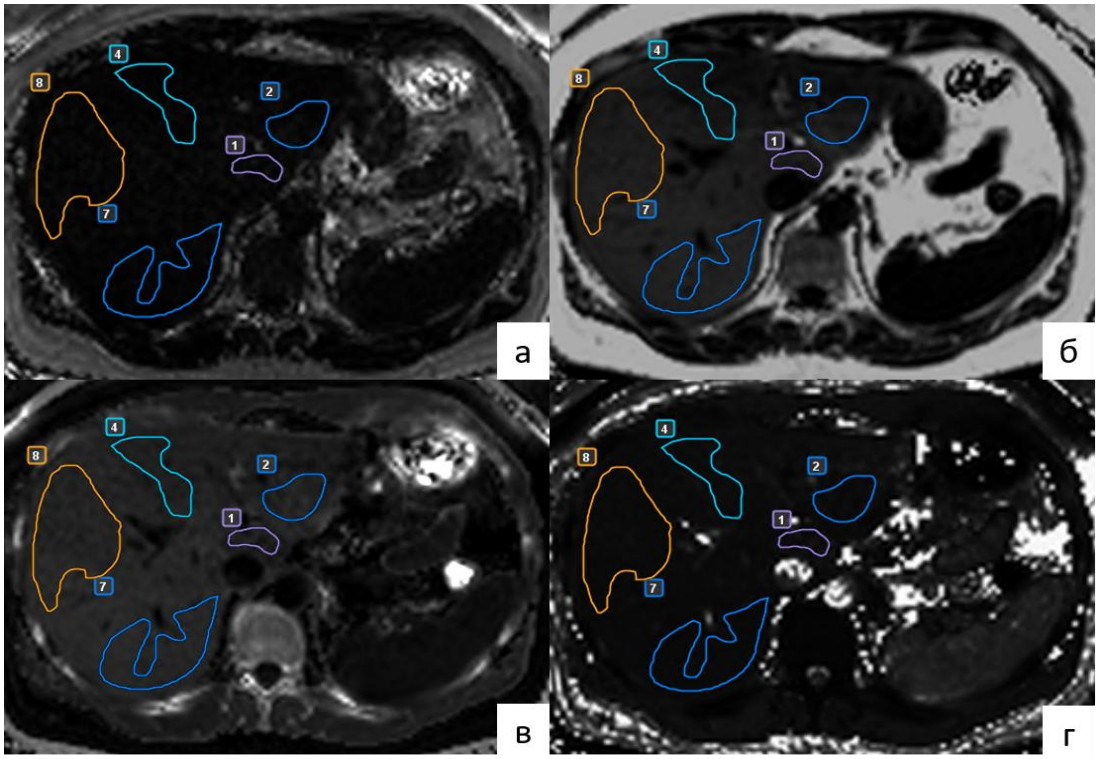


Рисунок 2 – Импульсная последовательность 3D VIBE q-DIXON. а – карта соответствия для контроля качества анализа полученных данных, б – карта протонной плотности жировой фракции, в – карта эффективной скорости R2*-релаксации, г – карта эффективного времени T2*-релаксации. Цифровые обозначения и цветовые контуры 1, 2, 4, 7 и 8 соответствуют измерениям в сегментах S1, S2, S4a, S7 и S8 печени

Водородная одновоксельная МР-спектроскопия

Для количественной оценки жировой фракции в отдельно взятом участке паренхимы печени использовали водородную одновоксельную МР-спектроскопию на основе импульсной последовательности HISTO в режиме получения стимулированного эхо-сигнала (Stimulated Echo Acquisition Mode, STEAM) с задержкой дыхания со следующими параметрами сканирования: размеры вокселя – 30×30×30 мм, TR – 3000 мс, TE – 12, 24, 36, 48 и 72 мс, FA – 90°, количество

измерений – 5, ТА – 15 секунд. Для позиционирования вокселя спектроскопии использовали три плоскости Т2-ВИ, по которым в S8 правой доли печени определяли участок в паренхиме печени с отсутствием крупных сосудов, желчных протоков и очаговых образований. Программное обеспечение МР-томографа на основе алгоритма моноэкспоненциального метода наименьших квадратов рассчитывало площади под пиками воды и жира для каждого из пяти времен эхо-сигнала, что в конечном итоге позволяло получать в автоматическом режиме быстрое и точное измерение двух биомаркеров ХЗП: протонной плотности жировой фракции и скорости R2-релаксации воды всего объема вокселя (Рисунок 3).

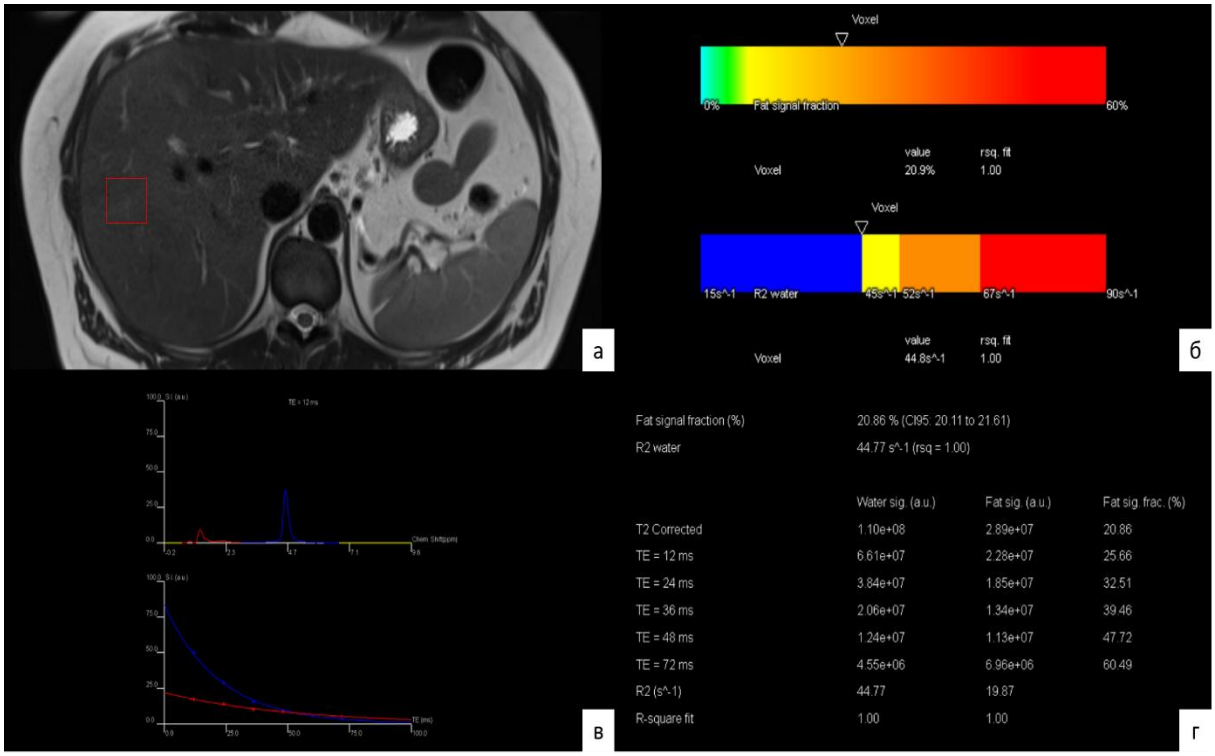


Рисунок 3 – Водородная одновоксельная МР-спектроскопия с применением импульсной последовательности HISTO.
Пример измерения в S8 печени. а – позиционирование вокселя, б – колориметрическая шкала протонной плотности жировой фракции и скорости R2-релаксации воды, в – химический сдвиг жира и воды при наиболее коротком ТЕ (12 мс) и кривые моноэкспоненциального затухания интенсивности сигналов для контроля качества, г – таблица распределения протонной плотности жировой фракции и скорости R2-релаксации воды для каждого эхо-сигнала с результирующей Т2-коррекцией

Т1-картирование

Измерение времени восстановления продольной намагниченности паренхимы печени проводили с применением модифицированной методики инверсии-восстановления Лука-Локера (Modified Look-Locker Inversion recovery, MOLLI) до и после введения парамагнитного контрастного вещества.

Сбор данных осуществляли с применением двумерных импульсных последовательностей истинно быстрой визуализации с устойчивой прецессией (True Fast imaging with steady state precession, TrueFisp) с неселективным инверсионным импульсом и кардиосинхронизацией по пульсу по протоколам MOLLI 4(1)3(1)2 и MOLLI 5(3)3, которые состоят из трех и двух фаз соответственно, со следующими параметрами сканирования:

1) MOLLI 4(1)3(1)2: толщина среза – 8 мм, количество срезов – 1, TR – 474,3 мс, TE – 2,32 мс, TI (time of inversion) – 136/216/296/611/691/771/1086/1164/1561 мс, FA – 12°, FoV – 360×307 мм, матрица – 256×169, число повторений – 1, TA – 15 секунд.

2) MOLLI 5(3)3: толщина среза – 8 мм, количество срезов – 1, TR – 394,3 мс, TE – 2,32 мс, TI – 136/216/531/611/924/1003/1318/1713 мс, FA – 12°, FoV – 360×307 мм, матрица – 256×169, число повторений – 1, TA – 11 секунд.

Для уменьшения времени сбора данных использовали параллельную визуализацию с коэффициентом ускорения 2 и 36 опорными линиями, а также частичную реконструкцию Фурье и полосу пропускания приемника 399 Гц/пиксель. Позиционирование среза осуществляли на уровне ворот печени над бифуркацией воротной вены.

В случае применения трехфазного протокола MOLLI 4(1)3(1)2 каждая фаза начинается после воздействия 180-градусного отклоняющего радиочастотного импульса. За первую фазу регистрируются эхо-сигналы для четырех разных времен инверсии, за вторую – для трех и за третью – для двух. После первой и второй фаз следовала пауза продолжительностью в один сердечный цикл для полного восстановления продольной намагниченности. В конечном результате получали

9 изображений с разными значениями времени инверсии и последующим построением результирующих серошкальной, а также цветовой параметрических карт Т1-релаксации для лучшей визуальной оценки.

Аналогично вышеописанной схеме в случае применения двухфазного протокола 5(3)3 с паузой длительностью три сердечных цикла между двумя фазами сбора данных получали 8 изображений с построением результирующих параметрических карт Т1-релаксации.

В первом и втором протоколах для каждого инверсионного импульса получали данные для одного среза. В каждом протоколе при построении результирующих карт Т1-релаксации проводилась автоматическая коррекция двигательных артефактов.

На результирующих серошкальных параметрических картах проводили анализ времени Т1-релаксации паренхимы печени путем определения областей интереса в сегментах S2, S4a, S7, S8 с исключением вовлечения в измерения крупных сосудов, желчных протоков и очаговых образований, а также в паренхиме селезенки, не достигая 0,5-1 см поверхности органов. Суммарная площадь областей интереса составляла 10-20 $см^2$ для печени и 5-10 $см^2$ для селезенки. После получения четырех значений областей интереса в печени получали итоговое среднее значение, которое использовали для статистического анализа. Время Т1-релаксации крови в аорте определяли путем размещения округлой формы области интереса, выполняющей весь просвет сосуда (Рисунок 4).

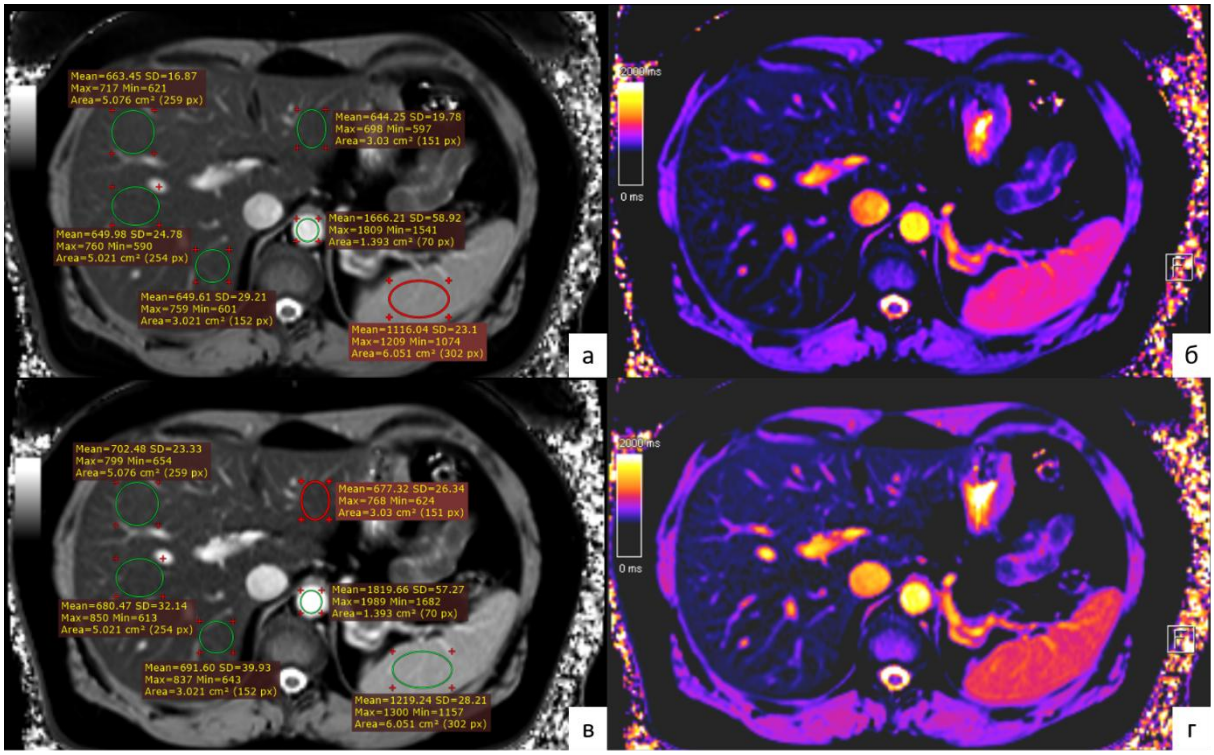


Рисунок 4 – Импульсные последовательности Т1-картирования. Параметрические карты Т1-картирования с использованием протоколов MOLLI 4(1)3(1)2 (а, б) и MOLLI 5(3)3 (в, г): а, в – серошкальные карты; б, г – цветные параметрические карты.
Представлены измерения нативного времени Т1-релаксации в сегментах S2, S4a, S7 и S8 печени, аорте и селезенке

Для определения ФВО области интереса в печени, селезенке и аорте были скопированы на серошкальные параметрические карты Т1-релаксации, полученные на 10 минуте от начала введения парамагнитного контрастного вещества. Расчет ФВО, выраженной в процентах, производили по следующей формуле:

$$\text{ФВО} = 100 \times (1 - \text{гематокрит}) \times \frac{(1/\text{Т1 органа 10 мин} - 1/\text{Т1 органа натив})}{(1/\text{Т1 аорты 10 мин} - 1/\text{Т1 аорты натив})}$$

Значение гематокрита в формуле представлено в долях единицы (л/л). Показатели гематокрита находились в стандартных диапазонах значений во всех группах пациентов и не оказывали статистического значения на расчетные параметры ФВО.

Многофазное динамическое контрастное усиление

Многофазное ДКУ проводили с использованием импульсной последовательности 3D VIBE с применением методики спектрального жироподавления со следующими параметрами сканирования: толщина среза – 3 мм, количество срезов – 80, TR – 3,3 мс, TE – 1,3 мс, FA – 9º, FoV – 380×309 мм, матрица – 320×240, DF – 20%, число повторений – 1, TA – 16 сек.

Для получения диагностически значимых изображений и оценки динамики распределения контрастного средства сбор данных постконтрастных изображений осуществляли с получением поздней артериальной (20-25 секунды), порто-венозной (60-65 секунды), ранней (3 и 5 минуты) и поздней (10 минута) интерстициальных фаз. По результатам ДКУ производили дополнительную оценку регенераторных и диспластических узлов при циррозе печени, а также очаговых образований печени по характеру накопления и вымывания контрастного вещества.

Использовали МР-контрастные средства, разрешенные к клиническому применению в Российской Федерации, содержащие хелаты гадолиния: гадопентетат димеглюмин (Магневист®) и гадодиамид (Омнискан®). Всем пациентам МР-контрастные средства вводились внутривенно болюсно в дозировке 0,1 ммоль/кг со скоростью 2,5-3,5 мл/сек. Мониторинг прибытия болюса контрастного вещества в аорту и запуск сканирования для сбора данных поздней артериальной фазы осуществлялся с помощью применения методики болюс-трекинга в режиме реального времени.

При индукции магнитного поля 3 Тл значения продольной релаксивности гадопентетата димеглюмина и гадодиамида составляют 3,8 и 3,9 л×ммоль$^{-1}$×с$^{-1}$ соответственно, характеризуясь разницей в менее чем 3% и позволяя исключить клинически значимое влияние выбора контрастного средства на результаты расчета ФВО и параметров ДКУ.

Поскольку интенсивность МР-сигнала определяется множеством факторов и не имеет линейной зависимости, для количественной оценки ДКУ использовали не

абсолютные значения, а коэффициенты, рассчитанные на основе соотношений интенсивности МР-сигнала.

Области интереса формировались вручную на одном аксиальном изображении порто-венозной фазы ДКУ с максимальной площадью паренхимы печени с исключением крупных сосудов, желчных протоков, очаговых образований и субкапсулярных областей. Выделенная зона интереса автоматически копировалась на все остальные серии ДКУ, обеспечивая сопоставимость данных. Аналогичный подход использовался в измерениях интенсивности МР-сигнала аорты и селезенки. Такие размеры зон интереса позволяли рассматривать коэффициенты ДКУ как методически обоснованные и устойчивые к искажениям, связанным с неоднородностью и недостаточной площадью зон интереса.

На первом этапе для сопоставления характера изменения интенсивности сигнала в печени и селезенке в разные фазы ДКУ анализировали кривые динамики накопления контрастного вещества, нормализованные по нативной серии. Для каждого пациента рассчитывали коэффициенты печень фаза / печень натив и селезенка фаза / селезенка натив последовательно для серии до введения контрастного вещества, артериальной и порто-венозной фаз, а также для интерстициальных фаз на 3, 5 и 10 минутах ДКУ. Значения группировали по стадиям фиброза печени (F0-F4) с разделением на группы без стеатоза (S0) и со стеатозом (S1-S3).

В дальнейшем анализировали коэффициенты, рассчитанные на основе соотношений интенсивности МР-сигнала печени, аорты и селезенки. В анализ включали отношения интенсивности МР-сигнала печени между разными фазами контрастирования, аналогичные отношения для селезенки, а также коэффициенты, отражавшие соотношение МР-сигнала печени, аорты и селезенки в различные фазы ДКУ. Для каждого коэффициента рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена со степенью фиброзных изменений. После этого коэффициенты, тесно связанные между собой и отражавшие одну и ту же

закономерность, рассматривались как коллинеарные и подлежали удалению. Для итогового представления результатов в каждой группе оставляли один показатель с наилучшим сочетанием силы связи с тяжестью фиброза печени и диагностической эффективности. Всего было изучено 138 показателей соотношения интенсивности МР-сигналов печени, аорты и селезенки (Рисунок 5).

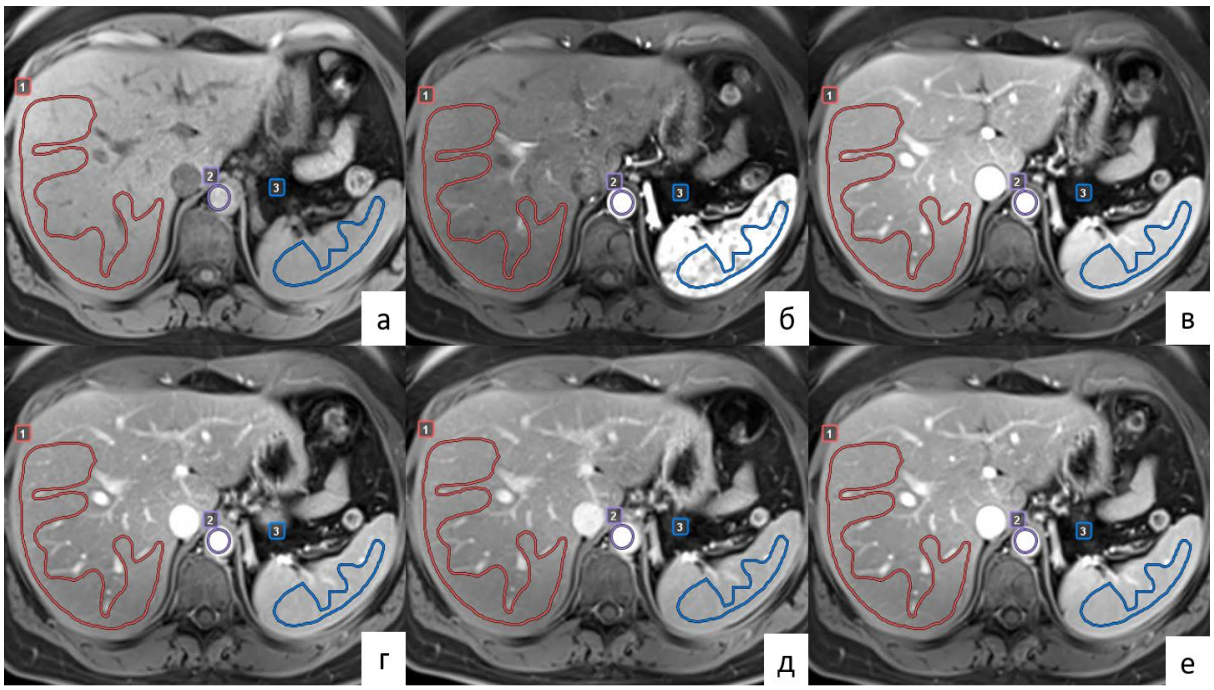


Рисунок 5 – Динамическое контрастное усиление, импульсная последовательность 3D VIBE. а – нативное изображение, б – поздняя артериальная фаза, в – порто-венозная фаза, г, д – ранняя интерстициальная фаза (3, 5 минуты), е – поздняя интерстициальная фаза (10 минута). Цифровые обозначения и цветовые контуры 1, 2 и 3 соответствуют измерениям в печени, аорте и селезенке

Полный протокол мультипараметрической МРТ брюшной полости с указанием названий импульсных последовательностей, последовательностью применения и их продолжительностью на высокопольном МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл представлен в таблице 19.

Таблица 19 – Протокол мультипараметрической МРТ брюшной полости на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл

№ п/п	Импульсная последовательность, плоскость сканирования	Длительность
	Localizer	19 с
	Т2-ВИ (HASTE), корональная плоскость	1 мин 37 с
	Т2-ВИ (HASTE), аксиальная плоскость	2 мин 3 с
	Т2-ВИ (HASTE) с жироподавлением, аксиальная плоскость	1 мин 46 с
	Т1-ВИ (3D T1 VIBE Dixon), аксиальная плоскость	17 с
	Т1-ВИ (3D T1 VIBE q-Dixon), аксиальная плоскость	16 с
	Водородная одновоксельная МР-спектроскопия (HISTO)	15 с
	ДВИ (ep2D diff), аксиальная плоскость	7 мин 55 с
	Т1-картирование MOLLI 4(1)3(1)2 (T1 map short)	15 с
	Т1-картирование MOLLI 5(3)3 (T1 map long)	11 с
	Т1-ВИ (3D T1 VIBE fs), аксиальная плоскость	16 с
	Т1-ВИ (3D T1 VIBE fs), поздняя артериальная фаза	16 с
	Т1-ВИ (3D T1 VIBE fs), порто-венозная фаза	16 с
	Т1-ВИ (3D T1 VIBE fs), 3 минута	16 с
	Т1-ВИ (3D T1 VIBE fs), 5 минута	16 с
	МРХПГ (3D T2 SPACE), корональная плоскость	4 мин 1 с
	Т1-картирование MOLLI 4(1)3(1)2 (T1 map short)	15 с
	Т1-картирование MOLLI 5(3)3 (T1 map long)	11 с
	Т1-ВИ (3D T1 VIBE fs), 10 минута	16 с
Полный протокол мультипараметрической МРТ		20 мин 57 с

Таким образом, из данных таблицы 19 с полным перечнем и очередностью применения импульсных последовательностей следует, что общее время сканирования необходимое только на сбор данных составляет 21 минуту. Однако, принимая во внимание необходимость проведения активного шиммирования перед каждой импульсной последовательностью и обеспечения различной длительности пауз между импульсными последовательностями на задержке дыхания для отдыха пациентов в зависимости от их общесоматического состояния, длительность исследования составляла 30-35 минут.

2.3.2 Протокол мультипараметрической магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости на высокопольном томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл

При исследовании пациентов на высокопольном МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл для сбора данных применяли 16-канальную матричную катушку для тела и 24-канальную матричную катушку для позвоночника для получения высокого соотношения сигнал/шум.

Стандартные импульсные последовательности

Первичная поисковая импульсная последовательность «Survey» использовалась для позиционирования всех остальных импульсных последовательностей и имела следующие параметры: TR – 2,8 мс, TE – 1,4 мс, FA – 60º, FoV – 450×450 мм, матрица – 256×224, толщина среза – 10 мм, количество срезов – 20, DF – 100%, TA – 14 секунд.

Получение Т2-ВИ в корональной и аксиальной, в т.ч. с жироподавлением, плоскостях производили на основе одноимпульсных последовательностей турбо спин-эхо (Single-Shot Turbo Spin Echo, SSH-TSE) с использованием респираторного триггера. Триггер позиционировали на границе S8 печени и диафрагмы. Первая серия изображений в корональной плоскости имела следующие параметры: толщина среза – 5 мм, количество срезов – 30, TR – 1000 мс, TE – 100 мс, FA – 90º, FoV – 450×400 мм, матрица – 320×280, DF – 20%, число повторений – 1, TA – 1:30 мин. Для получения Т2-ВИ в аксиальной плоскости импульсная последовательность имела следующие параметры: толщина среза – 5 мм, количество срезов – 42, TR – 1000 мс, TE – 100 мс, FA – 90º, FoV – 450×400 мм, матрица – 320×282, DF – 20%, число повторений – 1, TA – 2:06 мин.

Получение Т2-ВИ с применением методики жироподавления на основе метода предварительного спектрального насыщения с инверсией-восстановлением (SPAIR) осуществлялось со следующими параметрами сканирования: толщина

среза – 5 мм, количество срезов – 42, TR – 1000 мс, TE – 80 мс, FA – 90°, FoV – 450×400 мм, матрица – 320×284, DF – 20%, число повторений – 1, TA – 2:06 мин.

Получение данных ДВИ осуществляли на основе одноимпульсной эхо-планарной последовательности спинового эхо (Single-Shot Spin Echo Echo-Planar Imaging, SS-SE-EPI) на свободном дыхании со следующими параметрами сканирования: толщина среза – 6 мм, количество срезов – 42, TR – 2606 мс, TE – 78 мс, FA – 90°, FoV – 450×400 мм, матрица – 152×152, DF – 1 мм, количество b-факторов – 9 (0, 10, 20, 50, 100, 200, 400, 800, 1200 с/мм^2), количество усреднений сигнала – 1-8, количество направлений диффузии – 3, TA – 15:15 мин. В качестве методики жироподавления использовали восстановление с помощью спектральной инверсии-восстановления (SPAIR). С целью сокращения времени исследования использовали параллельную визуализацию с коэффициентом ускорения 3,5 (SENSitivity Encoding, SENSE), 32 опорными линиями и полосой пропускания приемника 2832 Гц/пиксель.

Получение данных МРХПГ с последующей реконструкцией и анализом патологических изменений желчных протоков основывалось на применении трехмерной импульсной последовательности Т2-взвешенного сбалансированного градиентного турбо-эхо (Balanced Turbo-Field-Echo, 3D T2 BTFE) в корональной плоскости с применением респираторного триггера со следующими параметрами сканирования: толщина среза – 2 мм с 50% перекрытием между срезами, количество срезов – 80, TR – 978 мс, TE – 600 мс, FA – 120˚, FoV – 260×260 мм, матрица – 260×250, число повторений – 1, TA – 3:39 мин.

Методики количественной оценки содержания внутриклеточного жира и железа в паренхиме печени

Двухточечный метод Диксона

Получение Т1-ВИ и расчет жировой фракции производили на основе трехмерной модифицированной импульсной последовательности градиентного эхо DIXON (Three-Dimensional modified DIXON all image types, 3D mDIXON all) с применением двух эхо-сигналов, которая позволяла за одну задержку дыхания

получать изображения со сбором сигнала в фазе и противофазе, а также изображения жира с подавлением сигнала воды и изображения воды с подавлением сигнала жира. Импульсная последовательность 3D mDixon all с применением двух эхо-сигналов имела следующие параметры сканирования: толщина среза – 4,5 мм с 50% перекрытием между срезами, количество срезов – 110, TR – 5,4 мс, TE – 2,4/4,7 мс, FA – 15°, FoV – 450×394 мм, матрица – 252×250, число повторений – 1, TA – 21 секунда.

Расчет жировой фракции производили по двум формулам:

$$1)\ FF1 = \frac{(IP - OP)}{2\ IP} \times 100\%$$

$$2)\ FF2 = \frac{F}{W + F} \times 100\%$$

Выбор области интереса осуществляли на аксиальном изображении со сбором сигнала в фазе с максимальной площадью паренхимы печени, исключая крупные сосуды, желчные протоки и очаговые образования. В дальнейшем зона интереса автоматически копировалась на все остальные карты. Сегментарный анализ не проводился ввиду наличия в большинстве случаев выраженных артефактов в субкапсулярных областях печени (Рисунок 6).

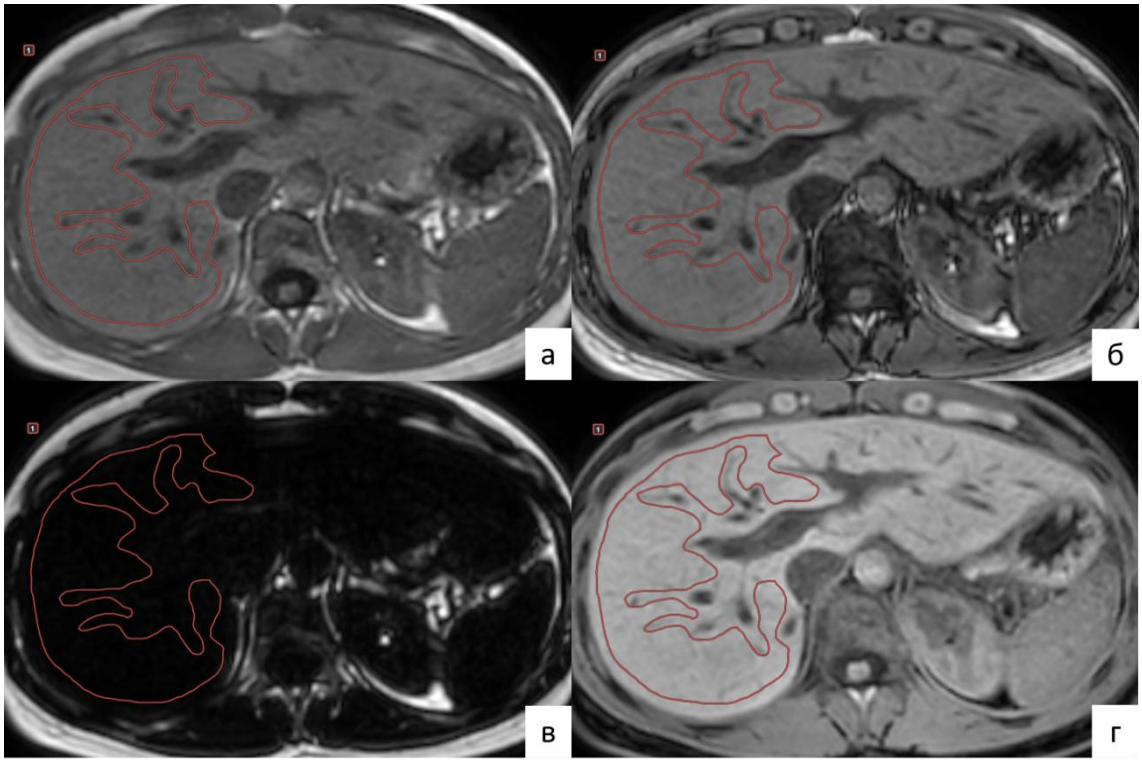


Рисунок 6 – Импульсная последовательность 3D mDIXON all. а – изображения со сбором сигнала в фазе, б – изображения со сбором сигнала в противофазе, в – изображения жира с подавлением сигнала воды, г – изображения воды с подавлением сигнала жира.

Измерения интенсивности МР-сигнала печени

Шеститочечный метод Диксона

Количественную оценку содержания внутриклеточных липидов и отложения железа в паренхиме печени производили с использованием трехмерной последовательности для количественного анализа (Three-Dimensional modified Dixon Quantification, 3D mDIXON Quant) с применением шести эхо-сигналов, позволяющей за одну задержку дыхания получать значения протонной плотности жировой фракции и времени T2*-релаксации. Импульсная последовательность 3D mDIXON Quant имела следующие параметры сканирования: толщина среза – 6 мм с 50% перекрытием между срезами, количество срезов – 77, TR – 6,5 мс, TE – 1,16/1,96/2,76/3,56/4,36/5,16 мс, FA – 5º, FoV – 400×350 мм, матрица – 132×118, число повторений – 1, TA – 15 сек.

Постобработку и вычисление значений протонной плотности жировой фракции и времени T2*-релаксации выполняли аналогичным образом по

описанной выше методике для импульсной последовательности 3D mDIXON all. При этом, в отличие от импульсной последовательности 3D VIBE q-DIXON, значение области интереса на карте жировой фракции соответствовало истинному процентному значению протонной плотности жировой фракции в данном участке печени. Поскольку скорость R2*-релаксации является обратной величиной времени T2*-релаксации (R2* = 1/T2*; $с^{-1}$) на основе полученных значений времени T2*-релаксации определяли концентрацию железа в печени в мг/г сухого вещества по следующей формуле: LIC = 25,4 × 1/T2* + 0,202 (Рисунок 7).

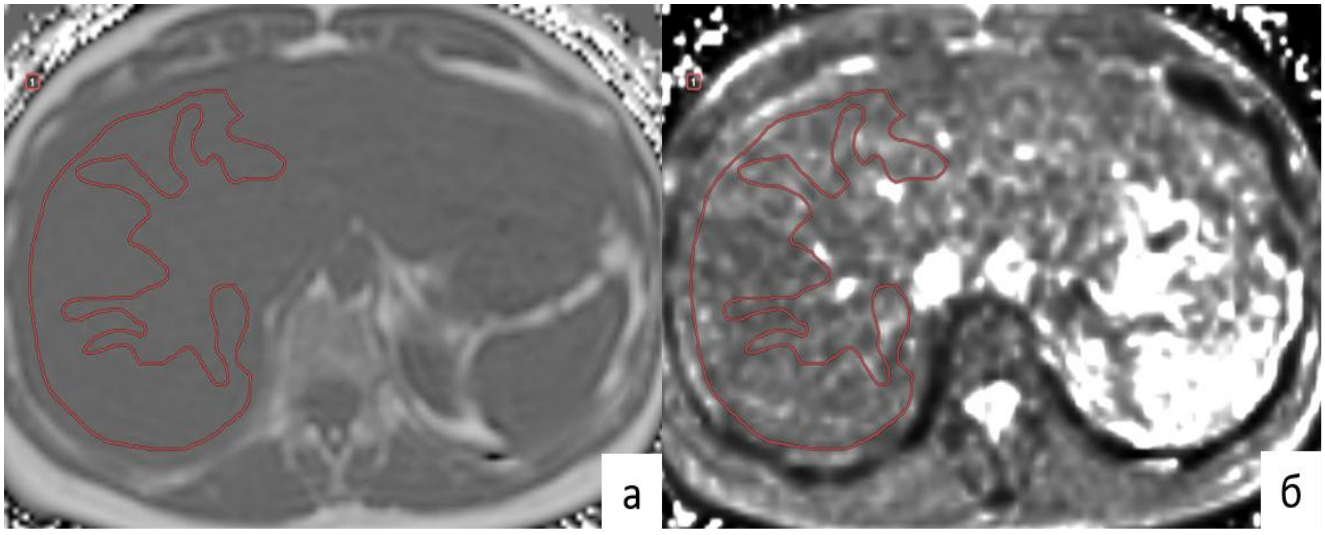


Рисунок 7 – Импульсная последовательность 3D mDIXON Quant. а – карта протонной плотности жировой фракции, б – карта T2*-релаксации. Измерения протонной плотности жировой фракции и времени T2*-релаксации для количественной оценки стеатоза и содержания железа в печени

Водородная одновоксельная спектроскопия

Количественную оценку жировой фракции в S8 печени проводили с использованием водородной одновоксельной МР-спектроскопии на основе импульсной последовательности точечного разрешения PRESS (Point RESolved Spectroscopy) с задержкой дыхания со следующими параметрами сканирования: размеры вокселя – 30×30×18 мм, TR – 2000 мс, TE – 48 мс, FA – 90º, количество измерений – 8, TA – 1:36 мин. Воксель спектроскопии позиционировали по описанной ранее методике.

Т1-картирование

Измерение времени восстановления продольной намагниченности паренхимы печени также проводили с применением модифицированной методики инверсии-восстановления Лука-Локера до и после введения парамагнитного контрастного вещества с позиционированием срезов на уровне ворот печени над бифуркацией воротной вены.

Получение данных осуществляли с использованием двухмерной модифицированной последовательности со сбалансированным устойчивым состоянием свободной прецессии (balanced Steady State Free Precession, bSSFP) с кардиосинхронизацией по пульсу по протоколу MOLLI 5(3)3 со следующими параметрами сканирования: толщина среза – 10 мм, количество срезов – 3, TR – 2,2 мс, TE – 1,03 мс, TI – 94/350/1465/1638/2790/2912/4100/4183 мс, FA – 35º, FoV – 300×300 мм, матрица – 100×98, DF – 0 %, число повторений – 1, TA – 33 секунды. Для сокращения сбора данных применяли параллельную визуализацию с коэффициентом ускорения 2 и 32 опорными линиями, а также полосой пропускания приемника 1082 Гц/пиксель.

В результате получали три серии по 8 изображений в каждой с разными значениями времени инверсии для каждого среза, а также автоматически сгенерированные результирующие серошкальные параметрические карты времени Т1-релаксации с коррекцией двигательных артефактов. Расчет времени Т1-релаксации печени, селезенки и крови в аорте, а также определение ФВО печени и селезенки проводили по одной из параметрических карт по описанной выше методике с получением средних значений (Рисунок 8).

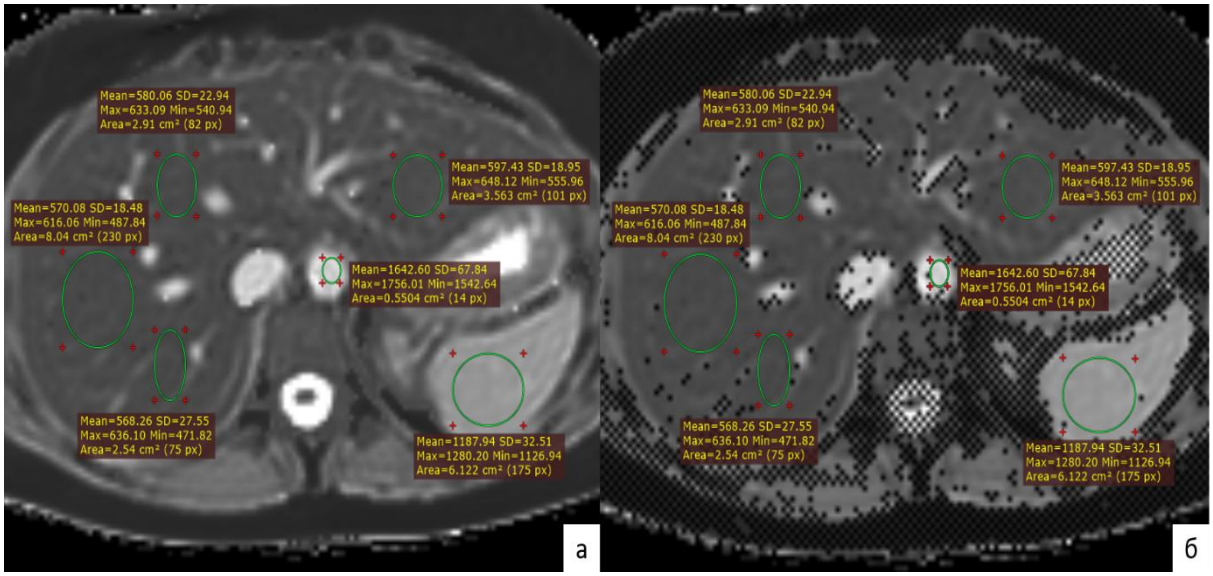


Рисунок 8 – Импульсная последовательность bSSFP. а – результирующая серошкальная параметрическая карта, б – карта контроля качества с целью исключения из измерений участков с низким соотношением сигнал/шум. Представлены измерения времени T1-релаксации в сегментах S2, S4a, S7 и S8 печени, аорте и селезенке

T2-картирование

Для определения времени T2-релаксации использовали импульсную последовательность многоэхового градиентного и спин-эхо (multi-echo Gradient and Spin Echo, mGraSE) с кардиосинхронизацией и задержкой дыхания на вдохе со следующими параметрами сканирования: толщина среза – 6 мм, количество срезов – 3, TR – 896 мс, TE – 10/20/30/40/50/60/70/80 мс, FA – 90°, FoV – 300×300 мм, матрица – 100×89, DF – 0 %, число повторений – 1, TA – 16 сек.

В результате автоматической постобработки получали результирующие параметрические карты T2- и R2-релаксации. Выбор областей интереса и определение средних значений времени T2- и скорости R2-релаксации печени и селезенки осуществляли по ранее описанной методике для T1-картирования (Рисунок 9).

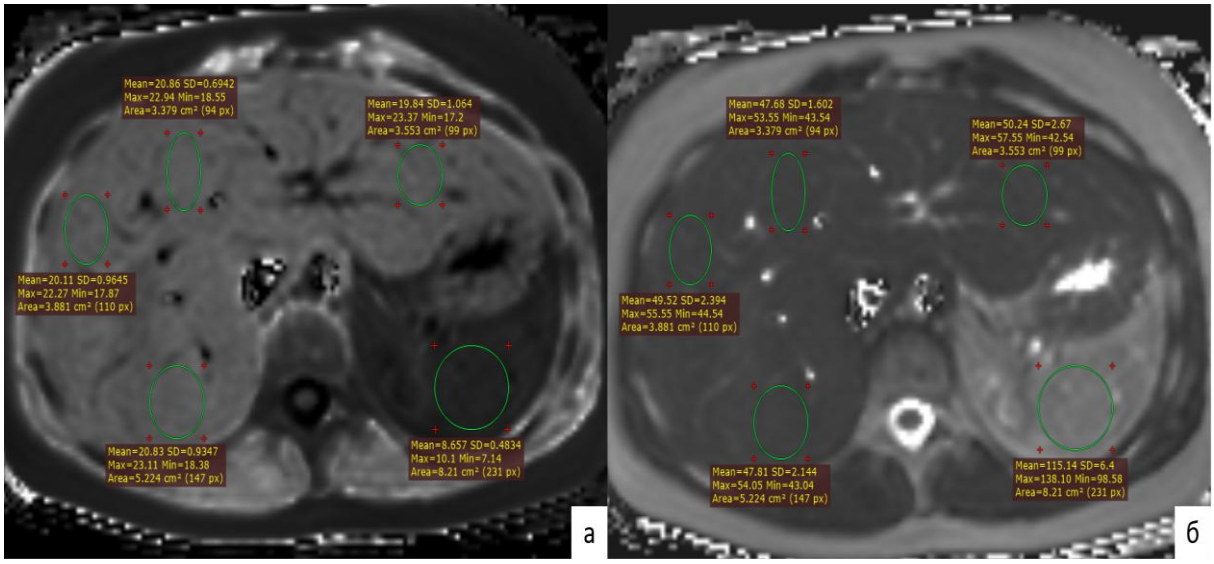


Рисунок 9 – Импульсная последовательность mGraSE. а – карта R2-релаксации, б – карта T2-релаксации.
Представлены измерения времени T2-релаксации в сегментах S2, S4a, S7, S8 печени и селезенке

Многофазное динамическое контрастное усиление

Многофазное ДКУ проводили с использованием T1-взвешенной последовательности быстрого градиентного эха с разделением сигналов воды и жира по методу Диксона (Multi-echo Dixon Fast Field Echo, mDIXON FFE) со следующими параметрами сканирования: толщина среза – 4 мм с 50% перекрытием между срезами, количество срезов – 125, TR – 5,4 мс, FA – 15°, FoV – 450×394 мм, матрица – 280×220, число повторений – 1, TA – 17 сек.

Методика ДКУ, выбор областей интереса и рассчитываемые показатели соотношения интенсивности МР-сигналов печени, аорты и селезенки соответствовали ранее описанным. При исследованиях пациентов на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл применяли только один внеклеточный гадолинийсодержащий контрастный препарат гадобутрол (Гадовист®) в стандартной дозировке 0,1 ммоль/кг.

Полный протокол мультипараметрической МРТ брюшной полости с указанием названий и очередности импульсных последовательностей, а также их продолжительностью на высокопольном томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл представлен в таблице 20.

Таблица 20 – Протокол мультипараметрической МРТ на высокопольном томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл

№ п/п	Импульсная последовательность, плоскость сканирования	Длительность
1	Survey	14 с
2	Т2-ВИ (SSH-TSE), корональная плоскость	1 мин 30 с
3	Т1-ВИ (3D T1 mDixon All), аксиальная плоскость	21 с
4	Т2-ВИ (SSH-TSE), аксиальная плоскость	2 мин 06 с
5	Т1-ВИ (3D T1 mDIXON Quant), аксиальная плоскость	15 с
6	Т2-ВИ (SSH-TSE) с жироподавлением	2 мин 06 с
7	Т1-картирование MOLLI 5(3)3 (bSSFP)	35 с
8	Т2/R2-релаксометрия (mGraSE)	16 с
9	Водородная одновоксельная МР-спектроскопия (PRESS)	1 мин 36 с
10	ДВИ (SS-SE-EPI), аксиальная плоскость	15 мин 15 с
11	Т1-ВИ (mDIXON FFE), аксиальная плоскость	17 с
12	Т1-ВИ (mDIXON FFE), поздняя артериальная фаза	17 с
13	Т1-ВИ (mDIXON FFE), порто-венозная фаза	17 с
14	Т1-ВИ (mDIXON FFE), 3 минута	17 с
15	Т1-ВИ (mDIXON FFE), 5 минута	17 с
16	МРХПГ (3D MRCP RT), корональная плоскость	3 мин 39 с
17	Т1-картирование MOLLI 5(3)3 (bSSFP), 10 минута	35 с
18	Т1-ВИ (mDIXON FFE), 10 минута	17 с
Полный протокол мультипараметрической МРТ		30 мин 10 с

Из данных таблицы 20 следует, что общее время сканирования необходимое только на сбор данных составляет 30 минут. Однако, принимая во внимание различную частоту дыхания пациентов при использовании импульсных последовательностей с респираторным триггером, а также необходимость обеспечения пауз для отдыха пациентов между импульсными последовательностями на задержке дыхания, длительность исследования составляла 40-45 минут.

Анализ данных, полученных при проведении мультипараметрической МРТ на обоих МР-томографах, проводился с использованием систем для медицинской визуализации Vitrea® Advanced Visualization (Canon Medical Informatics, Inc., США) и RadiAnt DICOM Viewer (Medixant, Польша).

2.4 Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку данных мультипараметрической МРТ проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corp., США). Данные пациентов, обследованных на МР-томографах с индукцией магнитного поля 3 и 1,5 Тл, анализировали раздельно. Результаты на обоих МР-томографах сопоставляли по направлению выявленных закономерностей и диагностической эффективности количественных МР-показателей.

Корреляцию количественных МР-показателей со стадией фиброза, степенью стеатоза, лабораторными и антропометрическими параметрами оценивали с использованием коэффициента Спирмена как в общей группе, так и раздельно в группах пациентов с отсутствием (S0) и наличием стеатоза (S1-S3).

Оценка всех показателей мультипараметрической МРТ проводилась на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. При ненормальном распределении количественных показателей данные представляли в виде медианы и межквартильного интервала, а при анализе использовали непараметрические методы. При сравнении двух групп использовали критерий Манна-Уитни. В случаях анализа трех и более групп применяли критерий Крускала-Уоллиса. Для оценки зависимости выявленных показателей от стадии фиброза печени выполняли попарные сравнения смежных стадий F0-F1, F1-F2, F2-F3 и F3-F4.

Для мониторинга эффективности лечения изменения показателей до и после курса проведенной терапии оценивали с использованием парного критерия Вилкоксона. Индивидуальное изменение рассчитывали как разность между значением после и до лечения. Для оценки выраженности динамики определяли стандартизированное среднее изменение представленного отношением среднего индивидуального изменения к его стандартному отклонению.

Анализ количественных методик на согласие производили с помощью метода Бланда-Алтмана с расчетом среднего систематического смещения и 95%

пределов согласия с дополнительным определением абсолютной ошибки и зависимости расхождений от величины показателя.

Диагностическую эффективность количественных МР-показателей оценивали методом анализа рабочей характеристики приемника (ROC-анализ) с расчетом площади под кривой (Area Under the Receiver Operating Characteristic curve, AUROC) и 95% доверительного интервала (ДИ). В качестве диагностических порогов стадий фиброза печени использовали выявление клинически значимого фиброза (≥F2), тяжелого фиброза и цирроза (≥F3) и цирроза (F4). Расчет доверительных интервалов производили с помощью непараметрического бутстрэп-метода и 2000 повторных выборок. Пороговое значение определяли по индексу Юдена с расчетом оптимальных показателей чувствительности (Se), специфичности (Sp), положительной (PPV) и отрицательной (NPV) прогностической ценности. Сравнение диагностической эффективности ROC-кривых производили по методу Делонга.

Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ использовали с целью оценки независимого влияния различных факторов. В модели включали стадию фиброза, протонную плотность жировой фракции, содержание железа, возраст и пол пациента.

Коррекцию Бенджамини-Хохберга с расчетом доли ложных открытий (False Discovery Rate, FDR) применяли для контроля множественных сравнений. Статистически значимыми определяли результаты при значениях p и FDR <0,05.

2.5 Общая оценка клинического материала и методов исследования

Проведено ретроспективное двухцентровое наблюдательное сравнительное исследование, включившее 779 пациентов в возрасте от 19 до 82 лет, из числа которых на МР-томографе 3 Тл обследован 241 пациент, а на МР-томографе 1,5 Тл – 538 пациентов. Проанализированы результаты мультипараметрической МРТ и сопоставлены с результатами клинико-лабораторно-инструментальных данных у

632 пациентов с ХЗП: с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени 306 пациентов, с хроническими вирусными гепатитами В и С – 238, с аутоиммунными заболеваниями печени – 46 и с алкогольной болезнью печени – 42. В контрольные группы включены 147 обследованных без наличия ХЗП.

В исследуемых группах в репрезентативном объеме представлены различные стадии фиброза печени от его отсутствия до цирроза классов А, В и С по шкале Чайлд-Пью. Стадия фиброза у всех пациентов устанавливалась при проведении ультразвуковой эластометрии печени сдвиговой волной, которая являлась основным референсом, а результаты пункционной биопсии печени рассматривались как основной референсный критерий при расхождении с данными эластометрии. Структура пациентов в обеих выборках обеспечила возможность проведения всесторонней оценки количественных МР-показателей при различной этиологии и выраженности изменений характерных для ХЗП.

Разработана методика проведения мультипараметрической МРТ для томографов с индукцией магнитного поля 3 и 1,5 Тл, включающая в себя стандартные импульсные последовательности, Т1-ВИ с применением двух и шести эхо-сигналов, водородную одновоксельную МР-спектроскопию, Т2- и Т1-картирование, расчет ФВО и многофазное ДКУ для количественной оценки выраженности изменений при ХЗП различной этиологии. Отличительной особенностью разработанной методики является сформированный последовательный алгоритм применения и анализа количественных МР-биомаркеров, позволяющий повысить точность оценки стеатоза, содержания железа и фиброза печени, а также снизить риск диагностических ошибок.

Сформирована группа из 44 пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и хроническим вирусным гепатитом С, которым выполнена первичная и контрольная мультипараметрическая МРТ для оценки эффективности лечения ХЗП.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

3.1 Результаты количественной оценки стеатоза печени у пациентов, обследованных на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл

В анализ включен 241 пациент, которым выполнена мультипараметрическая МРТ органов брюшной полости на высокопольном МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл. Средний возраст пациентов составил 50,1 ± 13,3 года, женщин – 131 (54,4%), мужчин – 110 (45,6%).

По нозологической структуре преобладали пациенты с хроническим вирусным гепатитом С (106 пациентов, 44%) и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (74 пациента, 30,7%). Хронический вирусный гепатит В диагностирован у 14 (5,8%) пациентов, а аутоиммунные заболевания печени у 11 (4,6%) пациентов. В контрольную группу вошли 36 (14,9%) соматически здоровых пациентов без признаков ХЗП (Таблица 21).

Таблица 21 – Распределение наблюдений по этиологии ХЗП и степени стеатоза

Этиология ХЗП / степень стеатоза	S0 (<6,4%)	S1 (6,4-17,4%)	S2 (>17,4-22,1%)	S3 (>22,1%)	Всего
Хронический вирусный гепатит С	95	11	0	0	106
Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени	11	46	9	8	74
Хронический вирусный гепатит В	12	2	0	0	14
Аутоиммунные заболевания печени	10	1	0	0	11
Контрольная группа	36	0	0	0	36
Всего	164	60	9	8	241

Из таблицы 21 следует, что при стратификации по стеатозу большинство пациентов было с отсутствием стеатоза (S0) и с его легкой (S1) степенью, а

умеренная (S2) и выраженная (S3) степени встречались значительно реже (Рисунок 10).

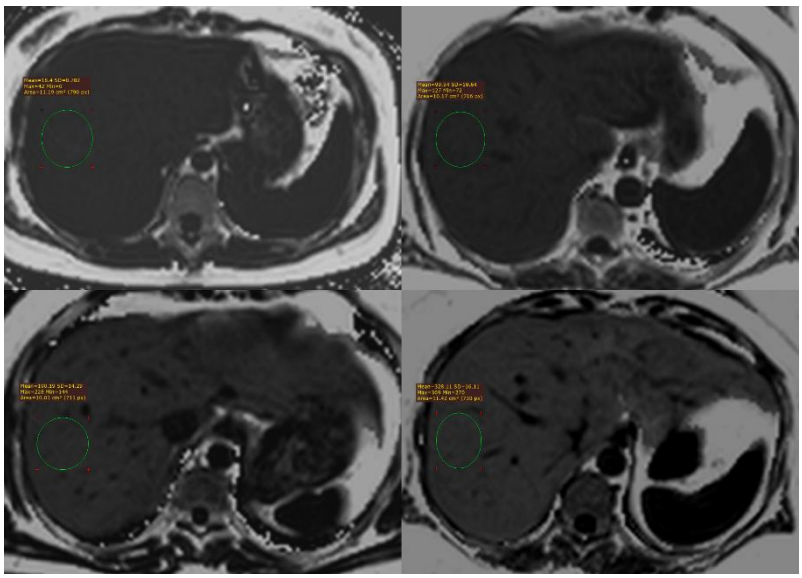


Рисунок 10 - Примеры карт протонной плотности жировой фракции печени при различной степени стеатоза: а – S0, 1,84%, б – S1, 9,95%; в – S2, 19,02%; г – S3, 32,81%. Указаны значения протонной плотности жировой фракции, измеренные в S8 печени

На первом этапе анализа выполнено сопоставление значений протонной плотности жировой фракции импульсной последовательности 3D VIBE q-DIXON в сегменте S8 и водородной одновоксельной МР-спектроскопии на основе импульсной последовательности HISTO, воксель которой также позиционировали в сегменте S8, а данные рассматривались как эталонные.

Медианное значение протонной плотности жировой фракции в сегменте S8 печени по данным импульсной последовательности 3D VIBE q-DIXON составило 3,73% [2,10; 7,76], а при водородной одновоксельной МР-спектроскопии – 4,10% [1,80; 8,70]. Корреляционный анализ Спирмена выявил сильную положительную связь со значением коэффициента корреляции 0,950 (p и FDR <0,001) (Рисунок 11).

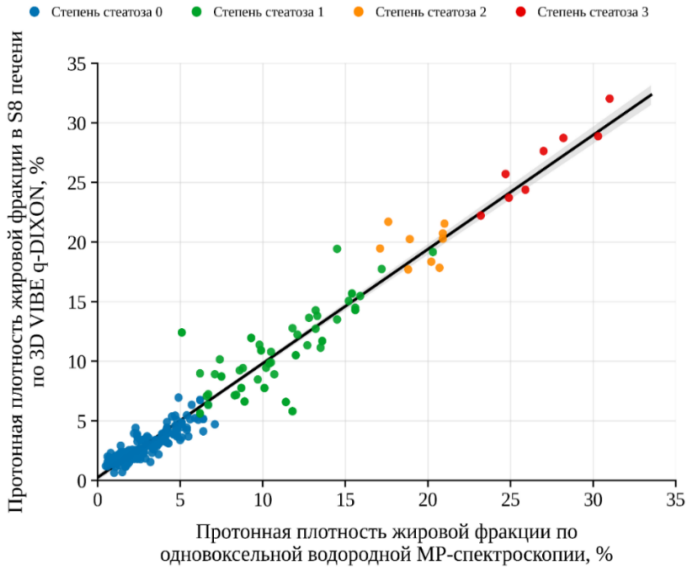


Рисунок 11 – Сопоставление протонной плотности жировой фракции в сегменте S8 печени по данным 3D VIBE q-DIXON и водородной одновоксельной МР-спектроскопии (p и FDR <0,001)

По результатам анализа Бланда-Алтмана среднее смещение между значениями протонной плотности жировой фракции обеих методик составило -0,02%. Пределы согласия находились в диапазоне от -2,86 до 2,81%, а медиана абсолютной ошибки равнялась 0,63% [0,36; 1,14] (Рисунок 12).

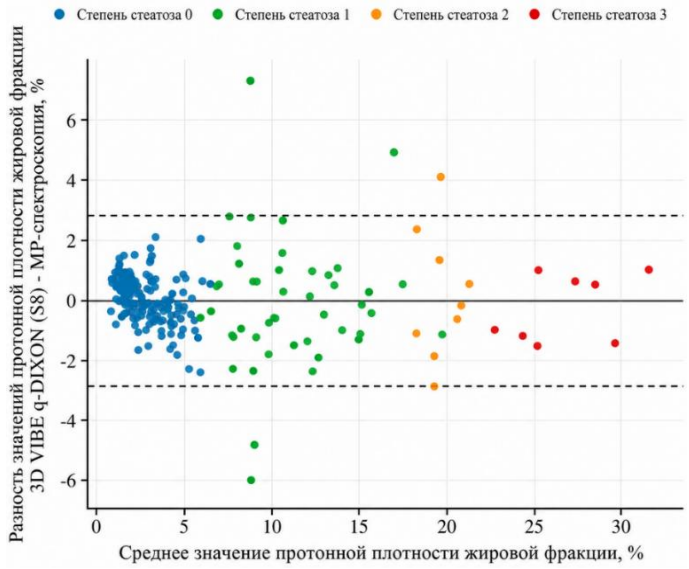


Рисунок 12 – Анализ согласия Бланда-Алтмана между протонной плотностью жировой фракции в S8 печени по данным 3D VIBE q-DIXON и водородной одновоксельной МР-спектроскопии. Сплошная горизонтальная линия отражает среднее смещение, пунктирные линии – пределы согласия

Полученные данные свидетельствуют о значительном количественном соответствии при минимальном среднем смещении значений протонной плотности жировой фракции, полученных при использовании импульсной последовательности 3D VIBE q-DIXON и водородной одновоксельной МР-спектроскопии. Это позволило также использовать значения протонной плотности жировой фракции импульсной последовательности 3D q-DIXON в качестве референсного показателя.

Далее основной целью анализа являлась количественная оценка расхождений между одиночным сегментарным и среднепеченочным измерениями, которые могут оказывать влияние на определение выраженности стеатоза. Для этого первоначально выполнена оценка распределения значений протонной плотности жировой фракции печени в каждом из девяти сегментов у пациентов с наличием стеатоза печени (Рисунок 13, Таблица 22).

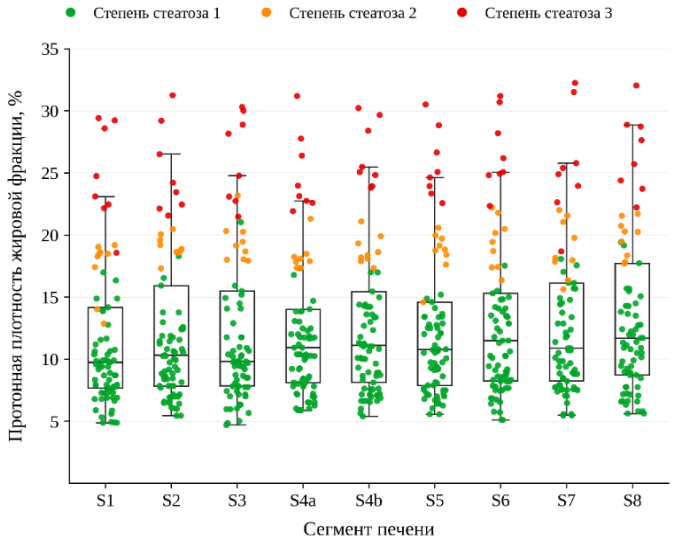


Рисунок 13 – Распределение значений протонной плотности жировой фракции по сегментам печени у пациентов со стеатозом

Таблица 22 – Сегментарные характеристики протонной плотности жировой фракции и отклонения от среднепеченочного значения у пациентов с наличием стеатоза

Сегмент печени	Протонная плотность жировой фракции, медиана [Q1; Q3], %
S1	9,81 [7,65; 14,34]
S2	10,43 [7,83; 16,07]
S3	9,83 [7,84; 15,58]
S4a	10,93 [8,11; 14,19]
S4b	11,16 [8,28; 15,83]
S5	10,79 [7,88; 14,59]
S6	11,49 [8,31; 15,35]
S7	11,13 [8,41; 16,19]
S8	11,82 [8,86; 17,71]

Из рисунка 13 и таблицы 22 следует, что медианные значения протонной плотности жировой фракции различаются между сегментами: наименьшие показатели в сегментах S1-S3, а наибольшие – в S4b, S6 и S8. Однако межквартильные интервалы всех сегментов существенно перекрываются, что свидетельствует о значительной вариабельности.

Вследствие этого для оценки различий в протонной плотности жировой фракции между сегментами печени использован критерий Фридмана для связанных выборок. Выявленные статистически значимые межсегментарные различия (хи-квадрат = 53,27; p <0,001) при низкой величине эффекта (коэффициент Кендалла W = 0,086) указывают на наличие устойчивой, но слабовыраженной неоднородности распределения протонной плотности жировой фракции между сегментами печени.

Далее рассчитана абсолютная ошибка количественной оценки точности воспроизведения среднепеченочного значения протонной плотности жировой фракции. Абсолютную ошибку измерения определяли в виде модуля разности между одиночным сегментарным значением протонной плотности жировой фракции и ее средним значением по всей паренхиме печени. Также для уточнения величины смещения и диапазона пределов согласия сегментарных и среднепеченочных значений протонной плотности жировой фракции выполнен анализ Бланда-Алтмана отдельно для каждого сегмента (Рисунок 14 и Таблица 23).

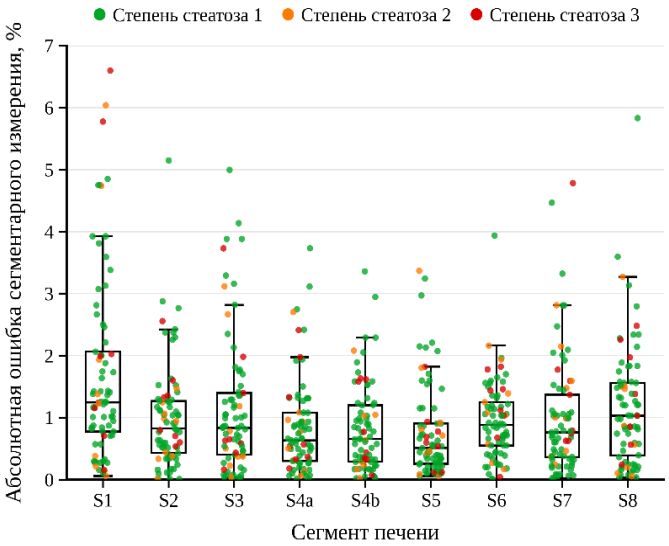


Рисунок 14 – Абсолютная ошибка сегментарного измерения протонной плотности жировой фракции относительно среднепеченочного значения

Таблица 23 – Абсолютная ошибка и результаты анализа Бланда-Алтмана для одиночных сегментарных измерений протонной плотности жировой фракции относительно среднепеченочного значения у пациентов со стеатозом

Сегмент печени	Абсолютная ошибка сегментарного измерения, медиана [Q1; Q3], %	Смещение (сегмент - среднее), %	Пределы согласия, %
S1	1,25 [0,77; 2,06]	-0,92	-5,05 – 3,21
S2	0,82 [0,42; 1,26]	-0,36	-2,81 – 2,10
S3	0,83 [0,40; 1,39]	-0,14	-3,27 – 2,98
S4a	0,63 [0,30; 1,08]	-0,24	-2,42 – 1,93
S4b	0,65 [0,29; 1,20]	0,23	-1,85 – 2,31
S5	0,51 [0,25; 0,90]	-0,12	-2,19 – 1,96
S6	0,88 [0,55; 1,25]	0,37	-1,73 – 2,46
S7	0,76 [0,36; 1,37]	0,40	-2,20 – 3,01
S8	1,03 [0,39; 1,56]	0,78	-1,81 – 3,36

В результате определена зависимость величины абсолютной ошибки для каждого сегмента печени. При анализе сегментарных измерений медианные значения абсолютной ошибки варьировали от 0,51% в сегменте S5 до 1,25% в сегменте S1 с существенным перекрытием межквартильных интервалов, а смещение носило различную направленность.

Для сегментов S1-S3, S4a и S5 смещение характеризовалось отрицательными значениями, что указывало на тенденцию к более низким значениям протонной плотности жировой фракции в этих сегментах.

Для сегментов S4b и S6-S8, напротив, отмечалось положительное смещение, что отображало тенденцию к завышению значений. Пределы согласия также различались между сегментами, характеризуя вариабельность расхождений сегментарного и среднепеченочного значений, что в свою очередь определяет разный риск переоценки или недооценки выраженности стеатоза при выборе сегмента для одиночного измерения.

Ввиду наименьшей медианы абсолютной ошибки в сегменте S5 выполнено сравнение сегментарного и среднепеченочного значений протонной плотности жировой фракции, по результатам которого выявлена сильная корреляционная связь ($\rho = 0,967$; $p < 0,001$) (Рисунок 15а).

По данным анализа Бланда-Алтмана среднее смещение значений протонной плотности жировой фракции (S5 - среднепеченочное значение) равнялось -0,12%, а пределы согласия колебались в диапазоне от -2,19% до +1,96% (Рисунок 15б). Это свидетельствует о наличии значимых расхождений между значениями обоих измерений даже при выборе сегмента с наименьшей медианой абсолютной ошибки.

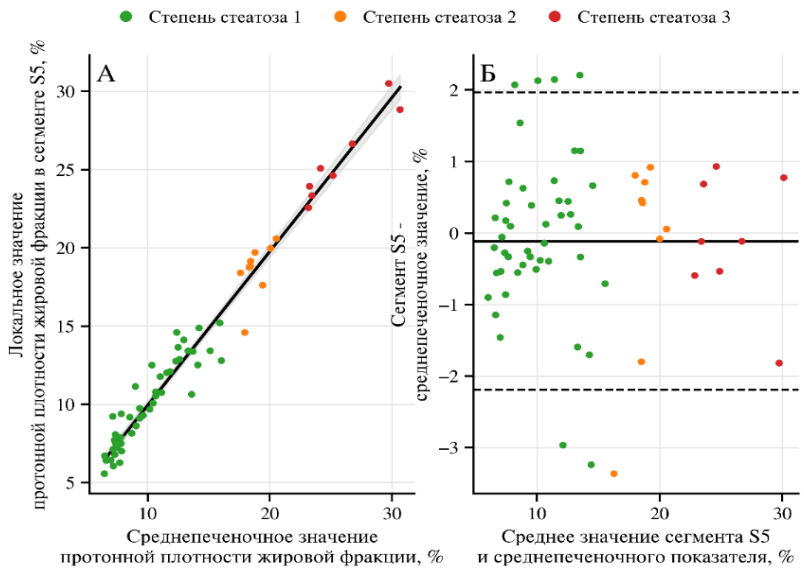


Рисунок 15 – Сравнение сегментарного (S5) и среднепеченочного значений протонной плотности жировой фракции у пациентов со стеатозом.
А – корреляционное сопоставление ($p < 0,001$). Б – анализ Бланда-Алтмана. Сплошная горизонтальная линия отражает среднее смещение, пунктирные линии – пределы согласия

Для уточнения пространственной гетерогенности протонной плотности жировой фракции выполнен анализ ее распределения на основании анатомического строения печени с использованием критерия Вилкоксона для связанных выборок. Сегмент S1 в последующий анализ не включался из-за того, что имеет особенности портального притока и венозного оттока, а также изначально не относится к секторам правой и левой доли печени.

В правой доле печени сравнивали передний сектор, включающий S5 и S8, и задний сектор, включающий S6 и S7 сегменты. Медианное значение протонной плотности жировой фракции в переднем секторе составило 11,24% [8,31; 15,17], а в заднем секторе – 11,19% [8,37; 16,16]. Отсутствие различий между передним и задним секторами правой доли ($p = 0,395$; FDR = 0,395; величина эффекта $r = 0,10$) показывает равномерное распределение жировой инфильтрации в правой доле печени.

В левой доле печени были сопоставлены медиальный (S4a и S4b) и латеральный (S2 и S3) секторы, медианные значения протонной плотности жировой фракции в которых составили 11,01% [7,81; 14,64] и 10,35% [7,69; 15,55] соответственно, при наличии статистически значимых различий ($p = 0,022$, FDR = 0,033; величина эффекта $r = 0,26$). Следовательно, в отличие от правой доли, для левой доли характерна умеренно выраженная асимметрия распределения стеатоза между секторами (Рисунок 16).

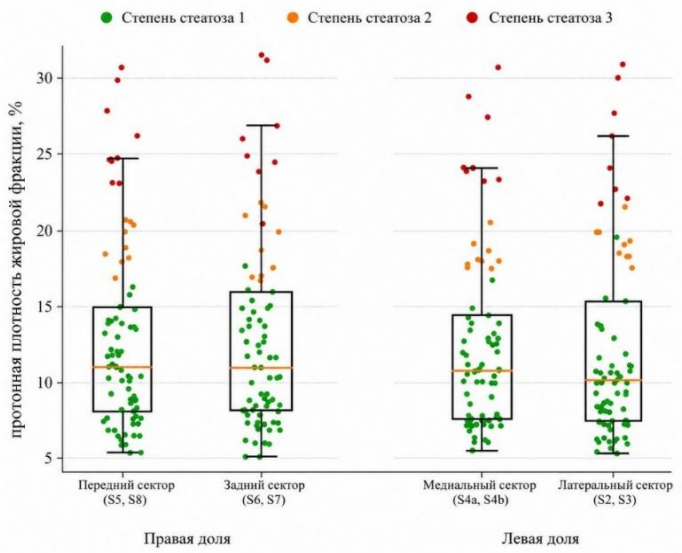


Рисунок 16 – Секторальное распределение протонной плотности жировой фракции в правой (p = 0,395) и левой (p = 0,022) долях печени у пациентов со стеатозом

Для правой и левой долей печени медианные значения протонной плотности жировой фракции равнялись 11,25% [8,11; 16,03] и 10,76% [7,72; 15,40]. Значения протонной плотности жировой фракции в правой доле были статистически значимо выше, чем в левой доле (p = 0,002, FDR = 0,006; величина эффекта r = 0,35), что означает наличие междолевой асимметрии в распределении стеатоза (Рисунок 17).

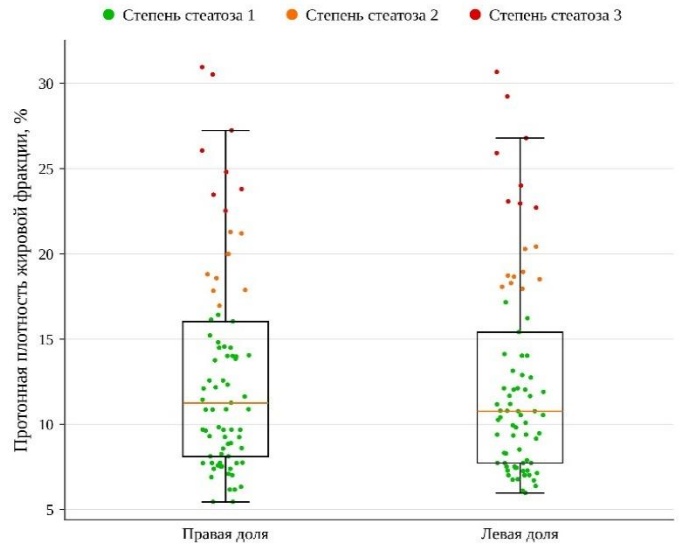


Рисунок 17 – Сопоставление средних значений протонной плотности жировой фракции правой и левой долей печени у пациентов со стеатозом (p = 0,002)

Анализ зависимости величины площади зоны интереса и абсолютной ошибки сегментарного измерения протонной плотности жировой фракции печени не выявил статистически значимой связи (ρ = 0,009; p = 0,844). Из этого следует, что основным источником расхождения локального и среднепеченочного значений является не площадь зоны измерения, а пространственная неоднородность распределения жировой инфильтрации печени. Даже большая площадь зоны интереса представляет собой только локальное измерение, отражающее значения определенного сегмента, которое не позволяет нивелировать различия между сегментами печени (Рисунок 18).

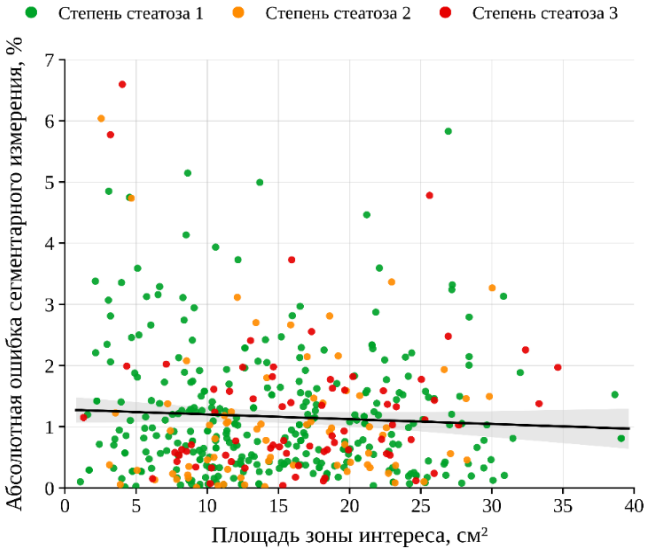


Рисунок 18 – Связь абсолютной ошибки сегментарного измерения протонной плотности жировой фракции с площадью зоны интереса (p = 0,844)

Для определения минимально достаточного объема локальных измерений выполнен анализ воспроизводимости среднепеченочного значения протонной плотности жировой фракции при использовании различного количества сегментов печени. Оптимальные комбинации и количество сегментов определяли путем полного перебора всех возможных сочетаний с целью поиска наименьшей медианы абсолютной ошибки воспроизведения среднепеченочного значения.

При использовании двух сегментов оптимальной явилась комбинация сегментов S4a и S6. Переход от одного к двум сегментам сопровождался

снижением абсолютной ошибки, однако вариабельность расхождений сохранялась при медиане абсолютной ошибки 0,33% [0,19; 0,70]. Далее снижение величины абсолютной ошибки определялось при сочетании значений трех сегментов и оптимальной комбинацией S2, S5 и S7, включающей сегменты обеих долей, при которой медиана абсолютной ошибки воспроизведения среднепеченочного значения снижалась до 0,25% [0,14; 0,56] (Рисунок 19).

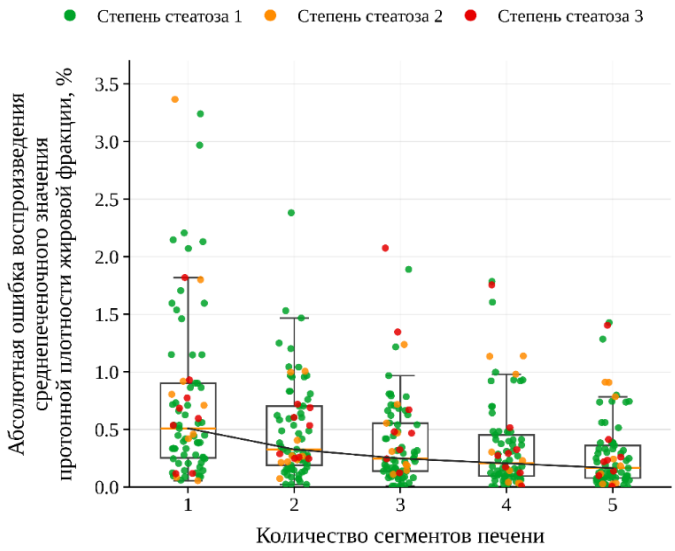


Рисунок 19 – Зависимость абсолютной ошибки воспроизведения среднепеченочного значения протонной плотности жировой фракции от количества сегментов печени

Дальнейшее увеличение числа сегментов сопровождалось дополнительным снижением медианы абсолютной ошибки, однако прирост точности становился менее выраженным. При подходе с использованием четырех сегментов оптимальным было сочетание S2, S3, S5 и S8, для которого медиана абсолютной ошибки составила 0,21% [0,10; 0,45]. Наилучшей комбинацией при включении пяти сегментов было сочетание S1, S4a, S4b, S6 и S7 со значением медианы абсолютной ошибки 0,16% [0,08; 0,36] при среднем смещении -0,03% и пределах согласия в диапазоне от -0,87 до +0,81%.

Для оценки различий в воспроизводимости среднепеченочного значения между использованием способов с включением от одного до пяти сегментов выполнены парные сравнения абсолютной ошибки по критерию Вилкоксона.

Переход от одного к двум сегментам сопровождался значимым снижением абсолютной ошибки (p = 0,013; FDR = 0,022). Различия между двух- и трехсегментарными подходами (p = 0,376; FDR = 0,376), также как и между трех- и четырехсегментарными подходами (p = 0,357; FDR = 0,376) не продемонстрировали статистической значимости. При сопоставлении двух- и четырехсегментарного способов воспроизводимости среднепеченочного значения выявлено статистически значимое снижение абсолютной ошибки (p = 0,005; FDR = 0,013). Переход от четырех к пяти сегментам также сопровождался значимым снижением абсолютной ошибки (p и FDR <0,001).

В последующем выполнен анализ упрощенных МР-метрик FF1 и FF2, основанных на соотношениях интенсивности МР-сигнала на изображениях со сбором сигнала в фазе и противофазе, а также на изображениях жира с подавлением сигнала воды и изображениях воды с подавлением сигнала жира соответственно, полученных при использовании импульсной последовательности 3D VIBE DIXON с применением двух эхо-сигналов.

При корреляционном анализе выявлена сильная положительная связь между жировой фракцией по данным МР-метрики FF1 и протонной плотностью жировой фракции по данным импульсной последовательности 3D VIBE q-DIXON (ρ = 0,925; p и FDR <0,001) (Рисунок 20).

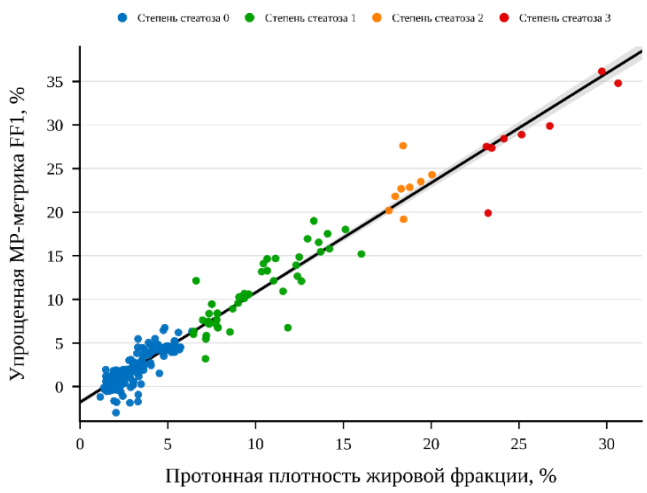


Рисунок 20 – Сопоставление упрощенной МР-метрики FF1 и протонной плотности жировой фракции (p и FDR <0,001)

Для количественной оценки согласованности МР-метрики FF1 и протонной плотности жировой фракции выполнен анализ Бланда-Алтмана, по результатам которого среднее смещение значений FF1 относительно протонной плотности жировой фракции составило -0,26% при диапазонах пределов согласия от -4,51% до 3,99% и медиане абсолютной ошибки 1,22% [0,66; 2,18]. Результаты анализа демонстрируют, что, несмотря на близкое к нулю среднее смещение, показатели жировой фракции МР-метрики FF1 не являются количественным эквивалентом протонной плотности жировой фракции ввиду широких пределов согласия, которые отражают наличие значимых ошибок измерения (Рисунок 21).

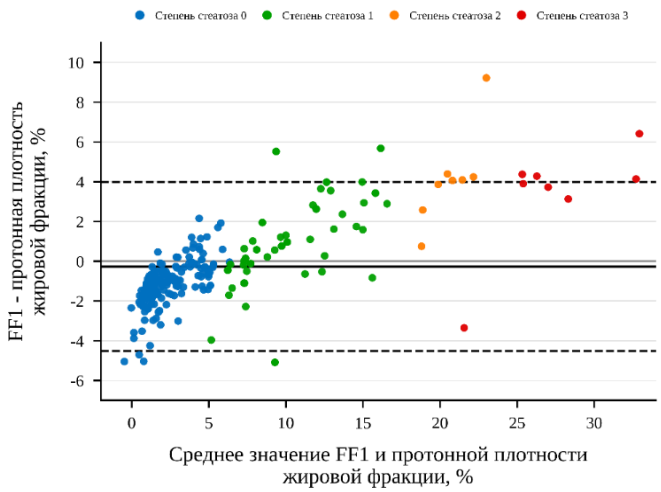


Рисунок 21 – Анализ Бланда-Алтмана для упрощенной МР-метрики FF1 и протонной плотности жировой фракции

При анализе данных МР-метрики FF2 и протонной плотности жировой фракции также выявлена положительная корреляционная связь, сопоставимая по силе с МР-метрикой FF1 ($\rho = 0,937$; p и FDR <0,001) (Рисунок 22).

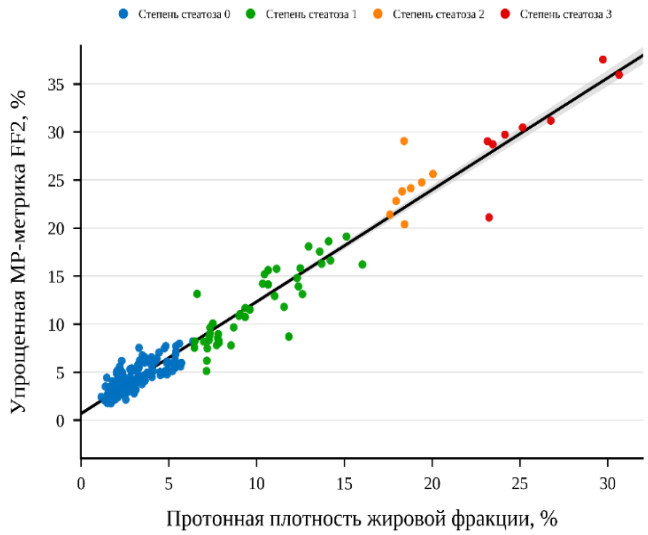


Рисунок 22 – Сопоставление упрощенной МР-метрики FF2 и протонной плотности жировой фракции (p и FDR <0,001)

По результатам анализа Бланда-Алтмана для МР-метрики FF2 определялось положительное среднее смещение относительно протонной плотности жировой фракции, которое составило 1,65%. Диапазоны пределов согласия варьировали от -1,71% до 5,01%, а медиана абсолютной ошибки равнялась 1,21% [0,72; 2,35] (Рисунок 23).

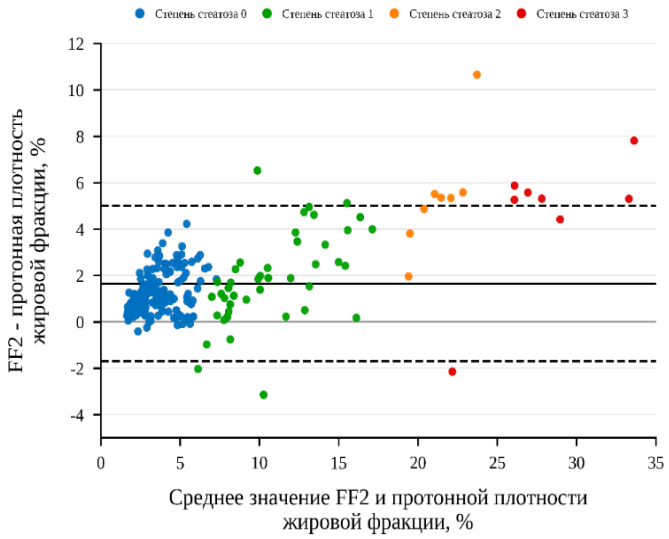


Рисунок 23 – Анализ Бланда-Алтмана для упрощенной МР-метрики FF2 и протонной плотности жировой фракции

В отличие от МР-метрики FF1, для МР-метрики FF2 характерно завышение значений жировой фракции относительно протонной плотности жировой фракции, что также ограничивает прямую количественную взаимозаменяемость результатов МР-метрики FF2 и протонной плотности жировой фракции импульсной последовательности 3D VIBE q-DIXON.

Дополнительно оценена абсолютная ошибка упрощенных МР-метрик FF1 и FF2 в зависимости от степени стеатоза, представленная модулем разности между значением упрощенной МР-метрики и протонной плотностью жировой фракции. Для МР-метрики FF1 медиана абсолютной ошибки составила 1,13% [0,66; 1,71] при отсутствии стеатоза, а также 1,25% [0,58; 2,92] при легкой степени, 4,07% [3,54; 4,28] при умеренной степени и 4,02% [3,63; 4,30] при выраженной степени стеатоза, а общий межгрупповой эффект был статистически значимым (H = 32,03; p <0,001).

Медиана абсолютной ошибки для МР-метрики FF2 имела следующие значения: при S0 – 1,06% [0,57; 1,75], при S1 – 1,89% [1,07; 3,36], при S2 – 5,35% [4,60; 5,53], при S3 – 5,31% [5,05; 5,65] при статистически значимых межгрупповых различиях (H = 52,87; p <0,001) (Рисунок 24).

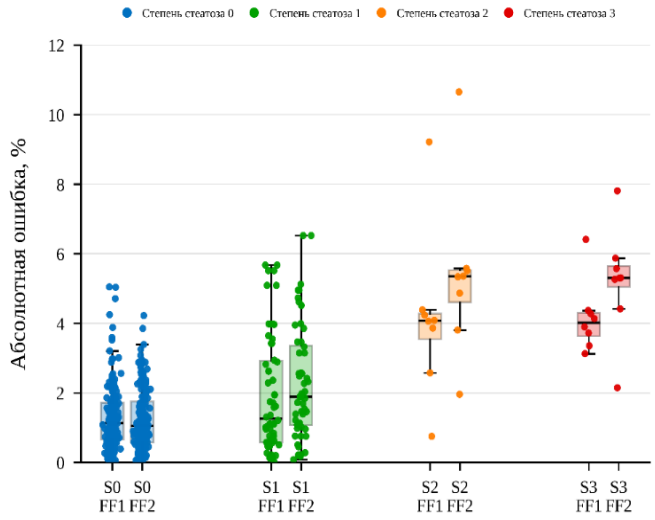


Рисунок 24 – Абсолютная ошибка упрощенных МР-метрик FF1 и FF2 относительно протонной плотности жировой фракции в зависимости от степени стеатоза (p <0,001)

Несмотря на высокую корреляцию, значения жировой фракции как для МР-метрики FF1, так и для МР-метрики FF2 демонстрируют расхождения с референсными значениями протонной плотности жировой фракции. Анализ распределения абсолютных ошибок показывает, что при отсутствии или легкой степени жировой инфильтрации ошибки МР-метрик FF1 и FF2 остаются относительно ограниченными. Однако уже при умеренной и выраженной степени стеатоза значения абсолютной ошибки возрастают и сильнее выражены в МР-метрике FF2.

Ввиду зависимости интенсивности МР-сигнала от эффектов T2*-затухания выполнен анализ взаимосвязи протонной плотности жировой фракции и ошибок упрощенных МР-метрик FF1 и FF2 с содержанием железа в печени.

Содержание железа в печени варьировало от 0,38 до 1,77 мг/г сухого вещества при среднем значении 0,77 ± 0,20 мг/г и медиане 0,73 мг/г. При стратификации по степени стеатоза определялось увеличение содержания железа от 0,72 ± 0,20 мг/г при отсутствии стеатоза до 1,12 ± 0,12 мг/г при выраженном стеатозе ($H = 75,24$; $p < 0,001$), а также статистически значимая связь степени стеатоза и содержания железа ($\rho = 0,553$; $p < 0,001$) (Таблица 24, Рисунок 25).

Таблица 24 – Содержание железа в печени в зависимости от степени стеатоза, определенной по протонной плотности жировой фракции

Степень стеатоза	Железо, среднее ± стандартное отклонение (мг/г сухого вещества)	Медиана	Минимум - максимум
S0	0,72 ± 0,20	0,68	0,38-1,77
S1	0,83 ± 0,10	0,83	0,68-1,12
S2	1,01 ± 0,06	1,00	0,92-1,10
S3	1,12 ± 0,12	1,16	0,85-1,23

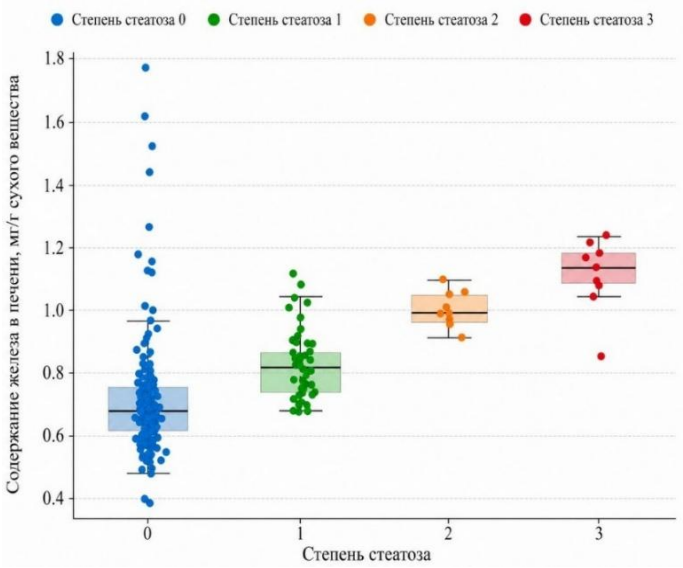


Рисунок 25 – Содержание железа в печени в зависимости от степени стеатоза ($p < 0{,}001$)

При анализе непрерывной взаимосвязи между содержанием железа в печени и значениями протонной плотности жировой фракции также установлена статистически значимая корреляция ($\rho = 0{,}558$; $p < 0{,}001$). Вместе с тем модель однофакторной линейной регрессии характеризовалась невысокими значениями коэффициента детерминации ($R^2 = 0{,}258$), что указывает преимущественно на фоновый характер увеличения содержания железа в паренхиме печени в пределах физиологического диапазона по мере нарастания степени стеатоза.

Для МР-метрики FF1 содержание железа в печени статистически достоверно коррелировало с абсолютной ошибкой ($\rho = 0{,}475$; p и FDR $< 0{,}001$). При этом связь содержания железа в печени с направленной разностью (FF1 - протонная плотность жировой фракции) не достигала статистической значимости ($\rho = 0{,}067$; $p = 0{,}303$) (Рисунок 26).

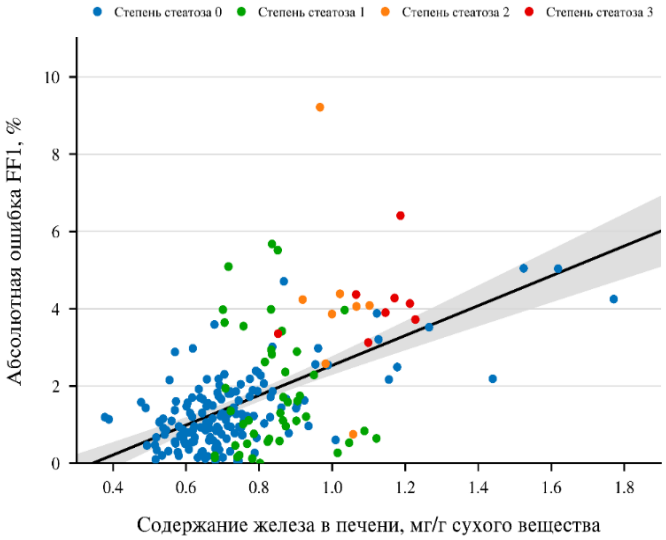


Рисунок 26 – Связь абсолютной ошибки упрощенной МР-метрики FF1 с содержанием железа в печени (p и FDR <0,001)

Полученные данные указывают на возрастание ошибки МР-метрики FF1 по мере повышения содержания железа в печени, что подтверждает ее чувствительность к изменениям интенсивности МР-сигнала, связанным не только со степенью жировой инфильтрации, но и с изменением магнитных свойств ткани.

Статистически значимой связи абсолютной ошибки с содержанием железа в печени и значениями жировой фракции МР-метрики FF2 не выявлено ($\rho = 0{,}116$; $p = 0{,}077$). Связь содержания железа в печени с разностью (FF2 - протонная плотность жировой фракции) также не была статистически достоверной ($\rho = 0{,}078$; $p = 0{,}236$) (Рисунок 27).

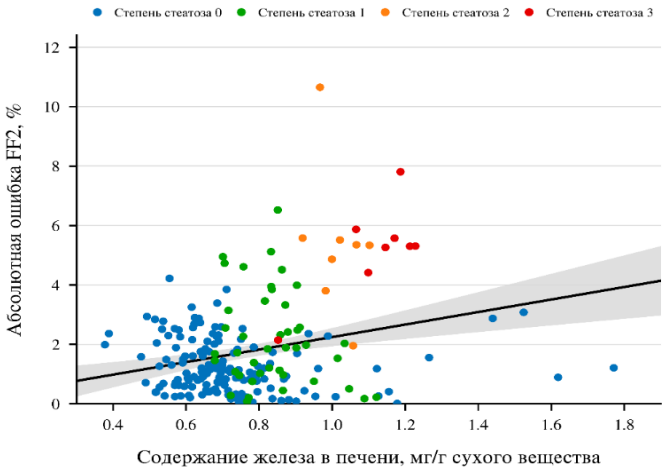


Рисунок 27 – Связь абсолютной ошибки упрощенной МР-метрики FF2 с содержанием железа в печени (p = 0,077)

Для уточнения влияния содержания железа в печени на показатели упрощенных МР-метрик выполнен регрессионный анализ. Для МР-метрики FF1 добавление содержания железа в печени к модели, включавшей протонную плотность жировой фракции, увеличивало коэффициент детерминации (R^2) с 0,449 до 0,536 ($p < 0,001$) при сравнении моделей. Для МР-метрики FF2 коэффициент детерминации увеличивался с 0,292 до 0,296 и не определял статистически значимых различий при сравнении моделей ($p = 0,313$), что указывает на отсутствие влияния содержания железа на вариабельность значений МР-метрики FF2.

Для МР-метрики FF1 также оценена возможность коррекции аддитивной компоненты ошибки, связанной с содержанием железа в печени. В модели ошибки, определяемой как разность жировой фракции МР-метрики FF1 и протонной плотности жировой фракции, получено уравнение:

$E = -0,926 + 0,864 \times Fe$, при котором нулевая ожидаемая ошибка соответствует содержанию железа в печени 1,07 мг/г сухого вещества.

Использование данной коррекции устраняло среднее смещение (-0,26% до коррекции и 0,00% после коррекции), но не приводило к выраженному сужению пределов согласия (-4,51/3,99% и -4,24/4,24% соответственно), что отражает сохранение значимой некорригируемой компоненты вариабельности и ограничивает взаимозаменяемость методик (Рисунок 28).

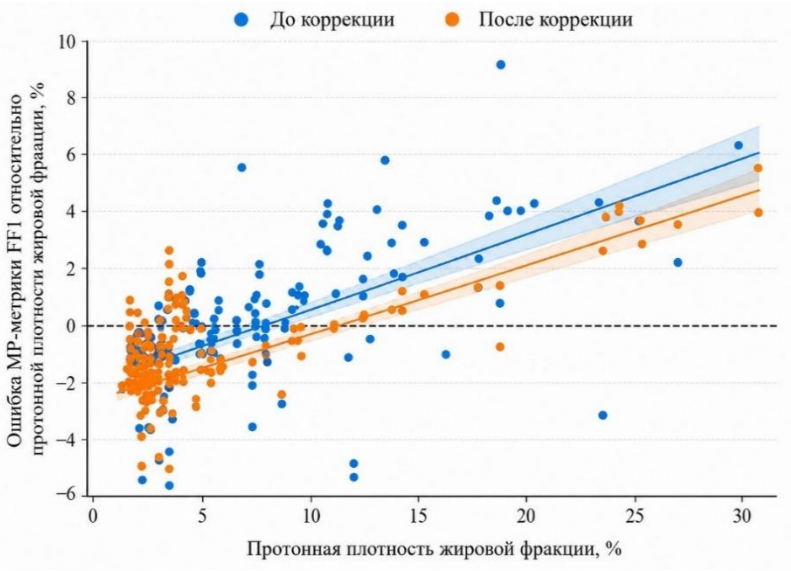


Рисунок 28 – Ошибка упрощенной МР-метрики FF1 относительно протонной плотности жировой фракции до и после коррекции с учетом содержания железа

Совокупность полученных результатов показывает, что высокая корреляция значений жировой фракции МР-метрик FF1 и FF2 с протонной плотностью жировой фракции не обеспечивает их полной количественной взаимозаменяемости. МР-метрика FF1 характеризуется близким к нулю средним смещением, но демонстрирует расширение диапазонов пределов согласия и зависимость абсолютной ошибки от содержания железа в печени. В свою очередь МР-метрика FF2 характеризуется практически идентичной по силе корреляцией с протонной плотностью жировой фракции, однако имеет положительное смещение и более выраженное увеличение абсолютной ошибки при умеренной и выраженной степени стеатоза.

3.2 Результаты количественной оценки стеатоза печени у пациентов, обследованных на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл

В анализ включены 538 пациентов, которым выполнена мультипараметрическая МРТ органов брюшной полости на высокопольном МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Среди обследованных было 276

женщин (51,3%) и 262 мужчины (48,7%). Средний возраст пациентов составил 47,2 ± 14,2 года.

По этиологии ХЗП большую часть занимали пациенты с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени – 232 (43,1%) пациента, а также вирусными гепатитами В и С – 118 (21,9%) пациентов. В меньшем количестве были пациенты с алкогольной болезнью печени – 42 (7,8%) пациента и аутоиммунными заболеваниями печени – 35 (6,5%) пациентов. Контрольная группа включала 111 (20,6%) пациентов без признаков ХЗП из числа соматически здоровых пациентов и пациентов, проходивших комплексное обследование по поводу других заболеваний в стационарных и амбулаторных условиях.

Распределение по выраженности жировой инфильтрации характеризовалось преобладанием пациентов с отсутствием стеатоза (287 пациентов, 53,3%) и наличием легкой степени стеатоза (161 пациент, 29,9%). Умеренная и выраженная степени стеатоза встречались у 36 (6,7%) и 54 (10%) пациентов соответственно (Таблица 25).

Таблица 25 – Распределение наблюдений по этиологии ХЗП и степени стеатоза

Этиология ХЗП / степень стеатоза	S0 (<6,4%)	S1 (6,4-17,4%)	S2 (>17,4-22,1%)	S3 (>22,1%)	Всего
Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени	4	145	33	50	232
Вирусные гепатиты В и С	112	3	1	2	118
Алкогольная болезнь печени	27	11	2	2	42
Аутоиммунные заболевания печени	33	2	0	0	35
Контрольная группа	111	0	0	0	111
Всего	287	161	36	54	538

С учетом отсутствия сегментарных значений протонной плотности жировой фракции печени анализ данных основан на интегральной количественной оценке стеатоза. В связи с этим для оценки взаимозаменяемости выполнено сопоставление протонной плотности жировой фракции импульсной последовательности

3D mDIXON Quant с упрощенными МР-метриками FF1 и FF2 по данным импульсной последовательности 3D mDIXON all с двумя эхо-сигналами.

По результатам корреляционного анализа установлена выраженная положительная связь между значениями МР-метрики FF1 и протонной плотностью жировой фракции (ρ = 0,946; p и FDR <0,001) (Рисунок 29).

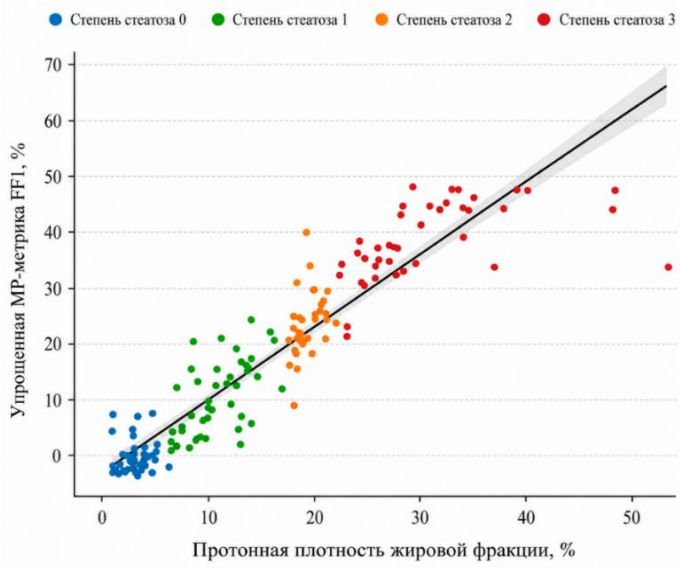


Рисунок 29 – Сопоставление упрощенной МР-метрики FF1 и протонной плотности жировой фракции (p и FDR <0,001)

Анализ согласия Бланда-Алтмана определил наличие положительного систематического смещения и широкого диапазона расхождений. Среднее смещение (FF1 - протонная плотность жировой фракции) составило 1,39%, а пределы согласия варьировали в диапазоне от -11,79% до +14,57% при медиане абсолютной ошибки равной 4,85% [2,89; 7,21] (Рисунок 30).

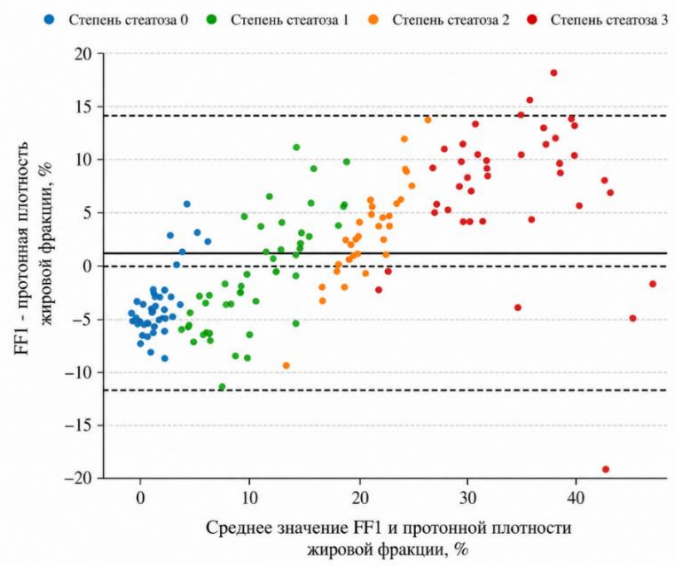


Рисунок 30 – Анализ Бланда-Алтмана для упрощенной МР-метрики FF1 и протонной плотности жировой фракции

Полученные данные означают, что при сохранении общей монотонной зависимости значения МР-метрики FF1 не могут рассматриваться как количественно взаимозаменяемые с протонной плотностью жировой фракции, поскольку широкие пределы согласия отражают возможность наличия значимых расхождений.

Для упрощенной МР-метрики FF2 также выявлена положительная направленность взаимосвязи с протонной плотностью жировой фракции ($\rho = 0{,}940$; p и FDR <0,001). При этом по данным анализа Бланда-Алтмана выявлено среднее смещение (FF2 - протонная плотность жировой фракции), составляющее 3,64%, при пределах согласия в диапазоне от -7,22% до +14,5% и медиане абсолютной ошибки 3,68% [1,42; 6,95] (Рисунки 31, 32).

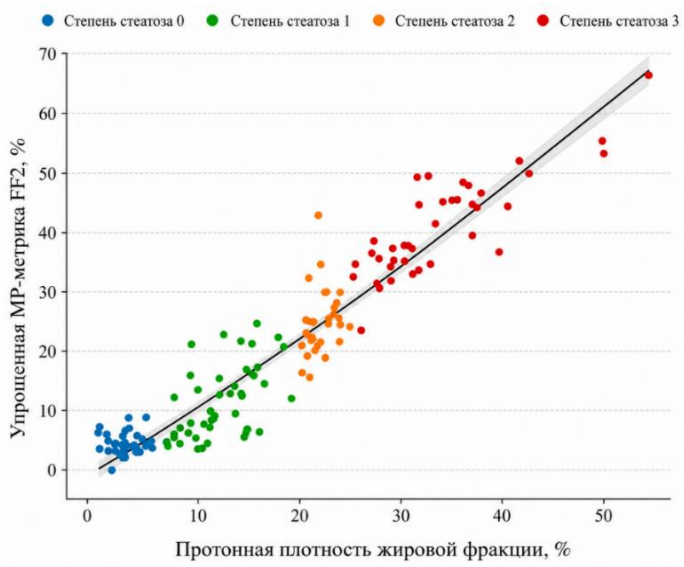


Рисунок 31 – Сопоставление упрощенной МР-метрики FF2 и протонной плотности жировой фракции (p и FDR <0,001)

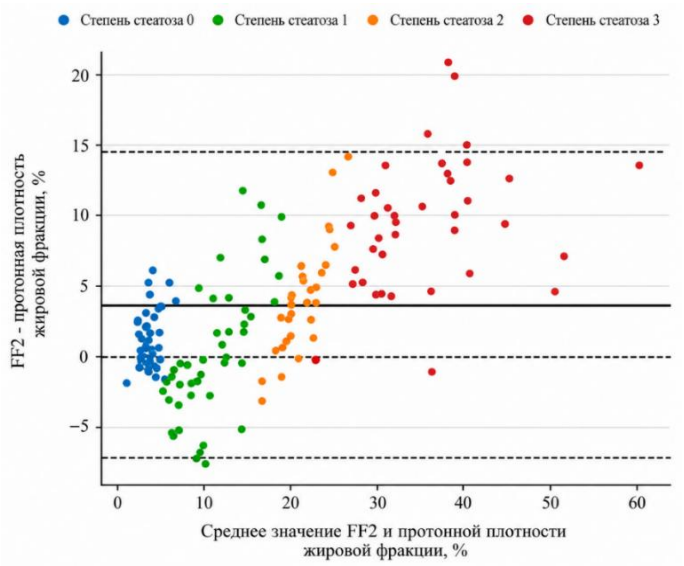


Рисунок 32 – Анализ Бланда-Алтмана для упрощенной МР-метрики FF2 и протонной плотности жировой фракции

Значения жировой фракции как для МР-метрики FF1, так и для МР-метрики FF2 показывают выраженные расхождения с референсными значениями протонной плотности жировой фракции, возрастающие с увеличением степени стеатоза. При наличии сильной корреляции с протонной плотностью жировой фракции МР-метрика FF2 характеризовалась еще более выраженным систематическим положительным смещением при меньшей вариабельности расхождений по сравнению с МР-метрикой FF1.

Для оценки влияния выраженности стеатоза на ошибки упрощенных МР-метрик выполнен анализ абсолютной ошибки. При всех степенях стеатоза для МР-метрики FF1 характерно наличие значительной абсолютной ошибки: S0 – 4,32 [3,29; 5,45], S1 – 3,94 [2,33; 6,26], S2 – 4,06 [1,94; 6,35], S3 – 9,11 [5,33; 11,59] (H = 32,16; p и FDR <0,001).

Для МР-метрики FF2 медиана и межквартильные интервалы абсолютной ошибки при отсутствии и легкой степени стеатоза характеризовались меньшими значениями по сравнению с МР-метрикой FF1: 1,17 [0,53; 2,52] и 2,84 [1,74; 5,65] соответственно. Однако при умеренной (4,02 [2,62; 6,28]) и выраженной (9,49 [5,78; 12,53]) степенях стеатоза данные значения были практически идентичными. При этом различия между группами S0-S3 для МР-метрики FF2 были еще более выраженными (H = 63,40; p и FDR <0,001) (Рисунок 33).

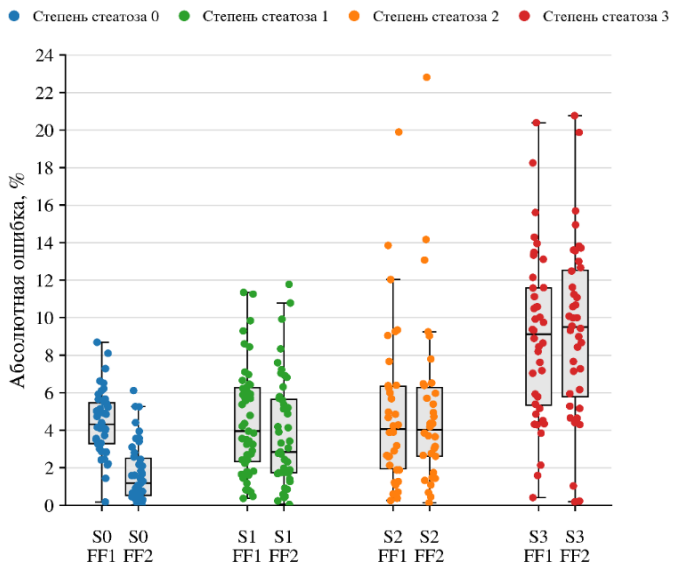


Рисунок 33 – Абсолютная ошибка упрощенных МР-метрик FF1 и FF2 относительно протонной плотности жировой фракции в зависимости от степени стеатоза (p и FDR <0,001)

На следующем этапе проведен анализ содержания железа в печени. Все значения находились в пределах физиологического диапазона при среднем значении 0,99 ± 0,15 мг/г сухого вещества, медиане 0,98 мг/г и диапазоне 0,62-1,73 мг/г сухого вещества (Рисунок 34, Таблица 26). Отмечено увеличение содержания железа в печени с увеличением степени стеатоза (H = 44,19; p и FDR <0,001).

Корреляционный анализ также выявил статистически значимую положительную связь содержания железа в печени с протонной плотностью жировой фракции (ρ = 0,391; p <0,001) и со степенью стеатоза (ρ = 0,412; p и FDR <0,001).

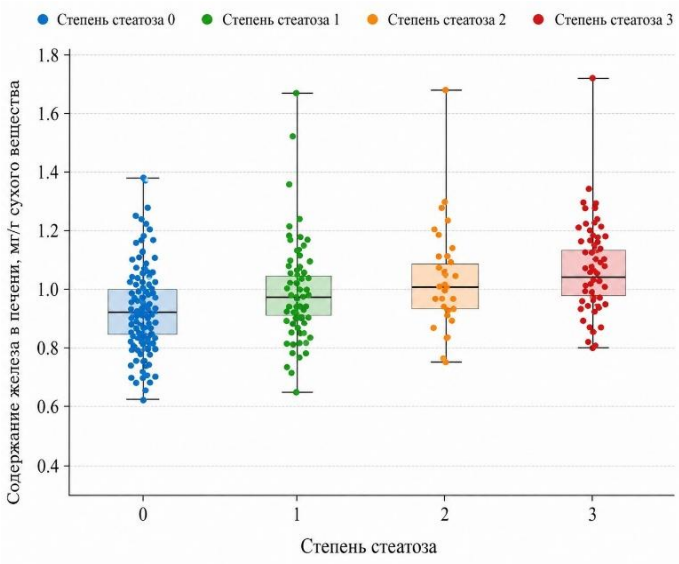


Рисунок 34 – Содержание железа в печени в зависимости от степени стеатоза (p и FDR <0,001)

Таблица 26 – Содержание железа печени в зависимости от степени стеатоза

Степень стеатоза	Железо, среднее ± стандартное отклонение (мг/г сухого вещества)	Медиана	Минимум - максимум
S0	0,93 ± 0,12	0,94	0,62-1,38
S1	1,00 ± 0,16	0,97	0,65-1,67
S2	1,05 ± 0,19	1,02	0,76-1,68
S3	1,07 ± 0,13	1,04	0,80-1,73

Дополнительно проанализирована оценка влияния содержания железа в печени на расхождения значений жировой фракции упрощенных MP-метрик с показателями протонной плотности жировой фракции импульсной последовательности 3D mDIXON Quant. Полученные результаты не выявили статистически значимой связи содержания железа в печени с абсолютной ошибкой как MP-метрики FF1 (ρ = 0,069; p = 0,383), так и MP-метрики FF2 (ρ = 0,109; p = 0,165).

3.3 Количественная оценка стеатоза печени у пациентов с различным индексом массы тела

Для оценки взаимосвязи среднепеченочного значения протонной плотности жировой фракции и ИМТ выполнен анализ в объединенной группе пациентов, обследованных на МР-томографах с индукцией магнитного поля 3 Тл и 1,5 Тл. ИМТ в общей группе пациентов находился в диапазоне от 15,6 до 58,8 кг/м^2 при медиане 29,7 [24,6; 34] кг/м^2.

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между среднепеченочным значением протонной плотности жировой фракции печени и ИМТ составил 0,569 (p и FDR <0,001), указывая на связь умеренной силы между двумя показателями (Рисунок 35).

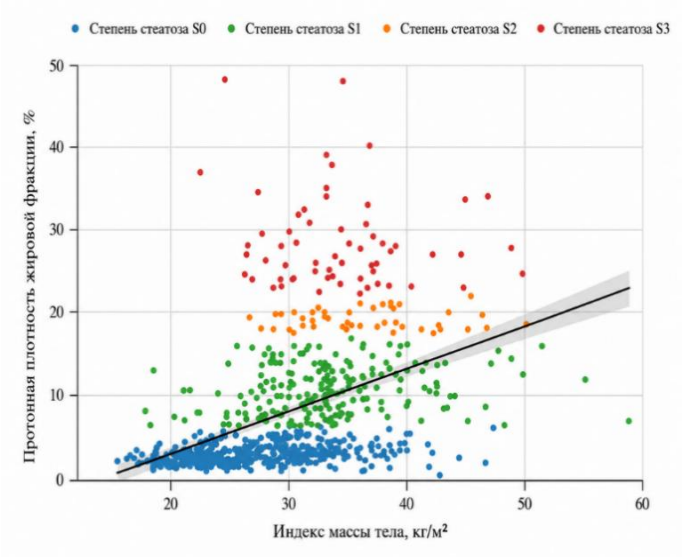


Рисунок 35 – Взаимосвязь среднепеченочного значения протонной плотности жировой фракции печени и ИМТ (p и FDR <0,001)

При близких показателях ИМТ определялся широкий диапазон значений протонной плотности жировой фракции печени с выраженным перекрытием между степенями стеатоза. В диапазоне значений ИМТ от 30 до 35 кг/м² определялись значения протонной плотности жировой фракции, соответствующие как отсутствию стеатоза, так и выраженной степени жировой инфильтрации печени.

Проверка устойчивости выявленной взаимосвязи в подгруппах мужчин и женщин показала наличие статистически значимых корреляций между ИМТ и среднепеченочным значением протонной плотности жировой фракции как для мужчин ($\rho = 0{,}530$; $p < 0{,}001$), так и для женщин ($\rho = 0{,}610$; p и FDR $< 0{,}001$).

При анализе в группах, сформированных по степени стеатоза, отмечалось статистически значимое повышение медианных значений ИМТ у пациентов со стеатозом при значительном перекрытии диапазонов ($H = 203{,}68$; p и FDR $< 0{,}001$) (Таблица 27).

Таблица 27 – Индекс массы тела и протонная плотность жировой фракции печени по степеням стеатоза

Степень стеатоза печени	Индекс массы тела, кг/м² (медиана [Q1; Q3])	Протонная плотность жировой фракции, % (медиана [Q1; Q3])
S0	26,33 [22,75; 30,97]	2,86 [2,11; 3,70]
S1	32,87 [29,07; 36,03]	10,35 [8,00; 13,00]
S2	36,06 [32,05; 39,41]	18,80 [18,30; 20,00]
S3	33,72 [30,15; 37,14]	27,00 [24,25; 30,76]

При попарных сравнениях различия определялись между всеми группами пациентов с наличием стеатоза (FDR $< 0{,}05$), кроме групп пациентов с легкой и выраженной степенью после коррекции уровня значимости (FDR $= 0{,}170$), что отображает существенное перекрытие распределений ИМТ и степеней стеатоза (Рисунок 36).

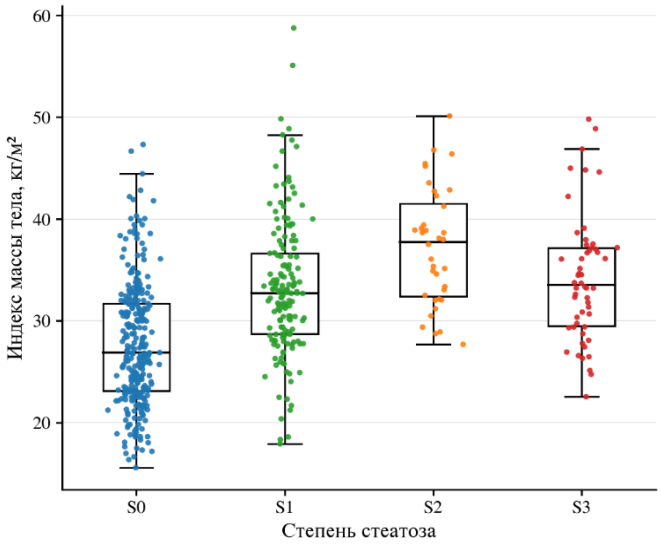


Рисунок 36 – Распределение индекса массы тела в зависимости от степени стеатоза печени

Анализ распределения степеней стеатоза внутри категорий ИМТ показал одновременное присутствие пациентов как без признаков стеатоза печени, так и с его различной степенью выраженности во всех категориях ИМТ (Таблица 28, Рисунок 37).

Таблица 28 – Распределение наблюдений по степеням стеатоза печени в категориях индекса массы тела

Категория ИМТ, кг/м²	Всего, n	S0, n	S1, n	S2, n	S3, n
<18,5	13	11	2	0	0
18,5-24,9	200	183	15	0	2
25-29,9	185	120	47	5	13
30-34,9	218	95	87	14	22
35-39,9	106	32	41	16	17
≥ 40	57	10	29	10	8

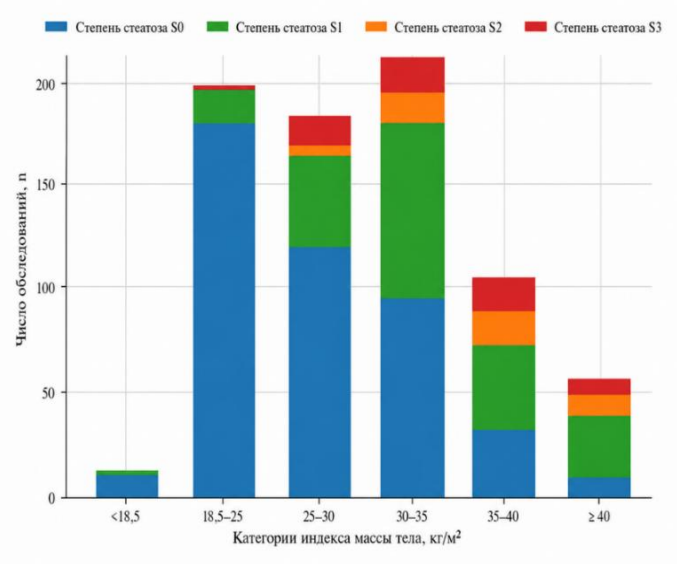


Рисунок 37 – Визуализация распределения степеней стеатоза в категориях индекса массы тела

Существенное перекрытие распределений ИМТ и групп стеатоза может быть обусловлено неоднородностью этиологической структуры выборки. В объединенной группе распределение пациентов по этиологии и степени стеатоза выявило достоверные различия (хи-квадрат = 599,58; p и FDR <0,001) (Таблица 29). Наибольшее число пациентов со стеатозом разной степени выраженности выявлялось у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (291 из 306 пациентов, 95,1%). В то же время при вирусных гепатитах В и С (219 из 238, 92%), а также аутоиммунных заболеваниях печени (43 из 46, 93,5%) у большинства пациентов определялось отсутствие стеатоза. В группе пациентов с алкогольной болезнью печени чаще встречалось отсутствие стеатоза (27 из 42, 64,3%), а наличие стеатоза различной степени выраженности выявлено у 15 пациентов (35,7%).

Таблица 29 – Распределение наблюдений по этиологии ХЗП и степени стеатоза

Этиология / степень стеатоза	S0, n (%)	S1, n (%)	S2, n (%)	S3, n (%)	Всего, n
1	2	3	4	5	6
Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени	15 (4,9)	191 (62,4)	42 (13,7)	58 (19)	306
Вирусные гепатиты В и С	219 (92)	16 (6,7)	1 (0,4)	2 (0,8)	238
Алкогольная болезнь печени	27 (64,3)	11 (26,2)	2 (4,8)	2 (4,8)	42

Продолжение таблицы 29

1	2	3	4	5	6
Аутоиммунные заболевания печени	43 (93,5)	3 (6,5)	0	0	46
Контрольная группа	147 (100)	0	0	0	147
Всего	451	221	45	62	779

В группе пациентов с ИМТ <25 кг/м² стеатоз печени определялся у 19 из 213 (8,9%) обследованных. При этом среди пациентов с ИМТ ≥30 кг/м² отсутствие стеатоза выявлено у 137 из 381 (36%) пациентов. Данные результаты демонстрируют, что низкие и нормальные значения ИМТ не исключают наличие стеатоза печени, а высокий ИМТ в свою очередь не является определяющим признаком его наличия.

При оценке влияния возраста выявлялась слабая положительная связь возраста с протонной плотностью жировой фракции в объединенной группе ($\rho = 0,093$; $p = 0,010$).

Для проверки независимости связи ИМТ с протонной плотностью жировой фракции выполнен многомерный регрессионный анализ с включением возраста и пола. ИМТ сохранял статистически значимую положительную корреляцию с протонной плотностью жировой фракции ($\beta = 0,527\%$ на 1 кг/м^2; 95% ДИ 0,447-0,607; p и FDR <0,001). Вклад возраста был слабым ($\beta = -0,037\%$ на 1 год; 95% ДИ -0,073 – -0,001; $p = 0,042$), а статистическая связь с полом не достигала значимости ($p = 0,763$).

Ввиду значительного перекрытия распределений ИМТ между степенями стеатоза для определения дискриминационной способности ИМТ в выявлении стеатоза печени различной степени выраженности выполнен ROC-анализ (Рисунок 38). Значения площади под ROC-кривой для выявления стеатоза любой степени выраженности (≥S1) составили 0,793 (95% ДИ 0,761-0,824), умеренной и выраженной степени (≥S2) – 0,761 (95% ДИ 0,718-0,801), а для выраженной степени (S3) – 0,706 (95% ДИ 0,649-0,762).

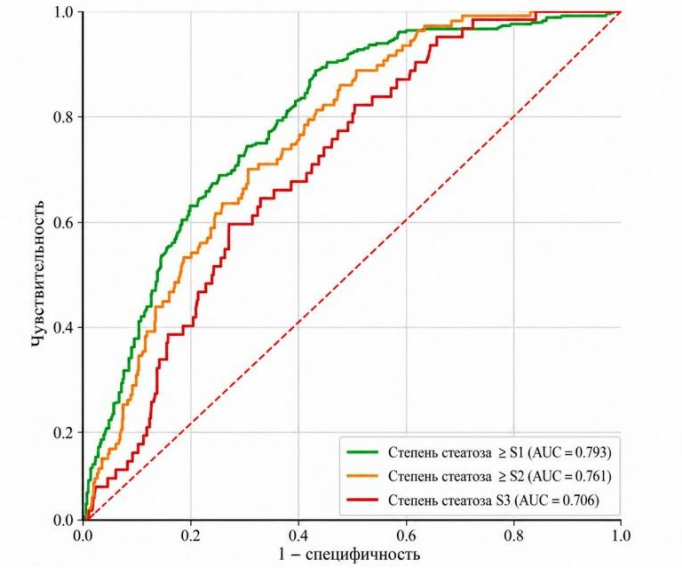


Рисунок 38 – ROC-кривые индекса массы тела для выявления стеатоза ≥S1, ≥S2 и S3

Полученные результаты характеризуют дискриминационную способность ИМТ в выявлении стеатоза любой степени, а также умеренной и выраженной степени как умеренную. В то же время значения AUROC для ИМТ в выявлении выраженного стеатоза находятся на границе низкой дискриминационной способности.

Заключение. Таким образом, протонная плотность жировой фракции, полученная при использовании трехмерных градиентных импульсных последовательностей с мультиэхо, является основной методикой для количественной оценки стеатоза печени. Это обосновывает использование протонной плотности жировой фракции как количественного референса для анализа пространственной вариабельности стеатоза и оценки ошибок упрощенных расчетных МР-метрик.

Сегментарный анализ продемонстрировал неоднородность распределения протонной плотности жировой фракции с наличием градиента жировой инфильтрации. Выявленные особенности указывают, что измерения, ограниченные одним сегментом, сектором или долей печени, приводят к переоценке или недооценке стеатоза относительно среднепеченочного показателя. Последовательное снижение медианы абсолютной ошибки отражает

преимущество мультисегментарного измерения в воспроизводимости и точной оценке выраженности стеатоза печени.

В обеих когортах жировые фракции упрощенных МР-метрик имели выраженную положительную связь с протонной плотностью жировой фракции, однако результаты анализа согласия показали ограничения их количественной взаимозаменяемости.

Содержание железа в печени увеличивалось при нарастании степени стеатоза. При этом в когорте пациентов, обследованных на МР-томографе 3 Тл, определена связь содержания железа в печени с величиной абсолютной ошибки МР-метрики FF1 при ее отсутствии для МР-метрики FF2. В когорте пациентов, обследованных на МР-томографе 1,5 Тл, не выявлено статистически значимой связи содержания железа с абсолютной ошибкой обеих упрощенных МР-метрик.

ИМТ имеет умеренную корреляцию со среднепеченочным значением протонной плотности жировой фракции. При одинаковых значениях ИМТ определяется широкий диапазон значений протонной плотности жировой фракции с выраженным перекрытием степеней стеатоза.

Следовательно, ИМТ следует рассматривать как антропометрический показатель метаболического фона, связанный со стеатозом, но не как количественный эквивалент протонной плотности жировой фракции для оценки выраженности жировой инфильтрации печени.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА НАТИВНОГО Т1-КАРТИРОВАНИЯ И ФРАКЦИИ ВНЕКЛЕТОЧНОГО ОБЪЕМА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

4.1 Результаты количественного анализа диагностической эффективности показателей печени и селезенки на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл

Распределение обследованных пациентов по стадиям фиброза печени представлено в таблице 30.

Таблица 30 – Распределение наблюдений по стадии фиброза печени

Стадия фиброза	n	%
F0	36	14,9
F1	92	38,2
F2	32	13,3
F3	31	12,9
F4	50	20,7
Всего	241	100

Из таблицы 30 следует, что отсутствие фиброзных изменений печени (F0) выявлено у 36 пациентов, что составило 14,9% исследуемой выборки. Данные пациенты представляли собой контрольную группу без заболеваний печени в анамнезе и признаков фиброза по данным ультразвуковой эластометрии печени сдвиговой волной, с нормальными показателями клинического и биохимического анализов крови. Среди пациентов с ХЗП наиболее часто был выявлен слабовыраженный фиброз (F1) – у 92 пациентов (38,2%), менее часто – тяжелый фиброз (F3) – у 31 пациента (12,9%).

Для подробной характеристики обследованных пациентов проанализирована структура сочетания различных комбинаций фиброзных изменений печени и выраженности стеатоза на основании данных количественной оценки по протонной плотности жировой фракции (Таблица 31).

Таблица 31 – Распределение наблюдений по сочетаниям стадии фиброза и степени стеатоза печени

Стадия фиброза / Степень стеатоза	S0, n	S1, n	S2, n	S3, n	Всего, n
F0	36	0	0	0	36
F1	43	37	5	7	92
F2	19	9	3	1	32
F3	23	7	1	0	31
F4	43	7	0	0	50
Всего	164	60	9	8	241

Данные таблицы 31 показывают отсутствие стеатоза у большинства обследованных пациентов (68%). Легкая степень стеатоза выявлена у 60 пациентов (24,9%), умеренная степень – у 9 пациентов (3,7%) и выраженная степень – у 8 пациентов (3,3%). Наиболее распространенными комбинациями фиброза и стеатоза были F1S0 (17,8%) и F4S0 (17,8%), включающие по 43 пациента, а также F1S1, которая выявлена у 37 пациентов (15,4%).

Пациенты без признаков фиброза печени (F0) рассматривались как контрольная группа для формирования нормативных значений количественных МР-показателей и оценки их изменений по мере прогрессирования фиброза печени (Таблица 32).

Таблица 32 – Нормативные значения количественных МР-показателей печени и селезенки в контрольной группе пациентов

МР-показатель	Значение
Нативное Т1 печени, MOLLI 4(1)3(1)2, мс	675,1 [658,9; 682,4]
Нативное Т1 печени, MOLLI 5(3)3, мс	727,1 [718,8; 743,0]
ФВО печени, MOLLI 4(1)3(1)2, %	19,45 [19,06; 20,23]
ФВО печени, MOLLI 5(3)3, %	20,21 [19,58; 20,96]
ФВО селезенки, MOLLI 4(1)3(1)2, %	23,83 [23,34; 24,86]
ФВО селезенки, MOLLI 5(3)3, %	23,56 [22,73; 25,00]

На следующем этапе проведен корреляционный анализ показателей времени Т1-релаксации печени по протоколам MOLLI 5(3)3 и MOLLI 4(1)3(1)2, в результате которого выявлена сильная положительная связь со стадией фиброза печени: 0,779 для протокола MOLLI 4(1)3(1)2 и 0,792 для протокола MOLLI 5(3)3 (для обоих p и FDR <0,001).

При сравнении пациентов с различными стадиями фиброза выявлено, что различия между отсутствием фиброза (F0) и слабовыраженным фиброзом (F1), а также между слабовыраженным (F1) и умеренным (F2) фиброзом носили значительно менее выраженный характер относительно сравнения умеренного (F2) и тяжелого (F3) фиброза, а также тяжелого фиброза (F3) и цирроза (F4) (Таблицы 33, 34).

Таблица 33 – Количественные характеристики времени Т1-релаксации по стадиям фиброза печени

Стадия фиброза	Нативное Т1 печени, MOLLI 4(1)3(1)2, мс (медиана [Q1; Q3])	Нативное Т1 печени, MOLLI 5(3)3, мс (медиана [Q1; Q3])
F0	675,1 [658,9; 682,4]	727,1 [718,8; 743,0]
F1	685,0 [655,0; 715,4]	750,7 [716,0; 803,0]
F2	735,5 [700,4; 777,4]	808 [767,1; 858,2]
F3	806,9 [768,6; 830,7]	890,3 [873,1; 944,7]
F4	905,1 [835,7; 959,9]	990,3 [923,3; 1044,8]

Таблица 34 – Сравнение нативного Т1-картирования печени в зависимости от стадии фиброза

Показатель	Стадии фиброза	p (Манна-Уитни)	FDR
Нативное Т1 печени, MOLLI 4(1)3(1)2	F0-F1	0,018	0,018
	F1-F2	<0,001	<0,001
	F2-F3	<0,001	<0,001
	F3-F4	<0,001	<0,001
Нативное Т1 печени, MOLLI 5(3)3	F0-F1	0,016	0,016
	F1-F2	<0,001	<0,001
	F2-F3	<0,001	<0,001
	F3-F4	<0,001	<0,001

Из таблиц 33 и 34 следует, что полученные результаты характеризуют последовательное увеличение времени нативной Т1-релаксации печени при прогрессировании фиброзных изменений (Рисунок 39).

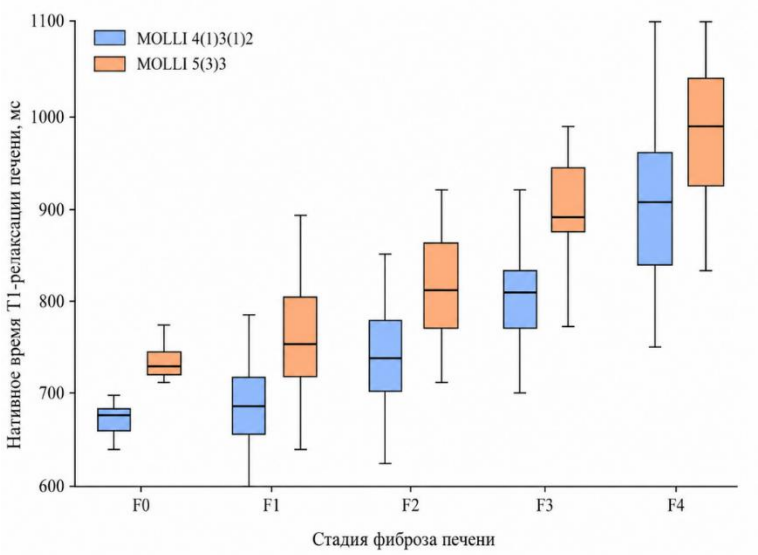


Рисунок 39 – Значения времени Т1-релаксации печени по протоколам MOLLI 4(1)3(1)2 и MOLLI 5(3)3 в зависимости от стадии фиброза (p и FDR ≤0,018)

Для оценки влияния стеатоза печени на показатели нативного Т1-картирования выполнен корреляционный анализ, который продемонстрировал, что у пациентов со стеатозом печени сила связи значительно ниже при сохранении ее положительной направленности: коэффициент корреляции Спирмена по протоколу MOLLI 5(3)3 составил $\rho = 0{,}574$, а для протокола MOLLI 4(1)3(1)2 – $\rho = 0{,}502$ (p и FDR <0,001 для обоих). На основании полученных данных наглядно продемонстрировано, что стеатоз оказывает модифицирующее влияние на время Т1-релаксации печени.

При анализе значений ФВО печени выявлено наличие выраженной взаимосвязи со стадией фиброза печени для обоих применяемых в исследовании протоколов Т1-картирования, а сила связи превышала установленную для нативного Т1-картирования печени. В свою очередь ФВО селезенки также показала сильную положительную корреляционную связь со стадией фиброза печени, но в меньшей степени по сравнению с показателями ФВО печени (Таблица 35).

Таблица 35 – Корреляция показателей ФВО печени и селезенки со стадией фиброза печени

Показатель	ρ (Спирмена)	p	FDR
ФВО печени, MOLLI 4(1)3(1)2, %	0,873	<0,001	<0,001
ФВО печени, MOLLI 5(3)3, %	0,859	<0,001	<0,001
ФВО селезенки, MOLLI 4(1)3(1)2, %	0,806	<0,001	<0,001
ФВО селезенки, MOLLI 5(3)3, %	0,794	<0,001	<0,001

При анализе ФВО печени и селезенки выявлено монотонное увеличение медианы показателей при применении обоих протоколов Т1-картирования. Количественные показатели, характерные для каждой из стадий фиброза, приведены в таблицах 36 и 37.

Таблица 36 – Значения ФВО печени и селезенки в зависимости от стадии фиброза печени при использовании протокола Т1-картирования MOLLI 4(1)3(1)2

Стадия фиброза	ФВО печени, MOLLI 4(1)3(1)2, % (медиана [Q1; Q3])	ФВО селезенки, MOLLI 4(1)3(1)2, % (медиана [Q1; Q3])
F0	19,45 [19,06; 20,23]	23,83 [23,34; 24,86]
F1	20,14 [19,22; 21,16]	24,79 [23,56; 25,89]
F2	22,85 [21,39; 23,79]	25,29 [24,72; 27,06]
F3	27,59 [25,86; 28,70]	27,39 [26,98; 28,72]
F4	34,25 [31,97; 37,62]	33,93 [30,63; 37,01]

Таблица 37 – Значения ФВО печени и селезенки в зависимости от стадии фиброза печени при использовании протокола Т1-картирования MOLLI 5(3)3

Стадия фиброза	ФВО печени, MOLLI 5(3)3, % (медиана [Q1; Q3])	ФВО селезенки, MOLLI 5(3)3, % (медиана [Q1; Q3])
F0	20,21 [19,58; 20,96]	23,56 [22,73; 25,00]
F1	21,40 [19,85; 22,74]	24,57 [23,64; 25,32]
F2	24,41 [23,15; 25,76]	25,32 [24,17; 26,97]
F3	28,82 [27,35; 29,73]	27,71 [27,09; 29,16]
F4	35,10 [33,58; 39,54]	31,82 [30,63; 36,01]

В связи с выявленными закономерностями выполнена оценка связи ФВО обоих МР-биомаркеров со стадией фиброза. При попарном сравнении стадий фиброза показатели ФВО печени и селезенки выраженность различий отличалась, в т.ч. от применяемого протокола Т1-картирования (Таблица 38).

Таблица 38 – Различия показателей ФВО печени и селезенки в зависимости от стадии фиброза печени

Показатель	Сравнение	p (Манна-Уитни)	FDR
ФВО печени, MOLLI 4(1)3(1)2	F0-F1	0,013	0,013
	F1-F2	<0,001	<0,001
	F2-F3	<0,001	<0,001
	F3-F4	<0,001	<0,001
ФВО печени, MOLLI 5(3)3	F0-F1	0,012	0,012
	F1-F2	<0,001	<0,001
	F2-F3	<0,001	<0,001
	F3-F4	<0,001	<0,001
ФВО селезенки, MOLLI 4(1)3(1)2	F0-F1	0,014	0,014
	F1-F2	0,007	0,007
	F2-F3	<0,001	<0,001
	F3-F4	<0,001	<0,001
ФВО селезенки, MOLLI 5(3)3	F0-F1	0,013	0,013
	F1-F2	0,012	0,012
	F2-F3	<0,001	<0,001
	F3-F4	<0,001	<0,001

Для наглядной иллюстрации различий в показателях ФВО печени и селезенки между стадиями фиброза выполнена графическая визуализация, отражающая формирование восходящего градиента уже на ранних стадиях фиброза печени (Рисунки 40, 41).

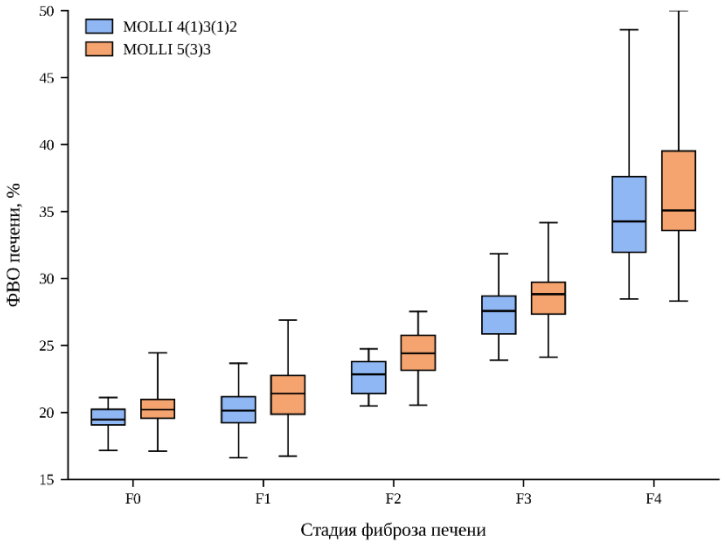


Рисунок 40 – Распределение значений ФВО печени по протоколам MOLLI 4(1)3(1)2 и MOLLI 5(3)3 в зависимости от стадии фиброза печени (p и FDR ≤0,013)

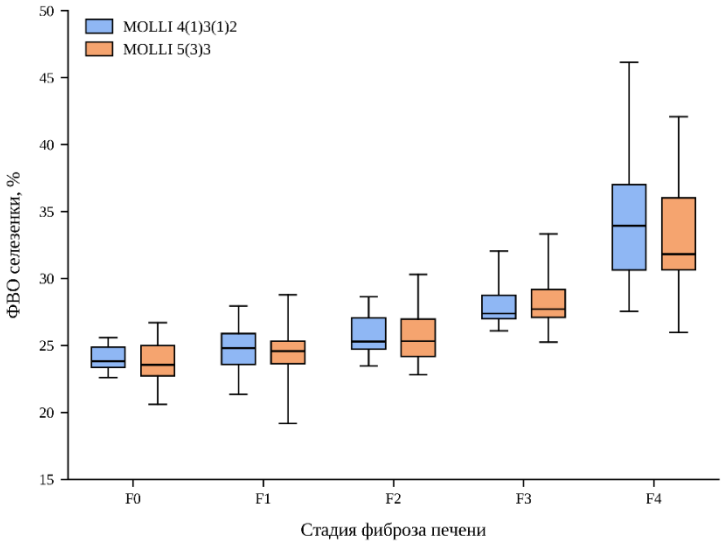


Рисунок 41 – Распределение значений ФВО селезенки по протоколам MOLLI 4(1)3(1)2 и MOLLI 5(3)3 в зависимости от стадии фиброза печени (p и FDR ≤0,014)

При анализе влияния стеатоза печени определялась отрицательная корреляционная зависимость между протонной плотностью жировой фракции и значениями ФВО печени для обоих протоколов Т1-картирования. Так для ФВО печени, рассчитанной по протоколу Т1-картирования MOLLI 4(1)3(1)2, коэффициент корреляции Спирмена составил ρ = -0,235 (p <0,001; FDR = 0,001), а для протокола MOLLI 5(3)3 – ρ = -0,201 (p = 0,003; FDR = 0,005). У ФВО селезенки наличие связи с протонной плотностью жировой фракции не выявлено (FDR >0,05).

Для определения диагностической эффективности Т1-картирования и расчета ФВО в выявлении фиброзных изменений печени выполнен ROC-анализ. В качестве базовой целевой переменной применяли разграничение отсутствия или наличия слабовыраженного фиброза (стадии F0-F1) и стадий клинически значимого фиброза F2-F4 (≥F2). Также для всех анализируемых количественных МР-показателей определены пороговые значения для исключения и подтверждения клинически значимого фиброза печени (≥F2) (Таблицы 39, 40).

Таблица 39 – Диагностическая эффективность количественных МР-показателей для выявления клинически значимого фиброза (≥F2)

Показатель	AUROC	95% ДИ (бутстрэп)	Порог (Юдена)	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
Нативное Т1 печени, MOLLI 4(1)3(1)2, мс	0,909	0,863-0,951	717	89,5	84,9	83,9	90,2
Нативное Т1 печени, MOLLI 5(3)3, мс	0,919	0,878-0,953	829	80	91,7	89,4	84,1
ФВО печени, MOLLI 4(1)3(1)2, %	0,976	0,959-0,989	22,85	87,4	97,5	96,8	89,9
ФВО печени, MOLLI 5(3)3, %	0,967	0,944-0,986	23,63	91,1	91,5	90,2	92,2
ФВО селезенки, MOLLI 4(1)3(1)2, %	0,918	0,877-0,953	26,34	81,6	92,4	90,3	85,3
ФВО селезенки, MOLLI 5(3)3, %	0,914	0,873-0,952	25,97	84,2	89,7	87,6	86,7

Таблица 40 – Диагностические характеристики количественных МР-показателей для выявления клинически значимого фиброза печени (≥F2)

Показатель	Исключающий порог (Se≥85%)	Se, %	Sp, %	Подтверждающий порог (Sp≥95%)	Se, %	Sp, %
Нативное Т1 печени, MOLLI 4(1)3(1)2, мс	726,2	87,6	85,7	769,5	71,4	95,8
Нативное Т1 печени, MOLLI 5(3)3, мс	798	85,7	81	855,5	73,3	96,7
ФВО печени, MOLLI 4(1)3(1)2, %	22,85	87,4	97,5	22,85	87,4	97,5
ФВО печени, MOLLI 5(3)3, %	24,57	85,1	95,7	24,57	85,1	95,7
ФВО селезенки, MOLLI 4(1)3(1)2, %	25,75	85,4	79	26,84	74,8	95,8
ФВО селезенки, MOLLI 5(3)3, %	25,55	85,1	83,6	27,04	74,3	95,7

Из таблиц 39 и 40 следует, что наибольшую диагностическую эффективность в выявлении клинически значимого фиброза имеют показатели ФВО печени по обоим протоколам Т1-картирования, а оптимальные пороговые значения по индексу Юдена характеризуются одновременно высокими показателями чувствительности и специфичности. Нативное Т1-картирование печени и ФВО селезенки демонстрировали более низкую диагностическую эффективность по сравнению с ФВО печени. При этом для показателей ФВО печени по обоим протоколам Т1-картирования исключающий и подтверждающий пороги количественно совпадали, отражая высокую чувствительность и специфичность

параметров в выявлении клинически значимого фиброза. Пороговые значения подтверждения для нативного Т1-картирования печени и ФВО селезенки демонстрировали снижение чувствительности при более высоких показателях специфичности (Рисунок 42).

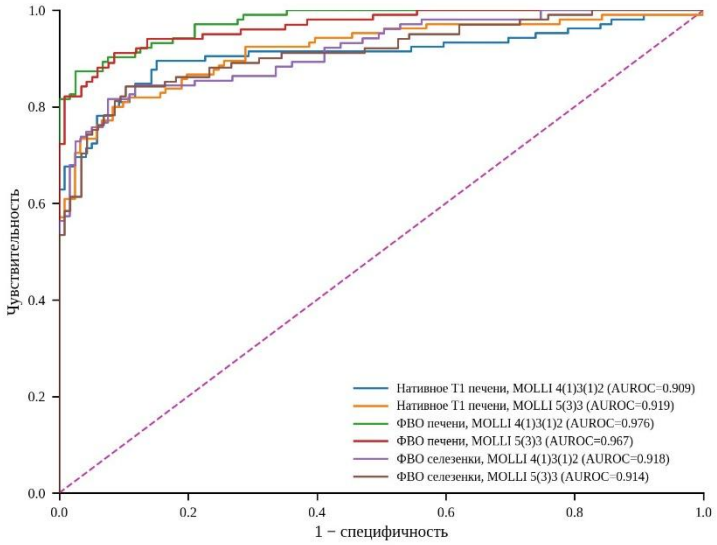


Рисунок 42 – ROC-кривые количественных МР-показателей для выявления клинически значимого фиброза печени (≥F2)

Аналогичный анализ диагностической эффективности количественных МР-показателей нативного Т1-картирования печени, а также ФВО печени и селезенки выполнен для выявления тяжелого фиброза и цирроза (≥F3) (Таблицы 41, 42).

Таблица 41 – Диагностическая эффективность количественных МР-показателей для выявления тяжелого фиброза и цирроза печени (≥F3)

Показатель	AUROC	95% ДИ (бутстрэп)	Порог (Юдена)	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
Нативное Т1 печени, MOLLI 4(1)3(1)2, мс	0,956	0,922-0,980	759,5	92,2	87,8	79,8	95,6
Нативное Т1 печени, MOLLI 5(3)3, мс	0,964	0,940-0,984	871	87	95,3	90,5	93,4
ФВО печени, MOLLI 4(1)3(1)2, %	0,999	0,997-1,000	24,86	96	100	100	98
ФВО печени, MOLLI 5(3)3, %	0,994	0,987-0,999	26,36	96	96,5	93,5	97,9
ФВО селезенки, MOLLI 4(1)3(1)2, %	0,978	0,962-0,990	26,34	98,7	87,8	80,4	99,2
ФВО селезенки, MOLLI 5(3)3, %	0,973	0,954-0,988	26,7	93,3	90,1	83,3	96,2

Таблица 42 – Диагностические характеристики количественных МР-показателей для выявления тяжелого фиброза и цирроза печени (≥F3)

Показатель	Исключающий порог (Se≥85%)	Se, %	Sp, %	Подтверждающий порог (Sp≥95%)	Se, %	Sp, %
Нативное Т1 печени, MOLLI 4(1)3(1)2, мс	769,5	87	91,2	782,5	79,2	95,2
Нативное Т1 печени, MOLLI 5(3)3, мс	871	87	95,3	871	87	95,3
ФВО печени, MOLLI 4(1)3(1)2, %	24,86	96	100	24,86	96	100
ФВО печени, MOLLI 5(3)3, %	26,36	96	96,5	26,36	96	96,5
ФВО селезенки, MOLLI 4(1)3(1)2, %	27,14	85,3	94,6	27,37	81,3	95,2
ФВО селезенки, MOLLI 5(3)3, %	27,26	86,7	93	27,88	77,3	95,8

При использовании порога фиброза ≥F3 нативное Т1-картирование печени и ФВО по обоим протоколам продемонстрировали высокую диагностическую эффективность со значениями AUROC в диапазоне от 0,956 до 0,999. Наиболее высокие показатели выявлены у ФВО печени по протоколу Т1-картирования MOLLI 4(1)3(1)2. Оптимальные пороговые значения по индексу Юдена для ФВО печени по обоим протоколам характеризовались высокой чувствительностью и одновременно с этим специфичностью, достигающей 100% по протоколу MOLLI 4(1)3(1)2.

Нативное время Т1-релаксации печени также отличалось высокой дискриминационной способностью при выявлении тяжелого фиброза и цирроза, но уступало показателям ФВО печени. Для Т1-картирования по протоколу MOLLI 5(3)3 порог 871 мс одновременно соответствовал критериям исключающего и подтверждающего порогов с показателями чувствительности 87% и специфичности 95,3%.

ФВО селезенки показала высокую чувствительность в выявлении стадии ≥F3, однако характеризовалась меньшей специфичностью по сравнению с аналогичными показателями ФВО печени, что отразилось в более низких значениях площади под ROC-кривой.

Дополнительно для ФВО печени определены пороговые значения с высокой специфичностью (≥95%), сочетающиеся с показателями высокой чувствительности (96%) для обоих протоколов. В то же время для нативного Т1-картирования печени достижение высокой специфичности сопровождалось снижением чувствительности до 79,2% и 87%, ограничивая эффективность его использования в качестве подтверждающего МР-биомаркера порога тяжелого фиброза и цирроза.

В целом по сравнению с порогом клинически значимого фиброза (≥F2) отмечено увеличение диагностической эффективности МР-биомаркеров с переходом к порогу поздних стадий фиброза печени (Рисунок 43).

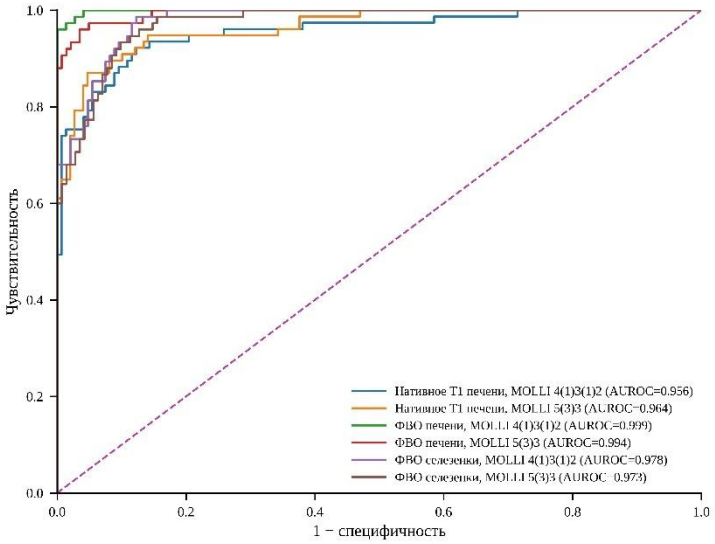


Рисунок 43 – ROC-кривые количественных МР-показателей для выявления тяжелого фиброза и цирроза (≥F3)

Результаты ROC-анализа для определения стадии цирроза печени (F4) также показали высокую диагностическую эффективность всех анализируемых количественных МР-биомаркеров. Наибольшие значения площади под ROC-кривой отмечались для показателей ФВО печени, отражая выраженный характер изменений паренхимы при терминальной стадии фиброза печени (Таблицы 43, 44).

Таблица 43 – Диагностическая эффективность количественных МР-показателей для выявления цирроза печени (F4)

Показатель	AUROC	95% ДИ (бутстрэп)	Порог (Юдена)	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
Нативное Т1 печени, MOLLI 4(1)3(1)2, мс	0,963	0,938-0,982	811,5	89,4	91	72,4	97
Нативное Т1 печени, MOLLI 5(3)3, мс	0,958	0,930-0,979	893	89,4	89,9	70	97
ФВО печени, MOLLI 4(1)3(1)2, %	0,998	0,993-1,000	29,13	97,8	98,3	93,6	99,4
ФВО печени, MOLLI 5(3)3, %	0,993	0,984-0,999	30,22	95,6	97,7	91,5	98,8
ФВО селезенки, MOLLI 4(1)3(1)2, %	0,990	0,979-0,997	28,91	95,6	96	86	98,8
ФВО селезенки, MOLLI 5(3)3, %	0,972	0,951-0,989	29,31	91,1	95,3	83,7	97,6

Таблица 44 – Диагностические характеристики количественных МР-показателей для выявления цирроза печени (F4)

Показатель	Исключающий порог (Se≥85%)	Se, %	Sp, %	Подтверждающий порог (Sp≥95%)	Se, %	Sp, %
Нативное Т1 печени, MOLLI 4(1)3(1)2, мс	814	85,1	91,5	834	76,6	95,5
Нативное Т1 печени, MOLLI 5(3)3, мс	899,5	85,1	90,5	925,5	74,5	95,5
ФВО печени, MOLLI 4(1)3(1)2, %	29,13	97,8	98,3	29,13	97,8	98,3
ФВО печени, MOLLI 5(3)3, %	30,22	95,6	97,7	30,22	95,6	97,7
ФВО селезенки, MOLLI 4(1)3(1)2, %	28,91	95,6	96	28,91	95,6	96
ФВО селезенки, MOLLI 5(3)3, %	29,31	91,1	95,3	29,31	91,1	95,3

Оба используемых протокола определения нативного времени Т1-релаксации печени также характеризовались высокой дискриминационной способностью в диагностике цирроза печени, однако их значения AUROC были ниже по сравнению с аналогичными показателями ФВО печени. Схожая тенденция отмечалась и для показателей ФВО селезенки, диагностическая эффективность которых была высокой, но также уступала по параметрам ФВО печени.

Определены одинаковые подтверждающие и исключающие пороги для ФВО печени и селезенки по каждому из применяемых протоколов Т1-картирования в

диагностике цирроза с высокими показателями чувствительности (91,1-97,8%) и специфичности (95,3-98,3%). Достижение подтверждающих пороговых значений для нативного Т1-картирования печени сопровождалось выраженным снижением чувствительности до 74,5% и 76,6% для протоколов MOLLI 5(3)3 и MOLLI 4(1)3(1)2 соответственно.

Сравнение ROC-показателей порогов ≥F3 и F4 выявило разнонаправленную динамику среди анализируемых МР-биомаркеров. Для нативного Т1-картирования печени и ФВО селезенки по протоколу MOLLI 4(1)3(1)2 значения AUROC увеличились, а для остальных показателей, напротив, отмечено минимальное снижение значений при сохранении высокой диагностической эффективности всех количественных МР-показателей в выявлении цирроза печени (Рисунок 44).

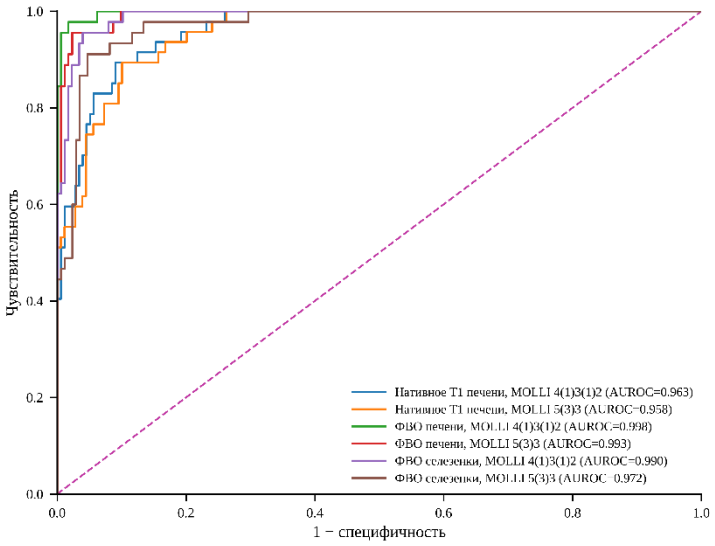


Рисунок 44 – ROC-кривые количественных МР-показателей для выявления цирроза печени (F4)

Для оценки влияния стеатоза печени на количественные МР-показатели анализировали значения нативного времени Т1-релаксации и ФВО печени по обоим применяемым в исследовании протоколам Т1-картирования. Анализ произведен в группах пациентов с отсутствием и наличием стеатоза отдельно для каждой стадии фиброза (Таблица 45).

Таблица 45 – Количественные характеристики нативного Т1-картирования и ФВО печени в зависимости от стадии фиброза и наличия стеатоза

Стадия фиброза печени	Нативное Т1 печени, S0, Me [Q1; Q3]	Нативное Т1 печени, S1-S3, Me [Q1; Q3]	ФВО печени, S0, Me [Q1; Q3]	ФВО печени, S1-S3, Me [Q1; Q3]
MOLLI 4(1)3(1)2				
F0	675,1 [658,9; 682,4]	-	19,45 [19,06; 20,23]	-
F1	714,0 [676,0; 741,5]	668,3 [639,8; 690,6]	20,25 [19,51; 21,85]	20,06 [19,08; 20,9]
F2	762,7 [731,2; 787,8]	709,0 [641; 727]	22,87 [22,10; 23,77]	21,72 [21,01; 24,14]
F3	800,8 [772,3; 851]	815,0 [717,5; 819,7]	28,26 [25,95; 28,74]	26,56 [26,03; 27,37]
F4	911,5 [843,7; 961,7]	810,8 [783,4; 839,3]	34,78 [32,08; 37,71]	31,88 [31,35; 32,35]
MOLLI 5(3)3				
F0	727,1 [718,8; 743,0]	-	20,21 [19,58; 20,96]	-
F1	794,0 [753,0; 828,5]	721,9 [696,9; 751,8]	21,58 [19,99; 23,05]	21,4 [19,26; 22,51]
F2	844,0 [789,5; 865,3]	791,0 [715,8; 800,3]	24,73 [23,44; 26,19]	23,49 [22,61; 24,8]
F3	887,3 [878,0; 936,3]	915,0 [820,9; 946,5]	29,28 [27,35; 29,72]	28,02 [27,18; 29,42]
F4	995,3 [944,8; 1056,8]	896,3 [887,5; 904,9]	35,45 [34,06; 39,78]	32,28 [31,42; 33,08]

Из таблицы 45 следует, что показатели времени Т1-релаксации и ФВО печени у пациентов без стеатоза показали последовательное увеличение от стадии F0 к F4 в обоих протоколах Т1-картирования с наибольшим градиентом на стадиях тяжелого фиброза и цирроза печени.

При наличии стеатоза время Т1-релаксации и ФВО печени сохраняют монотонное увеличение значений при прогрессировании фиброза по обоим протоколам Т1-картирования, но характеризуются преимущественно более низкими значениями по сравнению с группой пациентов без стеатоза.

При попарном сравнении смежных стадий фиброза у пациентов с отсутствием стеатоза выявлено, что значения времени нативного Т1-картирования и ФВО печени различались между всеми смежными стадиями фиброза по обоим протоколам Т1-картирования. При наличии стеатоза время Т1-релаксации печени

обоих протоколов не позволяло выявить различия между стадиями фиброза, тогда как ФВО печени такую способность сохраняла (Таблица 46).

Таблица 46 – Межстадийные различия нативного Т1-картирования и ФВО печени в подгруппах пациентов с наличием и отсутствием стеатоза

Группа	Показатель	F0-F1, p / FDR	F1-F2, p / FDR	F2-F3, p / FDR	F3-F4, p / FDR
S0	Нативное Т1 печени, MOLLI 4(1)3(1)2	<0,001 / <0,001	0,002 / 0,002	0,007 / 0,007	<0,001 / <0,001
S0	ФВО печени, MOLLI 4(1)3(1)2	0,005 / 0,005	<0,001 / <0,001	<0,001 / <0,001	<0,001 / <0,001
S0	Нативное Т1 печени, MOLLI 5(3)3	<0,001 / <0,001	0,016 / 0,016	0,001 / 0,001	<0,001 / <0,001
S0	ФВО печени, MOLLI 5(3)3	0,007 / 0,007	<0,001 / <0,001	<0,001 / <0,001	<0,001 / <0,001
S1-S3	Нативное Т1 печени, MOLLI 4(1)3(1)2	–	0,394 / 0,394	0,026 / 0,079	0,299 / 0,394
S1-S3	ФВО печени, MOLLI 4(1)3(1)2	–	<0,001 / 0,002	0,001 / 0,002	0,011 / 0,011
S1-S3	Нативное Т1 печени, MOLLI 5(3)3	–	0,145 / 0,218	0,026 / 0,079	0,777 / 0,777
S1-S3	ФВО печени, MOLLI 5(3)3	–	0,004 / 0,006	0,002 / 0,006	0,011 / 0,011

Выявленные особенности количественных МР-биомаркеров при различных сочетаниях фиброза и стеатоза проиллюстрированы на рисунке 45. Ввиду модифицирующего влияния стеатоза время Т1-релаксации у пациента с умеренно выраженным фиброзом ниже, чем у пациента с отсутствием фиброза, а ФВО печени выше в соответствии с выраженностью фиброза.

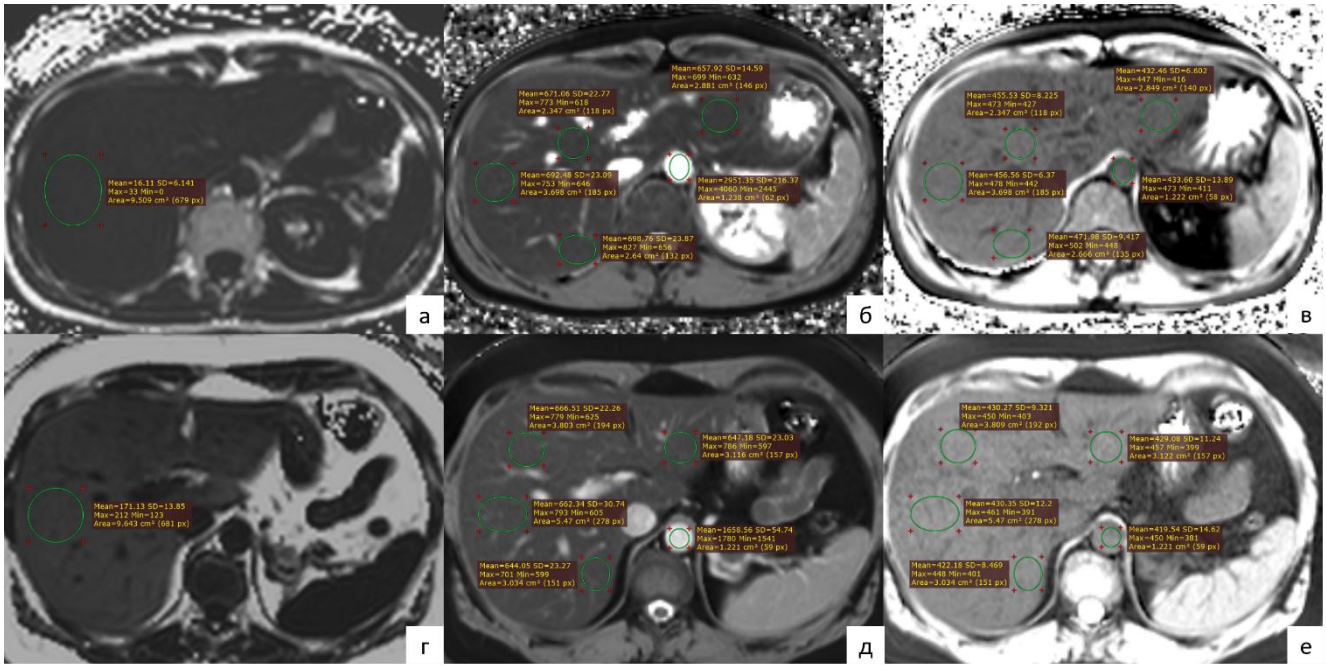


Рисунок 45 – Примеры количественной оценки фиброзных изменений печени при различной степени стеатоза
Верхний ряд – пациент без фиброза и стеатоза (F0S0), нижний ряд – пациент с умеренно выраженным фиброзом и легким стеатозом (F2S1): а, г – карты протонной плотности жировой фракции; б, д – карты нативного времени Т1-релаксации печени по протоколу MOLLI 4(1)3(1)2; в, е – карты постконтрастного времени Т1-релаксации печени по протоколу MOLLI 4(1)3(1)2. У пациента F0S0 протонная плотность жировой фракции 1,61%, нативное время Т1-релаксации печени – 680,1 мс, ФВО печени – 19,35%; у пациента F2S1 – 17,11%, 655 мс и 23,38% соответственно.
Представлены измерения протонной плотности жировой фракции, времени Т1-релаксации до и после контрастирования в сегментах S2, S4a, S7, S8 печени и аорте

Дополнительно проведен ROC-анализ для оценки диагностической эффективности времени Т1-релаксации и ФВО в определении фиброза в группах пациентов при стратификации по стеатозу для каждого протокола Т1-картирования (Таблица 47).

Таблица 47 – Диагностическая эффективность нативного Т1-картирования и ФВО печени в группах пациентов с наличием и отсутствием стеатоза

Протокол и показатель	Группа	≥F2, AUROC [95% ДИ]	≥F3, AUROC [95% ДИ]	F4, AUROC [95% ДИ]
1	2	3	4	5
Нативное Т1, MOLLI 4(1)3(1)2	S0	0,943 [0,905-0,976]	0,960 [0,932-0,983]	0,958 [0,924-0,983]

Продолжение таблицы 47

1	2	3	4	5
Нативное Т1, MOLLI 4(1)3(1)2	S1-S3	0,771 [0,614-0,901]	0,914 [0,791-1,000]	0,966 [0,897-1,000]
ФВО, MOLLI 4(1)3(1)2	S0	0,985 [0,969-0,995]	0,999 [0,996-1,000]	0,997 [0,990-1,000]
ФВО, MOLLI 4(1)3(1)2	S1-S3	0,939 [0,868-0,988]	1,000 [1,000-1,000]	1,000 [1,000-1,000]
Нативное Т1, MOLLI 5(3)3	S0	0,941 [0,908-0,970]	0,961 [0,933-0,985]	0,954 [0,921-0,981]
Нативное Т1, MOLLI 5(3)3	S1-S3	0,818 [0,678-0,939]	0,954 [0,876-1,000]	0,926 [0,852-0,981]
ФВО, MOLLI 5(3)3	S0	0,972 [0,948-0,990]	0,992 [0,982-0,999]	0,991 [0,980-0,999]
ФВО, MOLLI 5(3)3	S1-S3	0,940 [0,868-0,992]	1,000 [1,000-1,000]	1,000 [1,000-1,000]

Данные таблицы 47 свидетельствуют о том, что при отсутствии стеатоза оба МР-биомаркера характеризовались высокой диагностической эффективностью при всех анализируемых порогах фиброза с показателями AUROC для нативного Т1-картирования от 0,941 до 0,961 и ФВО печени от 0,972 до 0,999.

В группе пациентов со стеатозом наибольшие отличия в диагностической эффективности определялись при пороге клинически значимого фиброза (≥F2), при котором значения AUROC нативного Т1-картирования по протоколу MOLLI 4(1)3(1)2 продемонстрировали снижение до 0,771 и по протоколу MOLLI 5(3)3 до 0,818. В свою очередь ФВО печени сохраняла устойчивость в группе пациентов со стеатозом и характеризовалась высокой диагностической эффективностью при всех анализируемых порогах фиброза с AUROC от 0,939 до 1,000.

Значимость выявленных при ROC-анализе различий в диагностической эффективности нативного Т1-картирования и ФВО печени при стратификации пациентов по стеатозу оценена по методу Делонга (Таблица 48).

Таблица 48 – Сравнение диагностической эффективности нативного Т1-картирования и ФВО печени

Протокол	Группа	Порог	AUROC Т1-картирования	AUROC ФВО	ΔAUROC, ФВО-Т1	p	FDR
MOLLI 4(1)3(1)2	S0	≥F2	0,943	0,985	0,041	0,007	0,021
	S0	≥F3	0,960	0,999	0,038	0,003	0,016
	S0	F4	0,958	0,997	0,039	0,003	0,016
	S1-S3	≥F2	0,771	0,939	0,168	0,044	0,066
	S1-S3	≥F3	0,914	1,000	0,086	0,147	0,176
	S1-S3	F4	0,966	1,000	0,034	0,185	0,185
MOLLI 5(3)3	S0	≥F2	0,941	0,972	0,031	0,030	0,058
	S0	≥F3	0,961	0,992	0,031	0,022	0,053
	S0	F4	0,954	0,991	0,037	0,004	0,016
	S1-S3	≥F2	0,818	0,940	0,122	0,086	0,115
	S1-S3	≥F3	0,954	1,000	0,046	0,166	0,181
	S1-S3	F4	0,926	1,000	0,074	0,034	0,058

Из таблицы 48 следует, что ФВО печени вне зависимости от наличия стеатоза демонстрирует более высокую диагностическую эффективность, чем нативное Т1-картирование печени при всех порогах фиброза. Наибольшие различия между нативным Т1-картированием и ФВО печени определялись на пороге клинически значимого фиброза (≥F2), составляя 0,168 и 0,122 для протоколов MOLLI 4(1)3(1)2 и MOLLI 5(3)3 соответственно, но при этом были статистически незначимыми, как и при порогах ≥F3 и F4.

Факторы, определяющие вариабельность количественных МР-показателей печени, определены с помощью многофакторного анализа, по результатам которого построены модели линейной регрессии. В качестве независимых переменных использовались стадия фиброза печени, протонная плотность жировой фракции печени, содержание железа в печени, возраст и пол пациентов (Таблицы 49, 50).

Таблица 49 – Многофакторная линейная регрессия для нативного Т1-картирования печени

Фактор	B	95% ДИ	p
1	2	3	4
MOLLI 4(1)3(1)2 (R^2 = 0,755; скорректированный R^2 = 0,750; p <0,001)			
Протонная плотность жировой фракции, %	-3,727	-5,285; -2,169	<0,001
Содержание железа в печени, мг/г	-86,482	-129,091; -43,872	<0,001

Продолжение таблицы 49

1	2	3	4
Стадия фиброза	56,844	51,158; 62,530	<0,001
Возраст, лет	-0,404	-0,985; 0,177	0,172
Пол (мужской)	7,865	-7,029; 22,758	0,299
MOLLI 5(3)3 (R^2 = 0,785; скорректированный R^2 = 0,780; p <0,001)			
Протонная плотность жировой фракции, %	-3,551	-5,167; -1,936	<0,001
Содержание железа в печени, мг/г	-132,863	-177,496; -88,231	<0,001
Стадия фиброза	62,118	56,156; 68,081	<0,001
Возраст, лет	-0,097	-0,705; 0,511	0,754
Пол (мужской)	14,300	-1,286; 29,885	0,072

Таблица 50 – Многофакторная линейная регрессия для фракции внеклеточного объема печени

Фактор	B	95% ДИ	p
MOLLI 4(1)3(1)2 (R^2 = 0,819; скорректированный R^2 = 0,815; p <0,001)			
Протонная плотность жировой фракции, %	-0,135	-0,220; -0,050	0,002
Содержание железа в печени, мг/г	0,322	-2,002; 2,645	0,785
Стадия фиброза	4,406	4,093; 4,719	<0,001
Возраст, лет	-0,089	-0,121; -0,057	<0,001
Пол (мужской)	0,214	-0,602; 1,029	0,606
MOLLI 5(3)3 (R^2 = 0,801; скорректированный R^2 = 0,796; p <0,001)			
Протонная плотность жировой фракции, %	-0,161	-0,253; -0,068	<0,001
Содержание железа в печени, мг/г	0,606	-1,910; 3,122	0,635
Стадия фиброза	4,389	4,050; 4,727	<0,001
Возраст, лет	-0,077	-0,112; -0,043	<0,001
Пол (мужской)	0,548	-0,337; 1,433	0,223

Как следует из таблиц 49 и 50, многофакторный регрессионный анализ выявил влияние ряда независимых факторов на показатели нативного времени Т1-релаксации печени. Наиболее выраженная положительная связь отмечена со стадией фиброза печени, тогда как протонная плотность жировой фракции и содержание железа в печени оказывали отрицательное влияние на значения времени Т1-релаксации. В совокупности данные результаты указывают, что нативное Т1-картирование отражает комбинированное влияние фиброза, стеатоза и содержания железа в печени, не являясь специфичным маркером только для фиброзных изменений.

С другой стороны, у ФВО печени основным независимым фактором выступала стадия фиброза печени при существенно менее выраженном вкладе протонной плотности жировой фракции и возраста, а также при отсутствии влияния пола и содержания железа в печени на ее показатели. Высокие значения коэффициентов детерминации моделей указывают на тесную связь ФВО с выраженностью фиброзных изменений паренхимы печени.

Анализ количественных показателей мультипараметрической МРТ пациентов, обследованных на высокопольном МР-томографе 3 Тл, выявил различную диагностическую эффективность нативного Т1-картирования печени и ФВО печени и селезенки в оценке фиброза печени. Нативное время Т1-релаксации печени характеризовалось высокой диагностической эффективностью при отсутствии стеатоза, а его значения подвержены модифицирующему влиянию стеатоза и содержания железа в печени с выраженным снижением силы связи со стадией фиброза и невозможностью разделения смежных стадий. Данное обстоятельство снижает возможности использования нативного Т1-картирования печени в качестве количественного биомаркера фиброза в условиях наличия жировой инфильтрации печени.

По сравнению с нативным Т1-картированием, ФВО печени продемонстрировала монотонное увеличение значений по мере прогрессирования фиброза печени, включая ранние стадии, при больших показателях площади под ROC-кривой и статистически значимом преимуществе в отсутствии стеатоза. Преимущество ФВО печени при сопутствующем стеатозе над нативным Т1-картированием носило количественный характер в отсутствие статистически значимых преимуществ в диагностической эффективности.

ФВО селезенки также показала связь со стадией фиброза печени и высокую диагностическую эффективность в определении стадий тяжелого фиброза и цирроза печени. Диагностические характеристики ФВО селезенки имеют более низкие показатели по сравнению с соответствующими показателями для ФВО печени, но более высокие, чем у нативного Т1-картирования, что позволяет

рассматривать данный показатель как дополнительный МР-биомаркер в оценке выраженности фиброзных изменений печени.

Таким образом, результаты анализа данных пациентов, обследованных на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл, позволили определить диагностическую значимость и эффективность применения количественных МР-биомаркеров каждой из методик в оценке фиброза печени. Применение нативного Т1-картирования печени требует обязательного учета стеатоза и содержания железа в печени, а также уступает по эффективности ФВО печени. ФВО печени является более устойчивым и клинически ориентированным количественным МР-биомаркером фиброза печени в условиях практического использования. Применение методик Т1-картирования с расчетом ФВО печени в разработанной методике мультипараметрической МРТ позволяет повысить точность количественной оценки выраженности фиброза печени и снижает зависимость результатов от тканевого состава паренхимы.

4.2 Результаты количественного анализа диагностической эффективности показателей печени и селезенки на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл

Характеристика по стадиям фиброза пациентов, которым выполнена мультипараметрическая МРТ органов брюшной полости, представлена в таблице 51.

Таблица 51 – Распределение наблюдений по стадиям фиброза печени

Стадия фиброза печени	n	%
F0	228	42,4
F1	126	23,4
F2	79	14,7
F3	40	7,4
F4	65	12,1
Всего	538	100

Из таблицы 51 следует, что отсутствие фиброзных изменений печени установлено у 228 пациентов, что составило 42,4% от количества всех пациентов. В контрольную группу включены 111 пациентов без заболеваний печени в анамнезе. Остальные пациенты со стадией фиброза F0 (117 пациентов) имели заболевания печени различной этиологии и, несмотря на отсутствие фиброзных изменений, рассматривались как пациенты с ХЗП и не относились к контрольной группе.

При наличии у пациентов ХЗП преобладали стадии слабовыраженного (23,4%) и умеренного фиброза печени (14,7%), в то время как стадии тяжелого фиброза (7,4%) и цирроза печени (12,1%) были представлены в меньшей степени.

Распределение наблюдений с учетом сочетаний различных фиброзных изменений печени и степени жировой инфильтрации, определенной по данным количественной МР-оценки протонной плотности жировой фракции, представлено в таблице 52.

Таблица 52 – Распределение наблюдений по сочетаниям стадии фиброза и степени стеатоза печени

Стадия фиброза / Степень стеатоза	S0, n	S1, n	S2, n	S3, n	Всего, n
F0	122	63	15	28	228
F1	68	38	12	8	126
F2	36	29	5	9	79
F3	15	18	2	5	40
F4	46	13	2	4	65
Всего	287	161	36	54	538

Из таблицы 52 следует, что распределение пациентов с отсутствием (53,3%) и наличием (46,7%) стеатоза было практически равномерным. Самыми распространенными сочетаниями стадии фиброза и степени стеатоза были F0S0 (122 пациента, 22,7%), F1S0 (68, 12,6%) и F0S1 (63, 11,7%).

Пациенты без признаков ХЗП сформировали контрольную группу для определения нормативных значений количественных МР-показателей (Таблица 53).

Таблица 53 – Нормативные значения количественных МР-показателей печени и селезенки в контрольной группе

Показатель	Значение
Нативное Т1 печени, MOLLI 5(3)3, мс	520,7 [503,7; 558,1]
ФВО печени, MOLLI 5(3)3, %	26,08 [23,18; 28,58]
ФВО селезенки, MOLLI 5(3)3, %	30,49 [27,21; 31,75]

Корреляционный анализ выявил наличие положительной связи между стадией фиброза печени и нативным временем Т1-релаксации печени ($\rho = 0,692$; p и FDR <0,001). Медианные значения времени Т1-релаксации печени постепенно увеличиваются с перекрытием интервалов, а наиболее выраженные отличия определяются при переходе от тяжелого фиброза к циррозу (Таблица 54).

Таблица 54 – Количественные характеристики нативного Т1-картирования печени в зависимости от стадии фиброза печени

Стадия фиброза	Т1 печени, мс (медиана [Q1; Q3])	Попарные сравнения	p (Манна-Уитни)	FDR
F0	496,0 [450,0; 518,2]	F0-F1	0,027	0,027
F1	507,3 [482,3; 544,2]	F1-F2	0,002	0,002
F2	552,2 [496,3; 609,3]	F2-F3	0,021	0,021
F3	581,0 [527,5; 640,7]	F3-F4	<0,001	<0,001
F4	757,7 [682,0; 860,7]	–	–	–

Графическое распределение времени Т1-релаксации печени наглядно демонстрирует увеличение значений с прогрессированием фиброза печени (Рисунок 46).

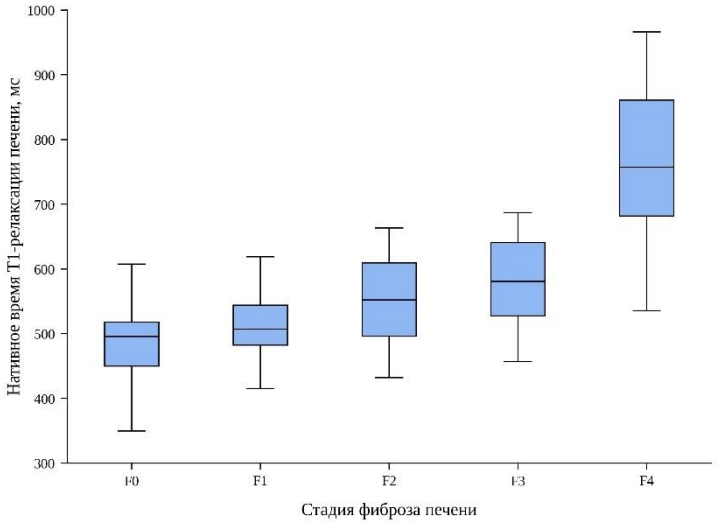


Рисунок 46 – Распределение значений нативного Т1-картирования печени по стадиям фиброза печени (p и FDR ≤0,027)

У пациентов без стеатоза выявлялась выраженная положительная корреляционная связь между значениями нативного Т1-картирования и стадией фиброза печени (ρ = 0,827; p и FDR <0,001). В подгруппе пациентов с наличием стеатоза также определялась связь положительной направленности, однако сила связи была значительно слабее (ρ = 0,616; p и FDR <0,001).

Вследствие достаточного количества пациентов с наличием и отсутствием стеатоза с одинаковой стадией фиброза произведена оценка влияния стеатоза на значения нативного Т1-картирования печени. Для всех стадий фиброза печени время Т1-релаксации печени у пациентов со стеатозом значительно ниже по сравнению с пациентами без стеатоза. При этом различия выявлялись и для стадии цирроза печени, но с меньшей выраженностью эффекта и пограничной статистической значимостью (Таблица 55).

Таблица 55 – Влияние наличия стеатоза на значения нативного Т1-картирования печени при одинаковой стадии фиброза печени

Стадия фиброза	Т1 (S0), медиана [Q1; Q3], мс	Т1 (S1-S3), медиана [Q1; Q3], мс	p (Манна-Уитни)	FDR
F0	526,7 [504,8; 561,9]	461,8 [420,2; 496,4]	<0,001	<0,001
F1	559,3 [542,5; 572,2]	493,8 [457,7; 512,2]	<0,001	<0,001
F2	608,7 [554,3; 627,5]	509,7 [453,9; 537]	<0,001	<0,001
F3	643,0 [609,7; 655,5]	538,7 [508; 573,2]	<0,001	<0,001
F4	779,3 [690,1; 873,8]	701,7 [611,3; 789,7]	0,047	0,047

Корреляционный анализ между степенью стеатоза и значениями нативного Т1-картирования печени внутри каждой стадии фиброза выявил отрицательную монотонную связь, что отражает снижение времени Т1-релаксации печени по мере нарастания степени стеатоза в пределах даже одной и той же стадии фиброза (Таблица 56).

Таблица 56 – Связь между выраженностью стеатоза и значениями нативного Т1-картирования печени при одинаковой стадии фиброза печени

Стадия фиброза	ρ (Спирмена)	p	FDR
F0	-0,770	<0,001	<0,001
F1	-0,822	<0,001	<0,001
F2	-0,685	<0,001	<0,001
F3	-0,782	<0,001	<0,001
F4	-0,317	0,013	0,013

Анализ ФВО печени и селезенки в зависимости от стадии фиброза показал их последовательное увеличение по мере прогрессирования фиброзных изменений, включая переход от ранних стадий к клинически значимому фиброзу (Рисунки 47, 48).

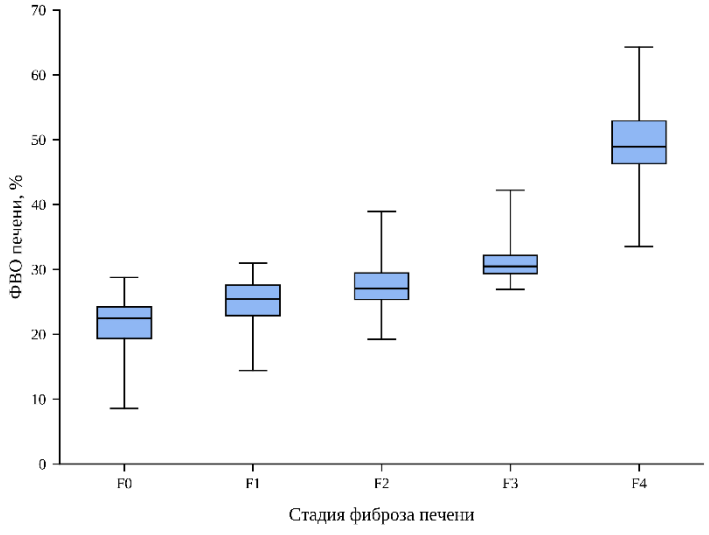


Рисунок 47 – Распределение значений ФВО печени по протоколу MOLLI 5(3)3 по стадиям фиброза печени

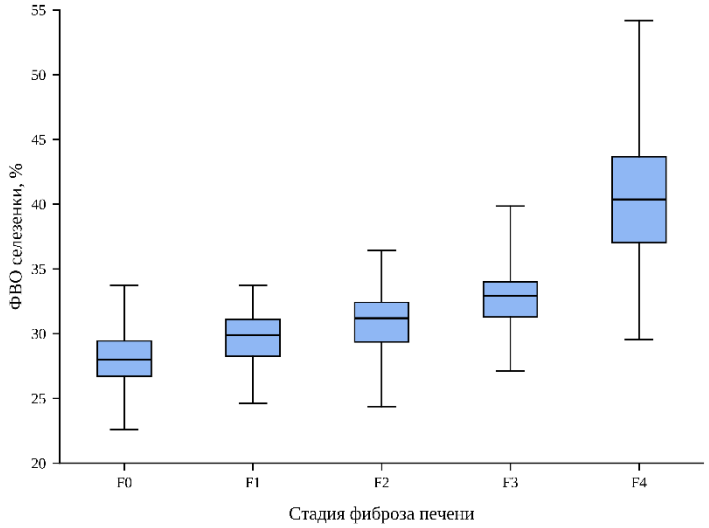


Рисунок 48 – Распределение значений ФВО селезенки по протоколу MOLLI 5(3)3 по стадиям фиброза печени

Оценка взаимосвязи стеатоза печени с показателями ФВО выполнена с помощью проведения корреляционного анализа, по результатам которого определялась отрицательная взаимосвязь между протонной плотностью жировой фракции и ФВО печени (ρ = -0,607), а также ФВО селезенки (ρ = -0,353) (p и FDR <0,001 для обоих).

Также на основании данных корреляционного анализа выполнена оценка связи ФВО с фиброзными изменениями печени и определено наличие положительной взаимосвязи между стадией фиброза печени и значениями ФВО печени и селезенки – 0,840 и 0,757 соответственно (p и FDR <0,001 для обоих).

При стратификации пациентов по стеатозу определялась положительная связь ФВО печени со стадией фиброза в обеих группах. Для пациентов без стеатоза коэффициент корреляции Спирмена составил ρ = 0,832 (p и FDR <0,001), тогда как у пациентов со стеатозом сила связи уменьшалась и составила 0,721 (p и FDR <0,001).

Детальная характеристика распределения значений ФВО печени и селезенки выполнена с помощью анализа медианных значений и межквартильного размаха показателей в группах пациентов, разделенных по стадии фиброза печени. Медианные значения ФВО печени и селезенки последовательно увеличивались по

мере прогрессирования фиброза печени с максимальными значениями на стадии цирроза (Таблица 57).

Таблица 57 – Количественные характеристики ФВО печени и селезенки в зависимости от стадии фиброза печени

Стадия фиброза	ФВО печени, %, медиана [Q1; Q3]	ФВО селезенки, %, медиана [Q1; Q3]
F0	22,45 [19,33; 24,24]	28 [26,69; 29,44]
F1	25,42 [22,88; 27,55]	29,9 [28,25; 31,1]
F2	27,01 [25,36; 29,44]	31,19 [29,37; 32,41]
F3	30,48 [29,38; 32,14]	32,94 [31,28; 34,01]
F4	48,87 [46,29; 52,89]	40,37 [37,01; 43,67]

Для уточнения изменений показателей ФВО печени и селезенки между смежными стадиями фиброза выполнено их попарное сравнение, при котором выявлена их способность дифференцировать все смежные стадии фиброза печени (Таблица 58).

Таблица 58 – Попарное сравнение показателей ФВО печени и селезенки между смежными стадиями фиброза печени

Показатель	F0-F1	F1-F2	F2-F3	F3-F4
ФВО печени, %	p = 0,019	p = 0,001	p <0,001	p <0,001
ФВО селезенки, %	p = 0,012	p = 0,011	p = 0,001	p <0,001

Различия между смежными стадиями фиброза при использовании нативного Т1-картирования и ФВО печени оценивались при попарном сравнении отдельно в группах пациентов с наличием и без стеатоза (Таблица 59).

Таблица 59 - Межстадийные различия нативного Т1-картирования и ФВО печени в группах пациентов с отсутствием и наличием стеатоза

Группа	Показатель	F0-F1, p / FDR	F1-F2, p / FDR	F2-F3, p / FDR	F3-F4, p / FDR
S0	Нативное Т1 печени	0,027 / 0,027	0,010 / 0,014	0,009 / 0,014	<0,001 / <0,001
S0	ФВО печени	0,024 / 0,024	0,018 / 0,024	0,012 / 0,024	<0,001 / <0,001
S1-S3	Нативное Т1 печени	0,006 / 0,012	0,096 / 0,096	0,017 / 0,023	<0,001 / <0,001
S1-S3	ФВО печени	0,021 / 0,021	0,014 / 0,019	<0,001 / <0,001	<0,001 / <0,001

Из таблицы 59 следует, что при отсутствии стеатоза значения нативного Т1-картирования и ФВО печени различаются между всеми смежными стадиями фиброза. Наличие стеатоза определяло отсутствие различий между стадиями F1 и F2 для нативного Т1-картирования, тогда как для остальных групп они сохранялись, а при применении ФВО печени обеспечиваются полные межстадийные разграничения во всех группах.

Оценка диагностической информативности МР-биомаркеров в выявлении фиброза печени выполнена с помощью ROC-анализа со стратификацией пациентов по наличию стеатоза для порога клинически значимого фиброза (≥F2) (Таблицы 60, 61).

Таблица 60 – Диагностическая эффективность количественных МР-показателей для выявления клинически значимого фиброза (≥F2)

Показатель	Стеатоз	AUROC	95% ДИ (бутстрэп)	Порог (Юдена)	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
Нативное Т1 печени, мс	S0	0,900	0,846-0,948	605	78,7	95	96,1	74
Нативное Т1 печени, мс	S1-S3	0,804	0,732-0,868	508,3	71,4	81,1	73,5	79,4
ФВО печени, %	S0	0,865	0,807-0,916	29,49	75,5	88,3	91	69,7
ФВО печени, %	S1-S3	0,872	0,812-0,924	27,04	67,1	92,6	87	79,1
ФВО селезенки, %	S0	0,779	0,701-0,847	31,9	64,9	85	87,1	60,7
ФВО селезенки, %	S1-S3	0,866	0,805-0,916	31,21	75,7	88,3	82,8	83

Таблица 61 – Диагностические характеристики количественных МР-показателей для выявления клинически значимого фиброза печени (≥F2)

Показатель	Стеатоз	Исключающий порог (Se≥85%)	Se, %	Sp, %	Подтверждающий порог (Sp≥95%)	Se, %	Sp, %
Нативное Т1 печени, мс	S0	572,7	85,1	80	605	78,7	95
Нативное Т1 печени, мс	S1-S3	463	85,7	41,1	535,3	51,4	96,8
ФВО печени, %	S0	27,54	85,1	56,7	32,5	62,8	95
ФВО печени, %	S1-S3	24,66	85,7	69,1	28,1	61,4	95,7
ФВО селезенки, %	S0	29,54	86,2	40	33,82	54,3	95
ФВО селезенки, %	S1-S3	29,76	85,7	71,3	32,9	50	95,7

Согласно результатам ROC-анализа, диагностическая эффективность количественных МР-показателей различалась в зависимости от отсутствия и наличия стеатоза. У пациентов без стеатоза самые высокие значения площади под ROC-кривой установлены для нативного времени Т1-релаксации печени (0,900), а при наличии стеатоза наибольшее значение AUROC показала ФВО печени (0,872). Сопоставимая диагностическая эффективность при стеатозе выявлена и для ФВО селезенки (0,866). Самые низкие показатели диагностической эффективности при наличии стеатоза отмечены для нативного Т1-картирования печени (0,804).

Пороги по индексу Юдена для ФВО печени характеризуются высокой специфичностью при умеренных параметрах чувствительности в обеих группах (75,5% и 67,1%). Для нативного Т1-картирования печени при отсутствии стеатоза также определены умеренная чувствительность (78,7%) и высокая специфичность (95%), но при наличии стеатоза они снижались до 71,4 и 81,1% соответственно.

У пациентов без стеатоза исключающий и подтверждающий пороги ФВО печени составляли 27,54 и 32,5%, а в группе пациентов со стеатозом 24,66 и 28,1% соответственно. При этом нативное время Т1-релаксации печени у пациентов без стеатоза имеет самые высокие параметры специфичности (80%) и чувствительности (78,7%), которые значительно снижаются при наличии жировой инфильтрации – 41,1% и 51,4% соответственно.

Представление ROC-кривых количественных МР-показателей наглядно показывает влияние стеатоза печени на диагностическую эффективность нативного Т1-картирования печени и лучшие показатели ФВО печени при выявлении клинически значимого фиброза печени (≥F2) (Рисунок 49).

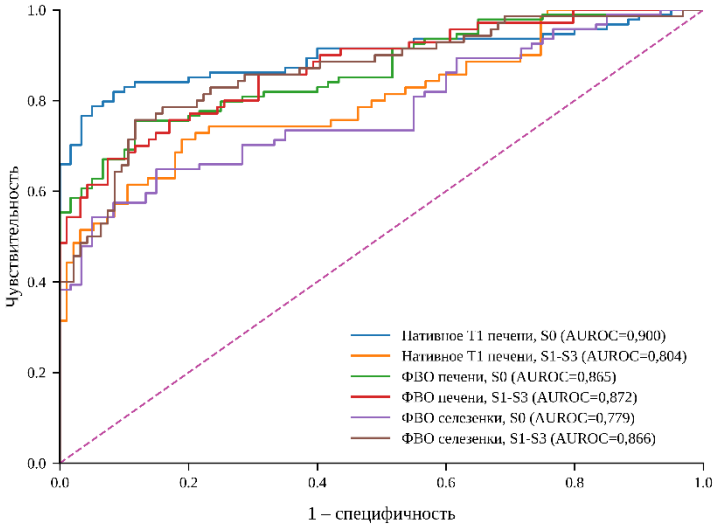


Рисунок 49 – ROC-кривые количественных МР-показателей печени и селезенки для выявления клинически значимого фиброза печени (≥F2)

Оценка диагностической эффективности выявления тяжелого фиброза и цирроза печени (≥F3) базировалась на их разграничении с пациентами со стадиями фиброза F0-F2 (Таблицы 62, 63).

Таблица 62 – Диагностическая эффективность количественных МР-показателей для выявления тяжелого фиброза и цирроза печени (≥F3)

Показатель	Стеатоз	AUROC	95% ДИ (бутстрэп)	Порог (Юдена)	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
Нативное T1 печени, мс	S0	0,958	0,925-0,983	631	86,4	91,6	86,4	91,6
Нативное T1 печени, мс	S1-S3	0,892	0,826-0,948	516,7	83,8	83,6	59,6	94,7
ФВО печени, %	S0	0,953	0,917-0,979	33,96	83,1	94,7	90,7	90
ФВО печени, %	S1-S3	0,986	0,970-0,996	28,1	97,3	91,3	76,6	99,1
ФВО селезенки, %	S0	0,888	0,819-0,945	32,02	88,1	82,1	75,4	91,8
ФВО селезенки, %	S1-S3	0,939	0,901-0,971	31,87	89,2	85	63,5	96,4

Таблица 63 – Диагностические характеристики количественных МР-показателей для выявления тяжелого фиброза и цирроза печени (≥F3)

Показатель	Стеатоз	Исключающий порог (Se≥85%)	Se, %	Sp, %	Подтверждающий порог (Sp≥95%)	Se, %	Sp, %
1	2	3	4	5	6	7	8
Нативное T1 печени, мс	S0	631	86,4	91,6	647	79,7	95,8
Нативное T1 печени, мс	S1-S3	508,3	86,5	71,9	555,3	64,9	95,3
ФВО печени, %	S0	32,5	86,4	88,4	34,56	81,4	95,8
ФВО печени, %	S1-S3	28,8	89,2	95,3	28,89	86,5	96,9

Продолжение таблицы 63

1	2	3	4	5	6	7	8
ФВО селезенки, %	S0	32,02	88,1	82,1	35,74	62,7	96,8
ФВО селезенки, %	S1-S3	31,87	89,2	85	33,82	62,2	96,9

Использование порога тяжелого фиброза и цирроза печени (≥F3) показало, что все анализируемые количественные МР-показатели демонстрировали высокую диагностическую эффективность независимо от наличия стеатоза. Значения площади под ROC-кривой для нативного Т1-картирования, ФВО печени и селезенки были в диапазоне 0,888-0,986.

Наибольшая диагностическая эффективность у пациентов без стеатоза определялась у нативного времени Т1-релаксации печени (AUROC 0,958). В свою очередь при наличии стеатоза лучшими среди всех анализируемых МР-биомаркеров значениями площади под ROC-кривой характеризовалась ФВО печени, которая также показала высокие показатели чувствительности (97,3%) и специфичности (91,3%). В группе пациентов без стеатоза нативное Т1-картирование и ФВО печени имели сходные высокие диагностические характеристики, превосходящие показатели ФВО селезенки. ФВО селезенки при наличии стеатоза также показала высокую эффективность в выявлении стадий фиброза ≥F3, но ее показатели уступали ФВО печени.

При подтверждающих порогах у пациентов со стеатозом для ФВО печени чувствительность составляла 86,5%, а специфичность 96,9% при сопоставимой специфичности, но меньшей чувствительности в случае отсутствия стеатоза – 81,4% и 95,8% соответственно. В условиях стеатоза установленные для нативного Т1-картирования печени и ФВО селезенки критерии специфичности вызывали значительное снижение чувствительности – 64,9% и 62,2% соответственно.

В целом переход к выявлению порога тяжелого фиброза и цирроза печени показал возрастание диагностической эффективности у всех МР-биомаркеров, отражая нарастающий градиент различий в морфологической перестройке на данных стадиях фиброза (Рисунок 50).

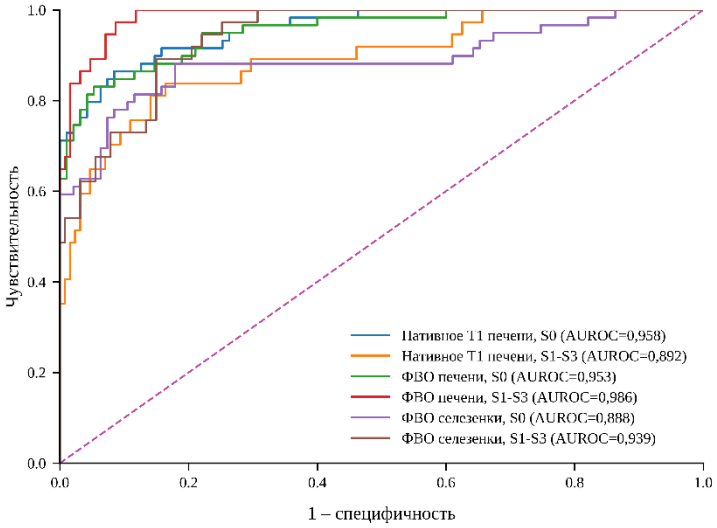


Рисунок 50 – ROC-кривые количественных МР-показателей печени и селезенки для выявления тяжелого фиброза печени (≥F3)

На последнем этапе оценивались возможности количественных МР-показателей в отношении определения цирроза печени (F4) (Таблицы 64, 65).

Таблица 64 – Диагностическая эффективность количественных МР-показателей для выявления цирроза печени (F4)

Показатель	Стеатоз	AUROC	95% ДИ (бутстрэп)	Порог (Юдена)	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
Нативное T1 печени, мс	S0	0,980	0,955-0,996	668,7	90,9	98,2	95,2	96,4
Нативное T1 печени, мс	S1-S3	0,977	0,949-0,995	556	94,1	91,2	55,2	99,3
ФВО печени, %	S0	0,988	0,976-0,997	34,69	97,7	92,7	84,3	99
ФВО печени, %	S1-S3	1,000	1,000-1,000	38,41	100	100	100	100
ФВО селезенки, %	S0	0,947	0,906-0,979	34,15	86,4	89,1	76	94,2
ФВО селезенки, %	S1-S3	1,000	1,000-1,000	36,06	100	100	100	100

Таблица 65 – Диагностические характеристики количественных МР-показателей для выявления цирроза печени (F4)

Показатель	Стеатоз	Исключающий порог (Se≥85%)	Se, %	Sp, %	Подтверждающий порог (Sp≥95%)	Se, %	Sp, %
Нативное T1 печени, мс	S0	668,7	90,9	98,2	674,7	88,6	99,1
Нативное T1 печени, мс	S1-S3	575,3	88,2	93,9	582	82,4	95,9
ФВО печени, %	S0	35,55	93,2	95,5	36,65	88,6	96,4
ФВО печени, %	S1-S3	38,41	100	100	38,41	100	100
ФВО селезенки, %	S0	34,15	86,4	89,1	36,55	72,7	97,3
ФВО селезенки, %	S1-S3	36,06	100	100	36,06	100	100

Все количественные МР-биомаркеры на стадии цирроза печени характеризовались высокой диагностической эффективностью с максимальными показателями AUROC у ФВО печени в обеих группах. У пациентов с наличием стеатоза ФВО селезенки, также как и ФВО печени, продемонстрировала полное разделение групп. При этом группа со стеатозом состояла из небольшого количества пациентов, поэтому полученные результаты с полным разделением групп для ФВО требуют осторожной интерпретации.

Нативное Т1-картирование печени также характеризовалось высокой дискриминационной способностью, но по показателям AUROC уступало ФВО печени, а ее снижение при наличии стеатоза носило в большей степени номинальный характер. По сравнению с МР-биомаркерами печени у пациентов без стеатоза ФВО селезенки продемонстрировала меньшую диагностическую эффективность, а при наличии стеатоза была равной ФВО печени.

У пациентов без стеатоза определенный подтверждающий порог для нативного времени Т1-релаксации печени 674,7 мс имел показатели чувствительности и специфичности 88,6% и 99,1%, а для ФВО печени с подтверждающим порогом 36,65% аналогичные показатели составили 88,6% и 96,4% соответственно. Полученные пороговые значения ФВО печени и селезенки у пациентов со стеатозом имели показатели чувствительности и специфичности 100%, а для нативного Т1-картирования печени аналогичные показатели были меньше – 82,4% и 95,9% соответственно.

Переход к выявлению только стадии цирроза печени сопровождался дальнейшим увеличением характеристик ROC-показателей всех количественных МР-биомаркеров с достижением полного разделения групп пациентов со стеатозом для ФВО печени и селезенки (Рисунок 51).

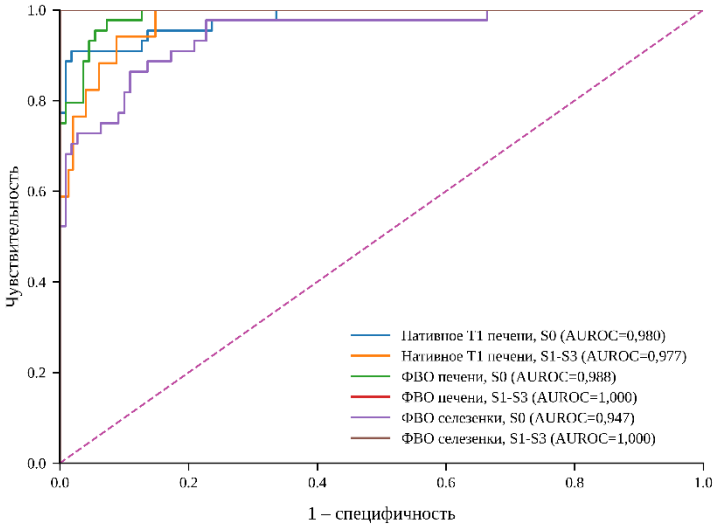


Рисунок 51 – ROC-кривые количественных МР-показателей печени и селезенки для выявления цирроза печени (F4)

Для определения различий в диагностической эффективности нативного Т1-картирования и ФВО печени выполнено сравнение площадей под ROC-кривыми по тесту Делонга в каждой группе для всех анализируемых порогов (Таблица 66).

Таблица 66 – Сравнение диагностической эффективности нативного Т1-картирования печени и ФВО печени

Группа	Порог	AUROC Т1-картирования	AUROC ФВО	ΔAUROC, Т1-ФВО	p	FDR
S0	≥F2	0,900	0,865	+0,035	0,127	0,191
S0	≥F3	0,958	0,953	+0,005	0,699	0,699
S0	F4	0,980	0,988	-0,009	0,432	0,518
S1-S3	≥F2	0,804	0,872	-0,068	0,010	0,030
S1-S3	≥F3	0,892	0,986	-0,093	0,001	0,008
S1-S3	F4	0,977	1,000	-0,023	0,047	0,094

У пациентов с отсутствием стеатоза не выявлено различий в диагностической эффективности нативного Т1-картирования и ФВО печени ни в одном диагностическом пороге. При наличии стеатоза и установленном пороге клинически значимого фиброза разница AUROC нативного Т1-картирования и ФВО печени составила -0,068 и была статистически значимой (p = 0,010; FDR = 0,030). Аналогичная ситуация имела место при пороге тяжелого фиброза и цирроза, где в группе со стеатозом разница между параметрами AUROC равнялась -0,093

(p = 0,001; FDR = 0,008). Наличие цирроза печени вне зависимости от наличия стеатоза нивелировало различия в диагностической эффективности между показателями.

Определение влияния каждого из факторов на количественные характеристики МР-биомаркеров печени выполнено на основании модели линейной регрессии. Стадия фиброза печени, протонная плотность жировой фракции печени, содержание железа в печени, возраст и пол пациентов также рассматривались как независимые переменные (Таблицы 67, 68).

Таблица 67 – Результаты многофакторной линейной регрессии для нативного Т1-картирования печени (R^2 = 0,768; adj. R^2 = 0,763; p <0,001)

Предиктор	B	95% ДИ	p
Протонная плотность жировой фракции, %	-4,883	-5,772; -3,994	<0,001
Содержание железа в печени, мг/г	-96,028	-157,272; -34,784	0,002
Стадия фиброза	58,161	51,895; 64,426	<0,001
Возраст, лет	-0,074	-0,811; 0,663	0,844
Пол (мужской)	20,945	3,321; 38,568	0,020

Таблица 68 – Результаты многофакторной линейной регрессии для фракции внеклеточного объема печени (R^2 = 0,730; adj. R^2 = 0,724; p <0,001)

Предиктор	B	95% ДИ	p
Протонная плотность жировой фракции, %	-0,230	-0,312; -0,149	<0,001
Содержание железа в печени, мг/г	3,583	-2,053; 9,218	0,212
Стадия фиброза	5,922	5,346; 6,499	<0,001
Возраст, лет	0,018	-0,050; 0,085	0,609
Пол (мужской)	2,511	0,890; 4,133	0,003

По результатам многофакторного анализа модель объясняет 76,8% вариабельности показателя и позволяет сделать вывод, что значения нативного Т1-картирования печени зависят не только от стадии фиброза печени, но также от протонной плотности жировой фракции, содержания железа в печени и пола при различной направленности связей, что подтверждает его зависимость от множества факторов.

В модели для ФВО печени, объясняющей 73% вариабельности показателя, ведущим независимым фактором является стадия фиброза и в меньшей степени пол

пациента. При этом влияние содержания железа в печени и возраст статистически не значимы, а протонная плотность жировой фракции уступает влиянию фиброзных изменений и пола.

Заключение. Результаты анализа пациентов, которым проведено исследование на МР-томографе 1,5 Тл, показывают последовательное повышение показателей нативного времени Т1-релаксации печени, ФВО печени и ФВО селезенки с нарастанием тяжести фиброза. Нативное Т1-картирование печени обеспечивает разделение всех смежных стадий фиброза при отсутствии стеатоза, а при его наличии полное разделение не достигалось. При отсутствии у пациентов стеатоза диагностическая эффективность нативного Т1-картирования и ФВО печени имеет схожие характеристики. При стеатозе ФВО печени имеет значимые преимущества по сравнению с нативным Т1-картированием в межстадийных различиях, а также определении порога клинически значимого фиброза, тяжелого фиброза и цирроза печени при отсутствии значимых различий в диагностике только цирроза. ФВО селезенки при выявлении стадий тяжелого фиброза и цирроза имеет дополнительную диагностическую ценность. Модели линейной регрессии доказали влияние множества факторов с различной направленностью эффектов на количественные характеристики времени Т1-релаксации, а ФВО печени является более устойчивым МР-биомаркером к влиянию стеатоза и содержанию железа в печени.

Таким образом, установлено, что количественные характеристики нативного Т1-картирования печени, ФВО печени и селезенки на обоих МР-томографах с различной индукцией магнитного поля демонстрируют проградиентное увеличение от стадии отсутствия фиброза до стадии цирроза. Выявленные различия между стадиями фиброза подтверждают возможность их применения с последующей количественной оценкой для стадирования фиброзных изменений печени, а также пороговой стратификации.

Общей закономерностью исследований на обоих МР-томографах является высокая и устойчивая к влиянию стеатоза дискриминационная способность ФВО

печени. Нативное Т1-картирование печени имеет высокую диагностическую эффективность при отсутствии стеатоза, но в значительной степени зависит от наличия и выраженности стеатоза, а также содержания железа в печени. По диагностической эффективности ФВО печени превосходит нативное Т1-картирование печени в разделении стадий фиброза на порогах ≥F2 и ≥F3 в отдельных группах при отсутствии значимых различий на стадии цирроза. ФВО селезенки увеличивается вместе с повышением стадии фиброза, что позволяет рассматривать ее в качестве дополнительного количественного показателя, преимущественно на поздних стадиях фиброзной перестройки печени, отражающего системные гемодинамические изменения.

В совокупности результаты анализа позволяют сделать вывод о необходимости дифференцированного подхода к применению количественных методик мультипараметрической МРТ. На первом этапе необходимо проводить диагностику наличия стеатоза по протонной плотности жировой фракции. На втором этапе в случае отсутствия стеатоза для количественной оценки фиброзных изменений печени может применяться только нативное Т1-картирование печени. По разработанному диагностическому алгоритму выявление стеатоза требует введения внеклеточного МР-контрастного вещества с последующим расчетом ФВО печени для более точной стратификации фиброза.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА Т2-КАРТИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Анализ данных Т2-картирования проведен только у 538 пациентов, которым выполнена мультипараметрическая МРТ органов брюшной полости на высокопольном МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Исследования на высокопольном МР-томографе 3 Тл выполнялись без проведения Т2-картирования ввиду отсутствия в программном обеспечении необходимой импульсной последовательности.

Этиологическая структура обследованной когорты включала метаболически ассоциированную жировую болезнь печени (n = 232), вирусные гепатиты В и С (n = 118), аутоиммунные заболевания печени (n = 35) и алкогольную болезнь печени (n = 42). Контрольную группу составили 111 пациентов без признаков ХЗП.

Распределение пациентов по стадиям фиброза печени составило: F0 – 228 (42,4%), F1 – 126 (23,4%), F2 – 79 (14,7%), F3 – 40 (7,4%), F4 – 65 пациентов (12,1%). Указанная контрольная группа использовалась для формирования референсных значений количественных МР-показателей. Остальные пациенты с отсутствием фиброза печени (F0) имели ХЗП различной этиологии.

Распределение пациентов по степеням стеатоза печени, определяемого по протонной плотности жировой фракции, характеризовалось преобладанием групп без стеатоза и с легкой степенью стеатоза. Число пациентов со степенью S0 составило 287 (53,3%), со степенью S1 – 161 (29,9%), тогда как умеренный и выраженный стеатоз встречались реже: S2 – 36 (6,7%) и S3 – 54 (10%) наблюдений соответственно.

На первом этапе определены нормативные значения времени Т2-релаксации у пациентов контрольной группы, в которой медианное значение для печени составило 45,03 мс [42,55; 45,49] и для селезенки – 80,51 мс [76,99; 84,88].

Последующий корреляционный анализ показал положительную связь различной силы между временем Т2-релаксации и стадией фиброза как для печени, так и для селезенки (таблица 69). Коэффициент корреляции Спирмена для времени Т2-релаксации печени составил 0,294, что указывает на слабую силу связи со стадией фиброза печени, а для селезенки – 0,512, что соответствует связи умеренной силы (p и FDR <0,001 для обоих).

Для уточнения характера изменений показателей в зависимости от стадии фиброза определены медианы и межквартильные интервалы для времени Т2-релаксации печени и селезенки (Таблица 69).

Таблица 69 – Количественные характеристики времени Т2-релаксации печени и селезенки в зависимости от стадии фиброза печени

Стадия фиброза	Время Т2-релаксации печени, медиана [Q1; Q3], мс	Время Т2-релаксации селезенки, медиана [Q1; Q3], мс
F0	55,42 [48,60; 60,17]	82,94 [73,18; 95,02]
F1	54,31 [49,66; 60,12]	85,65 [75,84; 96,25]
F2	54,78 [50,65; 60,01]	87,56 [84,62; 101]
F3	55,66 [53,85; 58,64]	97,77 [87,07; 106,96]
F4	62,33 [56,63; 67,1]	105,45 [96,52; 116,73]

Из таблицы 69 следует, что на стадиях фиброза F0-F3 медианные значения имеют сходные количественные характеристики со значительным перекрытием межквартильных интервалов, не демонстрируя последовательного увеличения с нарастанием тяжести фиброза. Основные различия в параметрах времени Т2-релаксации печени отмечались только на стадии цирроза (F4), на которой медиана увеличивалась до 62,33 мс [56,63; 67,1], превышая значения для всех предыдущих стадий (Рисунок 52).

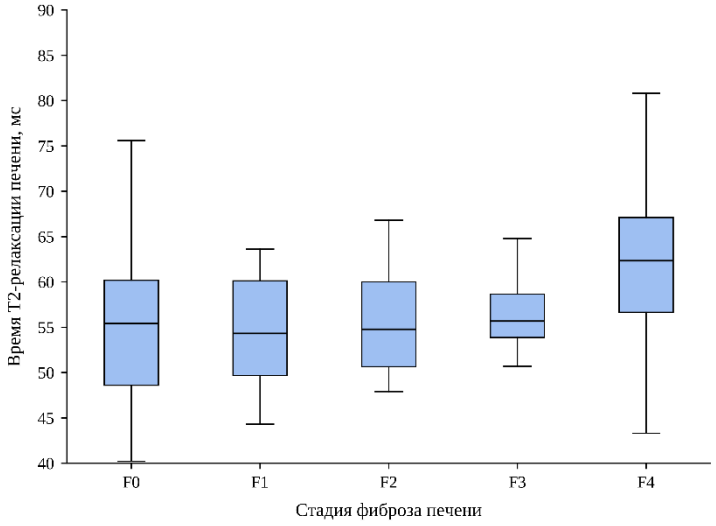


Рисунок 52 – Распределение времени Т2-релаксации печени в зависимости от стадии фиброза печени

Селезенка показала иной характер изменения времени Т2-релаксации, демонстрируя последовательное увеличение от 82,94 мс при отсутствии фиброза до 105,45 мс у пациентов с циррозом печени. Кроме того, время Т2-релаксации селезенки характеризуется выраженным межстадийным градиентом в переходах от стадии умеренного к тяжелому фиброзу и от тяжелого фиброза к циррозу (Рисунок 53).

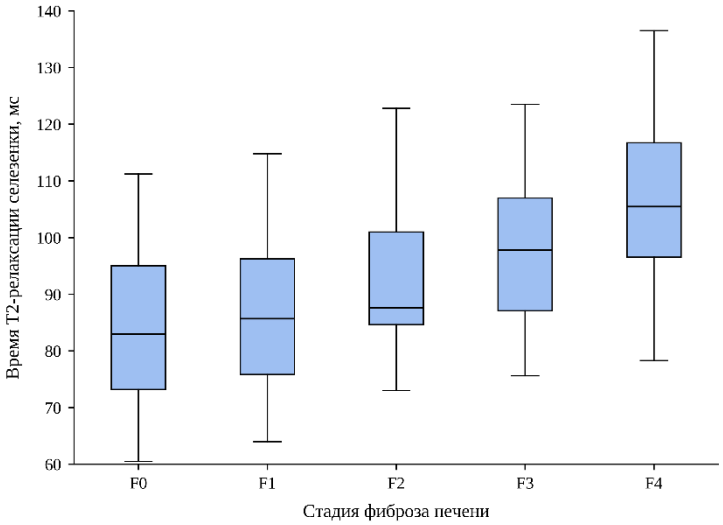


Рисунок 53 – Распределение времени Т2-релаксации селезенки в зависимости от стадии фиброза печени

Полученные результаты отражают различия в изменении времени Т2-релаксации печени и селезенки по мере прогрессирования фиброза и определяют диагностическую информативность данных показателей на разных стадиях фиброзных изменений печени.

Количественная оценка различий параметров времени Т2-релаксации между стадиями фиброза выполнялась при попарном сравнении смежных стадий с помощью критерия Манна-Уитни (Таблица 70).

Таблица 70 – Межгрупповые различия времени Т2-релаксации печени и селезенки при сравнении смежных стадий фиброза печени

Показатель	Сравнение	p (Манна-Уитни)	FDR
Время Т2-релаксации печени, мс	F0-F1	0,798	0,798
	F1-F2	0,420	0,560
	F2-F3	0,252	0,503
	F3-F4	<0,001	0,001
Время Т2-релаксации селезенки, мс	F0-F1	0,555	0,555
	F1-F2	0,088	0,122
	F2-F3	0,092	0,122
	F3-F4	0,006	0,025

Из таблицы 70 видно, что при попарном анализе значимые различия для обоих МР-биомаркеров, полученных при Т2-картировании, определяются только между стадиями тяжелого фиброза и цирроза.

С целью оценки влияния стеатоза на количественные характеристики МР-биомаркеров и их связь со стадией фиброза проведен корреляционный анализ. Для печени выявлена умеренная положительная корреляция между протонной плотностью жировой фракции и временем Т2-релаксации ($\rho = 0,519$), тогда как для селезенки характерна отрицательная связь при меньшей силе выраженности ($\rho = -0,341$) (p и FDR <0,001 для обоих).

Для углубленной оценки влияния жировой инфильтрации печени на показатели Т2-картирования выполнен анализ при стратификации пациентов по стеатозу, при котором в каждой группе повторно оценивали корреляционные связи между стадией фиброза со значениями времени Т2-релаксации (Таблица 71).

Таблица 71 – Корреляционная связь времени Т2-релаксации печени и селезенки со стадией фиброза в подгруппах без стеатоза и при его наличии

Группа	Показатель	ρ (Спирмена)	p
S0	Время Т2-релаксации печени, мс	0,848	<0,001
S0	Время Т2-релаксации селезенки, мс	0,582	<0,001
S1-S3	Время Т2-релаксации печени, мс	0,303	<0,001
S1-S3	Время Т2-релаксации селезенки, мс	0,318	<0,001

По данным таблицы 71 следует, что стратификация по наличию стеатоза определила различия в характере взаимосвязей времени Т2-релаксации со стадией фиброза. У пациентов без стеатоза имела место сильная положительная связь между стадией фиброза и временем Т2-релаксации печени ($\rho = 0,848$), а также связь умеренной силы со временем Т2-релаксации селезенки ($\rho = 0,582$) (p и FDR <0,001 для обоих).

При наличии жировой инфильтрации печени выраженность корреляционных связей обоих показателей стремительно снижалась, в большей степени для печени, и становилась сопоставимой: $\rho = 0,303$ и $\rho = 0,318$ для времени Т2-релаксации печени и селезенки соответственно (p и FDR <0,001 для обоих).

Полученные результаты свидетельствуют о значительном модифицирующем влиянии стеатоза на время Т2-релаксации печени. При отсутствии жировой инфильтрации показатели данного МР-биомаркера отражают выраженный градиент фиброзных изменений, а при наличии стеатоза данная особенность утрачивается, что объясняет его ограниченную способность дифференцировать стадии фиброза в общей группе пациентов. При этом время Т2-релаксации селезенки и его связь со стадией фиброза в меньшей степени зависят от наличия стеатоза печени.

Дополнительно проведена оценка способности Т2-картирования к разделению смежных стадий фиброза в условиях стратификации пациентов по стеатозу (Таблицы 72, 73).

Таблица 72 – Количественные характеристики времени Т2-релаксации печени и селезенки в зависимости от стадии фиброза и наличия стеатоза

Стадия фиброза	Т2 печени, S0, Me [Q1; Q3], мс	Т2 печени, S1-S3, Me [Q1; Q3], мс	Т2 селезенки, S0, Me [Q1; Q3], мс	Т2 селезенки, S1-S3, Me [Q1; Q3], мс
F0	45,06 [42,71; 46,39]	57,49 [53,03; 61,35]	80,54 [77,25; 89,88]	86,68 [72,68; 95,94]
F1	47,29 [47,06; 48,8]	57,88 [53,85; 60,89]	95,98 [82,92; 101,09]	82,4 [73,48; 92]
F2	50,28 [49,44; 50,61]	57,88 [55,14; 61,59]	100,03 [89,14; 107,07]	86,1 [83,51; 92,25]
F3	52,71 [52,13; 54,12]	58,44 [55,90; 60,68]	102,84 [92,76; 109,24]	94,41 [86,43; 104,39]
F4	58,99 [55,25; 63,36]	67,12 [63,03; 75,85]	109,3 [99,40; 117,54]	101,56 [94,85; 114,34]

Таблица 73 – Межстадийные различия времени Т2-релаксации печени и селезенки в группах пациентов с отсутствием и наличием стеатоза

Группа	Показатель	F0-F1, p / FDR	F1-F2, p / FDR	F2-F3, p / FDR	F3-F4, p / FDR
S0	Время Т2-релаксации печени	0,009 / 0,009	0,003 / 0,004	<0,001 / <0,001	<0,001 / 0,001
S0	Время Т2-релаксации селезенки	0,019 / 0,074	0,306 / 0,408	0,661 / 0,661	0,199 / 0,397
S1-S3	Время Т2-релаксации печени	0,884 / 0,884	0,358 / 0,716	0,607 / 0,809	<0,001 / <0,001
S1-S3	Время Т2-релаксации селезенки	0,604 / 0,604	0,187 / 0,249	0,104 / 0,208	0,068 / 0,208

Таблицы 72 и 73 наглядно демонстрируют, что при отсутствии у пациентов стеатоза время Т2-релаксации печени последовательно увеличивалось для каждой стадии от F0 до F4. При стеатозе данная тенденция не прослеживалась на стадиях F0-F3 при выраженном увеличении значений в случае цирроза. В обеих группах пациентов время Т2-релаксации селезенки показало увеличение значений с усилением выраженности фиброза, в большей степени выраженное на стадиях F3 и F4 (Рисунок 54).

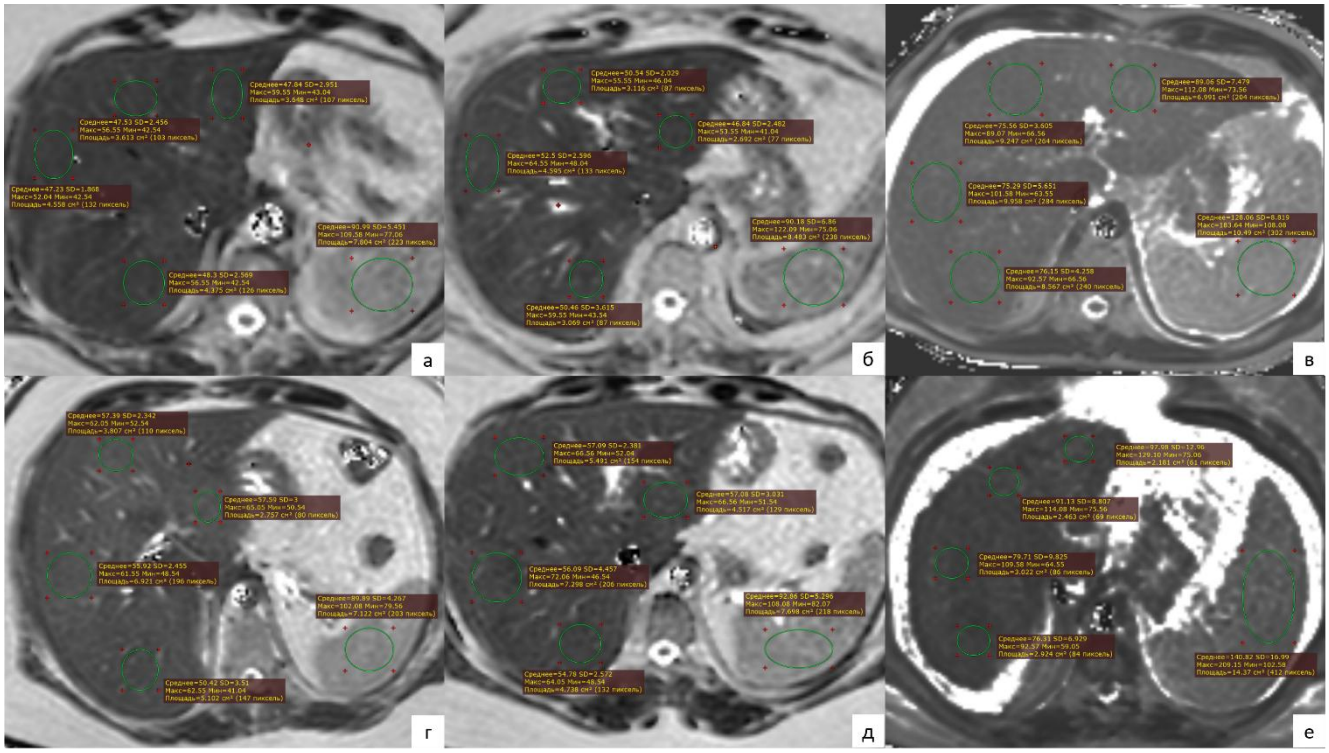


Рисунок 54 – Примеры Т2-картирования печени и селезенки при разных сочетаниях стадии фиброза и степени стеатоза
Верхний ряд – пациенты без стеатоза: а – отсутствие фиброза (F0S0), б – умеренно выраженный фиброз (F2S0), в – цирроз (F4S0); нижний ряд – пациенты с легким стеатозом: г – отсутствие фиброза (F0S1), д – умеренно выраженный фиброз (F2S1), е – цирроз (F4S1). Время Т2-релаксации печени и селезенки: F0S0 – 47,72 и 90,99 мс, F2S0 – 50,09 и 90,18 мс, F4S0 – 79,02 и 128,06 мс, F0S1 – 55,33 и 89,89 мс, F2S1 – 56,26 и 92,86 мс, F4S1 – 86,28 и 140,82 мс
Представлены измерения времени Т2-релаксации в сегментах S2, S4a, S7, S8 печени и селезенке

Анализ с использованием критерия Краскела-Уоллиса выявил межстадийные различия для Т2-картирования печени при отсутствии стеатоза между всеми смежными стадиями фиброза и только между стадиями тяжелого фиброза и цирроза при его наличии. Стратификация пациентов по стеатозу не выявила различий между стадиями фиброза для времени Т2-релаксации селезенки ни в одной из групп.

Диагностическая эффективность времени Т2-релаксации печени и селезенки в общей группе пациентов оценена посредством выполнения ROC-анализа по принятым ранее порогам фиброза (Таблицы 74, 75).

Таблица 74 – Диагностическая эффективность времени Т2-релаксации печени и селезенки при стадировании фиброза печени в общей группе

Показатель	AUROC	95% ДИ (бутстрэп)	Порог (Юдена)	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
Т2-релаксации печени, ≥F2	0,641	0,566-0,712	49,35	96,6	27,2	40,8	93,9
Т2-релаксации селезенки, ≥F2	0,767	0,705-0,827	102,9	46,6	93,9	88,5	63,3
Т2-релаксации печени, ≥F3	0,677	0,607-0,743	53,73	83,9	44,1	47,7	81,8
Т2-релаксации селезенки, ≥F3	0,792	0,731-0,850	102,9	55,2	90,9	78,7	76,9
Т2-релаксации печени, F4	0,741	0,655-0,819	61,96	53,8	86,5	53,8	86,5
Т2-релаксации селезенки, F4	0,813	0,745-0,877	102,9	63,5	84,3	54,1	88,8

Таблица 75 – Диагностические характеристики времени Т2-релаксации печени и селезенки при стадировании фиброза печени в общей группе

Показатель	Исключающий порог (Se≥85%)	Se, %	Sp, %	Подтверждающий порог (Sp≥95%)	Se, %	Sp, %
Т2-релаксации печени, ≥F2	51,48	85,3	34,2	69,98	6,9	95,6
Т2-релаксации селезенки, ≥F2	84,29	85,3	49,1	106,2	35,3	95,6
Т2-релаксации печени, ≥F3	52,8	85,1	40,6	68,19	13,8	95,1
Т2-релаксации селезенки, ≥F3	86,43	85,1	51,7	107,1	39,1	95,1
Т2-релаксации печени, F4	54,58	86,5	44,9	66,8	28,8	95,5
Т2-релаксации селезенки, F4	90,47	86,5	56,2	111,75	38,5	95,5

Из данных таблиц 74 и 75 следует, что в общей группе пациентов время Т2-релаксации селезенки имеет более высокую диагностическую эффективность в определении всех порогов фиброза по сравнению с временем Т2-релаксации печени. При пороге ≥F2 значения AUROC составили 0,641 для печени против 0,767 для селезенки, при пороге ≥F3 – 0,677 и 0,792, а при пороге только цирроза печени – 0,741 и 0,813 соответственно.

Для времени Т2-релаксации печени оптимальные пороговые значения по индексу Юдена характеризовались высокими показателями чувствительности

(96,6% и 83,9%) при низкой специфичности (27,2% и 44,1%) для порогов ≥F2 и ≥F3 соответственно, а также формированием обратной закономерности на стадии цирроза печени – чувствительность 53,8% и специфичность 86,5%. В свою очередь диагностические характеристики времени Т2-релаксации селезенки имели более высокие значения специфичности (93,9% и 90,9%) при меньшей чувствительности (46,6% и 55,2%) на порогах клинически значимого фиброза, а также тяжелого фиброза и цирроза. При пороге только цирроза печени МР-биомаркер имел высокую специфичность (84,3%) при умеренных параметрах чувствительности (63,5%).

Выбор исключающих пороговых значений для времени Т2-релаксации селезенки обеспечивал более высокую специфичность (49,1-56,2%) по сравнению с временем Т2-релаксации печени (34,2-44,9%) при всех порогах. Подтверждающие пороги для времени Т2-релаксации печени при установке критерия специфичности не менее 95% имели еще более низкие параметры чувствительности (6,9-28,8%), чем для селезенки (35,3-39,1%) (Рисунок 55).

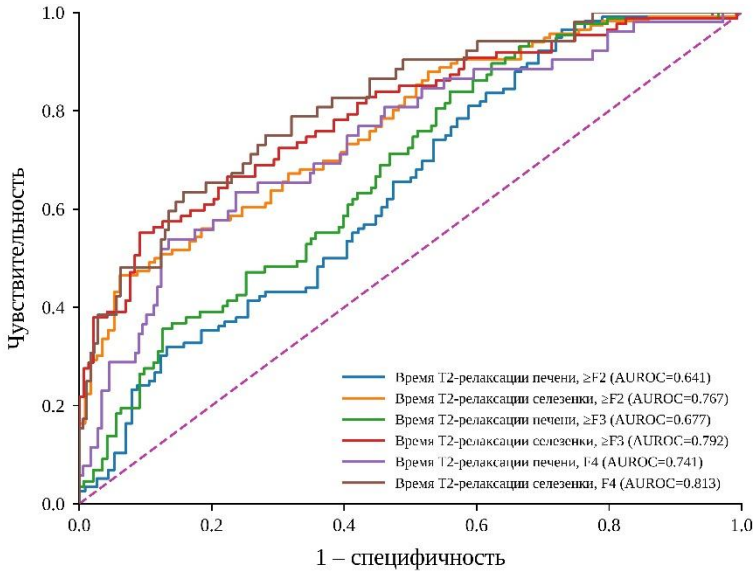


Рисунок 55 – ROC-кривые времени Т2-релаксации печени и селезенки при разграничении стадий фиброза печени (≥F2, ≥F3 и F4) в общей группе

Сравнение ROC-кривых по методу Делонга показало различия в AUROC времени Т2-релаксации печени и селезенки в разделении ≥F2 (p = 0,008) и ≥F3

(p = 0,016) (FDR = 0,023 для обоих), тогда как в диагностике цирроза печени различия не выявлялись (p и FDR = 0,184).

С учетом установленного модифицирующего влияния стеатоза на взаимосвязь времени Т2-релаксации со стадией фиброза выполнен ROC-анализ диагностической эффективности с учетом стратификации (Таблицы 76, 77).

Таблица 76 – Диагностическая эффективность времени Т2-релаксации печени и селезенки при стратификации по стеатозу

Показатель	AUROC	95% ДИ (бутстрэп)	Порог (Юдена)	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
Группа S0							
Т2-релаксации печени, ≥F2	0,972	0,934-0,998	49,95	90	96,3	98,2	81,3
Т2-релаксации печени, ≥F3	0,964	0,919-0,995	51,48	86	100,0	100	84,1
Т2-релаксации печени, F4	0,914	0,841-0,974	54,58	80,6	96,1	93,5	87,5
Т2-релаксации селезенки, ≥F2	0,826	0,730-0,906	102,03	61,7	92,6	94,9	52,1
Т2-релаксации селезенки, ≥F3	0,793	0,696-0,879	102,03	66	83,8	84,6	64,6
Т2-релаксации селезенки, F4	0,762	0,651-0,857	102,9	69,4	74,5	65,8	77,6
Группа S1-S3							
Т2-релаксации печени, ≥F2	0,663	0,571-0,749	55,49	87,5	37,9	47,6	82,5
Т2-релаксации печени, ≥F3	0,713	0,617-0,799	62,33	48,6	83	50	82,2
Т2-релаксации печени, F4	0,901	0,837-0,953	62,33	87,5	82,7	38,9	98,1
Т2-релаксации селезенки, ≥F2	0,694	0,604-0,775	82,39	83,9	47,1	50,5	82
Т2-релаксации селезенки, ≥F3	0,747	0,647-0,836	91,80	67,6	70,8	44,6	86,2
Т2-релаксации селезенки, F4	0,806	0,689-0,906	92,35	81,3	68,5	24,5	96,7

Таблица 77 – Диагностические характеристики времени Т2-релаксации печени и селезенки при стратификации по стеатозу

Показатель	Исключающий порог (Se≥85%)	Se, %	Sp, %	Подтверждающий порог (Sp≥95%)	Se, %	Sp, %
1	2	3	4	5	6	7
Группа S0						
Т2-релаксации печени, ≥F2	49,95	90	96,3	49,95	90	96,3
Т2-релаксации печени, ≥F3	51,48	86	100	51,48	86	100
Т2-релаксации печени, F4	51,48	86,1	76,5	54,58	80,6	96,1
Т2-релаксации селезенки, ≥F2	88,17	85	55,6	107	46,7	96,3
Т2-релаксации селезенки, ≥F3	88,26	86	48,6	112,87	36	97,3
Т2-релаксации селезенки, F4	90,47	86,1	41,2	117,5	27,8	96,1
Группа S1-S3						
Т2-релаксации печени, ≥F2	55,5	85,7	37,9	72,19	8,9	95,4
Т2-релаксации печени, ≥F3	55,9	86,5	39,6	70,37	16,2	95,3
Т2-релаксации печени, F4	62,33	87,5	82,7	68,24	43,8	95,3
Т2-релаксации селезенки, ≥F2	77,71	85,7	36,8	103,82	28,6	95,4
Т2-релаксации селезенки, ≥F3	82,72	86,5	44,3	104,39	35,1	95,3
Т2-релаксации селезенки, F4	90,63	87,5	62,2	108,94	37,5	95,3

Из данных таблиц 76 и 77 следует, что у пациентов без стеатоза время Т2-релаксации печени имеет высокую диагностическую эффективность с показателями AUROC 0,972 для ≥F2, 0,964 для ≥F3 и 0,914 для F4, а для времени Т2-релаксации селезенки они составили 0,826, 0,793 и 0,762 соответственно. При сравнении ROC-кривых по методу Делонга определены статистически значимые различия на всех анализируемых порогах: ≥F2 (p = 0,001), ≥F3 (p <0,001) и F4 (p = 0,015).

Наличие стеатоза в значительной степени снижало диагностическую эффективность времени Т2-релаксации печени при порогах ≥F2 и ≥F3 до 0,663 и 0,713 соответственно. На пороге цирроза печени площадь под ROC-кривой снижалась незначительно и составляла 0,901. Значения AUROC селезенки увеличивались с каждым порогом по мере увеличения тяжести фиброза и составляли 0,694 для ≥F2, 0,747 для ≥F3 и для цирроза 0,806. Различий по тесту Делонга между ROC-кривыми при наличии у пациентов стеатоза не выявлено ни для одного из порогов (FDR> 0,05) (Рисунки 56-58).

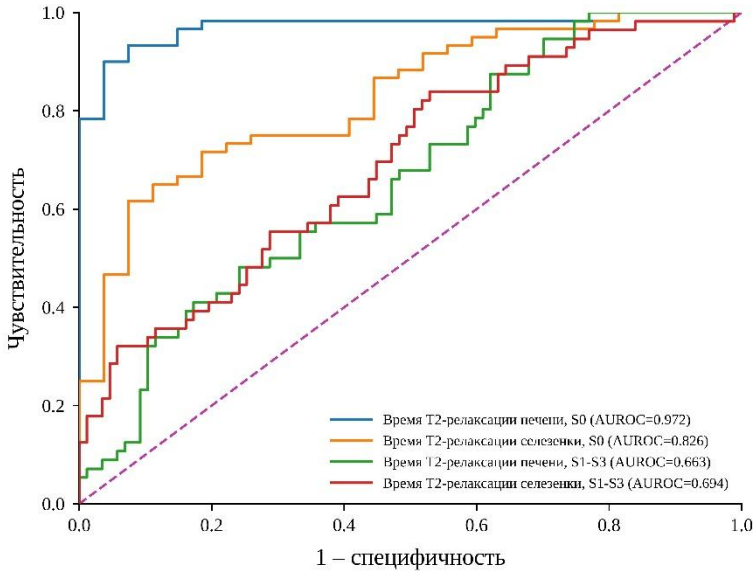


Рисунок 56 – ROC-кривые времени Т2-релаксации печени и селезенки при разграничении клинически значимого фиброза (≥F2) и стратификации по стеатозу

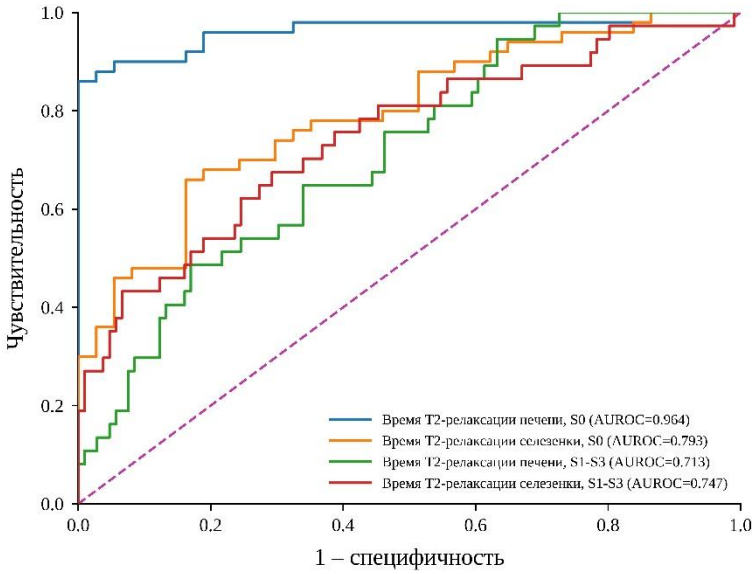


Рисунок 57 – ROC-кривые времени Т2-релаксации печени и селезенки при разграничении тяжелого фиброза и цирроза печени (≥F3) и стратификации по стеатозу

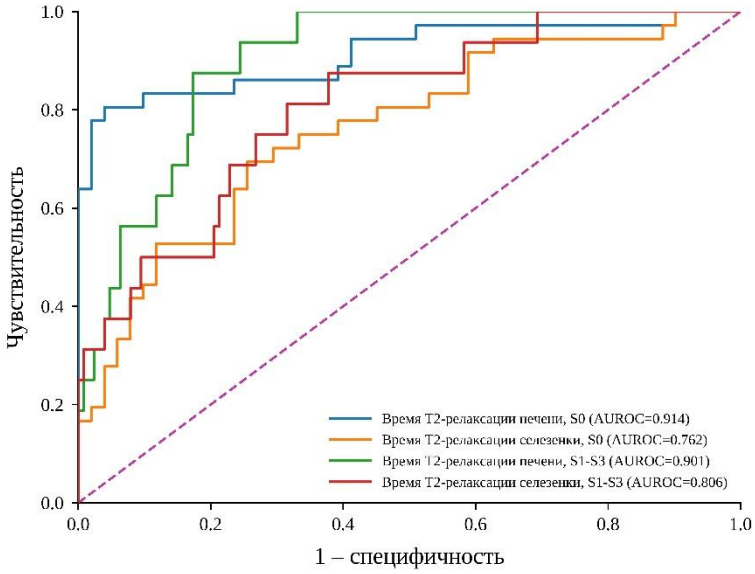


Рисунок 58 – ROC-кривые времени Т2-релаксации печени и селезенки при разграничении цирроза печени (F4) и стратификации по стеатозу

Полученные результаты указывают на существенное модифицирующее влияние стеатоза в диагностической эффективности времени Т2-релаксации. У пациентов без стеатоза данный МР-биомаркер с высокой точностью отражает стадию фиброза печени, тогда как при наличии стеатоза диагностическая эффективность при порогах ≥F2 и ≥F3 значительно снижается. На параметры времени Т2-релаксации селезенки влияние стеатоза выражено в гораздо меньшей степени, характеризуя его устойчивость в отношении стеатоза печени.

Для определения факторов, оказывающих влияние на значения времени Т2-релаксации, выполнен многофакторный регрессионный анализ. В качестве независимых переменных в модель включались протонная плотность жировой фракции, содержание железа в печени, стадия фиброза, пол и возраст.

Модель, построенная для общей группы пациентов, объясняла 70,5% вариабельности значений времени Т2-релаксации печени, а стадия фиброза и в меньшей степени протонная плотность жировой фракции в ней имели положительную связь. Содержание железа в печени показало отрицательную связь со значениями времени Т2-релаксации печени при одновременном отсутствии влияния со стороны возраста и пола. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что на показатели времени Т2-релаксации печени влияет несколько факторов, а сам МР-биомаркер не является специфичным для фиброза печени (Таблица 78).

Таблица 78 – Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа времени Т2-релаксации печени в общей выборке (R^2 = 0,705, adj. R^2 = 0,699, p <0,001)

Предиктор	B	95% ДИ	p
Протонная плотность жировой фракции, %	0,702	0,637; 0,768	<0,001
Содержание железа в печени, мг/г	-14,179	-18,757; -9,601	<0,001
Стадия фиброза	3,172	2,741; 3,602	<0,001
Возраст, лет	-0,026	-0,076; 0,025	0,314
Пол (мужской)	0,868	-0,366; 2,102	0,167

У пациентов без стеатоза модель учитывала 75,5% вариабельности времени Т2-релаксации печени. Время Т2-релаксации печени характеризовалось положительной связью со стадией фиброза и мужским полом, а содержание железа в печени имело отрицательную связь. Протонная плотность жировой фракции и возраст пациентов не продемонстрировали связи с показателями Т2-картирования печени (Таблица 79).

Таблица 79 – Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа времени Т2-релаксации печени у пациентов без стеатоза ($R^2 = 0,755$, adj. $R^2 = 0,740$, $p < 0,001$)

Предиктор	B	95% ДИ	p
Протонная плотность жировой фракции, %	-0,270	-0,966; 0,427	0,443
Содержание железа в печени, мг/г	-25,126	-33,337; -16,915	<0,001
Стадия фиброза	3,324	2,677; 3,972	<0,001
Возраст, лет	-0,012	-0,088; 0,064	0,751
Пол (мужской)	3,627	1,898; 5,356	<0,001

При наличии стеатоза коэффициент детерминации модели снижался и составил 0,650, соответствуя учету вариабельности 65%. Протонная плотность жировой фракции и стадия фиброза показали положительную связь со значениями времени Т2-релаксации печени при наличии отрицательной связи с содержанием железа в печени. Возраст и пол значимого влияния не продемонстрировали. Данные результаты подтверждают значительную вариабельность параметров Т2-картирования в условиях жировой инфильтрации печени (Таблица 80).

Таблица 80 – Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа времени Т2-релаксации печени у пациентов со стеатозом ($R^2 = 0,650$, adj. $R^2 = 0,637$, $p < 0,001$)

Предиктор	B	95% ДИ	p
Протонная плотность жировой фракции, %	0,647	0,554; 0,739	<0,001
Содержание железа в печени, мг/г	-11,185	-16,655; -5,714	<0,001
Стадия фиброза	2,884	2,312; 3,456	<0,001
Возраст, лет	-0,042	-0,108; 0,023	0,206
Пол (мужской)	-0,632	-2,253; 0,989	0,442

В регрессионной модели для времени Т2-релаксации селезенки коэффициент детерминации снижался в еще большей степени, объясняя только 42,1% вариабельности показателя. Положительная связь также определялась со стадией фиброза, а содержание железа в печени и мужской пол характеризовались отрицательной направленностью эффекта. Связь между параметрами Т2-картирования, протонной плотностью жировой фракции и возрастом в модели не установлена. Отсутствие связи с протонной плотностью жировой фракции отражает независимость времени Т2-релаксации селезенки от стеатоза печени (Таблица 81).

Таблица 81 – Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа времени Т2-релаксации для селезенки с учетом стадии фиброза ($R^2 = 0,421$, adj. $R^2 = 0,408$, $p < 0,001$)

Предиктор	B	95% ДИ	p
Протонная плотность жировой фракции, %	0,015	-0,178; 0,207	0,881
Содержание железа в печени, мг/г	-25,125	-38,580; -11,670	<0,001
Стадия фиброза	5,175	3,910; 6,439	<0,001
Возраст, лет	-0,045	-0,193; 0,102	0,545
Пол (мужской)	-9,609	-13,237; -5,981	<0,001

Многофакторный анализ продемонстрировал независимый вклад каждой из переменных в формирование параметров времени Т2-релаксации, позволяя разделить влияние фиброза, стеатоза и содержания железа, а также демографических характеристик.

Таким образом, комплексный анализ Т2-картирования показал, что на параметры времени Т2-релаксации печени оказывает влияние несколько независимых факторов, ключевую роль из которых играют стадия фиброза, протонная плотность жировой фракции и содержание железа в печени. В общей группе пациентов этот МР-биомаркер показал низкую способность дифференцировать стадии фиброза F0-F3, что было обусловлено выраженным влиянием стеатоза печени.

Стратификация пациентов по стеатозу продемонстрировала тесную связь времени Т2-релаксации печени со стадией фиброза и ее высокую диагностическую эффективность при его отсутствии. Многофакторный регрессионный анализ позволил установить, что значительная часть вариабельности параметров времени Т2-релаксации печени зависит от стеатоза, наличие которого существенно снижает диагностические возможности МР-биомаркера при разграничении порогов ≥F2 и ≥F3.

Время Т2-релаксации селезенки имеет более устойчивую связь со стадией фиброза, проявляющуюся в последовательном увеличении значений по мере прогрессирования тяжести фиброза и значительно меньшей зависимости параметров от наличия стеатоза печени, отражая преимущественно системные гемодинамические изменения на поздних стадиях.

Заключение. В целом результаты анализа позволяют рассматривать время Т2-релаксации печени в качестве интегрального количественного МР-биомаркера, отражающего совокупное влияние нескольких факторов, а время Т2-релаксации селезенки как более устойчивого к тканевому составу паренхимы печени МР-биомаркера. Применение методики Т2-картирования в количественной оценке выраженности и стадировании фиброза печени требует предварительной обязательной оценки наличия стеатоза по протонной плотности жировой фракции. У пациентов без стеатоза время Т2-релаксации печени может использоваться в качестве высокоинформативного количественного МР-биомаркера в стадировании фиброза, а при наличии стеатоза интерпретация результатов должна осуществляться в сочетании с другими количественными параметрами разработанной методики мультипараметрической МРТ. Многофакторный анализ выявил независимый вклад стадии фиброза, протонной плотности жировой фракции и содержания железа на формирование времени Т2-релаксации печени, что ограничивает его специфичность в качестве МР-биомаркера фиброза. В то же время параметры Т2-картирования селезенки не продемонстрировали связь с протонной плотностью жировой фракции, что подтверждает их дополнительное значение в характеристике прогрессирования ХЗП вне зависимости от стеатоза печени.

ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ С ДИНАМИЧЕСКИМ КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ В ДИАГНОСТИКЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

6.1 Результаты динамического контрастного усиления и их связь со стадией фиброза печени у пациентов, обследованных на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл

В данной группе пациентов медианная площадь зон интереса составила 28,8 см² [22,53; 35,21] для печени, 12,56 см² [9,31; 16,34] для селезенки и 1,05 см² [0,73; 1,3] для аорты. Для визуальной оценки динамики изменения интенсивности МР-сигнала в разные фазы ДКУ при отсутствии стеатоза (S0) и его наличии (S1-S3) получены графические кривые, построенные по отношениям печень фаза / печень натив и селезенка фаза / селезенка натив раздельно для каждой стадии фиброза с отображением медианы и межквартильного размаха (Рисунки 59, 60).

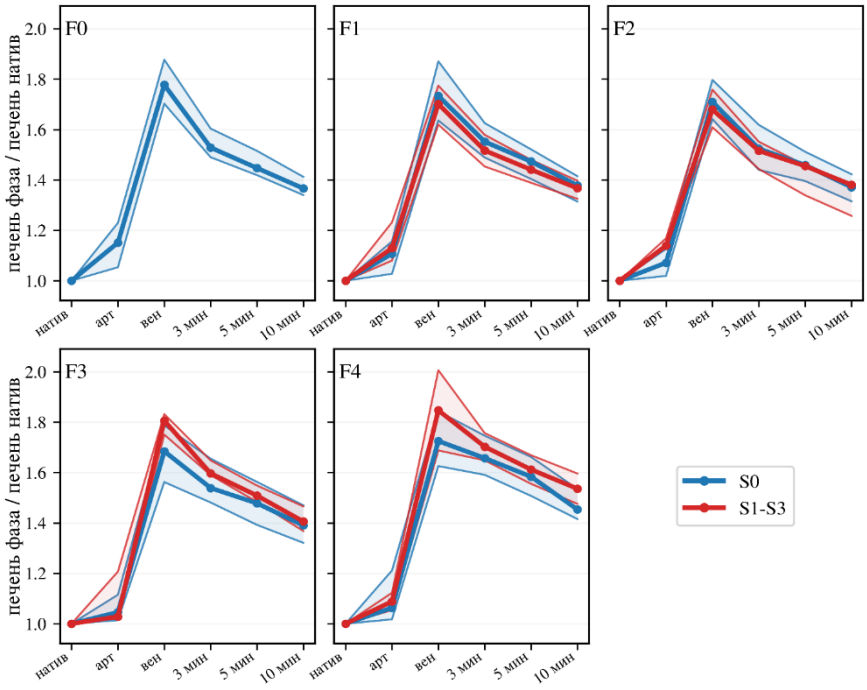


Рисунок 59 – Динамика распределения контрастного вещества в печени по стадиям фиброза и стратификации по стеатозу

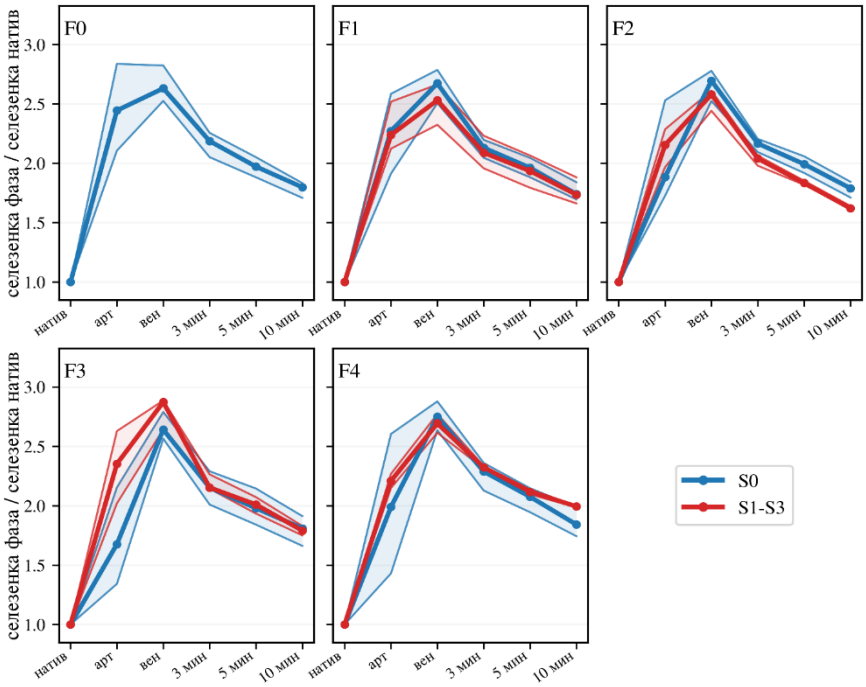


Рисунок 60 – Динамика распределения контрастного вещества в селезенке по стадиям фиброза и стратификации по стеатозу

На рисунках 59 и 60 видно, что форма динамических кривых печени и селезенки была устойчивой при всех стадиях фиброза.

Для количественного сопоставления пороговых групп стадий фиброза использовали разность медиан (Δ = медиана группы с более тяжелым фиброзом - медиана группы с менее выраженным фиброзом). Количественные характеристики пороговых различий отношения интенсивности МР-сигнала печени в интерстициальные фазы ДКУ к нативной серии представлены в таблице 82 и на рисунке 61.

Таблица 82 – Количественные характеристики ДКУ печени в интерстициальные фазы со стратификацией по стеатозу: печень фаза / печень натив

Порог	3 мин, медиана [Q1; Q3]	5 мин, медиана [Q1; Q3]	10 мин, медиана [Q1; Q3]
1	2	3	4
Группа S0			
≥F2	1,535 [1,489; 1,613] vs 1,602 [1,514; 1,714]	1,459 [1,413; 1,517] vs 1,534 [1,448; 1,623]	1,372 [1,330; 1,414] vs 1,435 [1,360; 1,497]
≥F3	1,531 [1,487; 1,615] vs 1,625 [1,538; 1,718]	1,459 [1,404; 1,519] vs 1,547 [1,473; 1,640]	1,371 [1,329; 1,414] vs 1,440 [1,378; 1,501]

Продолжение таблицы 82

1	2	3	4
F4	1,534 [1,486; 1,626] vs 1,657 [1,591; 1,746]	1,460 [1,403; 1,532] vs 1,583 [1,507; 1,662]	1,372 [1,326; 1,428] vs 1,453 [1,415; 1,535]
Группа S1-S3			
≥F2	1,517 [1,453; 1,579] vs 1,598 [1,575; 1,661]	1,441 [1,389; 1,480] vs 1,496 [1,464; 1,563]	1,367 [1,325; 1,397] vs 1,393 [1,374; 1,488]
≥F3	1,516 [1,446; 1,579] vs 1,648 [1,597; 1,698]	1,443 [1,389; 1,479] vs 1,555 [1,496; 1,588]	1,367 [1,315; 1,387] vs 1,476 [1,393; 1,525]
F4	1,539 [1,458; 1,597] vs 1,702 [1,648; 1,757]	1,458 [1,389; 1,483] vs 1,612 [1,555; 1,669]	1,370 [1,325; 1,406] vs 1,536 [1,476; 1,596]

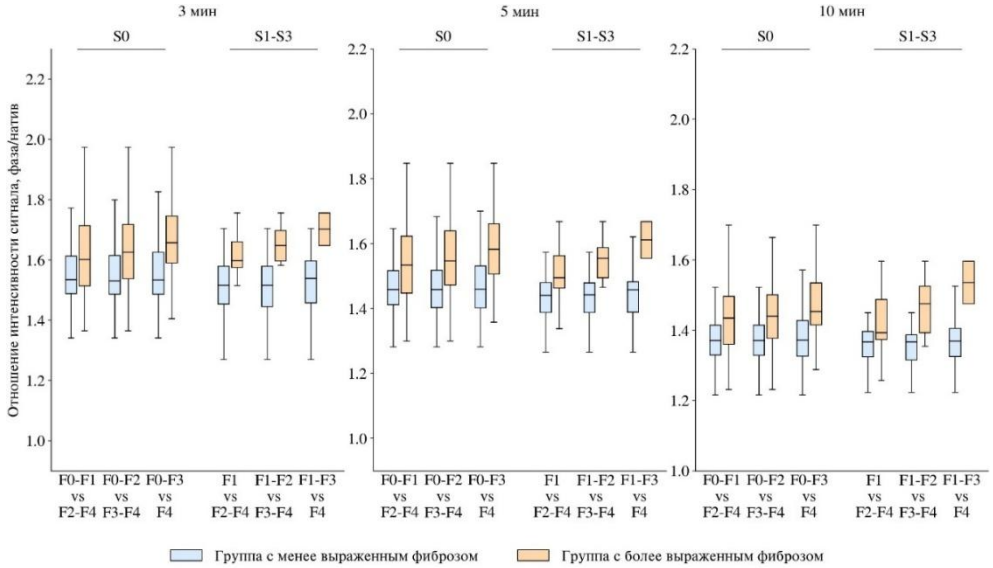


Рисунок 61 – Пороговые различия отношения интенсивности МР-сигнала печени в интерстициальные фазы ДКУ к нативной серии в зависимости от стадии фиброза печени и стратификации по стеатозу

Из таблицы 82 и рисунка 61 следует, что в обеих группах пациентов количественные характеристики показателей возрастали с увеличением тяжести фиброза, а наиболее выраженный эффект проявлялся в разделении групп пациентов с наличием и отсутствием цирроза во все фазы ДКУ (p и FDR <0,005).

Селезенка имела иной характер различий между стадиями фиброза печени с включением как сосудистых, так и интерстициальных фаз ДКУ (Таблицы 83, 84, Рисунки 62, 63).

Таблица 83 – Количественные характеристики ДКУ селезенки в сосудистые фазы со стратификацией по стеатозу: селезенка фаза / селезенка натив

Порог	Артериальная фаза, медиана [Q1; Q3]	Порто-венозная фаза, медиана [Q1; Q3]
Группа S0		
≥F2	2,344 [1,985; 2,765] vs 1,861 [1,412; 2,510]	2,653 [2,515; 2,807] vs 2,702 [2,562; 2,821]
≥F3	2,280 [1,879; 2,706] vs 1,818 [1,386; 2,502]	2,673 [2,516; 2,804] vs 2,704 [2,583; 2,833]
F4	2,152 [1,736; 2,635] vs 1,991 [1,430; 2,604]	2,671 [2,520; 2,805] vs 2,750 [2,634; 2,879]
Группа S1-S3		
≥F2	2,239 [2,122; 2,518] vs 2,269 [2,149; 2,491]	2,530 [2,324; 2,663] vs 2,643 [2,611; 2,822]
≥F3	2,234 [2,122; 2,518] vs 2,269 [2,149; 2,491]	2,542 [2,324; 2,628] vs 2,772 [2,629; 2,873]
F4	2,239 [2,114; 2,561] vs 2,209 [2,149; 2,269]	2,554 [2,336; 2,706] vs 2,693 [2,614; 2,772]

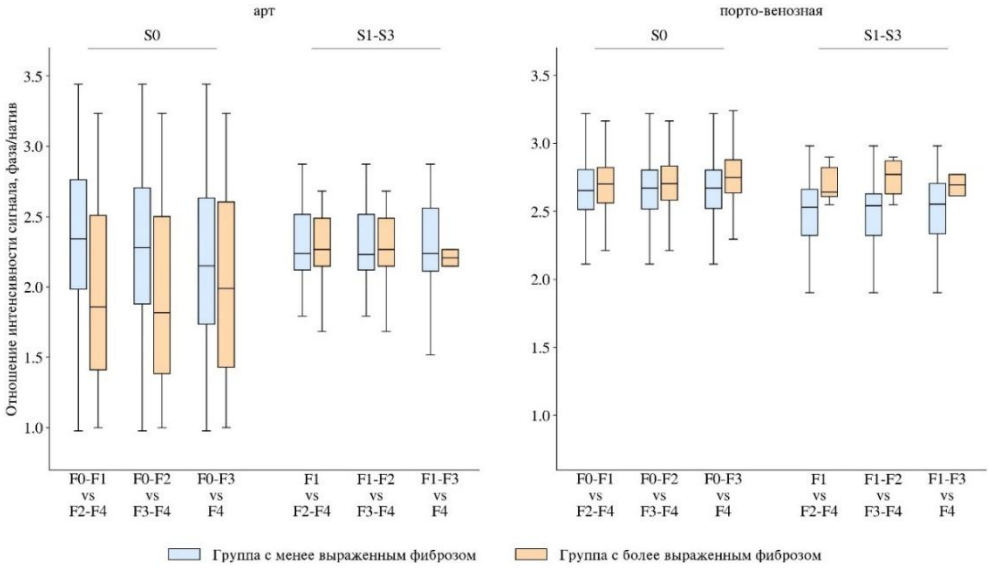


Рисунок 62 – Пороговые различия отношения интенсивности МР-сигнала селезенки в артериальную и порто-венозную фазы ДКУ в зависимости от стадии фиброза печени и стратификации по стеатозу

Таблица 84 – Количественные характеристики ДКУ селезенки в интерстициальные фазы со стратификацией по стеатозу: селезенка фаза / селезенка натив

Порог	3 мин, медиана [Q1; Q3]	5 мин, медиана [Q1; Q3]	10 мин, медиана [Q1; Q3]
1	2	3	4
Группа S0			
≥F2	2,133 [2,049; 2,240] vs 2,208 [2,075; 2,309]	1,971 [1,881; 2,047] vs 2,051 [1,922; 2,139]	1,784 [1,696; 1,838] vs 1,827 [1,708; 1,937]
≥F3	2,150 [2,051; 2,227] vs 2,253 [2,065; 2,337]	1,971 [1,884; 2,049] vs 2,065 [1,926; 2,149]	1,788 [1,696; 1,840] vs 1,835 [1,713; 1,967]

Продолжение таблицы 84

1	2	3	4
F4	2,151 [2,048; 2,244] vs 2,288 [2,127; 2,360]	1,972 [1,879; 2,053] vs 2,075 [1,945; 2,147]	1,788 [1,694; 1,846] vs 1,841 [1,743; 1,989]
Группа S1-S3			
≥F2	2,088 [1,957; 2,232] vs 2,153 [2,064; 2,323]	1,934 [1,793; 2,065] vs 2,010 [1,909; 2,115]	1,735 [1,661; 1,881] vs 1,791 [1,699; 1,927]
≥F3	2,075 [1,957; 2,218] vs 2,313 [2,148; 2,334]	1,909 [1,793; 2,036] vs 2,096 [1,971; 2,135]	1,733 [1,638; 1,819] vs 1,869 [1,770; 1,986]
F4	2,088 [2,005; 2,222] vs 2,323 [2,313; 2,334]	1,934 [1,833; 2,043] vs 2,117 [2,096; 2,137]	1,735 [1,656; 1,832] vs 1,994 [1,986; 2,002]

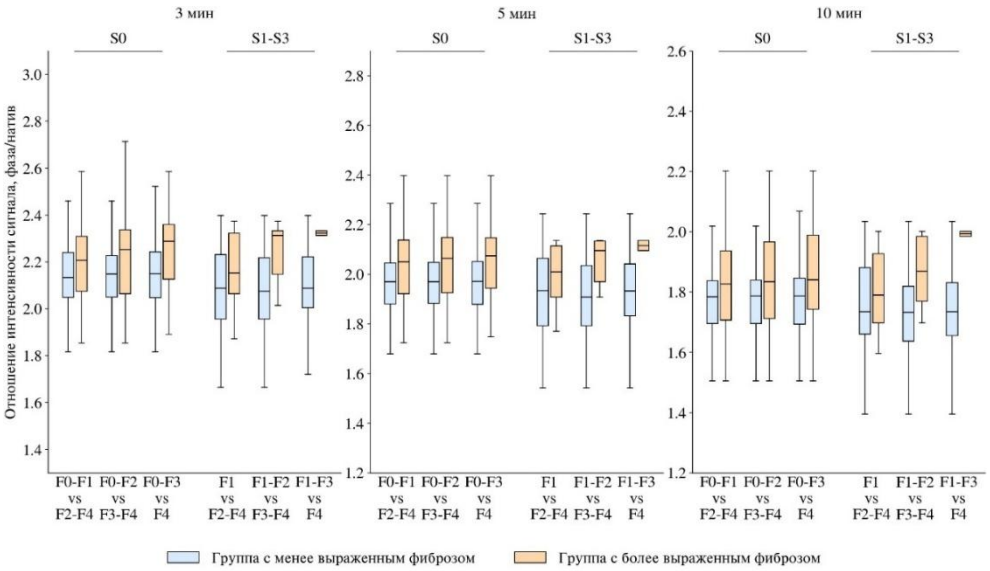


Рисунок 63 – Пороговые различия отношения интенсивности МР-сигнала селезенки в интерстициальные фазы ДКУ в зависимости от стадии фиброза печени и стратификации по стеатозу

Из таблиц 83 и 84 следует, что для селезенки в группе пациентов без стеатоза наиболее выраженные различия в сосудистые фазы проявлялись в снижении значений показателей в артериальную фазу у пациентов с более выраженным фиброзом (p = 0,001-0,002; FDR = 0,005-0,007), тогда как в порто-венозную фазу изменения были противоположными и менее выраженными, достигая значимости только при выявлении цирроза (p = 0,020; FDR = 0,040). В интерстициальные фазы значения показателей увеличивались по мере нарастания тяжести фиброза. Наибольшие различия между группами определялись при сравнении пациентов с циррозом и без цирроза. В группе пациентов со стеатозом пороговые различия в большей степени выражены в порто-венозную фазу при порогах ≥F2 и ≥F3

(p = 0,001-0,013; FDR = 0,009-0,039) и интерстициальные фазы при выявлении ≥F3 и F4 (p = 0,003-0,017; FDR ≤0,025).

Далее проанализированы коэффициенты, учитывающие изменения интенсивности МР-сигнала печени, аорты и селезенки в разные фазы ДКУ. После предварительного отбора в итоговый анализ включили три наиболее информативных коэффициента.

Первый коэффициент – печень вен / печень 3 мин – отражает изменение интенсивности МР-сигнала печени между порто-венозной и ранней интерстициальной фазами. Два других представляют отношение разности интенсивности МР-сигнала печени между интерстициальными и нативной фазами к соответствующей разности интенсивности МР-сигнала аорты: (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив) и (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив).

Для показателя печень вен / печень 3 мин установлена отрицательная связь умеренной силы со значением ρ = -0,526 (p и FDR <0,001). Для коэффициентов (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив) и (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив) зафиксированы положительные связи схожей силы (ρ = 0,506 и 0,519 соответственно, p и FDR <0,001). Зависимость исследуемых коэффициентов от стадии фиброза подтверждалась межгрупповым анализом (H = 58,3-79,2, p <0,001).

Медианные значения анализируемых показателей изменялись с увеличением стадии фиброза печени и имели различную направленность. Для коэффициента печень вен / печень 3 мин медиана последовательно снижалась от 1,156 [1,145; 1,186] при отсутствии фиброза печени до 1,043 [1,008; 1,088] на стадии цирроза. В противоположность этому оба коэффициента, основанные на разности интенсивности МР-сигнала печени и аорты между интерстициальной и нативной фазами, демонстрировали увеличение значений показателей. Для коэффициента (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив) медиана увеличивалась от 0,315 [0,276; 0,367] при стадии F0 до 0,493 [0,425; 0,590] при стадии F4, а для

коэффициента (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив) – от 0,297 [0,260; 0,362] до 0,468 [0,416; 0,580] соответственно.

Далее проведена оценка диагностической эффективности отобранных коэффициентов ДКУ разграничивать пациентов по порогу клинически значимого фиброза (≥F2) (Таблицы 85, 86).

Таблица 85 – Диагностическая эффективность коэффициентов ДКУ для выявления клинически значимого фиброза печени (≥F2)

Показатель	AUROC	95% ДИ (бутстрэп)	Порог (Юдена)	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
печень вен / печень 3 мин	0,747	0,676-0,815	1,119	70,1	73,3	70,6	72,8
(печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив)	0,782	0,715-0,842	0,372	75,3	75,2	73,5	76,9
(печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив)	0,787	0,723-0,846	0,364	73,2	73,3	71,5	74,9

Таблица 86 – Диагностические характеристики коэффициентов ДКУ для выявления клинически значимого фиброза печени (≥F2)

Показатель	Исключающий порог (Se≥85%)	Se, %	Sp, %	Подтверждающий порог (Sp≥95%)	Se, %	Sp, %
печень вен / печень 3 мин	1,155	87,6	36,2	1,027	29,9	96,2
(печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив)	0,307	85,6	39	0,509	30,9	97,1
(печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив)	0,313	86,6	51,4	0,455	33	95,2

Из таблиц 85 и 86 видно, что проведенный ROC-анализ продемонстрировал наибольшие значения площади под ROC-кривой для коэффициента (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив) – 0,787. Практически идентичную эффективность продемонстрировал коэффициент (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив) (AUROC = 0,782). Для коэффициента печень вен / печень 3 мин этот показатель оказался несколько ниже – 0,747. Следовательно, все три показателя обладают умеренной дискриминационной способностью. При этом установленные пороговые значения по индексу Юдена показали умеренные параметры чувствительности и специфичности коэффициентов – 70,1-75,3% и 73,3-75,2% соответственно.

При использовании исключающих порогов все показатели достигали заданного порога чувствительности, но специфичность оставалась на достаточно низком уровне. Наилучший результат показал коэффициент (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив) со специфичностью 51,4%. При подтверждающих порогах чувствительность всех коэффициентов также была невысокой при максимальном значении 33% у этого же показателя.

Несмотря на то, что абсолютные значения AUROC коэффициентов, основанных на разности интенсивности сигнала печени и аорты, имели более высокие значения, попарный тест Делонга не выявил различий (Рисунок 64).

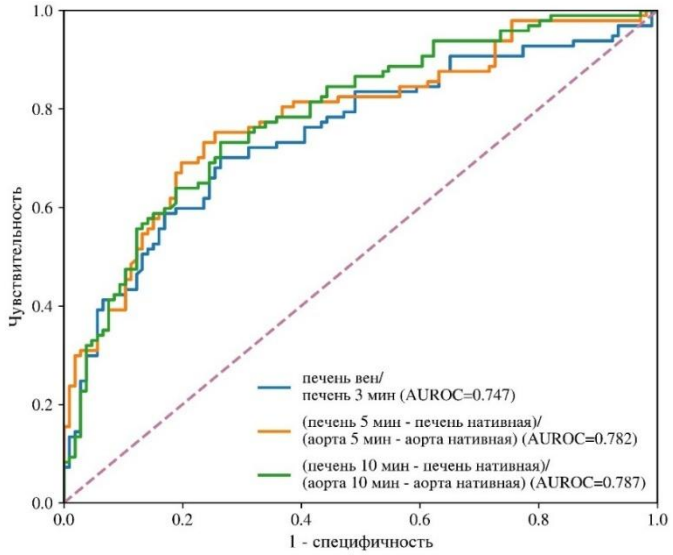


Рисунок 64 – ROC-кривые коэффициентов ДКУ для диагностики клинически значимого фиброза печени (≥F2): печень вен / печень 3 мин, (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив), (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив)

Следующим шагом в анализе была оценка диагностической эффективности коэффициентов при разграничении пациентов с порогом тяжелого фиброза и цирроза печени (≥F3) (Таблицы 87, 88).

Таблица 87 – Диагностическая эффективность коэффициентов ДКУ для выявления тяжелого фиброза и цирроза печени (≥F3)

Показатель	AUROC	95% ДИ (бутстрэп)	Порог (Юдена)	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
печень вен / печень 3 мин	0,785	0,711-0,848	1,094	67,6	83,6	70,3	81,8
(печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив)	0,849	0,785-0,905	0,393	81,1	81,2	71,2	88,2
(печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив)	0,842	0,781-0,895	0,364	85,1	71,9	63,5	89,4

Таблица 88 – Диагностические характеристики коэффициентов ДКУ для выявления тяжелого фиброза и цирроза печени (≥F3)

Показатель	Исключающий порог (Se≥85%)	Se, %	Sp, %	Подтверждающий порог (Sp≥95%)	Se, %	Sp, %
печень вен / печень 3 мин	1,141	85,1	50	1,027	36,5	95,3
(печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив)	0,380	85,1	75,8	0,509	39,2	96,9
(печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив)	0,364	85,1	71,9	0,455	41,9	95,3

Из таблиц 87 и 88 следует, что максимальные значения AUROC у коэффициента (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив) – 0,849. Коэффициент (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив) имел сопоставимые значения – 0,842, а коэффициент печень вен / печень 3 мин характеризовался самыми низкими значениями – 0,785. Порог по индексу Юдена для лучшего коэффициента (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив) имел также наиболее сбалансированные показатели чувствительности (81,1%) и специфичности (81,2%) по сравнению с двумя другими.

При пороге ≥F3 лучшая специфичность среди исключающих порогов отмечена для коэффициента (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив) – 75,8%. Показатели чувствительности при подтверждающих порогах находились в диапазоне 36,5-41,9%, а максимальная специфичность также принадлежала коэффициенту (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив).

По сравнению с порогом ≥F2, переход к порогу ≥F3 сопровождался повышением диагностической эффективности всех коэффициентов при лучших

диагностических параметрах у коэффициента (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив). Попарное сравнение AUROC анализируемых коэффициентов по методу Делонга не выявило значимых различий между тремя коэффициентами (Рисунок 65).

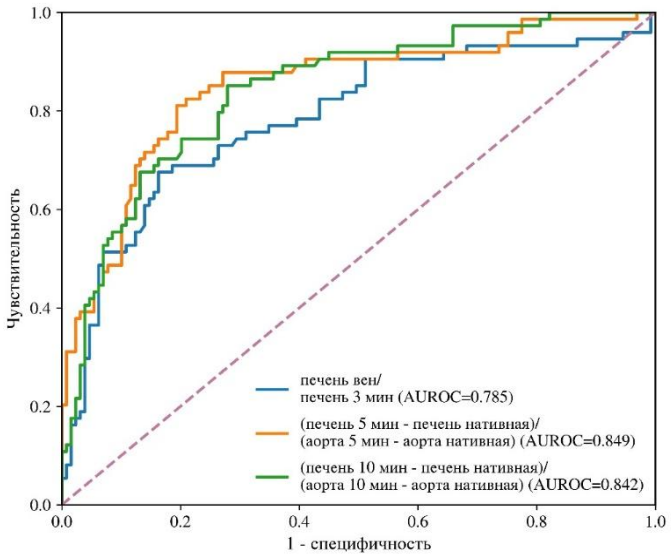


Рисунок 65 – ROC-кривые коэффициентов ДКУ для выявления тяжелого фиброза и цирроза печени (≥F3): печень вен / печень 3 мин, (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив), (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив)

На заключительном этапе оценивали дискриминационную способность коэффициентов в отношении цирроза печени (Таблицы 89, 90).

Таблица 89 – Диагностическая эффективность коэффициентов ДКУ для выявления цирроза печени (F4)

Показатель	AUROC	95% ДИ (бутстрэп)	Порог (Юдена)	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
печень вен / печень 3 мин	0,813	0,735-0,883	1,092	77,3	79,1	50,6	92,6
(печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив)	0,866	0,803-0,920	0,401	90,9	77,2	52,5	96,8
(печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив)	0,885	0,836-0,928	0,399	81,8	81,6	55,2	94,2

Таблица 90 – Диагностические характеристики коэффициентов ДКУ для выявления цирроза печени (F4)

Показатель	Исключающий порог (Se≥85%)	Se, %	Sp, %	Подтверждающий порог (Sp≥95%)	Se, %	Sp, %
печень вен /печень 3 мин	1,126	86,4	55,1	1,002	25,0	95,6
(печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив)	0,410	86,4	80,4	0,563	34,1	95,6
(печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив)	0,379	86,4	74,1	0,577	27,3	95,6

Из таблиц 89 и 90 видно, что по сравнению с порогами ≥F2 и ≥F3 AUROC всех показателей возрастала при максимальных значениях на данном пороге у коэффициента (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив) – 0,885. Наибольшая чувствительность, равная 90,9%, определялась для коэффициента (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив), тогда как максимальная специфичность (81,6%) установлена для коэффициента (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив).

При разграничении стадий F0-F3 и F4 наибольшая специфичность (80,4%) и чувствительность (34,1%), используя исключающие и подтверждающие пороги соответственно, определялась у коэффициента (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив).

Различие между значениями площади под ROC-кривой для коэффициентов печень вен / печень 3 мин и (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив) по тесту Делонга достигало пограничного уровня значимости (ΔAUROC = 0,072; p = 0,043), но не сохранялось после FDR-коррекции (FDR = 0,129) (Рисунок 66).

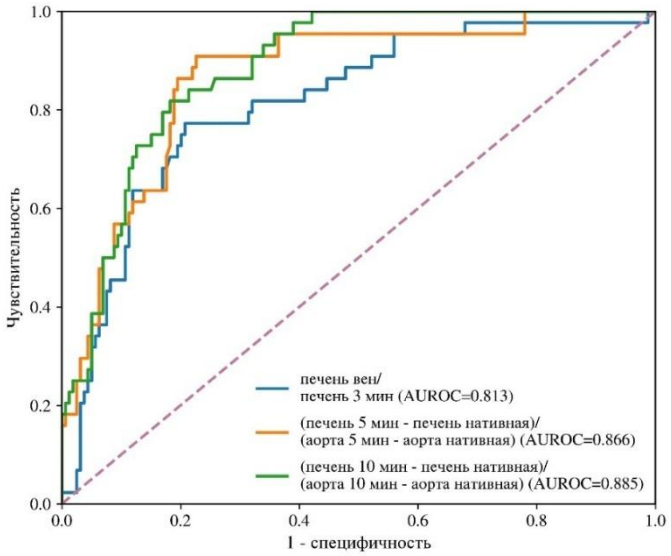


Рисунок 66 – ROC-кривые коэффициентов динамического контрастного усиления для выявления цирроза печени (F4): печень вен / печень 3 мин, (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив), (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив)

Различия при ДКУ у пациентов с разными стадиями фиброза в отсутствие стеатоза представлены на рисунке 67.

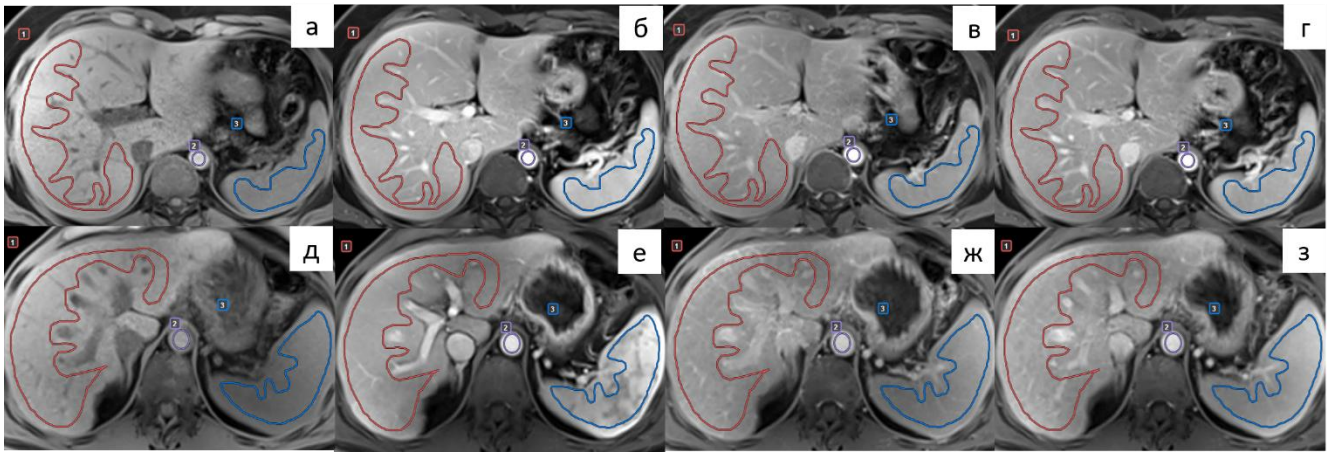


Рисунок 67 – Примеры динамического контрастного усиления пациентов без стеатоза при отсутствии фиброза и циррозе печени.
Верхний ряд – пациент без фиброза и стеатоза (F0S0), нижний ряд – пациент с циррозом печени без стеатоза (F4S0): а, д – нативная серия, б, е – порто-венозная фаза, в, ж – интерстициальная фаза 3 минута и г, з – интерстициальная фаза 10 минута. У пациента F0S0 коэффициент печень вен / печень 3 мин составил 1,159, коэффициент (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив) – 0,334. У пациента F4S0 – 1,027 и 0,506 соответственно.
Цифровые обозначения и цветовые контуры 1, 2 и 3 соответствуют измерениям в печени, аорте и селезенке

Для определения влияния стеатоза печени на показатели ДКУ проведенный дополнительный анализ выявил умеренную отрицательную корреляцию у коэффициента печень вен / печень 3 мин (ρ = -0,550; p и FDR <0,001). Для коэффициентов печень/аорта установлены умеренной силы связи противоположной направленности: ρ = 0,537 для (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив) и ρ = 0,542 для (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив) (p и FDR <0,001). Межгрупповой анализ подтвердил корреляцию коэффициентов со стадией фиброза печени (H=47,5-54,7; p и FDR <0,001).

Наличие стеатоза вызывало ослабление силы связи у коэффициента печень вен / печень 3 мин, который демонстрировал слабую отрицательную корреляцию (ρ = -0,290; p и FDR = 0,043) при отсутствии значимости по результатам межгруппового анализа (H = 4,4; p и FDR = 0,224). Напротив, коэффициенты (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив) и (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив) сохраняли связь со стадиями фиброза по данным корреляционного и межгруппового анализа. Коэффициент Спирмена для показателя (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив) имел сопоставимые значения (ρ = 0,533; H = 15,2; p = 0,002; FDR = 0,003) с группой пациентов без стеатоза, а для коэффициента (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив) его значения были незначительно выше (ρ = 0,567; H = 16,9; p <0,001; FDR = 0,002).

Для уточнения межстадийных различий проведено попарное сравнение смежных стадий фиброза раздельно в группах пациентов с наличием и отсутствием стеатоза с использованием критерия Манна-Уитни (Таблица 91).

Таблица 91 – Попарные сравнения коэффициентов ДКУ между смежными стадиями фиброза печени при стратификации по стеатозу

Группа	Коэффициент	F0-F1, p / FDR	F1-F2, p / FDR	F2-F3, p / FDR	F3-F4, p / FDR
S0	печень вен / печень 3 мин	0,010 (0,041)	0,716 (0,716)	0,189 (0,252)	0,064 (0,129)
S0	(печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив)	0,884 (0,884)	0,795 (0,884)	0,004 (0,014)	0,007 (0,014)
S0	(печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив)	0,770 (0,770)	0,467 (0,623)	0,055 (0,110)	<0,001 (0,003)
S1-S3	печень вен / печень 3 мин	-	0,379 (0,568)	0,339 (0,568)	1,000 (1,000)
S1-S3	(печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив)	-	0,461 (0,461)	0,181 (0,440)	0,293 (0,440)
S1-S3	(печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив)	-	0,329 (0,329)	0,085 (0,256)	0,293 (0,329)

Из данных таблицы 91 следует, что у пациентов без стеатоза коэффициент печень вен / печень 3 мин демонстрирует разграничение только стадий F0 и F1. Коэффициент (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив) характеризовался способностью к разделению стадий F2-F3 и F3-F4, а коэффициент (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив) – только стадий F3 и F4. При этом в группе со стеатозом ни один из коэффициентов не показал способность к разделению.

Умеренную диагностическую эффективность при разграничении пациентов с порогом клинически значимого фиброза (≥F2) в группе без стеатоза показали все три коэффициента (Таблица 92).

Таблица 92 – Диагностическая эффективность коэффициентов ДКУ для выявления клинически значимого фиброза печени (≥F2) в зависимости от наличия стеатоза

Коэффициент	AUROC	95% ДИ (бутстрэп)	Порог (Юдена)	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
1	2	3	4	5	6	7	8
Группа S0							
печень вен / печень 3 мин	0,756	0,685-0,831	1,123	73,2	71,8	75	69,9
(печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив)	0,761	0,680-0,837	0,379	76,8	73,2	76,8	73,2
(печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив)	0,761	0,679-0,838	0,379	68,3	76,1	76,7	67,5

Продолжение таблицы 92

1	2	3	4	5	6	7	8
Группа S1-S3							
печень вен / печень 3 мин	0,680	0,515-0,841	1,116	66,7	76,5	55,6	83,9
(печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив)	0,806	0,662-0,917	0,351	66,7	85,3	66,7	85,3
(печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив)	0,827	0,701-0,924	0,276	100	52,9	48,4	100

Из таблицы 92 следует, что в группе без стеатоза для всех трех коэффициентов выявлены практически идентичные показатели AUROC 0,756-0,761. Лучшее сочетание параметров чувствительности (76,8%) и специфичности (73,2%) определялось у коэффициента (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив). В группе со стеатозом дискриминационная способность коэффициента печень вен / печень 3 мин снижалась до 0,680, тогда как для двух других коэффициентов она, наоборот, увеличивалась до 0,806 и 0,827 соответственно. Среди всех коэффициент (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив) имел оптимальные характеристики чувствительности (66,7%) и специфичности (85,3%).

При исключающих и подтверждающих порогах в обеих группах были получены низкие и умеренные параметры специфичности (29,4-61,8%) и чувствительности (13,3-40%). Сравнение ROC-кривых между двумя группами не выявило различий ни для одного из коэффициентов (FDR = 0,564 для всех) (Таблица 93, Рисунок 68).

Таблица 93 – Диагностические характеристики коэффициентов ДКУ для выявления клинически значимого фиброза печени (≥F2) в зависимости от наличия стеатоза

Показатель	Исключающий порог (Se≥85%)	Se, %	Sp, %	Подтверждающий порог (Sp≥95%)	Se, %	Sp, %
1	2	3	4	5	6	7
Группа S0						
печень вен / печень 3 мин	1,153	85,4	44,4	1,023	29,3	95,8
(печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив)	0,337	85,4	38,9	0,509	34,1	95,8

Продолжение таблицы 93

1	2	3	4	5	6	7
Группа S0						
(печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив)	0,328	85,4	45,8	0,506	24,4	95,8
Группа S1-S3						
печень вен / печень 3 мин	1,142	93,3	29,4	1,024	13,3	100
(печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив)	0,283	100	50	0,412	40	97,1
(печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив)	0,288	86,7	61,8	0,407	40	100

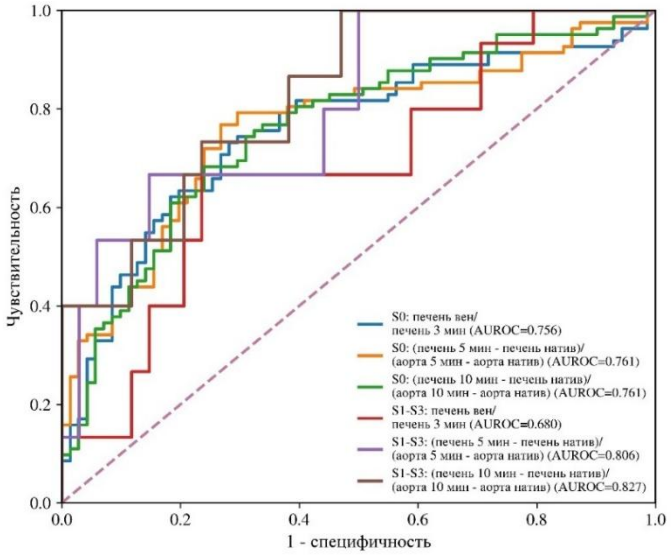


Рисунок 68 – ROC-кривые коэффициентов ДКУ для выявления клинически значимого фиброза печени (≥F2) для групп без стеатоза (S0) и со стеатозом (S1-S3)

При установлении порога для разграничения стадий тяжелого фиброза и цирроза печени в группе с отсутствием стеатоза наибольшее значение AUROC определялось для (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив) и составило 0,836. Наличие стеатоза сопровождалось снижением площади под ROC-кривой у коэффициента печень вен / печень 3 мин до 0,693, тогда как для двух других коэффициентов наблюдался рост до 0,872 и 0,891 соответственно.

В группе без стеатоза наиболее высокая чувствительность (84,1%) выявлена у коэффициента (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив). При этом коэффициент печень вен / печень 3 мин имел лучшие параметры специфичности (82,2%). В группе со стеатозом наилучшее сочетание

чувствительности (72,7%) и специфичности (94,7%) имел коэффициент (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив) (Таблица 94).

Таблица 94 – Диагностическая эффективность коэффициентов ДКУ для выявления тяжелого фиброза и цирроза печени (≥F3) в зависимости от наличия стеатоза

Коэффициент	AUROC	95% ДИ (бутстрэп)	Порог (Юдена)	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
Группа S0							
печень вен / печень 3 мин	0,790	0,713-0,865	1,093	69,8	82,2	73,3	79,6
(печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив)	0,836	0,760-0,896	0,386	84,1	74,4	69,7	87
(печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив)	0,821	0,750-0,884	0,379	77,8	74,4	68,1	82,7
Группа S1-S3							
печень вен / печень 3 мин	0,693	0,493-0,879	1,094	54,5	86,8	54,5	86,8
(печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив)	0,872	0,726-0,988	0,396	72,7	94,7	80	92,3
(печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив)	0,891	0,758-0,986	0,364	72,7	89,5	66,7	91,9

При критериях исключения наибольшая специфичность в группе пациентов с отсутствием стеатоза отмечена для коэффициента (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив) (71,4%), а в группе пациентов со стеатозом для коэффициента (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив) (60,5%). При подтверждающем пороге у пациентов без стеатоза максимальную чувствительность (42,9%) имеет коэффициент (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив). В группе пациентов со стеатозом одинаковые и наиболее высокие параметры чувствительности (54,5%) имели оба коэффициента печень/аорта (Таблица 95).

Таблица 95 – Диагностические характеристики коэффициентов ДКУ для выявления тяжелого фиброза и цирроза печени (≥F3) в зависимости от наличия стеатоза

Показатель	Исключающий порог (Se≥85%)	Se, %	Sp, %	Подтверждающий порог (Sp≥95%)	Se, %	Sp, %
1	2	3	4	5	6	7
Группа S0						
печень вен / печень 3 мин	1,141	85,7	59,3	1,002	22,2	95,6

Продолжение таблицы 95

1	2	3	4	5	6	7
Группа S0						
(печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив)	0,381	85,7	71,4	0,509	42,9	95,6
(печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив)	0,364	85,7	65,9	0,506	30,2	95,6
Группа S1-S3						
печень вен / печень 3 мин	1,142	100	28,9	1,024	18,2	100
(печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив)	0,288	100	47,4	0,412	54,5	97,4
(печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив)	0,288	100	60,5	0,407	54,5	100

Различий в диагностической эффективности ROC-кривых по методу Делонга между группами пациентов при пороге тяжелого фиброза и цирроза не выявлено. В совокупности результаты анализа показывают, что при установленном пороге ≥F3 диагностическая эффективность анализируемых коэффициентов возрастала, а наличие стеатоза не оказывало статистически значимого влияния (Рисунок 69).

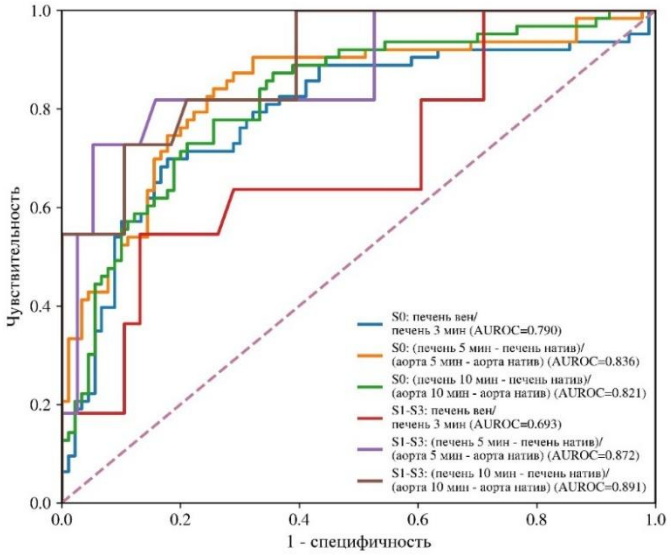


Рисунок 69 – ROC-кривые коэффициентов ДКУ для выявления тяжелого фиброза печени (≥F3) для групп без стеатоза (S0) и со стеатозом (S1-S3)

На основании анализа разделение пациентов со стадиями F0-F3 и F4 в группе без стеатоза определило высокую эффективность всех коэффициентов. У пациентов со стеатозом AUROC коэффициента печень вен / печень 3 мин снизилась до 0,622, а для коэффициентов печень/аорта увеличилась и достигла диапазона

0,933-0,956. Однако результаты в группе пациентов со стеатозом требуют аккуратной интерпретации ввиду малого числа пациентов со стадией цирроза печени.

При пороговом значении по индексу Юдена в группе без стеатоза наибольшую чувствительность (90%) имел коэффициент (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив), а коэффициент (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив) – максимальную специфичность (84,1%). В группе стеатоза оба коэффициента печень/аорта достигали показателя чувствительности 100% при высоких параметрах специфичности (93,3% и 95,6%) (Таблица 96).

Таблица 96 – Диагностическая эффективность коэффициентов ДКУ для выявления цирроза печени (F4) в зависимости от наличия стеатоза

Коэффициент	AUROC	95% ДИ (бутстрэп)	Порог (Юдена)	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
Группа S0							
печень вен / печень 3 мин	0,809	0,731-0,876	1,092	80	77	55,2	91,7
(печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив)	0,848	0,760-0,914	0,401	90	71,7	52,9	95,3
(печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив)	0,864	0,799-0,917	0,427	75	84,1	62,5	90,6
Группа S1-S3							
печень вен / печень 3 мин	0,622	0,244-1,000	1,024	50	100	100	95,7
(печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив)	0,933	0,844-1,000	0,412	100	93,3	57,1	100
(печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив)	0,956	0,889-1,000	0,407	100	95,6	66,7	100

В порогах исключения наибольшая специфичность в группе S0 отмечена для коэффициента (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив) и составила 75,4%, а в группе S1-S3 – для коэффициента (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив) – 95,6%. У пациентов с отсутствием стеатоза при критериях подтверждения наивысшая чувствительность 37,5% зафиксирована для коэффициента (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив). У пациентов со стеатозом чувствительность 100% обеспечивал

коэффициент (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив) (Таблица 97).

Таблица 97 – Диагностические характеристики коэффициентов ДКУ для выявления цирроза печени (F4) в зависимости от наличия стеатоза

Показатель	Исключающий порог (Se≥85%)	Se, %	Sp, %	Подтверждающий порог (Sp≥95%)	Se, %	Sp, %
Группа S0						
печень вен / печень 3 мин	1,111	85	64,9	0,985	22,5	95,6
(печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив)	0,410	85	75,4	0,563	37,5	95,6
(печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив)	0,379	85	68,4	0,577	30	95,6
Группа S1-S3						
печень вен / печень 3 мин	1,142	100	24,4	1,024	50	100
(печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив)	0,412	100	93,3	0,628	0	95,6
(печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив)	0,407	100	95,6	0,407	100	95,6

Сравнение ROC-показателей между двумя группами при определении цирроза показало, что для коэффициента (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив) различие было статистически значимым только до проведения коррекции (ΔAUROC = -0,092; p = 0,034; FDR = 0,102). Для остальных коэффициентов различий также не установлено.

Проведенный анализ по порогу только цирроза определил, что наличие стеатоза сопровождалось повышением диагностической эффективности коэффициентов печень/аорта, а наибольшая дискриминационная способность выявлена у коэффициента (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив) (Рисунок 70).

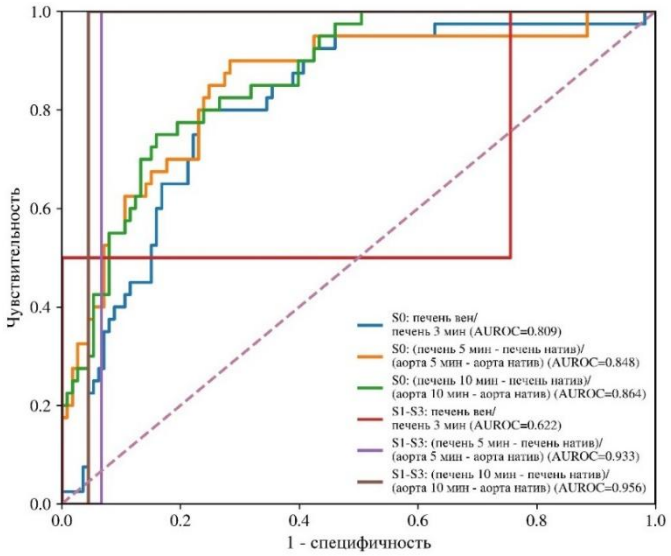


Рисунок 70 – ROC-кривые коэффициентов ДКУ для выявления цирроза печени (F4) для групп без стеатоза (S0) и со стеатозом (S1-S3)

Для оценки связи содержания железа печени с полуколичественными показателями коэффициентов выполнен корреляционный анализ, по результатам которого выявлена связь с коэффициентами печень/аорта в интерстициальные фазы ДКУ. Для показателя (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив) определена умеренная обратная связь (ρ = -0,369; p и FDR <0,001). Практически идентичные результаты получены и для коэффициента (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив) (ρ = -0,365; p и FDR <0,001). При этом связи между содержанием железа и коэффициентом печень вен / печень 3 мин не установлено (ρ = 0,071; p и FDR = 0,318).

Для оценки независимости выявленных связей произведен частичный корреляционный анализ со стадией фиброза печени, при котором выявлено, что обратная связь содержания железа с коэффициентами печень/аорта сохранялась. Значения частичного коэффициента корреляции Спирмена для показателей (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив) и (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив) составили -0,314 и -0,309 (p и FDR <0,001 для обоих), тогда как для коэффициента печень вен / печень 3 мин взаимосвязь не определялась (ρ partial = -0,050; p и FDR = 0,477). При одновременном учете стадии фиброза и протонной плотности жировой фракции

печени статистическая значимость связи содержания железа с коэффициентами печень/аорта не сохранялась (FDR = 0,226), что свидетельствует об их комплексном влиянии на вариабельность полуколичественных показателей ДКУ вне зависимости от содержания железа в печени.

Таким образом, наличие стеатоза печени приводило к изменению диагностической эффективности коэффициентов ДКУ. У пациентов без стеатоза все коэффициенты имели связь со стадией фиброза. При стеатозе коэффициент печень вен / печень 3 мин не продемонстрировал устойчивых пороговых различий, тогда как коэффициенты печень/аорта сохраняли корреляцию с тяжестью фиброза и показали высокую диагностическую эффективность при всех порогах с наличием наиболее высоких диагностических характеристик у коэффициента (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив). В группе без стеатоза различия между смежными стадиями определялись преимущественно для коэффициентов печень/аорта при переходах F2-F3 и F3-F4 при отсутствии различий между смежными стадиями в условиях стеатоза, что ограничивает возможности применения коэффициентов для определения отдельных стадий фиброза. Комплексный анализ не выявил значимого влияния содержания железа в печени на полуколичественные характеристики коэффициентов ДКУ.

6.2 Результаты динамического контрастного усиления и их связь со стадией фиброза печени у пациентов, обследованных на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл

Медианные площади у пациентов, обследованных на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл, для печени составили 26,56 см² [20,43; 34,04], для селезенки – 11,93 см² [8,85; 15,76] и для аорты – 0,98 см² [0,71; 1,29].

Для наглядной визуализации изменения параметров ДКУ при отсутствии (S0) и наличии (S1-S3) стеатоза представлены фазовые кривые, построенные по

отношениям печень фаза / печень натив и селезенка фаза / селезенка натив для каждой стадии фиброза (Рисунки 71, 72).

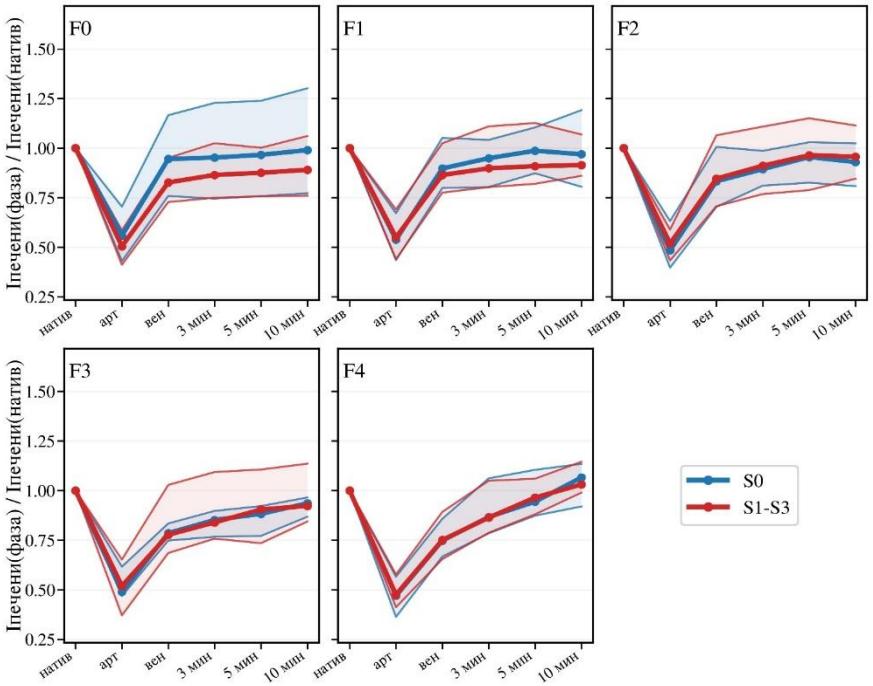


Рисунок 71 – Динамика распределения контрастного вещества в печени по стадиям фиброза и стратификации по стеатозу

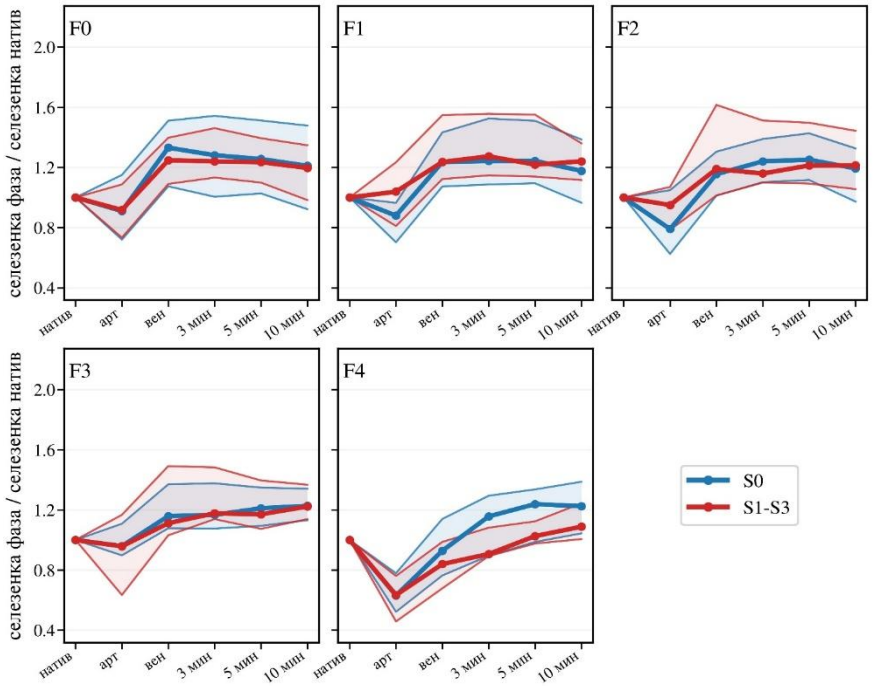


Рисунок 72 – Динамика распределения контрастного вещества в селезенке по стадиям фиброза и стратификации по стеатозу печени

На рисунках 71 и 72 видно, что формы динамических кривых печени и селезенки на данном МР-томографе имели иной характер по сравнению с динамическими кривыми, полученными на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл.

Для печени различия между порогами стадий фиброза наиболее отчетливо проявлялись в группе пациентов без стеатоза в порто-венозную фазу (p и FDR <0,05). При наличии стеатоза кривые разных стадий фиброза в значительной степени перекрывались без выявления статистических различий, что определяет их ограниченную информативность в данной группе пациентов (Таблицы 98, 99, Рисунки 73, 74).

Таблица 98 – Количественные характеристики ДКУ печени в сосудистые фазы со стратификацией по стеатозу: печень фаза / печень натив

Порог	артериальная фаза, медиана [Q1; Q3]	порто-венозная фаза, медиана [Q1; Q3]
Группа S0		
≥F2	0,554 [0,434; 0,690] vs 0,480 [0,385; 0,611]	0,922 [0,774; 1,129] vs 0,785 [0,702; 0,878]
≥F3	0,541 [0,423; 0,665] vs 0,478 [0,368; 0,572]	0,903 [0,769; 1,104] vs 0,771 [0,701; 0,840]
F4	0,535 [0,429; 0,658] vs 0,470 [0,363; 0,566]	0,882 [0,765; 1,095] vs 0,748 [0,667; 0,858]
Группа S1-S3		
≥F2	0,511 [0,417; 0,617] vs 0,509 [0,394; 0,604]	0,833 [0,754; 0,959] vs 0,825 [0,678; 1,018]
≥F3	0,512 [0,417; 0,617] vs 0,484 [0,384; 0,604]	0,837 [0,734; 0,968] vs 0,777 [0,675; 0,960]
F4	0,512 [0,411; 0,618] vs 0,475 [0,412; 0,577]	0,833 [0,731; 0,980] vs 0,751 [0,655; 0,893]

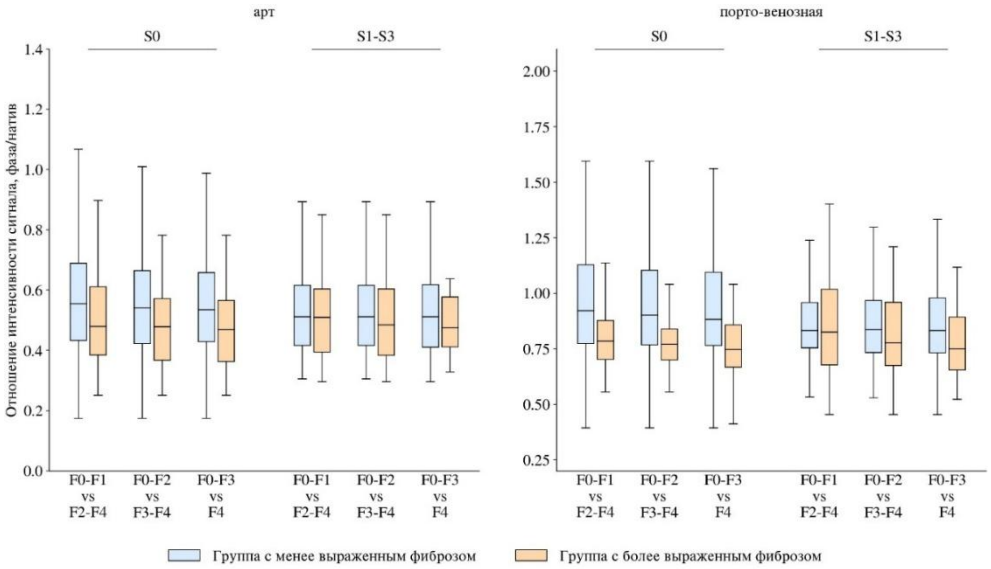


Рисунок 73 – Пороговые различия отношения интенсивности сигнала печени (фаза/натив) в артериальную и порто-венозную фазы ДКУ в зависимости от стадии фиброза печени и стратификации по стеатозу

Таблица 99 – Количественные характеристики ДКУ печени в интерстициальные фазы со стратификацией по стеатозу: печень фаза / печень натив, медиана [Q1; Q3]

Порог	3 мин, медиана [Q1; Q3]	5 мин, медиана [Q1; Q3]	10 мин, медиана [Q1; Q3]
Группа S0			
≥F2	0,951 [0,775; 1,216] vs 0,868 [0,785; 0,994]	0,976 [0,801; 1,190] vs 0,923 [0,842; 1,054]	0,980 [0,773; 1,281] vs 0,966 [0,869; 1,096]
≥F3	0,944 [0,783; 1,159] vs 0,866 [0,778; 1,004]	0,969 [0,801; 1,145] vs 0,916 [0,849; 1,075]	0,966 [0,781; 1,231] vs 1,014 [0,882; 1,112]
F4	0,918 [0,781; 1,092] vs 0,867 [0,785; 1,062]	0,938 [0,800; 1,125] vs 0,944 [0,874; 1,105]	0,949 [0,783; 1,200]vs 1,066 [0,920; 1,135]
Группа S1-S3			
≥F2	0,873 [0,770; 1,055] vs 0,865 [0,774; 1,084]	0,891 [0,778; 1,070] vs 0,946 [0,799; 1,134]	0,903 [0,810; 1,062] vs 0,994 [0,865; 1,126]
≥F3	0,874 [0,770; 1,075] vs 0,864 [0,779; 1,074]	0,900 [0,784; 1,098] vs 0,926 [0,828; 1,087]	0,914 [0,812; 1,064] vs 1,016 [0,876; 1,145]
F4	0,873 [0,768; 1,081] vs 0,864 [0,787; 1,050]	0,900 [0,775; 1,101] vs 0,965 [0,881; 1,060]	0,914 [0,814; 1,081] vs 1,031 [0,990; 1,145]

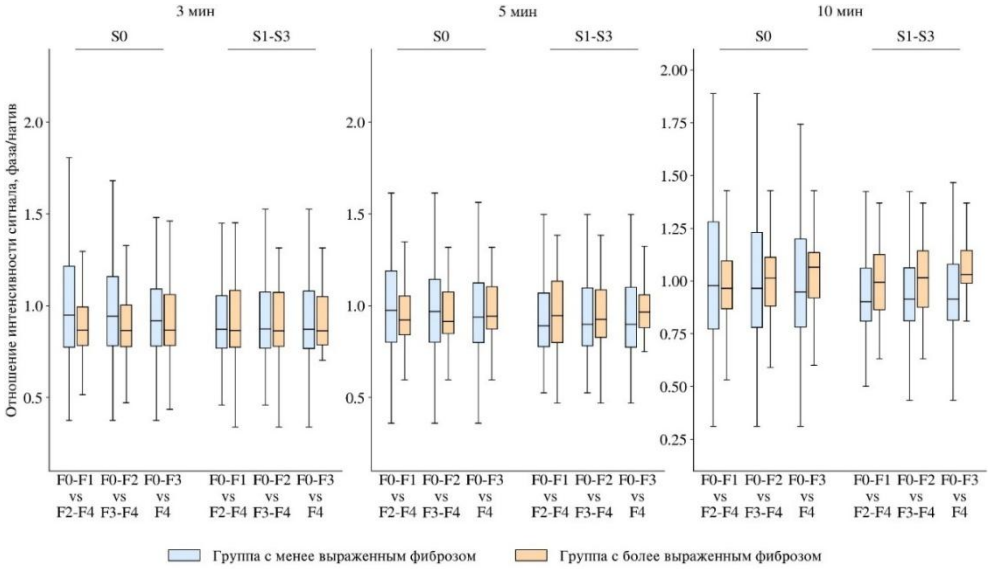


Рисунок 74 – Пороговые различия отношения интенсивности сигнала печени (фаза/натив) в интерстициальные фазы ДКУ в зависимости от стадии фиброза печени и стратификации по стеатозу

Для селезенки различия между стадиями фиброза печени были более выраженными как при стеатозе, так и при его отсутствии. У пациентов в группе с отсутствием стеатоза и более тяжелым фиброзом печени определялось снижение соотношений интенсивности МР-сигнала селезенки к нативной серии только в сосудистые фазы ДКУ. В то же время у пациентов со стеатозом при пороге клинически значимого фиброза снижение показателей наблюдалось в порто-венозную и в раннюю интерстициальную (3 мин) фазы, а при повышении порогов по стадии фиброза и в артериальную, и в раннюю интерстициальную (5 мин) фазы ДКУ (p и FDR <0,05) (Таблицы 100, 101, Рисунки 75, 76).

Таблица 100 – Количественные характеристики ДКУ селезенки в сосудистые фазы со стратификацией по стеатозу: селезенка фаза / селезенка натив

Порог	арт, медиана [Q1; Q3]	вен, медиана [Q1; Q3]
Группа S0		
≥F2	0,902 [0,717; 1,111] vs 0,756 [0,595; 0,972]	1,281 [1,070; 1,489] vs 1,093 [0,909; 1,298]
≥F3	0,880 [0,704; 1,085] vs 0,698 [0,590; 0,947]	1,262 [1,059; 1,468] vs 1,059 [0,843; 1,178]
F4	0,894 [0,720; 1,092] vs 0,631 [0,523; 0,779]	1,237 [1,061; 1,459] vs 0,928 [0,764; 1,140]
Группа S1-S3		
≥F2	0,968 [0,761; 1,125] vs 0,860 [0,650; 1,060]	1,246 [1,096; 1,448] vs 1,103 [0,971; 1,373]
≥F3	0,967 [0,761; 1,123] vs 0,734 [0,550; 1,000]	1,241 [1,075; 1,458] vs 1,031 [0,920; 1,213]
F4	0,967 [0,742; 1,125] vs 0,634 [0,458; 0,761]	1,217 [1,072; 1,463] vs 0,840 [0,679; 0,987]

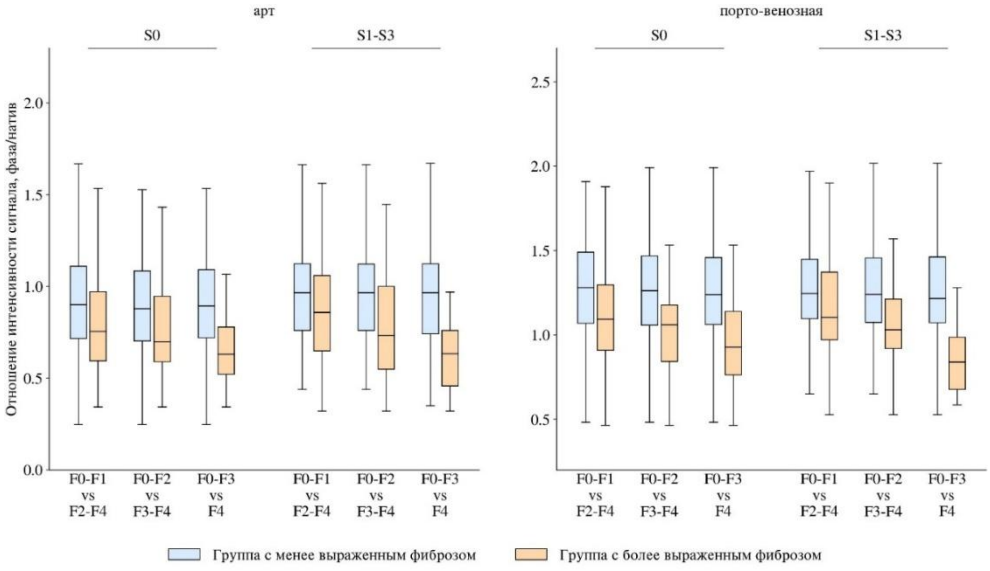


Рисунок 75 – Пороговые различия отношения интенсивности сигнала селезенки (фаза/натив) в артериальную и порто-венозную фазы ДКУ в зависимости от стадии фиброза печени и стратификации по стеатозу

Таблица 101 – Количественные характеристики ДКУ селезенки в интерстициальные фазы со стратификацией по стеатозу: селезенка фаза / селезенка натив

Порог	3 мин, медиана [Q1; Q3]	5 мин, медиана [Q1; Q3]	10 мин, медиана [Q1; Q3]
1	2	3	4
Группа S0			
≥F2	1,254 [1,047; 1,527] vs 1,163 [0,986; 1,369]	1,249 [1,038; 1,513] vs 1,221 [1,090; 1,353]	1,185 [0,953; 1,445] vs 1,220 [1,024; 1,347]

Продолжение таблицы 101

1	2	3	4
≥F3	1,249 [1,075; 1,518] vs 1,157 [0,940; 1,314]	1,251 [1,062; 1,506] vs 1,217 [1,017; 1,340]	1,191 [0,954; 1,410] vs 1,225 [1,116; 1,357]
F4	1,242 [1,073; 1,514] vs 1,157 [0,895; 1,294]	1,245 [1,070; 1,501] vs 1,239 [0,987; 1,336]	1,191 [0,973; 1,396] vs 1,225 [1,044; 1,387]
Группа S1-S3			
≥F2	1,262 [1,130; 1,528] vs 1,141 [1,061; 1,448]	1,225 [1,111; 1,506] vs 1,139 [1,054; 1,421]	1,215 [1,005; 1,357] vs 1,170 [1,053; 1,416]
≥F3	1,251 [1,113; 1,528] vs 1,131 [0,906; 1,297]	1,221 [1,103; 1,506] vs 1,114 [1,003; 1,289]	1,215 [1,034; 1,404] vs 1,167 [1,050; 1,295]
F4	1,237 [1,119; 1,516] vs 0,907 [0,893; 1,082]	1,218 [1,096; 1,490] vs 1,026 [0,976; 1,124]	1,215 [1,045; 1,404] vs 1,089 [1,006; 1,244]

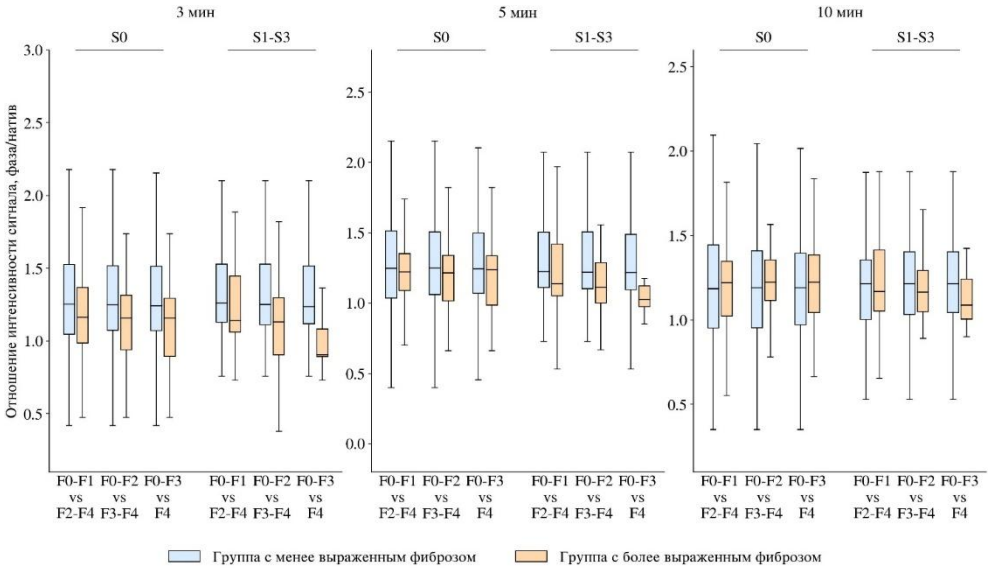


Рисунок 76 – Пороговые различия отношения интенсивности сигнала селезенки (фаза/натив) в интерстициальные фазы ДКУ в зависимости от стадии фиброза печени и стратификации по стеатозу

На следующем этапе в группе выполнен аналогичный корреляционный анализ всех коэффициентов ДКУ со стадией фиброза, по результатам которого в основной анализ вошли три наиболее информативных коэффициента: печень вен / печень 5 мин, аорта 5 мин / селезенка 5 мин и аорта 10 мин / селезенка 10 мин.

Для всех коэффициентов выявлена отрицательная корреляционная связь со стадией фиброза печени. Для печень вен / печень 5 мин сила связи составила -0,224, а для аорта 5 мин / селезенка 5 мин и аорта 10 мин / селезенка 10 мин -0,416 и -0,471 соответственно (для всех p и FDR <0,001). Взаимосвязь каждого из трех

коэффициентов и стадии фиброза печени подтверждена результатами межгруппового анализа (H = 45,4-107,6, p и FDR <0,001).

По мере прогрессирования фиброза медианные значения всех коэффициентов на стадиях F0-F3 практически не изменялись, а межквартильные интервалы в значительной степени перекрывались. Отличительной особенностью были низкие значения медианы коэффициентов при определении стадии цирроза.

Для определения диагностической эффективности трех наиболее информативных коэффициентов выполнен ROC-анализ по порогу клинически значимого фиброза (≥F2) (Таблицы 102, 103).

Таблица 102 – Диагностическая эффективность коэффициентов ДКУ для выявления клинически значимого фиброза печени (≥F2)

Показатель	AUROC	95% ДИ (бутстрэп)	Порог (Юдена)	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
печень вен / печень 5 мин	0,636	0,582-0,696	0,889	56	67,6	50,5	72,2
аорта 5 мин / селезенка 5 мин	0,706	0,646-0,755	1,233	51,8	81,1	61,8	74
аорта 10 мин / селезенка 10 мин	0,733	0,681-0,787	1,267	60,3	76,9	60,7	76,6

Таблица 103 – Диагностические характеристики коэффициентов ДКУ для выявления клинически значимого фиброза печени (≥F2)

Показатель	Исключающий порог (Se≥85%)	Se, %	Sp, %	Подтверждающий порог (Sp≥95%)	Se, %	Sp, %
печень вен / печень 5 мин	0,993	85,1	31,1	0,725	12,1	95,4
аорта 5 мин / селезенка 5 мин	1,374	85,1	30,3	1,175	27,7	95,4
аорта 10 мин / селезенка 10 мин	1,391	85,1	37,4	1,161	33,3	96,2

Из таблиц 102 и 103 следует, что при пороге ≥F2 коэффициент печень вен / печень 5 мин продемонстрировал более низкую диагностическую эффективность (AUROC = 0,636) по сравнению с коэффициентами аорта 5 мин / селезенка 5 мин и аорта 10 мин / селезенка 10 мин – 0,706 и 0,733 соответственно. Наибольшие параметры чувствительности (60,3%) и специфичности (81,1%) имели коэффициенты аорта 10 мин / селезенка 10 мин и аорта 5 мин / селезенка 5 мин соответственно. Исключающие и подтверждающие пороги характеризовались низкими значениями параметров специфичности (30,3-37,4%) и чувствительности

(12,1-33,3%) соответственно. Попарное сравнение площадей под ROC-кривой по методу Делонга показало только преимущество коэффициента аорта 10 мин / селезенка 10 мин над коэффициентом печень вен / печень 5 мин (ΔAUROC = 0,097; p = 0,005; FDR = 0,015).

Приведенные результаты показывают, что при выявлении клинически значимого фиброза более высокие ROC-характеристики обеспечивали коэффициенты, основанные на соотношении интенсивности МР-сигнала аорты и селезенки, с преимуществом коэффициента, рассчитанного на основании значений поздней интерстициальной фазы ДКУ (Рисунок 77).

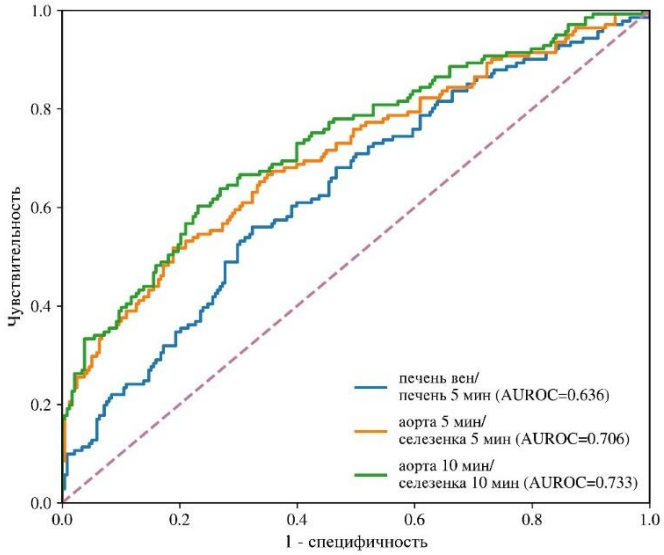


Рисунок 77 – ROC-кривые коэффициентов ДКУ при определении клинически значимого фиброза печени (≥F2): печень вен / печень 5 мин, аорта 5 мин / селезенка 5 мин и аорта 10 мин / селезенка 10 мин

По результатам ROC-анализа при установлении порога тяжелого фиброза и цирроза различия между коэффициентами становились более выраженными при наибольших значениях AUROC для коэффициента аорта 10 мин / селезенка 10 мин (0,782), который также имел максимальные параметры специфичности (95,2%) по пороговому значению. Коэффициент аорта 5 мин / селезенка 5 мин имел более сбалансированное соотношение чувствительности и специфичности, равное 61,6% и 77,8% соответственно.

При применении исключающих и подтверждающих порогов наибольшая специфичность (43,7%) и чувствительность (46,5%) снова отмечались у коэффициента аорта 10 мин / селезенка 10 мин (Таблицы 104, 105).

Таблица 104 – Диагностическая эффективность коэффициентов ДКУ для выявления тяжелого фиброза и цирроза печени (≥F3)

Показатель	AUROC	95% ДИ (бутстрэп)	Порог (Юдена)	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
печень вен /печень 5 мин	0,668	0,605-0,739	0,924	77,9	52,2	32,4	88,9
аорта 5 мин / селезенка 5 мин	0,745	0,673-0,802	1,233	61,6	77,8	44,9	87,3
аорта 10 мин / селезенка 10 мин	0,782	0,721-0,838	1,156	46,5	95,2	74	85,8

Таблица 105 – Диагностические характеристики коэффициентов ДКУ для выявления тяжелого фиброза и цирроза печени (≥F3)

Показатель	Исключающий порог (Se≥85%)	Se, %	Sp, %	Подтверждающий порог (Sp≥95%)	Se, %	Sp, %
печень вен /печень 5 мин	0,966	86	37,9	0,730	18,6	95,2
аорта 5 мин / селезенка 5 мин	1,362	86	33,1	1,149	33,7	98
аорта 10 мин / селезенка 10 мин	1,373	87,2	43,7	1,156	46,5	95,2

При сравнении дискриминационной способности статистически значимое различие выявлено для коэффициента аорта 10 мин / селезенка 10 мин над коэффициентом печень вен / печень 5 мин (Δ AUROC = 0,114; p = 0,002, FDR = 0,006).

Из полученных результатов анализа видно, что по мере повышения диагностического порога стадий фиброза от ≥F2 к ≥F3 ROC-характеристики возрастали, а преимущество коэффициентов аорта/селезенка, особенно в позднюю интерстициальную фазу, становилось более отчетливым (рисунок 78).

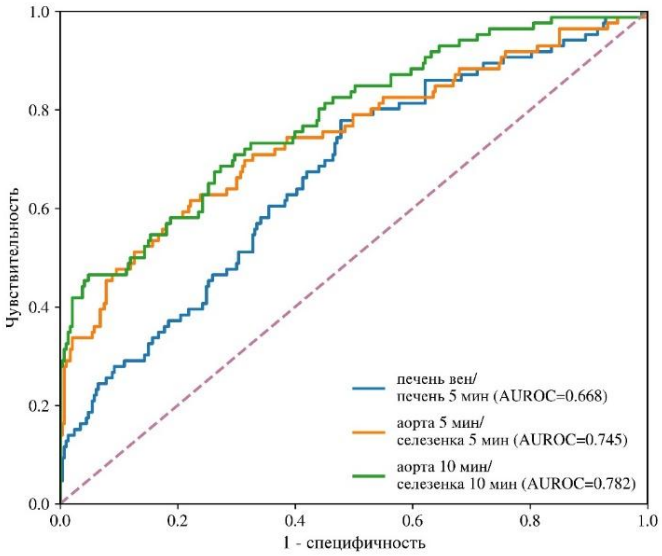


Рисунок 78 – ROC-кривые коэффициентов ДКУ для выявления тяжелого фиброза и цирроза печени (≥F3): печень вен / печень 5 мин, аорта 5 мин / селезенка 5 мин и аорта 10 мин / селезенка 10 мин

На уровне разграничения стадий фиброза F0-F3 и F4 ведущая роль коэффициентов аорта/селезенка продолжала усиливаться. Максимальное значение AUROC (0,901) вновь определялось у коэффициента аорта 10 мин / селезенка 10 мин.

Коэффициент аорта 5 мин / селезенка 5 мин характеризовался наибольшей чувствительностью 88,5% при параметрах специфичности 78%. Коэффициент аорта 10 мин / селезенка 10 мин, наоборот, имел наиболее высокую специфичность (95,1%) при чувствительности 73,1%.

Пороговый анализ показал, что для исключающих порогов наибольшая специфичность достигалась для коэффициента аорта 5 мин / селезенка 5 мин и составляла 78,3%. Для подтверждающих порогов наилучшие показатели определялись у коэффициента аорта 10 мин / селезенка 10 мин: при специфичности 95,1% чувствительность составила 73,1% (Таблицы 106, 107).

Таблица 106 – Диагностическая эффективность коэффициентов ДКУ для выявления цирроза печени (F4)

Показатель	AUROC	95% ДИ (бутстрэп)	Порог (Юдена)	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
печень вен /печень 5 мин	0,780	0,715-0,853	0,849	67,3	75,2	30,1	93,5
аорта 5 мин / селезенка 5 мин	0,879	0,808-0,936	1,233	88,5	78	38,9	97,7
аорта 10 мин / селезенка 10 мин	0,901	0,840-0,947	1,156	73,1	95,1	70,3	95,7

Таблица 107 – Диагностические характеристики коэффициентов ДКУ для выявления цирроза печени (F4)

Показатель	Исключающий порог (Se≥85%)	Se, %	Sp, %	Подтверждающий порог (Sp≥95%)	Se, %	Sp, %
печень вен / печень 5 мин	0,920	86,5	52,9	0,730	30,8	95,7
аорта 5 мин / селезенка 5 мин	1,232	86,5	78,3	1,149	51,9	97,6
аорта 10 мин / селезенка 10 мин	1,265	86,5	72,5	1,156	73,1	95,1

При анализе по методу Делонга коэффициенты аорта 5 мин / селезенка 5 мин и аорта 10 мин / селезенка 10 мин превосходили коэффициент печень вен / печень 5 мин (ΔAUROC = 0,098 и 0,121; p = 0,033 и 0,003; FDR = 0,0495 и 0,009 соответственно). Между собой эти два коэффициента статистически не различались (p = 0,264).

Данные анализа демонстрируют сохранение выявленной закономерности и при разграничении стадий фиброза F0-F3 и F4: наибольшую диагностическую эффективность обеспечивали коэффициенты аорта/селезенка (Рисунок 79).

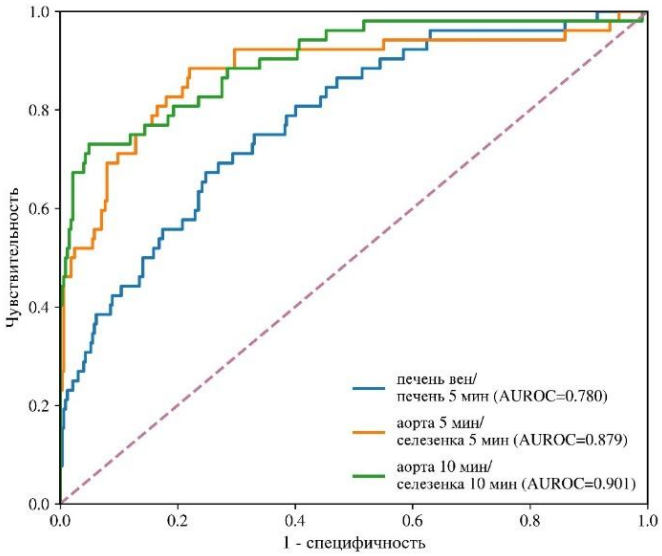


Рисунок 79 – ROC-кривые коэффициентов ДКУ для выявления цирроза печени (F4): печень вен / печень 5 мин, аорта 5 мин / селезенка 5 мин и аорта 10 мин / селезенка 10 мин

Иллюстрация изменений в распределении контрастного вещества, а также количественных показателей в разные фазы ДКУ при отсутствии фиброза и циррозе печени на примере пациентов без стеатоза представлена на рисунке 80.

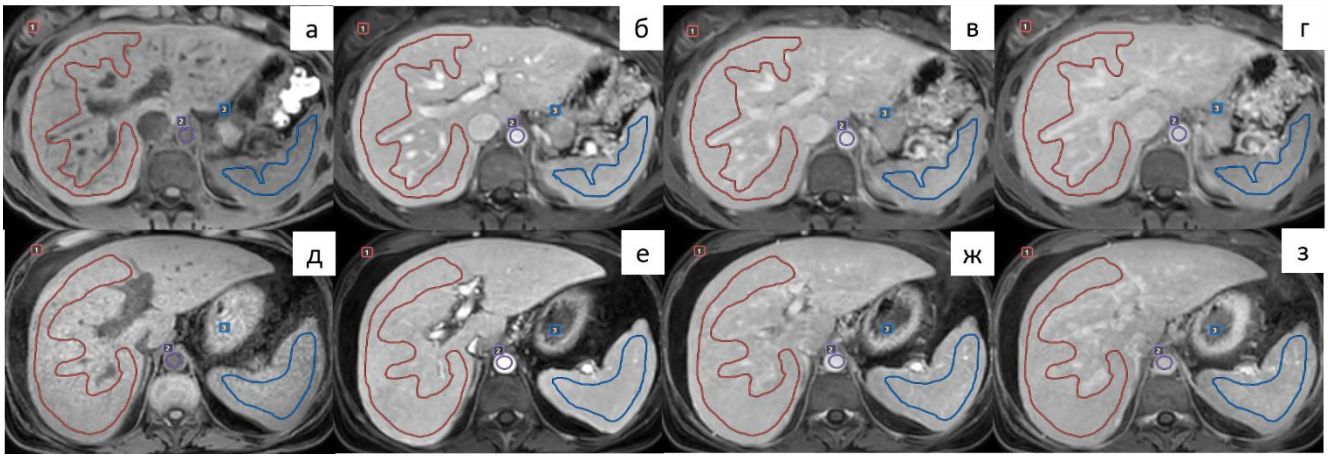


Рисунок 80 – Примеры динамического контрастного усиления пациентов без стеатоза при отсутствии фиброза и циррозе печени.
Верхний ряд – пациент без фиброза и стеатоза (F0S0), нижний ряд – пациент с циррозом печени без стеатоза (F4S0): а, д – нативные изображения, б, е – портовенозная фаза; в, ж – интерстициальная фаза 5 минута и г, з – интерстициальная фаза 10 минута. У пациента F0S0 коэффициент печень вен / печень 5 мин составил 0,911, коэффициент аорта 5 мин / селезенка 5 мин – 1,325, коэффициент аорта 10 мин / селезенка 10 мин – 1,375. У пациента F4S0 – 0,825, 1,149 и 1,089 соответственно. Цифровые обозначения и цветовые контуры 1, 2 и 3 соответствуют измерениям в печени, аорте и селезенке

Далее также проводили оценку влияния стеатоза печени на диагностические характеристики коэффициентов. В группе пациентов с отсутствием стеатоза у всех показателей определялась отрицательная направленность связи: печень вен / печень 5 мин ρ = -0,283, аорта 5 мин / селезенка 5 мин ρ = -0,473 и аорта 10 мин / селезенка 10 мин ρ = -0,516 (во всех случаях p и FDR <0,001). Связь коэффициентов и стадии фиброза подтверждалась результатами межгруппового анализа (H = 24,9-65,5; p и FDR <0,001).

В группе пациентов с наличием стеатоза связь с выраженностью фиброзных изменений печени сохранялась только для коэффициентов аорта 5 мин / селезенка 5 мин и аорта 10 мин / селезенка 10 мин (ρ = -0,336 и -0,406; p и FDR <0,001). Для коэффициента печень вен / печень 5 мин корреляция с выраженностью фиброза не достигала статистической значимости (ρ = -0,120; p = 0,118; FDR = 0,118) при значимых межгрупповых различиях (H = 20,2; p и FDR <0,001), что соответствует немонотонному характеру изменений и требует уточнения при попарном сравнении (Таблица 108).

Таблица 108 – Попарные сравнения коэффициентов ДКУ между смежными стадиями фиброза печени при стратификации по стеатозу

Группа	Коэффициент	F0-F1, p / FDR	F1-F2, p / FDR	F2-F3, p / FDR	F3-F4, p / FDR
S0	печень вен / печень 5 мин	0,966 (0,966)	0,103 (0,207)	0,266 (0,354)	0,002 (0,007)
S0	аорта 5 мин / селезенка 5 мин	0,020 (0,040)	0,569 (0,758)	0,773 (0,773)	<0,001 (0,001)
S0	аорта 10 мин / селезенка 10 мин	0,008 (0,015)	0,593 (0,790)	0,923 (0,923)	<0,001 (<0,001)
S1-S3	печень вен / печень 5 мин	0,171 (0,342)	0,271 (0,362)	0,623 (0,623)	<0,001 (0,002)
S1-S3	аорта 5 мин / селезенка 5 мин	0,131 (0,262)	0,449 (0,449)	0,341 (0,449)	<0,001 (<0,001)
S1-S3	аорта 10 мин / селезенка 10 мин	0,039 (0,079)	0,300 (0,400)	0,510 (0,510)	<0,001 (<0,001)

Из таблицы 108 видно, что при попарном анализе все коэффициенты в обеих группах выявляли различия между стадиями фиброза F3 и F4, а коэффициенты аорта/ селезенка также демонстрировали различия между стадиями F0 и F1.

Возможности показателей ДКУ оценивали в группах пациентов с наличием и отсутствием стеатоза. При пороге клинически значимого фиброза у пациентов с отсутствием стеатоза максимальные показатели AUROC (0,755) определялись у коэффициента аорта 10 мин / селезенка 10 мин. У пациентов со стеатозом диагностическая эффективность всех коэффициентов снижалась, в большей степени у коэффициента печень вен / печень 5 мин.

У пациентов без стеатоза коэффициент аорта 10 мин / селезенка 10 мин при пороге 1,266 имел наиболее оптимальное сочетание параметров чувствительности (67,1%) и специфичности (76,6%). У пациентов со стеатозом все коэффициенты при умеренной специфичности (63,6-80,9%) показали низкую чувствительность (48,4-61,3%). Исключающие и подтверждающие пороги характеризировались низкой специфичностью и чувствительностью в обеих группах (Таблицы 109, 110).

Таблица 109 – Диагностическая эффективность коэффициентов ДКУ для выявления клинически значимого фиброза печени (≥F2)

Коэффициент	AUROC	95% ДИ (бутстрэп)	Порог (Юдена)	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
Группа S0							
печень вен / печень 5 мин	0,669	0,590-0,744	0,932	78,5	51,6	50	79,5
аорта 5 мин / селезенка 5 мин	0,737	0,656-0,801	1,233	59,5	81,2	66,2	76,5
аорта 10 мин / селезенка 10 мин	0,755	0,675-0,823	1,266	67,1	76,6	63,9	79
Группа S1-S3							
печень вен /печень 5 мин	0,585	0,498-0,676	0,889	48,4	70	47,6	70,6
аорта 5 мин / селезенка 5 мин	0,666	0,577-0,744	1,284	61,3	63,6	48,7	74,5
аорта 10 мин / селезенка 10 мин	0,704	0,612-0,780	1,263	48,4	80,9	58,8	73,6

Таблица 110 – Диагностические характеристики коэффициентов ДКУ для выявления клинически значимого фиброза печени (≥F2)

Показатель	Исключающий порог (Se≥85%)	Se, %	Sp, %	Подтверждающий порог (Sp≥95%)	Se, %	Sp, %
Группа S0						
печень вен /печень 5 мин	0,982	86,1	35,9	0,694	15,2	96,9
аорта 5 мин / селезенка 5 мин	1,387	87,3	28,9	1,176	36,7	95,3
аорта 10 мин / селезенка 10 мин	1,392	86,1	34,4	1,132	34,2	95,3
Группа S1-S3						
печень вен /печень 5 мин	1,011	85,5	24,5	0,765	12,9	95,5
аорта 5 мин / селезенка 5 мин	1,363	87,1	34,5	1,165	19,4	98,2
аорта 10 мин / селезенка 10 мин	1,386	85,5	41,8	1,180	22,6	95,5

Сравнение по методу Делонга диагностической эффективности коэффициентов между группами не выявило различий. Следовательно, наличие стеатоза не приводит к достоверному изменению дискриминационной способности коэффициентов в выявлении фиброза на пороге ≥F2 (Рисунок 81).

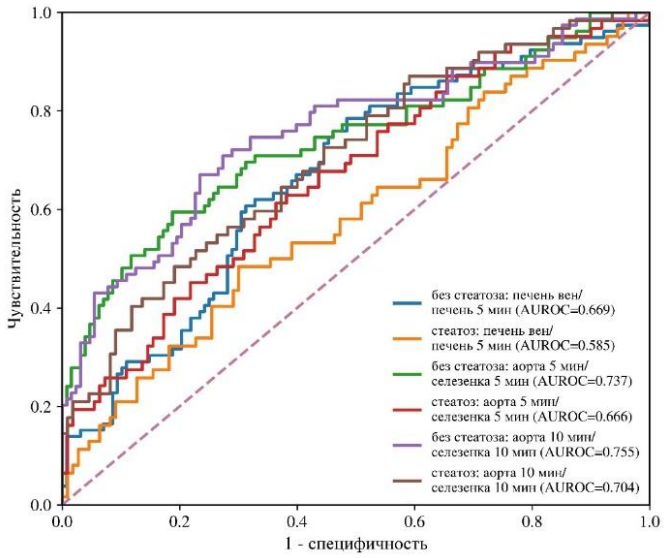


Рисунок 81 – ROC-кривые коэффициентов ДКУ для определения клинически значимого фиброза печени (≥F2) в зависимости от наличия стеатоза

На пороге тяжелого фиброза и цирроза при отсутствии стеатоза значения AUROC коэффициентов возрастали и достигали максимума у коэффициента аорта 10 мин / селезенка 10 мин (0,815). У пациентов с наличием стеатоза для каждого из коэффициентов также отмечено снижение ROC-показателей.

Установленные пороги по индексу Юдена имели низкие и умеренные показатели специфичности (51,6-77,4%) в группе S0 и чувствительности (50-55,9%) в группе S1-S3 соответственно. Для исключающих и подтверждающих порогов также были получены низкие параметры специфичности и чувствительности соответственно в обеих группах.

По тесту Делонга различий между ROC-кривыми не выявлено в обеих группах. При увеличении тяжести порога по фиброзу влияние стеатоза оставалось стабильным, о чем свидетельствует отсутствие различий между коэффициентами в обеих группах пациентов по значениям AUROC, а коэффициенты аорта/селезенка

по-прежнему сохраняли преимущество по ROC-характеристикам (Таблицы 111, 112, Рисунок 82).

Таблица 111 – Диагностическая эффективность коэффициентов ДКУ для выявления тяжелого фиброза и цирроза печени (≥F3) в зависимости от наличия стеатоза

Коэффициент	AUROC	95% ДИ (бутстрэп)	Порог (Юдена)	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
Группа S0							
печень вен / печень 5 мин	0,681	0,598-0,761	0,923	84,6	51,6	37	90,9
аорта 5 мин / селезенка 5 мин	0,780	0,701-0,852	1,233	69,2	77,4	50,7	88,2
аорта 10 мин / селезенка 10 мин	0,815	0,741-0,880	1,291	82,7	67,1	45,7	92
Группа S1-S3							
печень вен / печень 5 мин	0,633	0,522-0,738	0,889	55,9	68,1	30,2	86,2
аорта 5 мин / селезенка 5 мин	0,691	0,576-0,797	1,224	50	82,6	41,5	87
аорта 10 мин / селезенка 10 мин	0,725	0,617-0,816	1,220	50	89,1	53,1	87,9

Таблица 112 – Диагностические характеристики коэффициентов ДКУ для выявления тяжелого фиброза и цирроза печени (≥F3) в зависимости от наличия стеатоза

Показатель	Исключающий порог (Se≥85%)	Se, %	Sp, %	Подтверждающий порог (Sp≥95%)	Se, %	Sp, %
Группа S0						
печень вен / печень 5 мин	0,940	86,5	45,8	0,694	19,2	96,1
аорта 5 мин / селезенка 5 мин	1,351	86,5	40,6	1,149	36,5	97,4
аорта 10 мин / селезенка 10 мин	1,319	86,5	56,8	1,118	48,1	96,8
Группа S1-S3						
печень вен / печень 5 мин	0,998	85,3	26,1	0,765	23,5	96,4
аорта 5 мин / селезенка 5 мин	1,363	85,3	29,7	1,129	29,4	99,3
аорта 10 мин / селезенка 10 мин	1,386	88,2	37	1,143	35,3	98,6

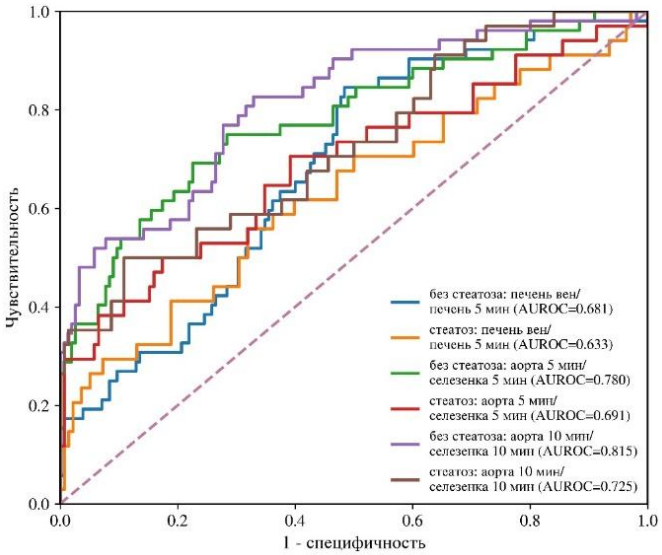


Рисунок 82 – ROC-кривые коэффициентов ДКУ для выявления тяжелого фиброза и цирроза печени (≥F3) в зависимости от наличия стеатоза

При разделении стадий F0-F3 и F4 для всех коэффициентов выявлено дальнейшее увеличение значений AUROC без наличия характерного снижения у пациентов со стеатозом относительно группы без стеатоза, а коэффициент аорта 5 мин / селезенка 5 мин показал максимальные значения в группе со стеатозом (Таблицы 113, 114).

Таблица 113 – Диагностическая эффективность коэффициентов ДКУ для выявления цирроза печени (F4) в зависимости от наличия стеатоза

Коэффициент	AUROC	95% ДИ (бутстрэп)	Порог (Юдена)	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
Группа S0							
печень вен / печень 5 мин	0,744	0,657-0,827	0,920	86,8	52,1	28,9	94,6
аорта 5 мин / селезенка 5 мин	0,853	0,755-0,927	1,233	86,8	77,5	46,5	96,3
аорта 10 мин / селезенка 10 мин	0,886	0,817-0,948	1,156	71,1	92,3	67,5	93,4
Группа S1-S3							
печень вен / печень 5 мин	0,842	0,726-0,944	0,864	78,6	74,7	21,6	97,5
аорта 5 мин / селезенка 5 мин	0,951	0,887-0,990	1,187	85,7	93,7	54,5	98,7
аорта 10 мин / селезенка 10 мин	0,929	0,838-0,995	1,143	78,6	98,1	78,6	98,1

Таблица 114 – Диагностические характеристики коэффициентов ДКУ для выявления цирроза печени (F4) в зависимости от наличия стеатоза

Показатель	Исключающий порог (Se≥85%)	Se, %	Sp, %	Подтверждающий порог (Sp≥95%)	Se, %	Sp, %
Группа S0						
печень вен / печень 5 мин	0,920	86,8	52,1	0,694	26,3	96,4
аорта 5 мин / селезенка 5 мин	1,233	86,8	77,5	1,149	47,4	97
аорта 10 мин / селезенка 10 мин	1,266	89,5	71	1,118	65,8	97
Группа S1-S3						
печень вен / печень 5 мин	0,901	85,7	63,3	0,749	50	98,1
аорта 5 мин / селезенка 5 мин	1,187	85,7	93,7	1,121	64,3	99,4
аорта 10 мин / селезенка 10 мин	1,217	85,7	88	1,143	78,6	98,1

В группе S0 коэффициент аорта 10 мин / селезенка 10 мин имел наиболее высокую специфичность (92,3%) при умеренной чувствительности (71,1%), а в группе S1-S3 оба коэффициента аорта/селезенка демонстрировали наилучшие диагностические характеристики.

При использовании стратегии исключения максимальная специфичность в обеих группах была связана с коэффициентом аорта 5 мин / селезенка 5 мин: 77,5% в S0 и 93,7% в S1-S3, а при подтверждающих порогах наибольшая чувствительность была характерна для коэффициента аорта 10 мин / селезенка 10 мин – 65,8% при отсутствии и 78,6% при наличии стеатоза. Различий между ROC-кривыми коэффициентов не выявлено.

При определении стадии цирроза печени общая структура результатов оставалась согласованной с порогами ≥F2 и ≥F3: коэффициенты, основанные на соотношении сигнала аорты и селезенки, сохраняли ведущую диагностическую роль. Наряду с этим показатель печень вен / печень 5 мин оставался более вариабельным и при наличии стеатоза демонстрировал меньшую эффективность (Рисунок 83).

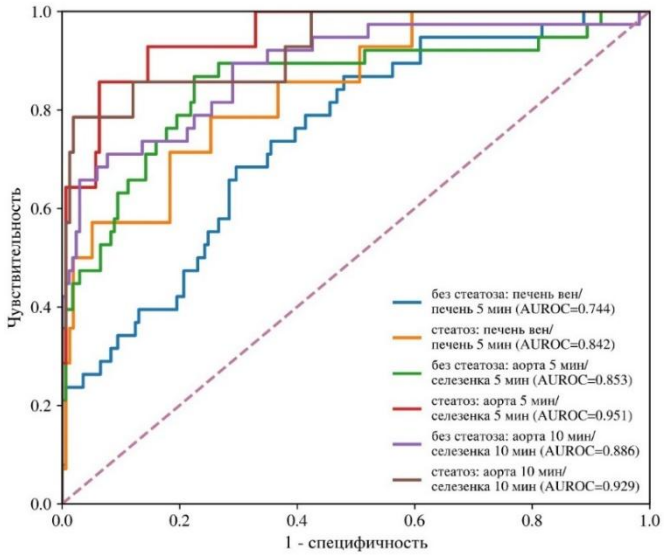


Рисунок 83 – ROC-кривые коэффициентов ДКУ для выявления цирроза печени (F4) в зависимости от наличия стеатоза

По результатам проведенного корреляционного анализа связи содержания железа в печени с тремя основными анализируемыми коэффициентами ДКУ не выявлено. При учете стадии фиброза и протонной плотности жировой фракции выявлялась слабая обратная корреляция содержания железа: для аорта 5 мин / селезенка 5 мин значение частичного коэффициента корреляции Спирмена составило -0,151 ($p = 0,030$; FDR = 0,045), а для аорта 10 мин / селезенка 10 мин -0,173 ($p = 0,013$; FDR = 0,039).

В итоге стратификация по стеатозу показала, что при его отсутствии все три коэффициента имеют связь со стадией фиброза, тогда как при стеатозе она определялась только для коэффициентов аорта/селезенка. Показатель печень вен / печень 5 мин при наличии стеатоза имеет низкую диагностическую эффективность при пороговом анализе. Коэффициенты аорта/селезенка являются более стабильными в условиях стеатоза, что отражается в более высоких значениях AUROC на всех анализируемых порогах фиброза. Несмотря на наличие абсолютных различий в значениях площади под ROC-кривой для каждого из коэффициентов и их более низкие значения у пациентов со стеатозом на порогах ≥F2 и ≥F3, статистически значимых различий в диагностической эффективности между группами не выявлено.

Попарный анализ показал, что наиболее выраженные изменения полуколичественных показателей ДКУ происходят при переходе от стадии F3 к F4 вне зависимости от наличия стеатоза. В группе без стеатоза различия между стадиями F3 и F4 выявлялись для всех трех коэффициентов, а между стадиями F0 и F1 только для коэффициентов аорта/селезенка.

Таким образом, результаты комплексного анализа продемонстрировали связь полуколичественных показателей ДКУ со стадией фиброза печени у пациентов, которые прошли обследование на обоих МР-томографах. Выявленные различия между двумя выборками в диагностической эффективности отдельных коэффициентов обусловлены их полуколичественным характером, а также зависимостью показателей не только от величины индукции магнитного поля, но и от параметров используемых импульсных последовательностей и алгоритмов реконструкции.

На обоих МР-томографах диагностическая эффективность коэффициентов ДКУ последовательно возрастает по мере прогрессирования фиброза печени. Высокие дискриминационные характеристики коэффициентов получены при разграничении стадий F0-F3 и F4, тогда как при пороге ≥F2 их диагностическая эффективность в большей степени была умеренной, а при пороге ≥F3 варьировала между умеренной и высокой в зависимости от коэффициента и МР-томографа.

Попарный анализ смежных стадий фиброза выявил наиболее устойчивые изменения полуколичественных показателей ДКУ в переходе от тяжелого фиброза к циррозу. У пациентов без стеатоза, обследованных на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл, для коэффициентов печень/аорта также выявлялись различия между стадиями F2-F3. В то же время в условиях жировой инфильтрации ни для одного из коэффициентов не выявлено различий между смежными стадиями фиброза. Для пациентов, обследованных на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл, различия между стадиями F3 и F4 определялись у всех трех коэффициентов независимо от наличия стеатоза, а различия между стадиями F0 и F1 определялись только для коэффициентов аорта/селезенка в группе без стеатоза.

Данные результаты свидетельствуют о том, что полуколичественные показатели ДКУ наиболее информативны для выявления цирроза, не обеспечивая различий для всех отдельных стадий фиброза.

Стратификация по стеатозу выявила, что его наличие изменяло структуру наиболее устойчивых показателей ДКУ. При исследованиях на обоих МР-томографах коэффициенты, отражающие изменение интенсивности МР-сигнала печени между различными фазами ДКУ, в условиях стеатоза демонстрировали снижение связи со стадией фиброза, тогда как показатели, включающие аорту, сохраняли диагностическую информативность. Содержание железа в печени не оказывает влияния на вариабельность значений коэффициентов ДКУ.

На основании совокупности полученных результатов исследования разработан алгоритм последовательного анализа количественных показателей мультипараметрической МРТ органов брюшной полости у пациентов с ХЗП (Рисунок 84).



Рисунок 84 – Алгоритм последовательного анализа количественных показателей мультипараметрической МРТ органов брюшной полости у пациентов с ХЗП

На первом этапе выполняется количественная оценка стеатоза по протонной плотности жировой фракции. На втором этапе при отсутствии стеатоза фиброз оценивается по данным нативного Т1-картирования печени. При наличии стеатоза выполняется введение внеклеточного МР-контрастного вещества с последующим расчетом ФВО печени. На третьем этапе Т2-картирование и количественный анализ ДКУ используются как дополнительные методики, расширяющие характеристику состояния печени и селезенки, но не применяются для повторной оценки фиброзных изменений печени. И на четвертом этапе выносится итоговое заключение с наличием интегральной количественной характеристики состояния паренхимы печени у пациентов с ХЗП.

Заключение. Отличительной особенностью разработанного алгоритма анализа результатов мультипараметрической МРТ является учет взаимного влияния различных компонентов тканевого состава печени на количественные характеристики МР-биомаркеров. Предварительная оценка стеатоза определяет последующий выбор методики оценки фиброза, вследствие чего каждый МР-биомаркер применяется по месту его наибольшей диагностической информативности и минимального влияния искажающих факторов.

Применение разработанной методики позволяет перейти от преимущественно качественной оценки структурных изменений при ХЗП к их интегральной количественной характеристике. В рамках одного МР-исследования возможно количественно оценить стеатоз, содержание железа, фиброзные изменения и особенности распределения внеклеточного МР-контрастного вещества.

Разработанный алгоритм исключает двойную оценку одного патологического процесса при использовании нескольких МР-биомаркеров и снижает риск диагностических ошибок, связанных с модифицирующими факторами. Изменения количественных МР-биомаркеров при повторных исследованиях обеспечивают объективный мониторинг на фоне проводимого лечения.

ГЛАВА 7. РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

7.1 Характеристика пациентов и клиническая интерпретация временных точек

Выполнен анализ эффективности лечения 44 пациентов с ХЗП, которым проведены два стандартизированных обследования до и после курса лечения. В группу вошли 24 женщины (54,5%) и 20 мужчин (45,5%), средний возраст пациентов на момент исходного обследования составил 51,4 ± 9,3 года. Интервал между первичным и повторным МР-исследованиями составил 12,6 [10,8; 15] месяцев, что отображает длительный период клинического наблюдения для комплексной оценки изменений структуры печени и их сопоставления с данными лабораторных показателей крови.

Большая часть группы состояла из пациентов, у которых выявлен хронический вирусный гепатит С (32 пациента, 72,7%), а метаболически ассоциированная жировая болезнь печени определялась у 12 (27,3%) пациентов. Пациенты с хроническим вирусным гепатитом С проходили контрольное обследование после достижения устойчивого вирусологического ответа через 12 недель после окончания полного курса лечения. Следовательно, анализируемые показатели после курса проведенного лечения интерпретируются как характеристики состояния паренхимы печени и системного метаболического профиля в период ранней постэлиминационной ремиссии инфекции.

Распределение пациентов по стадиям фиброза составило: F1 – 24 (54,5%), F2 – 5 (11,4%), F3 – 8 (18,2%), F4 – 7 (15,9%). По степеням стеатоза печени преобладали пациенты без стеатоза и с легкой степенью: S0 – 26 (59,1%), S1 – 13 (29,6%), S2 – 3 (6,8%), S3 – 2 (4,5%).

Для сравнения всех количественных параметров до и после курса лечения использовался парный анализ по критерию Вилкоксона. С целью определения выраженности изменений, а также сравнения чувствительности к изменениям

между МР-показателями и лабораторными параметрами рассчитывалось стандартизированное среднее изменение (ССИ; Standardized Response Mean, SRM) по формуле:

ССИ = |среднее (Δ)| / стандартное отклонение (Δ), где Δ = (после лечения - до лечения)

При интерпретации значений стандартизированного среднего изменения и определении выраженности эффекта использовались следующие градации: малый эффект – 0,20-0,49, умеренный – 0,50-0,79, большой – ≥0,80.

7.2 Результаты анализа показателей в общей группе пациентов

После лечения медиана массы тела пациентов снизилась с 87,5 [73; 102] до 85,5 [72; 94,25] кг. Медиана индивидуального изменения массы тела равнялась 0,00 [-5,25; 1,25] кг в связи с тем, что имела место разнонаправленная динамика со снижением массы тела у 21 пациента, у 9 пациентов осталась без изменений и увеличилась у 14 пациентов. Несмотря на нулевую медиану, выявлена статистическая значимость различий ($p = 0,018$; FDR = 0,038), но при малом уровне эффекта (SRM = 0,407).

Аналогичная закономерность наблюдалась для ИМТ. До лечения показатель составил 29,57 [24,30; 33,81] кг/м², после лечения – 29,54 [24,63; 31,58] кг/м², а медиана – 0,00 [-1,78; 0,46] кг/м² ($p = 0,025$; FDR = 0,038; SRM = 0,388) (Рисунок 85). При этом не выявлено различий для окружности талии ($p = 0,415$), что характеризует отсутствие изменений в висцеральном ожирении.

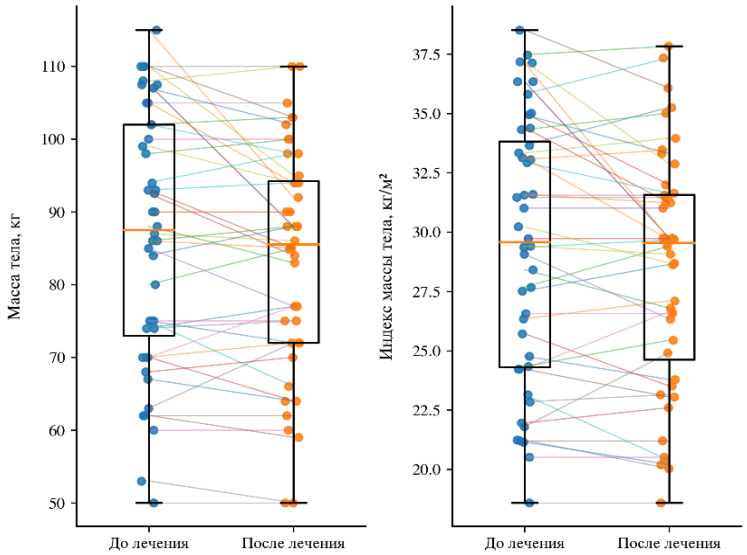


Рисунок 85 – Динамика массы тела и индекса массы тела до и после лечения

После курса лечения выявлено выраженное снижение количественных показателей стеатоза печени. Медиана среднепеченочной протонной плотности жировой фракции уменьшилась с 5,18 [3,21; 9,62] % до 2,88 [2,20; 5,01] % при изменениях индивидуальных значений -1,25 [-3,84; -0,28] % (p и FDR <0,001) и уровне стандартизированного среднего изменения 0,634, соответствующего умеренному эффекту.

Сопоставимая направленность изменений протонной плотности жировой фракции также определена при водородной одновоксельной МР-спектроскопии в S8 сегменте печени: медиана снизилась с 5,40 [2,48; 9,3] % до 3,75 [1,70; 5,60] % при разнице медианы индивидуального изменения -1,60 [-3,10; -0,25] % (p и FDR <0,001; SRM = 0,486) (Рисунок 86).

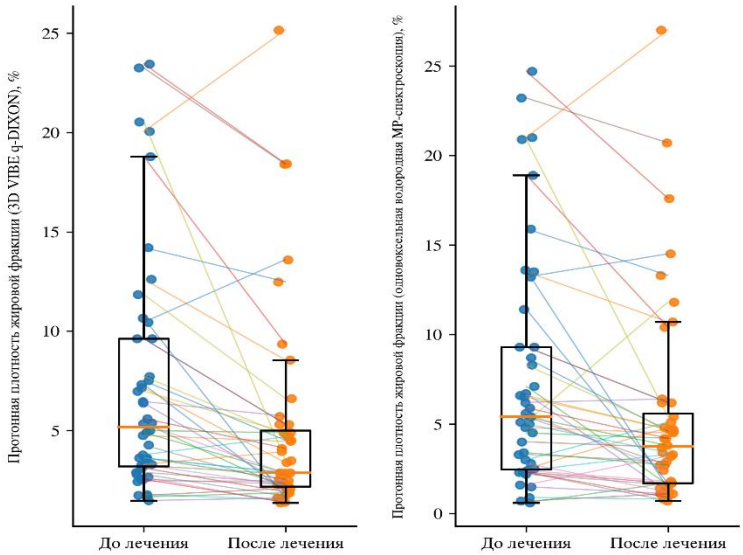


Рисунок 86 – Динамика среднепеченочного значения протонной плотности жировой фракции и водородной одновоксельной МР-спектроскопии до и после лечения

Для клинической интерпретации динамики дополнительно оценены переходы степеней стеатоза (Таблица 115).

Таблица 115 – Переходы степеней стеатоза по протонной плотности жировой фракции

До лечения / После лечения	0	1	2	3	Всего
0	26	0	0	0	26
1	9	4	0	0	13
2	1	1	0	1	3
3	0	0	2	0	2
Всего	36	5	2	1	44

Из таблицы 115 следует, что пациенты с изначальным отсутствием стеатоза (S0) не демонстрировали увеличения степени стеатоза на фоне проводимого лечения. Напротив, у 20 (76,9%) пациентов отмечалось снижение протонной плотности жировой фракции печени с 3,29 [2,58; 4,63] % до 2,34 [1,96; 2,87] %, а медиана индивидуального изменения равнялась -0,75 [-1,27; -0,15] %.

В группе из 13 пациентов с исходным наличием легкой степени (S1) стеатоза у 9 пациентов отмечено снижение показателей протонной плотности жировой фракции до уровня нормальных значений, а у 4 пациентов степень стеатоза сохранялась на прежнем уровне.

При умеренной степени (S2) стеатоза определялась разнонаправленная динамика: у одного из трех пациентов по окончании курса лечения значения протонной плотности жировой фракции снизились и достигли уровня нормальных значений. У второго пациента снижение значений протонной плотности жировой фракции определялось в меньшей степени, но достигло предела диапазона значений, характерных для легкой степени стеатоза. У третьего пациента с умеренной степенью стеатоза выявлено увеличение показателей и зафиксирована выраженная степень.

При исходно выраженной степени (S3) стеатоза у обоих пациентов отмечено снижение протонной плотности жировой фракции до значений умеренной степени.

До начала лечения протонная плотность жировой фракции печени импульсной последовательности 3D VIBE q-DIXON демонстрировала значимую связь с массой тела, ИМТ и окружностью талии. Сопоставимые по силе и направленности связи получены и для показателей протонной плотности жировой фракции водородной одновоксельной МР-спектроскопии (Таблица 116).

Таблица 116 – Связь показателей стеатоза печени с антропометрическими показателями до лечения

Протонная плотность жировой фракции	Антропометрический показатель	ρ	p	FDR
3D VIBE q-DIXON	Масса тела, кг	0,582	<0,001	<0,001
3D VIBE q-DIXON	Индекс массы тела, кг/м²	0,658	<0,001	<0,001
3D VIBE q-DIXON	Окружность талии, см	0,618	<0,001	<0,001
Одновоксельная МР-спектроскопия	Масса тела, кг	0,522	<0,001	<0,001
Одновоксельная МР-спектроскопия	Индекс массы тела, кг/м²	0,620	<0,001	<0,001
Одновоксельная МР-спектроскопия	Окружность талии, см	0,546	<0,001	<0,001

По результатам контрольного обследования выявлено, что изменения показателей протонной плотности жировой фракции, отражающих динамику стеатоза печени, по данным трехмерной импульсной последовательности 3D VIBE q-DIXON коррелируют как с изменением массы тела, так и ИМТ. Аналогичные закономерности получены для водородной одновоксельной МР-спектроскопии.

Изменения протонной плотности жировой фракции соответствовали эффекту умеренной силы (SRM = 0,634), тогда как изменения массы тела и ИМТ продемонстрировали малый эффект при показателях стандартизированного среднего изменения 0,407 и 0,388 соответственно. Для водородной одновоксельной МР-спектроскопии выраженность изменений по сравнению с динамикой массы тела и ИМТ была выше, но также соответствовала малому эффекту (SRM = 0,486) (Рисунок 87, Таблица 117).

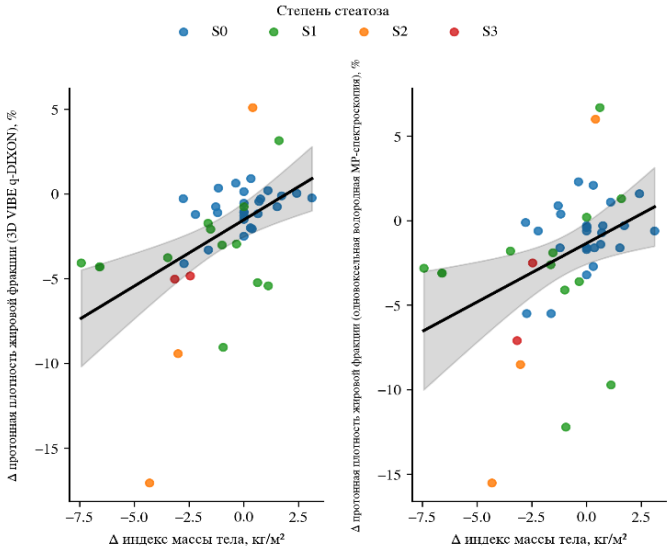


Рисунок 87 – Связь изменений протонной плотности жировой фракции 3D VIBE q-DIXON и водородной одновоксельной МР-спектроскопии с изменением индекса массы тела

Таблица 117 – Связь индивидуальных изменений показателей стеатоза печени с изменениями антропометрических показателей до и после лечения

Δ протонной плотности жировой фракции	Антропометрический показатель	ρ	p	FDR
3D VIBE q-DIXON	Δ массы тела, кг	0,545	<0,001	<0,001
3D VIBE q-DIXON	Δ индекса массы тела, кг/м²	0,573	<0,001	<0,001
3D VIBE q-DIXON	Δ окружности талии, см	0,267	0,080	0,095
Δ одновоксельной МР-спектроскопии	Δ массы тела, кг	0,489	<0,001	0,001
Δ одновоксельной МР-спектроскопии	Δ индекса массы тела, кг/м²	0,507	<0,001	<0,001
Δ одновоксельной МР-спектроскопии	Δ окружности талии, см	0,135	0,382	0,382

Из таблицы 117 также следует, что отсутствует корреляционная связь между индивидуальными изменениями показателей стеатоза и окружности талии для обеих импульсных последовательностей на основе протонной плотности жировой фракции, что подтверждается отсутствием динамики окружности талии при парном сравнении.

При анализе показателей липидограммы биохимического анализа крови до начала лечения выявлена умеренно выраженная корреляция протонной плотности жировой фракции импульсной последовательности 3D VIBE q-DIXON с уровнем триглицеридов ($\rho = 0,569$; $p = 0,003$; FDR = 0,006), тогда как остальные показатели не достигали уровня статистической значимости. Одновременно с этим определялась низкая корреляция между уровнем триглицеридов и протонной плотностью жировой фракции водородной одновоксельной МР-спектроскопии при значении коэффициента Спирмена 0,477 ($p = 0,016$; FDR = 0,032). Результаты контрольного обследования не выявили связи между изменениями протонной плотности жировой фракции и каким-либо показателем липидного профиля.

Дополнительно проанализировано содержание железа в печени до и после проведенного лечения. До лечения содержание железа в печени составило 0,72 [0,62; 0,87] мг/г сухого вещества, после лечения – 0,74 [0,68; 0,84] мг/г сухого вещества при медиане индивидуального изменения 0,05 [-0,05; 0,10] мг/г сухого вещества при отсутствии статистически значимой динамики по парному критерию Вилкоксона ($p = 0,128$) (Рисунок 88).

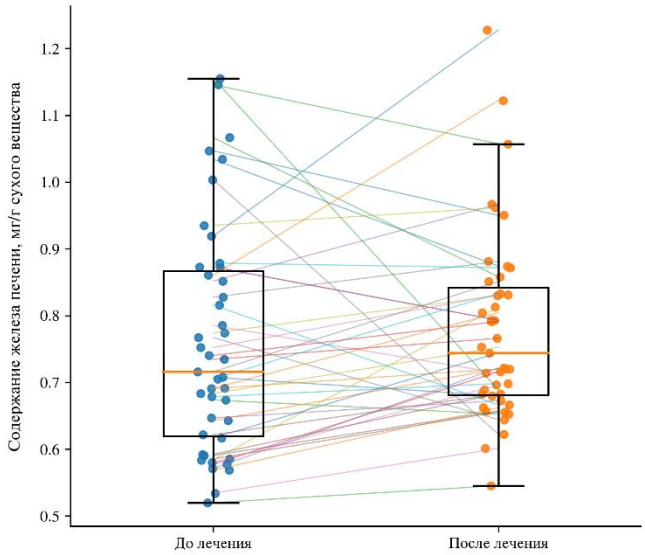


Рисунок 88 – Динамика содержания железа в печени до и после лечения

Небольшое увеличение медианы при отсутствии статистической значимости преимущественно свидетельствует о разнонаправленных индивидуальных изменениях вследствие как физиологических колебаний, так и воспроизводимости измерений, а не о системном накоплении железа в печени в процессе или после курса лечения. Это позволяет рассматривать содержание железа в печени как стабильное и не оказывающее влияние на интерпретацию динамики показателей нативного Т1-картирования и ФВО.

После лечения выявлено статистически значимое снижение значений нативного Т1-картирования печени по обоим протоколам. Для протокола MOLLI 4(1)3(1)2 медиана нативного Т1-картирования печени снизилась с 769,58 [684,38; 829,06] мс до 715,88 [678,38; 747,5] мс, а медиана индивидуального изменения составила -39,96 [-91,44; -9,52] (p и FDR <0,001). Значение стандартизированного среднего изменения определялось на уровне 0,715, что соответствует умеренному эффекту.

Время Т1-релаксации печени по протоколу MOLLI 5(3)3 до лечения составляло 839,25 [750,25; 912,25] мс. После курса лечения значения Т1-картирования снизились до 789 [753; 847] мс при индивидуальных изменениях -37,21 [-93,75; -3,58] мс и уровне стандартизированного среднего изменения 0,621 (p и FDR <0,001).

Для селезенки выявлялась динамика нативных значений Т1-картирования по протоколу MOLLI 4(1)3(1)2, характеризующаяся снижением времени релаксации с 1160,33 [1130,67; 1230,58] мс до 1147,50 [1102,92; 1185,33] мс при индивидуальных изменениях -34,5 [-78,75; 13,75] мс и малой величине эффекта (p = 0,005; FDR = 0,007; SRM = 0,378).

По протоколу MOLLI 5(3)3 нативное Т1-картирование селезенки уменьшилось с 1288,50 [1222,4; 1347,75] мс до 1262,5 [1220,25; 1299,75] мс с медианой -30,67 [-59,67; 8,75] мс при умеренной величине эффекта (p = 0,002; FDR = 0,004; SRM = 0,505) (Рисунки 89, 90).

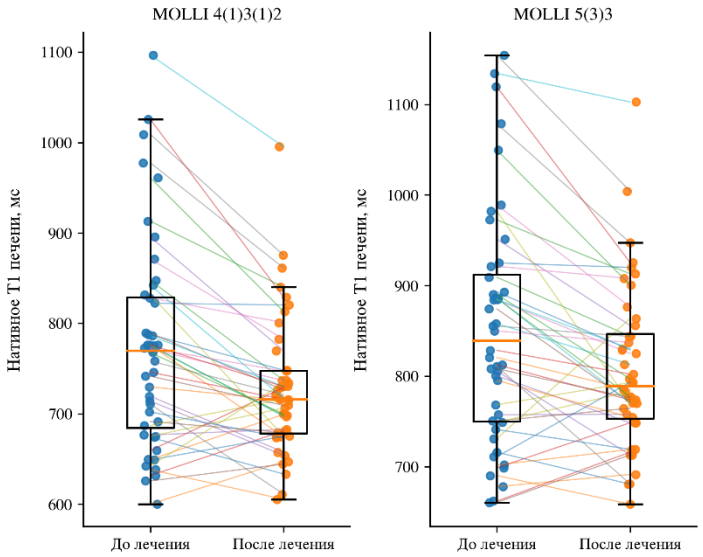


Рисунок 89 – Динамика Т1-картирования печени по протоколам MOLLI 4(1)3(1)2 и MOLLI 5(3)3 до и после лечения

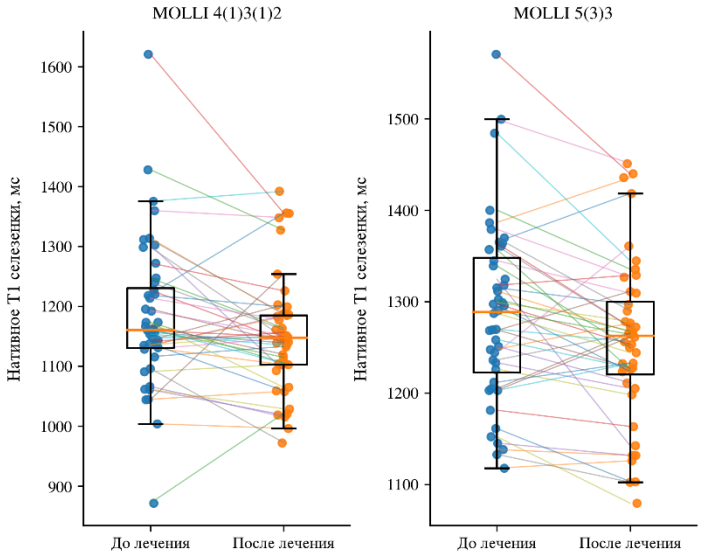


Рисунок 90 – Динамика Т1-картирования селезенки по протоколам MOLLI 4(1)3(1)2 и MOLLI 5(3)3 до и после лечения

Показатели ФВО печени и селезенки также продемонстрировали статистически значимую динамику снижения по обоим протоколам Т1-картирования (p и FDR <0,001). По протоколу MOLLI 4(1)3(1)2 ФВО печени снизилась с 21,69 [20,16; 28,57] % до 21,27 [19,98; 26,47] %, а медиана составила -1,22 [-2,12; -0,18] %. Стандартизированное среднее изменение соответствовало умеренному эффекту и составило 0,624.

По протоколу MOLLI 5(3)3 ФВО печени регрессировала с 23,6 [21,91; 29,4] % до 23,21 [20,83; 27,35] % при медиане -1,39 [-2,09; -0,70] %, а величина эффекта была близкой к большому (SRM = 0,780).

ФВО селезенки по протоколу MOLLI 4(1)3(1)2 снизилась с 26,04 [24,64; 28,38] % до 25,73 [24,03; 27,14] % при медиане индивидуального изменения -0,99 [-2,52; -0,10] % и показателе стандартизированного среднего изменения также равном 0,780 (p и FDR <0,001).

По протоколу MOLLI 5(3)3 ФВО селезенки продемонстрировала снижение с 26,17 [24,80; 29,08] % до 25,48 [23,45; 28,11] % при медиане индивидуального изменения -1,00 [-2,34; -0,04] % с умеренной величиной эффекта (p и FDR <0,001; SRM = 0,690) (Рисунки 91, 92).

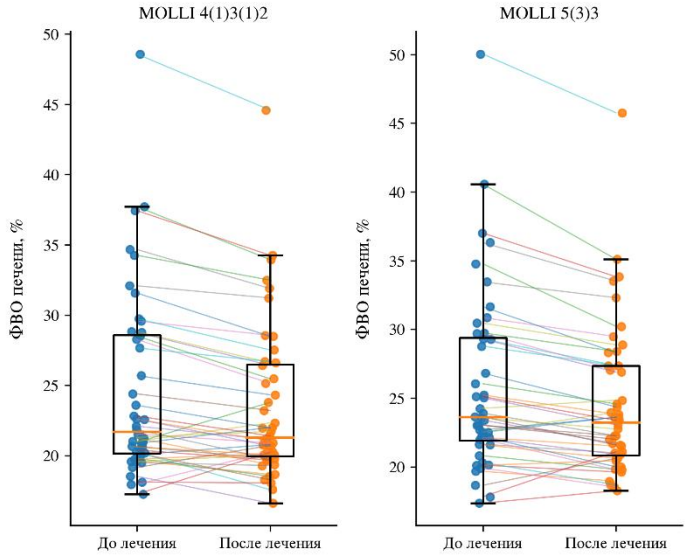


Рисунок 91 – Динамика ФВО печени по протоколам MOLLI 4(1)3(1)2 и MOLLI 5(3)3 до и после лечения

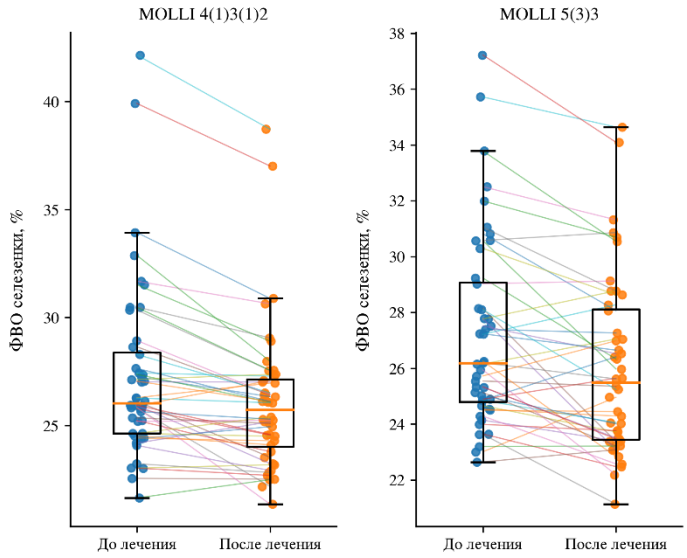


Рисунок 92 – Динамика ФВО селезенки по протоколам MOLLI 4(1)3(1)2 и MOLLI 5(3)3 до и после лечения

Лабораторные показатели продемонстрировали выраженную динамику маркеров цитолитического синдрома: АЛТ и АСТ статистически значимо снизились после лечения (p и FDR <0,001). Одновременно отмечено улучшение синтетической функции печени в виде увеличения содержания альбумина (p = 0,002; FDR = 0,004), а также уменьшение холестаза за счет снижения гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы и общего билирубина (p и FDR

<0,001). В то же время изменение количества тромбоцитов не достигло статистически значимости (p и FDR = 0,161) (Таблица 118).

Таблица 118 – Динамика лабораторных показателей

Показатель	До лечения, Me [Q1; Q3]	После лечения, Me [Q1; Q3]	Δ (после-до), Me [Q1; Q3]	SRM
АЛТ, Ед/л	50,5 [33,90; 86,25]	22,3 [16,98; 27,25]	-32,9 [-67,15; -10,93]	0,962
АСТ, Ед/л	41,1 [28,75; 82]	22 [18,98; 28,33]	-17,7 [-53,35; -5,23]	0,779
Альбумин, г/л	43,35 [39,85; 44,82]	44 [41; 46]	2 [-1; 3,5]	0,508
ГГТП, Ед/л	51 [38; 70,5]	31,2 [23,33; 44,25]	-13 [-37; -2,9]	0,731
Щелочная фосфатаза, Ед/л	94 [70,5; 108,5]	79,5 [64; 103,92]	-10,5 [-22,6; -0,5]	0,483
Общий билирубин, мкмоль/л	12,85 [10,17; 19,68]	10,4 [8,10; 11,85]	-2,5 [-8,2; 0,05]	0,380
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	224 [164; 268,25]	227 [185; 278,75]	8,5 [-12,75; 32,25]	0,194

Из таблицы 118 видно, что снижение уровня АЛТ характеризовалось наибольшим эффектом среди всех проанализированных отдельных лабораторных параметров (SRM = 0,962). Для АСТ стандартизированное среднее изменение характеризовалось меньшими значениями (SRM = 0,779) и отображало умеренный эффект.

Динамика альбумина показала умеренный эффект при значениях стандартизированного среднего изменения 0,508. Основные маркеры холестаза, гамма-глутамилтранспептидаза и щелочная фосфатаза, продемонстрировали различную величину эффекта в ответ на проведенный курс лечения (SRM= 0,731 и SRM = 0,483 соответственно). Общий билирубин продемонстрировал вариабельную динамику изменений индивидуального ответа и, следовательно, малую величину эффекта (SRM = 0,380). Увеличение уровня тромбоцитов было близким к малому эффекту (SRM = 0,194) и не достигало статистической значимости.

Рассчитанные на основе лабораторных показателей индексы продемонстрировали различную динамику интегральных показателей (Таблица 119). После лечения статистически значимые изменения выявлены для индексов FIB-4, APRI, ALBI, MELD и его производных, St-index, HSI, а также коэффициента де Ритиса (FDR <0,05). Индекс BARD, применяемый у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени, также демонстрировал статистически значимые изменения (FDR = 0,006). Динамика метаболических индексов FLI и HOMA-IR находилась на границе статистической значимости (FDR = 0,047 для обоих) (Таблица 119).

Таблица 119 – Динамика расчетных индексов

Показатель	До лечения, Me [Q1; Q3]	После лечения, Me [Q1; Q3]	Δ (после-до), Me [Q1; Q3]	SRM
HSI	40,5 [34,44; 46,64]	39,53 [31,8; 43,83]	-3,25 [-4,58; -0,45]	0,897
АСТ/АЛТ	0,88 [0,72; 1,04]	1,13 [0,87; 1,4]	0,21 [0,02; 0,49]	0,890
St-index	33 [24; 55]	20 [16; 24]	-10 [-24,5; -5]	0,812
HOMA-IR	5,15 [3,52; 7,41]	4,15 [3,5; 5,13]	-1,35 [-2,59; 0,03]	0,770
ALBI	-2,9 [-3,06; -2,6]	-3,06 [-3,27; -2,78]	-0,17 [-0,38; -0,03]	0,719
APRI	0,38 [0,28; 1,3]	0,26 [0,18; 0,41]	-0,19 [-0,83; -0,06]	0,583
FLI	87,5 [72; 89,5]	75 [23; 83]	-3 [-13; 1]	0,569
MELD 3.0	8 [7; 10]	7 [7; 8]	-1 [-2,5; 0]	0,557
MELD	7 [6; 9]	6[6; 7]	-1 [-2; 0]	0,550
MELD-Na	7 [6; 9]	6 [6; 7]	-1 [-2; 0]	0,550
MELD-XI	10 [9; 12]	9 [9; 9]	0 [-2; 0]	0,518
BARD	2 [2; 3]	2 [2; 3,25]	0 [0; 1,25]	0,455
СКФ	79,7 [67,5; 97,1]	86,9 [76,7; 98,6]	5,85 [-1,62; 17,7]	0,454
FIB-4	1,23 [0,96; 2,92]	1,15 [0,82; 1,68]	-0,24 [-0,77; 0,01]	0,435

Из данных таблицы 119 следует, что среди расчетных индексов наиболее выраженная динамика отмечалась для HSI и St-index при большой величине стандартизированного среднего изменения (SRM = 0,897 и SRM = 0,812 соответственно). Большой эффект также зарегистрирован для коэффициента де Ритиса (SRM = 0,890), отражающего выраженную динамику маркеров цитолиза.

Умеренной силы эффекты отмечались у индексов ALBI (SRM = 0,719), APRI (SRM = 0,583) и FLI (SRM = 0,569), а также MELD и его производных (SRM = 0,518-0,557). Для метаболического индекса HOMA-IR значение стандартизированного

среднего изменения равнялось 0,770 и соответствовало умеренному эффекту, приближающемуся к большому. В то же время для индексов FIB-4, BARD и СКФ динамика изменений характеризовалась малой величиной эффекта (SRM = 0,435-0,455). С целью определения клинической значимости изменения МР-показателей выполнен корреляционный анализ с динамикой лабораторных показателей и индексов (Таблицы 120, 121).

Таблица 120 – Корреляции индивидуальных изменений показателей нативного Т1-картирования с динамикой лабораторных показателей и индексов

МР-показатель	Показатель крови/индекс	ρ	p	FDR
Т1 печени, MOLLI 4(1)3(1)2, мс	АЛТ	0,603	<0,001	<0,001
	АСТ	0,630	<0,001	<0,001
	APRI	0,572	<0,001	0,002
	де Ритиса	-0,529	<0,001	0,004
	St-index	0,644	<0,001	0,013
	Общий билирубин	0,427	0,004	0,041
	ГГТП	0,521	0,004	0,047
Т1 печени, MOLLI 5(3)3, мс	АСТ	0,568	<0,001	0,002
	АЛТ	0,555	<0,001	0,002
	де Ритиса	-0,501	<0,001	0,009
	APRI	0,497	<0,001	0,009
	Общий билирубин	0,485	<0,001	0,013
	St-index	0,595	0,003	0,029
	ГГТП	0,480	0,010	0,047

Таблица 121 – Корреляции индивидуальных изменений показателей фракции внеклеточного объема с динамикой лабораторных показателей и индексов

МР-показатель	Показатель крови/индекс	ρ	p	FDR
ФВО печени, MOLLI 4(1)3(1)2, %	APRI	0,449	0,002	0,027
	АСТ	0,443	0,003	0,029
	АЛТ	0,420	0,005	0,041
	ГГТП	0,464	0,013	0,047
ФВО селезенки, MOLLI 4(1)3(1)2, %	АСТ	0,453	0,002	0,025
	APRI	0,438	0,003	0,029
	ГГТП	0,482	0,009	0,047
	СКФ	-0,442	0,003	0,015
ФВО печени, MOLLI 5(3)3, %	АСТ	0,598	<0,001	<0,001
	APRI	0,577	<0,001	0,002
	АЛТ	0,543	<0,001	0,003
	ГГТП	0,456	0,015	0,047
ФВО селезенки, MOLLI 5(3)3, %	СКФ	-0,552	<0,001	0,001

Из таблиц 120 и 121 следует, что изменения нативного Т1-картирования печени по обоим протоколам статистически значимо коррелируют в первую очередь с динамикой лабораторных маркеров цитолиза (АЛТ и АСТ) и коэффициента де Ритиса, рассчитанного на их основе, а также индекса APRI, отражающего выраженность фиброзных изменений печени. Также корреляционная связь определена между динамикой нативного Т1-картирования и индексом St-index.

Для ФВО печени выявлены различной степени выраженности связи с динамикой АСТ, АЛТ и APRI по обоим протоколам сканирования. Для ФВО селезенки по протоколу MOLLI 4(1)3(1)2 определялись корреляции с АСТ, APRI, ГГТП и СКФ, а по протоколу MOLLI 5(3)3 только с СКФ.

Дополнительно выявлены корреляции между динамикой ГГТП с изменениями нативного Т1-картирования печени и ФВО печени по обоим протоколам, а также ФВО селезенки по протоколу MOLLI 4(1)3(1)2, что соответствует согласованной динамике МР-показателей и основного маркера холестаза. Динамика общего билирубина коррелировала с изменениями показателей нативного времени Т1-релаксации печени по обоим протоколам. Однако связь щелочной фосфатазы с изменениями МР-показателей была статистически незначимой после коррекции множественных сравнений.

В общей группе пациентов значимые изменения до и после курса проведенного лечения выявлены для нескольких коэффициентов ДКУ, но наиболее выраженные изменения отмечены у показателей, основанных на соотношении интенсивности МР-сигнала печени в нативную и интерстициальные фазы, а также у коэффициентов печень/селезенка (Таблица 122).

Таблица 122 – Динамика основных коэффициентов ДКУ до и после лечения

Показатель	До лечения, Me [Q1; Q3]	После лечения, Me [Q1; Q3]	Δ, Me [Q1; Q3]	p	FDR	SRM
1	2	3	4	5	6	7
печень натив / печень 10 мин	0,701 [0,678; 0,731]	0,740 [0,716; 0,773]	0,042 [0,008; 0,069]	<0,001	<0,001	0,903

Продолжение таблицы 122

1	2	3	4	5	6	7
печень натив / селезенка 10 мин	0,666 [0,624; 0,743]	0,735 [0,684; 0,848]	0,029 [0,005; 0,149]	<0,001	<0,001	0,744
печень натив / печень 3 мин	0,630 [0,596; 0,664]	0,656 [0,615; 0,703]	0,037 [0,000; 0,063]	<0,001	0,002	0,686
печень натив / печень 5 мин	0,663 [0,635; 0,692]	0,688 [0,664; 0,732]	0,035 [0,004; 0,062]	<0,001	0,002	0,632
печень натив / селезенка 5 мин	0,616 [0,578; 0,663]	0,668 [0,596; 0,748]	0,033 [-0,014; 0,134]	0,003	0,019	0,582

Из таблицы 122 следует, что все коэффициенты отражали уменьшение накопления контрастного вещества в печени в интерстициальные фазы сканирования при различной выраженности величины стандартизированного среднего изменения, которое было наибольшим у коэффициента печень натив / печень 10 мин (SRM = 0,903). Динамика двух наиболее информативных коэффициентов ДКУ представлена на рисунке 93.

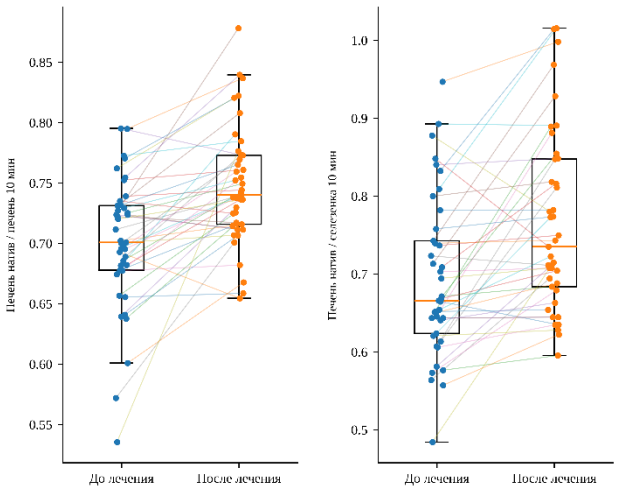


Рисунок 93 – Динамика значений наиболее информативных коэффициентов ДКУ до и после лечения

Динамика количественных показателей коэффициентов ДКУ с лабораторными показателями и расчетными индексами не достигала статистически значимых различий.

7.3 Результаты раздельного анализа показателей в группах пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени

Оценка изменений у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени проводилась путем раздельного анализа МР-биомаркеров и лабораторных данных до и после лечения.

В группе пациентов с хроническим вирусным гепатитом С выявлено значимое снижение параметров нативного Т1-картирования и ФВО печени по обоим протоколам сканирования (p и FDR <0,001). Отмечалось снижение расчетных индексов FIB-4 и APRI, а также выраженное снижение показателей цитолитического синдрома (АЛТ и АСТ) и маркеров холестаза (ГГТП и общего билирубина) (p и FDR <0,001 для всех показателей). Одновременно с этим определялось повышение уровня альбумина (p = 0,020; FDR = 0,026) и улучшение показателей индексов функционального состояния печени: ALBI и MELD (p и FDR <0,001) (Таблица 123).

Таблица 123 – Динамика основных показателей до и после лечения у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С

Показатель	До лечения, Me [Q1; Q3]	После лечения, Me [Q1; Q3]	Δ (после-до), Me [Q1; Q3]	SRM
1	2	3	4	5
Т1 печени, MOLLI 4(1)3(1)2, мс	786,33 [763,00; 859,46]	730,00 [698,88; 791,62]	-67,92 [-106,06; -36,04]	1,593
Т1 печени, MOLLI 5(3)3, мс	886,00 [824,5; 961,88]	825,00 [772,5; 888,50]	-59,50 [-110,62; -33,75]	1,396
ФВО печени, MOLLI 4(1)3(1)2, %	24,39 [21,24; 29,66]	23,79 [20,48; 28,00]	-1,52 [-2,51; -0,95]	1,021
ФВО печени, MOLLI 5(3)3, %	26,04 [22,14; 30,65]	24,35 [20,96; 28,63]	-1,64 [-2,43; -1,36]	1,703
ФВО селезенки MOLLI 4(1)3(1)2, %	27,27 [25,82; 30,41]	26,42 [24,88; 27,55]	-1,29 [-2,71; -0,18]	0,942
ФВО селезенки MOLLI 5(3)3, %	26,25 [24,93; 30,58]	25,62 [23,31; 28,52]	-1,19 [-2,63; -0,36]	0,887
АЛТ, Ед/л	70 [46,35; 99]	19,1 [15,85; 25,95]	-42 [-75,45; -28,8]	1,264
АСТ, Ед/л	51 [36,55; 97,4]	24 [19,85; 28,55]	-33 [-69,05; -16,20]	1,012
ГГТП, Ед/л	59 [45; 94]	31 [20; 42]	-30,2 [-54; -12]	0,954

Продолжение таблицы 123

1	2	3	4	5
Общий билирубин, мкмоль/л	18,3 [11,6; 24,05]	10,6 [8,15; 12,89]	-6,2 [-12,05; -2,05]	0,485
Альбумин, г/л	43,2 [39,2; 44,2]	44 [40; 46]	2,00 [-1; 3,8]	0,486
FIB-4	1,78 [1,16; 3,88]	1,28 [1,03; 1,97]	-0,37 [-1,58; -0,08]	0,534
APRI	0,58 [0,37; 2,34]	0,31 [0,2; 0,48]	-0,37 [-1,46; -0,17]	0,729
ALBI	-2,84 [-3; -2,43]	-2,98 [-3,24; -2,73]	-0,29 [-0,53; 0,01]	0,809
MELD	8,00 [7; 10]	7 [6; 7]	-1 [-3; 0]	0,650

Из таблицы 123 следует, что наиболее выраженная величина эффекта среди количественных МР-показателей определялась для ФВО печени по протоколам MOLLI 4(1)3(1)2 и MOLLI 5(3)3 (SRM=1,021 и 1,703), а также нативного Т1-картирования печени (SRM=1,593 и 1,396) по обоим протоколам. Также определялась большая величина эффекта для АЛТ, АСТ, ГГТП и ALBI (SRM=1,264, 1,012, 0,954 и 0,809 соответственно), тогда как для индексов FIB-4, APRI и MELD показатели величины эффекта были умеренными (SRM=0,534, 0,729 и 0,650 соответственно). Полученные данные характеризуют направленную положительную динамику количественных МР-показателей печени и селезенки, а также лабораторных маркеров и расчетных индексов в ответ на комплексную терапию хронического вирусного гепатита С с применением препаратов прямого противовирусного действия.

У пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени определялось значимое снижение массы тела и ИМТ. Водородная одновоксельная МР-спектроскопия продемонстрировала уменьшение количественных показателей стеатоза, а для импульсной последовательности 3D VIBE q-DIXON наблюдалось выраженное снижение медианы протонной плотности жировой фракции при пограничной значимости (Таблица 124).

Таблица 124 – Динамика показателей стеатоза и антропометрических показателей у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени до и после лечения

Показатель	До лечения, Me [Q1; Q3]	После лечения, Me [Q1; Q3]	Δ, Me [Q1; Q3]	p	FDR	SRM
3D VIBE q-DIXON, %	13,41 [9,15; 20,17]	8,95 [4,87; 14,80]	-3,92 [-4,89; -1,99]	0,052	0,052	0,698
HISTO, %	14,70 [9,05; 20,92]	10,55 [5,23; 15,28]	-2,70 [-4,47; -1,87]	0,021	0,028	0,662
Масса тела, кг	102 [91,88; 108,12]	91 [87,5; 94,25]	-7,5 [-12; -4]	0,003	0,012	1,041
ИМТ, кг/м²	34,67 [33,12; 36,53]	31,61 [29,69; 33,35]	-2,73 [-3,68; -1,23]	0,007	0,014	1,003

По результатам оценки индивидуальной взаимосвязи динамики стеатоза с изменениями антропометрических показателей в группе пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени выявлена корреляция изменений протонной плотности жировой фракции по данным 3D VIBE q-DIXON с изменением массы тела (ρ=0,704; p=0,011; FDR=0,023) и ИМТ (ρ=0,699; p=0,011; FDR=0,023). Аналогичной связи протонной плотности жировой фракции по данным водородной одновоксельной МР-спектроскопии с изменениями массы тела и ИМТ не выявлено.

В липидограмме значимое снижение показателей определялось только у триглицеридов (p = 0,005; FDR = 0,024), тогда как изменения уровней общего холестерина и фракций липопротеинов не подтверждались (FDR >0,05). Показатели расчетных индексов HSI и St-index после курса лечения уменьшились (p = 0,012; FDR = 0,049 для обоих). В то же время изменения значений индексов FLI, HOMA-IR, FIB-4, а также ALBI и NFS не достигали статистической значимости (Таблица 125).

Таблица 125 – Динамика триглицеридов и расчетных индексов у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени до и после лечения

Показатель	До лечения, Me [Q1; Q3]	После лечения, Me [Q1; Q3]	Δ (после - до), Me [Q1; Q3]	p	FDR	SRM
Триглицериды, ммоль/л	2,06 [1,48; 2,50]	1,85 [1,21; 2,01]	-0,22 [-0,58; -0,10]	0,005	0,024	0,871
HSI	48,79 [45,29; 50,33]	44,13 [43,09; 45,92]	-3,49 [-5,65; -2,28]	0,012	0,049	0,960
St-index	25 [22; 35]	23 [19; 29]	-5 [-8,5; -1,5]	0,012	0,049	0,883

В совокупности результаты анализа из таблиц 124 и 125 показали, что изменения протонной плотности жировой фракции по данным 3D VIBE q-DIXON и HISTO характеризовались умеренной величиной эффекта (SRM=0,698 и 0,662 соответственно). В свою очередь для массы тела и ИМТ имел место большой эффект (SRM=1,041 и 1,003), как и для триглицеридов, а также индексов HSI и St-index (SRM=0,871, 0,960 и 0,883 соответственно).

Дополнительно проанализировали выраженность изменения протонной плотности жировой фракции в группе пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени с применением порога снижения массы тела ≥5% как минимально клинически значимого уровня, при котором ожидается снижение стеатоза печени (Таблица 126).

Таблица 126 – Величина индивидуальных изменений показателей стеатоза в зависимости от снижения массы тела

Показатель	Снижение массы тела ≥5%, Δ Me [Q1; Q3]	SRM	Снижение массы тела <5%, Δ Me [Q1; Q3]	SRM
Δ 3D VIBE q-DIXON	-4,57 [-6,12; -3,99]	1,313	0,71 [-2,03; 3,64]	0,233
Δ HISTO	-2,95 [-7,45; -2,35]	1,113	-0,65 [-2,85; 2,48]	0,063

Из таблицы 126 следует, что при использовании импульсной последовательности 3D VIBE q-DIXON более выраженное снижение протонной плотности жировой фракции определялось при снижении массы тела ≥5% по сравнению с пациентами со снижением массы тела <5%, а величина эффекта составила SRM=1,313 и SRM=0,233 соответственно (p=0,008; FDR=0,016). При

применении водородной одновоксельной МР-спектроскопии величина эффекта также была больше у пациентов со снижением массы тела ≥5% по сравнению с пациентами со снижением массы тела <5% (SRM=1,113 и SRM=0,063 соответственно), но межгрупповые различия отсутствовали (p=0,214; FDR=0,214) (Рисунок 94).

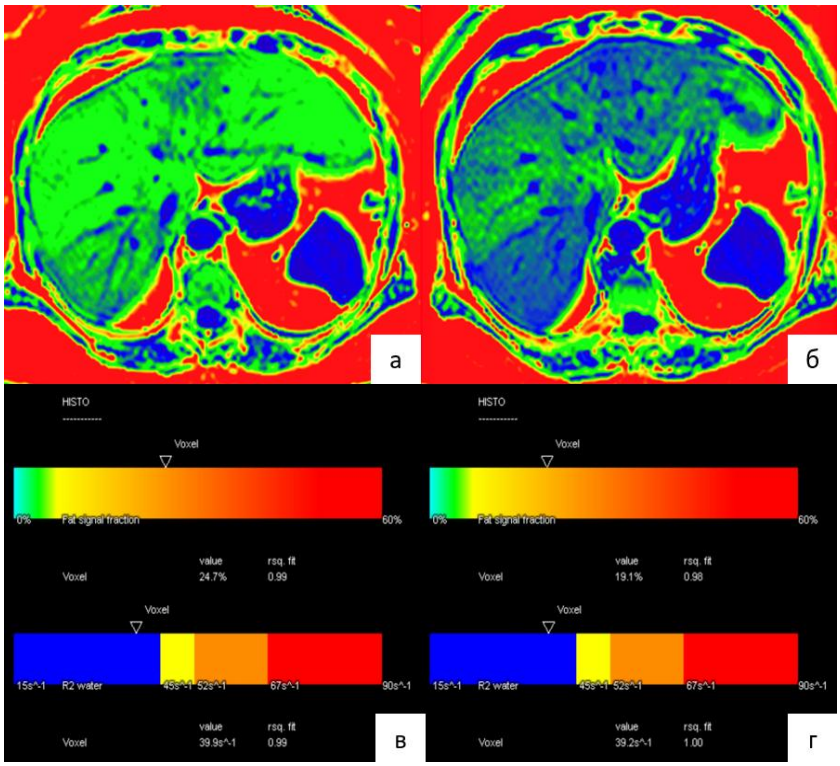


Рисунок 94 – Динамика протонной плотности жировой фракции печени. Карты протонной плотности жировой фракции импульсной последовательности 3D VIBE q-DIXON и водородной одновоксельной МР-спектроскопии (HISTO) до (а, в) и после лечения (б, г). Динамика (до → после; Δ = после - до): масса тела 92,5 → 84 кг (Δ -8,5 кг), ИМТ 34,39 → 31,23 кг/м² (Δ -3,16 кг/м²), протонная плотность жировой фракции по 3D VIBE q-DIXON 23,45 → 18,43% (Δ -5,02%), по HISTO 24,7 → 19,1% (Δ -5,6%)

Для пациентов с хроническим вирусным гепатитом С выполнен анализ динамики нативного Т1-картирования и ФВО печени в группах со слабовыраженным и умеренным фиброзом (F1-F2), а также тяжелым фиброзом и циррозом (F3-F4) (Таблица 127).

Таблица 127 – Величина индивидуальных изменений Т1-картирования и ФВО печени в зависимости от исходной стадии фиброза

Показатель	F1-F2, Δ Me [Q1; Q3]	F3-F4, Δ Me [Q1; Q3]
Δ Т1 печени, MOLLI 4(1)3(1)2	-53,12 [-70,69; -31,75]	-101,42 [-129,9; -64,54]
Δ Т1 печени, MOLLI 5(3)3	-42,92 [-72,06; -30,56]	-108,75 [-140,4; -56,96]
Δ ФВО печени, MOLLI 4(1)3(1)2	-1,07 [-1,55; -0,7]	-2,34 [-3,1; -1,57]
Δ ФВО печени, MOLLI 5(3)3	-1,43 [-1,78; -0,94]	-2,46 [-3,26; -1,51]

Как показано в таблице 127, у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С на стадиях фиброза F3-F4 определялась более значимая динамика снижения времени Т1-релаксации и ФВО печени по обоим протоколам, чем в группе со стадиями F1-F2 (p и FDR ≤0,026 для всех) (Рисунок 95).

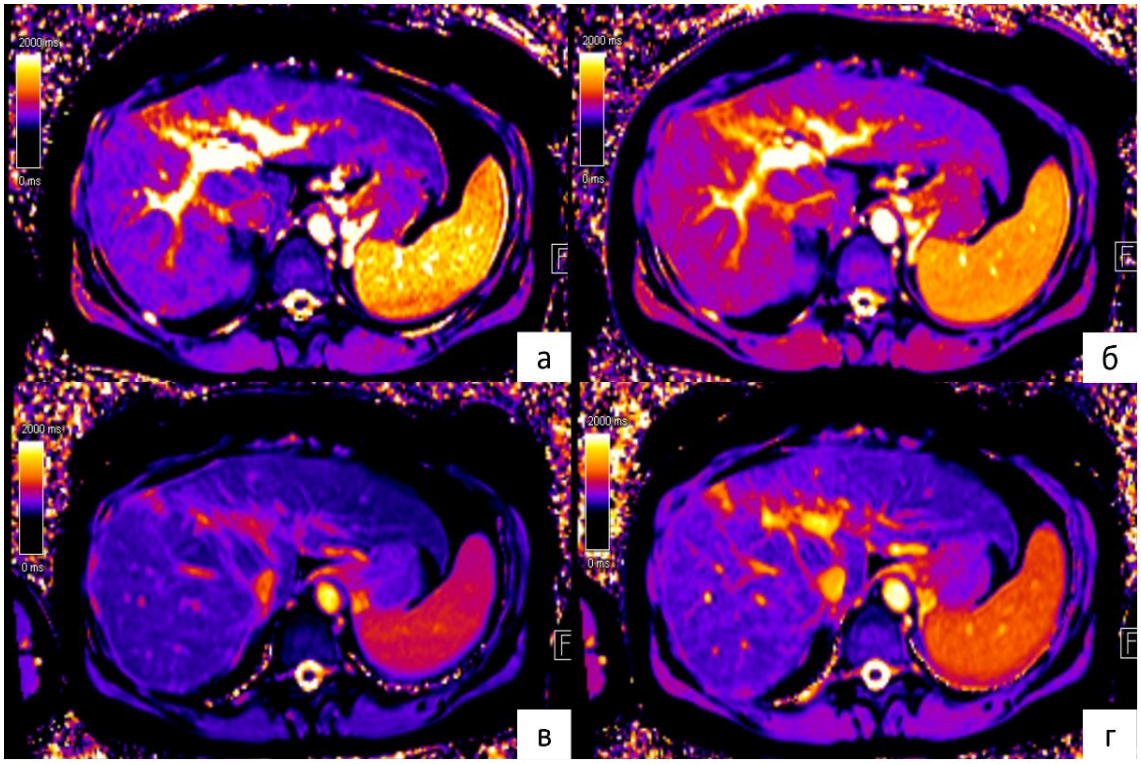


Рисунок 95 – Карты Т1-релаксации пациента с хроническим вирусным гепатитом С до (а, б) и после лечения (в, г). Карты нативного Т1-картирования по протоколам MOLLI 4(1)3(1)2 (а, в) и MOLLI 5(3)3 (б, г). Динамика (до → после, Δ = после - до): время Т1-релаксации печени MOLLI 4(1)3(1)2 1025,5 → 829 мс (Δ -196,5 мс) и MOLLI 5(3)3 1119,5 → 925,5 мс (Δ -194 мс), время Т1-релаксации селезенки MOLLI 4(1)3(1)2 1621 → 1355,7 мс (Δ -265,3 мс) и MOLLI 5(3)3 1570,7 → 1439,7 мс (Δ -131 мс), ФВО печени MOLLI 4(1)3(1)2 37,49 → 34,25% (Δ -3,24%) и MOLLI 5(3)3 37,0 → 33,82% (Δ -3,18%), ФВО селезенки MOLLI 4(1)3(1)2 39,9 → 37,01% (Δ -2,89%) и MOLLI 5(3)3 37,22 → 34,1% (Δ -3,12%)

У пациентов с хроническим вирусным гепатитом С значимая динамика изменений до и после курса лечения была выявлена у 26 коэффициентов ДКУ с вариабельным эффектом (Таблица 128).

Таблица 128 – Изменения коэффициентов ДКУ у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С после курса противовирусной терапии

Показатель	До лечения, Me [Q1; Q3]	После лечения, Me [Q1; Q3]	Δ, Me [Q1; Q3]	p	FDR	SRM
печень натив / печень 10 мин	0,693 [0,666; 0,725]	0,738 [0,716; 0,767]	0,054 [0,013; 0,078]	<0,001	<0,001	0,960
печень натив / селезенка 10 мин	0,666 [0,618; 0,741]	0,750 [0,701; 0,848]	0,065 [0,006; 0,193]	<0,001	<0,001	0,873
печень натив / печень 3 мин	0,614 [0,588; 0,653]	0,652 [0,617; 0,684]	0,043 [0,012; 0,067]	<0,001	0,001	0,763
печень натив / селезенка 5 мин	0,618 [0,558; 0,661]	0,696 [0,616; 0,759]	0,060 [0,000; 0,147]	<0,001	0,014	0,731
печень натив / печень 5 мин	0,643 [0,626; 0,684]	0,685 [0,667; 0,720]	0,038 [0,012; 0,064]	<0,001	0,003	0,664

Из таблицы 128 следует, что наиболее выраженная динамика была выявлена для коэффициентов печень натив / печень 10 мин (SRM = 0,960) и печень натив / селезенка 10 мин (SRM = 0,873), отражающих внутри- и межорганные изменения в характере накопления контрастного вещества в позднюю интерстициальную фазу сканирования после курса проведенного лечения (Рисунок 96).

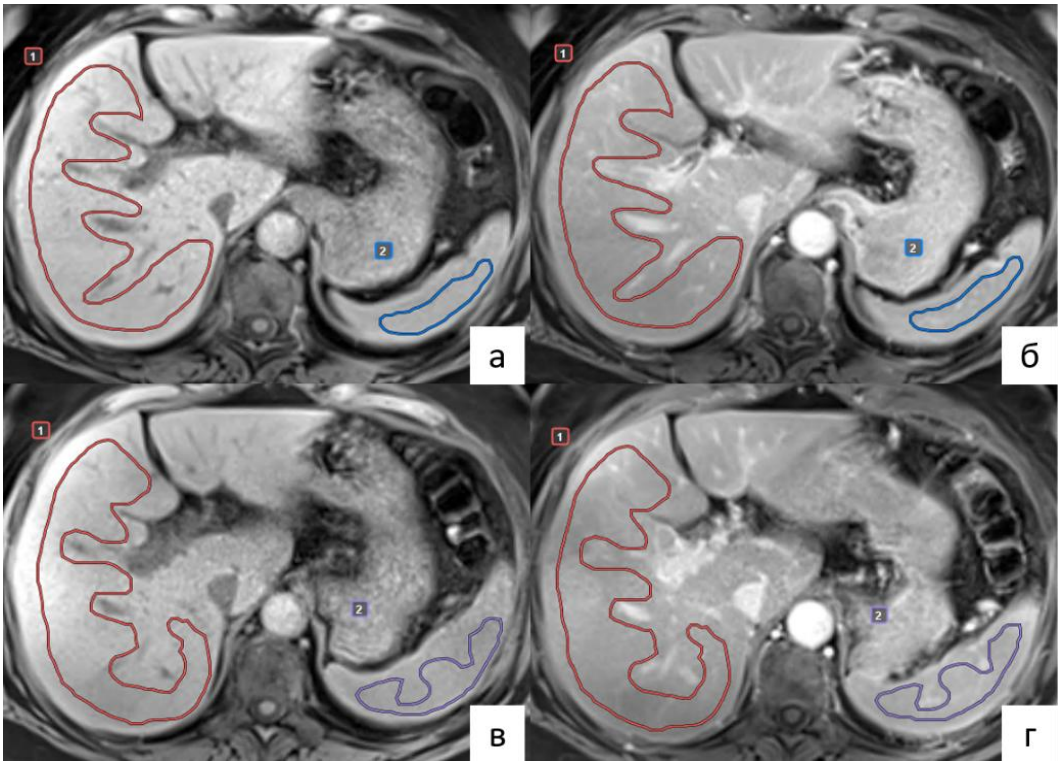


Рисунок 96 – Изменения в динамическом контрастном усилении у пациента с хроническим вирусным гепатитом С до (а, б) и после курса противовирусной терапии (в, г). МР-изображения в нативную фазу (а, в) и через 10 минут после введения контрастного вещества (б, г). Динамика (до → после; Δ = после - до): печень натив / печень 10 мин 0,674 → 0,755 (Δ 0,081), печень натив / селезенка 10 мин 0,573 → 0,679 (Δ 0,106).
Цифровые обозначения и цветовые контуры 1 и 2 соответствуют измерениям в печени и селезенке

Изменения коэффициентов ДКУ у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени не имели статистически значимых различий. При этом несколько коэффициентов имело направленную динамику и умеренную величину эффекта стандартизированного среднего изменения.

Также как и в общей группе, корреляции между изменениями лабораторных показателей и коэффициентов ДКУ при разделении по этиологии заболевания не выявлено.

Заключение. Таким образом, результаты мониторинга эффективности лечения показали, что количественные МР-биомаркеры предоставляют дополнительную объективную информацию о характере изменений паренхимы печени, дополняя лабораторные и антропометрические показатели, что

обеспечивает неинвазивную и патофизиологически обоснованную оценку ответа на проводимую терапию у пациентов с ХЗП.

В общей выборке умеренный эффект в выраженности ответа на лечение выявлен у среднепеченочного значения протонной плотности жировой фракции, превосходящий локальные показатели МР-спектроскопии, в отсутствие корреляции с изменениями лабораторных показателей и расчетных индексов, что подтверждает целесообразность ее применения для количественной оценки динамики стеатоза печени. При этом выявленное снижение триглицеридов и пограничная связь с метаболическими индексами у пациентов с наличием только метаболически ассоциированной жировой болезни печени отражает особенности динамики лабораторных показателей в зависимости от этиологии заболевания.

Нативное Т1-картирование печени и ФВО по обоим протоколам продемонстрировали устойчивое снижение с умеренной силой эффекта и наличием значимой корреляции с динамикой маркеров цитолиза, холестаза и фиброза. Отсутствие значимой динамики содержания железа в печени снижает влияние этого фактора на интерпретацию изменений показателей Т1-картирования и ФВО.

Параметры ДКУ также демонстрировали динамику после курса проведенного лечения в виде увеличения значений коэффициентов, свидетельствующих об уменьшении накопления контрастного вещества в интерстициальные фазы сканирования. Однако отсутствие корреляций коэффициентов ДКУ с лабораторными показателями и расчетными индексами ограничивает возможности ДКУ в оценке ответа на проводимое лечение.

Раздельный анализ по нозологической структуре заболеваний выявил, что у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С после достижения устойчивого вирусологического ответа наблюдается наиболее выраженная положительная динамика как МР-показателей, так и лабораторных маркеров, что свидетельствует о высокой чувствительности МР-биомаркеров к регрессу воспалительных и фиброзных изменений. Изменения значений коэффициентов ДКУ дополняют

данные нативного Т1-картирования и ФВО, но не заменяют их при количественной оценке ответа на лечение.

У пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени, напротив, ведущую роль играет снижение массы тела и ИМТ, сопровождающееся регрессом стеатоза в отсутствие значимых сдвигов у большей части показателей крови. Характер изменений количественных МР-биомаркеров у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и хроническим вирусным гепатитом С определяется изменением массы тела и исходной стадией фиброза печени соответственно. При этом у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени динамика расчетных коэффициентов ДКУ после курса лечения не достигала статистической значимости.

Полученные результаты показывают, что протонная плотность жировой фракции печени, нативное Т1-картирование, ФВО и коэффициенты ДКУ предоставляют взаимодополняющую информацию о различных патогенетических механизмах, дополняя лабораторные тесты в оценке структурных изменений паренхимы печени, и позволяют проводить количественную оценку эффективности лечения у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени.

ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Хронические заболевания печени представляют большую медико-социальную и экономическую проблему для здравоохранения вследствие широкой распространенности, длительного субклинического течения, затрудняющего диагностику на ранних стадиях, а также риска развития цирроза, портальной гипертензии и других осложнений (Драпкина О.М., Недогода С.В., 2025; Gan C. et al., 2025; Tham E.K.J. et al., 2025).

Современная лучевая диагностика ХЗП включает в себя не только выявление структурных изменений паренхимы, но и их количественную оценку с определением выраженности стеатоза и фиброза, а также внедрение в повседневную клиническую практику возможности объективного динамического контроля на фоне проводимого лечения (Кармазановский Г.Г. и соавт., 2022; Sterling R.K. et al., 2025; Narayanasamy S. et al., 2025).

Целью настоящего исследования являлась оптимизация неинвазивной диагностики ХЗП, а также оценка эффективности лечения пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и хроническим вирусным гепатитом С на основе разработанной методики мультипараметрической МРТ органов брюшной полости с количественным определением МР-биомаркеров. Для достижения поставленной цели проведена оценка диагностической эффективности отдельных показателей, а также определены факторы, изменяющие их количественные характеристики, что позволило сформировать дифференцированный алгоритм для их последовательного применения.

При ХЗП в паренхиме могут одновременно развиваться стеатоз, воспаление, повышение содержания железа, а также фиброзная перестройка, сопровождающаяся нарушением микроциркуляции с последующими системными гемодинамическими изменениями вследствие формирования клинически значимой портальной гипертензии на фоне цирроза. Одновременное сочетание нескольких вышеперечисленных компонентов в различных комбинациях определяет

ограничение диагностических подходов, основанных на анализе одного количественного показателя. Значение отдельного МР-биомаркера формируется под влиянием не только исследуемого патологического процесса, но и совокупности протекающих одновременно других структурных изменений паренхимы печени. По этой причине количественная оценка ХЗП требует не просто увеличения количества применяемых импульсных последовательностей, а последовательного применения взаимодополняющих методик с учетом физических факторов и патоморфологических процессов, способных качественно улучшить применимость результатов МР-исследования с клинической точки зрения.

По данным зарубежной литературы на протяжении длительного времени различные исследовательские группы применяют существенно отличающиеся методики для количественного анализа данных МРТ. Так, R. Banerjee et al. (2014) использовали Т1-картирование, водородную одновоксельную МР-спектроскопию и Т2*-картирование. M. Pavlides et al. (2016) развили этот подход, используя cT1-картирование для расчета производного стандартизированного показателя, характеризующего совокупную тяжесть фиброза печени. N. McDonald et al. (2018) применяли протокол, основанный на комбинации протонной плотности жировой фракции, Т2*- и cT1-картирования, не включая в него МР-эластографию, Т2-картирование или ФВО.

Другая концепция количественной оценки выраженности изменений при ХЗП предложена H.A. Dyvorne et al. (2016), основанная на применении только ДВИ, ДКУ и МР-эластографии. P.A. Kupczyk et al. (2021), напротив, использовали широкий набор импульсных последовательностей, включавший нативное Т1-, Т2- и Т2*-картирование, протонную плотность жировой фракции, ФВО и МР-эластографию, которая одновременно выступала в качестве референса для других количественных показателей. G. Low et al. (2023) предложили концепцию «Liver Triple Screen», состоящую только из протонной плотности жировой фракции, R2/R2*-релаксометрии и МР-эластографии. В своей работе G.M. Özyurt et al. (2024)

использовали комбинацию Т1- и Т2-картирования с МР-эластографией печени и селезенки, а E. Ozkaya et al. (2025) дополнительно использовали в протоколе сканирования Т1ρ-картирование, оценку селезенки и ДКУ с гепатоспецифическим контрастным веществом.

Таким образом, существующая методологическая неоднородность свидетельствует об отсутствии общепринятого подхода к структуре мультипараметрического МР-протокола при ХЗП и существенно затрудняет сопоставление результатов исследований и применение диагностических порогов. Именно эта методологическая неоднородность определила актуальность и целесообразность проведения настоящего исследования. Наличие большого числа количественных МР-методик само по себе не решает задачу комплексной оценки структурных изменений паренхимы печени. В современной клинической практике имеется необходимость создания обоснованной системы применения импульсных последовательностей, в которой для каждого количественного МР-биомаркера определены его диагностическая роль, искажающие факторы, а также место в протоколе исследования и правила интерпретации получаемых данных.

Выполненное исследование направлено на решение данной клинической проблемы посредством разработки методики мультипараметрической МРТ органов брюшной полости, обеспечивающей последовательную комплексную количественную оценку и выбор количественного МР-биомаркера для оценки стеатоза, содержания железа и фиброзных изменений печени, а также динамики этих показателей при мониторинге эффективности проводимого лечения.

Главным отличием разработанной методики является не само наличие нескольких методик для количественной оценки выраженности изменений, что уже представлено в мировой литературе, а формирование единого диагностического алгоритма, определяющего какой показатель, на каком этапе и с какой целью должен использоваться у конкретного пациента.

В исследование включены 779 пациентов, которые были распределены на две независимые группы для проведения МРТ органов брюшной полости на

томографах разных производителей с индукцией магнитного поля 3 и 1,5 Тл. В обеих группах были представлены пациенты с ХЗП различной этиологии с разными сочетаниями фиброза и стеатоза, а также пациенты без ХЗП. Такой дизайн исследования позволил оценить не только диагностическую информативность отдельных количественных МР-биомаркеров, но и воспроизводимость общих закономерностей.

Особенностью настоящей работы является то, что полученные результаты не были сведены к поиску одного универсального показателя фиброза, а, напротив, анализ данных был изначально сориентирован на определение диагностической роли и возможностей каждой количественной методики и ограничений ее использования.

Протонная плотность жировой фракции рассматривалась как основной количественный МР-биомаркер стеатоза, нативное Т1-картирование с расчетом ФВО использовались для оценки фиброзных изменений со стратификацией по стеатозу и учетом содержания железа, Т2-картирование анализировалось как самостоятельная методика количественной характеристики времени поперечной релаксации печени и селезенки, а коэффициенты ДКУ анализировались в качестве дополнительной характеристики изменений после введения внеклеточного МР-контрастного вещества. При повторном обследовании пациентов количественные МР-биомаркеры использовались с целью оценки эффективности лечения.

В отличие от распространенного подхода, при котором все доступные методики включаются в один протокол сканирования без предварительного определения их роли и ограничений использования, в разработанной методике мультипараметрической МРТ оценка каждого компонента ХЗП происходит один раз с использованием наиболее точного количественного МР-биомаркера.

Разработанная методика мультипараметрической МРТ не противопоставляется пункционной биопсии печени, поскольку морфологическое исследование сохраняет свое значение при необходимости уточнения этиологии, особенно при аутоиммунных заболеваниях, и редких формах ХЗП. Преимущество

мультипараметрической МРТ состоит в том, что она позволяет количественно исследовать значительно больший и при необходимости произвольно выбранный объем паренхимы, чем пункционная биопсия, нивелируя в том числе фактор локальной неоднородности. Также вследствие отсутствия ионизирующего излучения мультипараметрическая МРТ органов брюшной полости может безопасно и многократно повторяться, что безусловно необходимо как пациентам, так и профильным врачам-специалистам для динамического мониторинга течения заболеваний без выполнения повторных инвазивных вмешательств.

Результаты количественной оценки стеатоза выявили сильную корреляцию протонной плотности жировой фракции, полученной с использованием трехмерной импульсной последовательности с множественными эхо-сигналами, и водородной одновоксельной МР-спектроскопии. В группе пациентов, обследованных на томографе 3 Тл, коэффициент корреляции составил 0,950. Среднее смещение по данным анализа Бланда-Алтмана составило -0,02% при диапазонах пределов согласия от -2,86 до 2,81%. Полученные данные подтверждают, что значения протонной плотности жировой фракции, полученные при использовании импульсной последовательности с мультиэхо, воспроизводят данные водородной одновоксельной МР-спектроскопии без клинически значимых смещений. Выявленная закономерность соответствует данным мировой литературы, в которой протонная плотность жировой фракции рассматривается как наиболее валидированный неинвазивный количественный МР-биомаркер стеатоза. В исследованиях A. Tang et al. (2015) и S. Park et al. (2022) продемонстрирована высокая диагностическая точность протонной плотности жировой фракции при сравнении с гистологической оценкой стеатоза по данным пункционной биопсии.

При сопоставлении протонной плотности жировой фракции с результатами морфологического исследования необходимо учитывать различия в принципах количественной оценки стеатоза. При гистологическом исследовании его выраженность определяется по визуальной полуколичественной оценке доли гепатоцитов, содержащих жировые вакуоли. В свою очередь протонная плотность

жировой фракции рассчитывается на основании соотношения интенсивностей МР-сигналов жира и воды, отражая относительное содержание липидов в паренхиме печени. Поэтому абсолютные значения этих показателей не являются взаимозаменяемыми, несмотря на высокую корреляцию, а гистологический порог стеатоза ≥5% не может непосредственно использоваться в качестве порогового значения протонной плотности жировой фракции. Вместе с тем увеличение количества гепатоцитов с жировыми включениями сопровождается увеличением содержания внутриклеточных триглицеридов, которое определяет повышение протонной плотности жировой фракции по мере увеличения выраженности стеатоза. Это объясняет высокую диагностическую эффективность протонной плотности жировой фракции при сопоставлении с гистологической оценкой стеатоза при отсутствии прямой количественной соразмерности двух показателей, имеющих различную физическую и морфологическую основу.

В нашей работе выявлена межсегментарная неоднородность протонной плотности жировой фракции. Величина эффекта была небольшой (коэффициент Кендалла W=0,086), но одиночные сегментарные измерения имели разное направление смещения, медиана абсолютной ошибки колебалась от 0,51 до 1,25% относительно среднепеченочного значения, а для некоторых сегментов пределы согласия достигали нескольких процентных пунктов, как, например, для S1 они составили от -5,05 до 3,21%. Подобные расхождения особенно важны вблизи установленных диагностических порогов стеатоза, когда даже небольшое локальное отклонение способно привести к изменению степени стеатоза в ту или другую сторону.

Выявленная неоднородность обосновывает необходимость и преимущество использования методики, позволяющей оценить пространственное распределение и среднепеченочное значение жировой инфильтрации во всей паренхиме печени, а не по результатам одного локального измерения. В нашем исследовании увеличение числа анализируемых сегментов уменьшало ошибку воспроизведения среднепеченочного значения, а после включения нескольких сегментов прирост

точности постепенно выходил на плато. Практический вывод состоит в необходимости интегральной оценки печени с использованием либо нескольких репрезентативных областей интереса, либо полного объемного анализа.

Последние данные мировой литературы подтверждают дальнейшее развитие именно этого направления. J. Tang et al. (2026) предложили независимую от производителя и устойчивую к респираторным артефактам методику определения протонной плотности жировой фракции на томографах 0,55, 1,5 и 3 Тл, высокая повторяемость и межсистемная воспроизводимость которой были доказаны при многоцентровом исследовании. В другой работе C.-H. Wu et al. (2025) автоматическая сегментация всей печени обеспечивала количественную оценку стеатоза по всему объему органа, которая продемонстрировала высокое соответствие мануальному многосегментарному измерению. Эти данные подтверждают перспективность перехода от одиночных измерений к многосегментарному анализу, который представлен в данной работе.

Одновременно полученные нами результаты показывают, что высокая корреляция упрощенных МР-метрик с протонной плотностью жировой фракции не означает их количественную взаимозаменяемость. Для показателей упрощенных МР-метрик FF1 и FF2 были получены сильные корреляционные связи, однако анализ Бланда-Алтмана выявил широкие пределы согласия и выраженные индивидуальные расхождения. Для МР-метрики FF1 среднее смещение составляло -0,26% при пределах согласия от -4,51 до 3,99%, тогда как для МР-метрики FF2 определялось положительное смещение 1,65% при диапазоне пределов согласия от -1,71 до 5,01%. Ошибки обеих упрощенных МР-метрик возрастали при умеренном и выраженном стеатозе, в большей степени выраженности для МР-метрики FF2. Следовательно, упрощенные МР-метрики расчета жировой фракции доступные для применения на любом МР-томографе могут сохранять диагностическую направленность, но не должны использоваться как точный эквивалент количественной оценки стеатоза при использовании протонной плотности жировой фракции.

Отдельного внимания при количественной оценке стеатоза заслуживает содержание железа в печени. Даже при отсутствии перегрузки железом его содержание увеличивалось по мере нарастания стеатоза и коррелировало с протонной плотностью жировой фракции (ρ = 0,558). Для МР-метрики FF1 была выявлена связь абсолютной ошибки с содержанием железа (ρ = 0,475). Добавление содержания железа к регрессионной модели МР-метрики FF1 увеличивало коэффициент детерминации с 0,449 до 0,536, тогда как для МР-метрики FF2 увеличение коэффициента с 0,292 до 0,296 было статистически незначимым.

Физическое объяснение этой закономерности связано с тем, что повышение содержания железа в печени вызывает ускорение T2*-затухания и изменение амплитуды МР-сигнала при разных временах эхо. Протонная плотность жировой фракции изначально включает в себя коррекцию эффектов T2*-затухания, тогда как упрощенные МР-метрики, основанные на отношениях интенсивности МР-сигнала, такой коррекцией не обладают. Поэтому физиологические вариации железа, не имеющие самостоятельного клинического значения, снижают точность расчета жировой фракции посредством упрощенных МР-метрик.

В нашей работе для МР-метрики FF1 была выявлена частично предсказуемая аддитивная компонента этой ошибки, математическая коррекция которой устраняла среднее смещение, однако практически не сужала пределы согласия, что подтверждает сохранение значимой некорригируемой вариабельности. При этом в группе пациентов, обследованных на МР-томографе 1,5 Тл, отсутствие связи абсолютной ошибки МР-метрик FF1 и FF2 с содержанием железа в печени свидетельствует о том, что вариабельность их ошибок зависит от параметров применяемых протоколов, а также от индукции магнитного поля.

Полученные нами результаты согласуются с работами других авторов о необходимости учета содержания железа при анализе МР-биомаркеров. В работе S. Hupfeld et al. (2021) показали, что количественная оценка стеатоза по изображениям в фазу и противофазу зависит от содержания железа в печени при том, что методики с применением множественных эхо-сигналов и коррекцией T2*-

затухания значительно более устойчивы. Такие же результаты получили в своем исследовании J. Starekova et al. (2021). В другом исследовании G. Simchick et al. (2022) определили, что достигается высокая воспроизводимость показателей протонной плотности жировой фракции на томографах 1,5 и 3 Тл в широком диапазоне содержания железа в печени. В совокупности эти данные подтверждают необходимость учета влияния жира и железа при интерпретации количественных МР-показателей. Результаты нашего исследования дополняют имеющиеся данные тем, что даже при отсутствии перегрузки железом повышение его содержания увеличивает ошибку упрощенной МР-метрики FF1.

Практическое преимущество протонной плотности жировой фракции заключается также в возможности динамического мониторинга. В группе повторно обследованных пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени изменение этого показателя на основе 3D VIBE q-DIXON коррелировало с динамикой массы тела (ρ=0,704) и ИМТ (ρ=0,699) при отсутствии связи этих параметров со значениями водородной одновоксельной МР-спектроскопии. Кроме того, выявлена положительная динамика концентрации триглицеридов (SRM=0,871), а также расчетных индексов стеатоза HSI (SRM=0,960) и St-index (SRM=0,883). При снижении массы тела на 5% и более уменьшение протонной плотности жировой фракции было более выраженным, чем при меньшем снижении: -4,57 против +0,71%. В совокупности полученные результаты подтверждают возможность использования протонной плотности жировой фракции, определенной при использовании трехмерной импульсной последовательности, в качестве основного количественного МР-биомаркера для мониторинга эффективности лечения пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени, динамика которого согласуется с изменением антропометрических, а также лабораторных показателей.

На следующем этапе разработанного диагностического алгоритма осуществляется количественная оценка фиброзных изменений печени. Для этого в нашем исследовании использовались импульсные последовательности нативного

Т1-картирования по двум протоколам с расчетом ФВО. Нативное время Т1-релаксации представляет собой абсолютную характеристику восстановления продольной намагниченности после воздействия радиочастотного импульса, на результирующее значение которого оказывает влияние целый ряд факторов: стеатоз, фиброз, содержание железа и воспаление. В свою очередь ФВО является производным количественным показателем, рассчитываемым по изменению скорости продольной релаксации крови и паренхимы до и после введения внеклеточного МР-контрастного вещества с учетом значений гематокрита. ФВО отражает долю внеклеточного пространства в ткани и, поскольку фиброз характеризуется увеличением объема внеклеточного матрикса, она рассматривается как опосредованный количественный МР-биомаркер фиброзных изменений, основанный на патофизиологических особенностях течения ХЗП.

С патоморфологической точки зрения в основе выявленного градиента количественных МР-биомаркеров лежит постепенное увеличение объема внеклеточного матрикса с нарастанием тяжести фиброза печени. При слабовыраженном фиброзе (F1) изменения ограничены преимущественно портальными трактами. На стадии умеренно выраженного фиброза (F2) образуются единичные фиброзные септы, а при тяжелом фиброзе (F3) их количество значительно возрастает, формируя выраженную структурную перестройку. Стадия цирроза характеризуется полным нарушением микроархитектоники паренхимы с формированием регенераторных узлов, разделенных фиброзными перегородками. Вне зависимости от этиологического фактора прогрессирование фиброза приводит к накоплению коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса, в том числе в пространстве Диссе, что увеличивает объем внеклеточного пространства и создает непосредственную патоморфологическую основу для повышения ФВО печени. Время нативной Т1-релаксации при этом остается более интегральным количественным МР-биомаркером, поскольку на его значение наряду с фиброзной перестройкой

оказывают влияние воспалительные изменения и изменения тканевого состава паренхимы.

Анализ данных показал высокую информативность нативного Т1-картирования в отношении выраженности фиброзных изменений. В группе пациентов, обследованных на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл, выявлена сильная положительная связь времени Т1-релаксации со стадией фиброза: для протокола MOLLI 4(1)3(1)2 коэффициент корреляции составил 0,779, а для протокола MOLLI 5(3)3 – 0,792. При этом медианы показателей последовательно увеличивались от стадии отсутствия фиброзных изменений к стадии цирроза печени. Так, для протокола MOLLI 4(1)3(1)2 увеличение было с 675,1 до 905,1 мс и для протокола MOLLI 5(3)3 с 727,1 до 990,3 мс с наличием различий между всеми смежными стадиями. Аналогичный характер изменений имел место и в группе пациентов, обследованных на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл.

Полученные нами результаты соответствуют данным мировой литературы. В исследовании D.H. Hoffman et al. (2020) установлена положительная связь времени Т1-релаксации с упругостью печени по данным МР-эластографии, которая является «золотым стандартом» в неинвазивной диагностике фиброза. Современные исследования свидетельствуют о большей диагностической информативности Т1-картирования при учете его зависимости от тканевого состава паренхимы печени. В работе J.B. Klaus et al. (2024) при сопоставлении Т1-картирования по протоколу shMOLLI с Т1-картированием по протоколу MOLLI на основе разделения МР-сигналов воды и жира по методу Диксона показали меньшую зависимость последнего от наличия стеатоза. Mesropyan N. et al. (2026) также установили, что применение аналогичной методики Т1-картирования характеризуется более устойчивой связью с упругостью печени и более высокой диагностической эффективностью в присутствии стеатоза по сравнению с Т1-картированием по стандартному протоколу MOLLI.

В нашем исследовании на обоих МР-томографах производилась оценка использования стандартных протоколов MOLLI. При многофакторном анализе данных, полученных на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл, стадия фиброза являлась выраженным независимым положительным предиктором времени Т1-релаксации, тогда как протонная плотность жировой фракции и содержание железа оказывали независимое отрицательное влияние. Для протокола MOLLI 4(1)3(1)2 коэффициенты регрессии составили 56,844 мс на одну стадию фиброза, -3,727 мс на каждый процент протонной плотности жировой фракции и -86,482 мс на 1 мг/г содержания железа соответственно. Для Т1-картирования по протоколу MOLLI 5(3)3 данные показатели составили 62,118 мс, -3,551 мс и -132,863 мс соответственно. Построенные модели объясняли 75,5% и 78,5% вариабельности нативного Т1-картирования по протоколам MOLLI 4(1)3(1)2 и MOLLI 5(3)3 соответственно.

Такая же закономерность определялась и у пациентов, обследованных на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Регрессионная модель объясняла 76,8% вариабельности времени Т1-релаксации, при которой стадия фиброза имела положительную направленность эффекта (58,161 мс), а протонная плотность жировой фракции (-4,883 мс) и железо (-96,028 мс), напротив, вызывали снижение времени Т1-релаксации. Таким образом, разнонаправленное влияние фиброза, стеатоза и содержания железа на время Т1-релаксации печени отмечалось на обоих используемых МР-томографах.

Практическое значение полученных результатов состоит в необходимости учета разнонаправленного влияния этих одновременно существующих компонентов при любой форме ХЗП. Прогрессирование фиброза приводит к увеличению времени Т1-релаксации, тогда как повышение протонной плотности жировой фракции и содержания железа, даже в пределах нормальных физиологических значений, способствует его уменьшению. Поэтому абсолютно одинаковые числовые значения времени Т1-релаксации могут иметь место у пациентов с различными сочетаниями фиброза, стеатоза и содержания железа.

Наличие у пациентов стеатоза оказалось наиболее клинически значимым модифицирующим фактором в обеих группах. На МР-томографе 3 Тл корреляция нативного Т1-картирования со стадией фиброза при наличии стеатоза уменьшалась до 0,502 для протокола MOLLI 4(1)3(1)2 и до 0,574 для протокола MOLLI 5(3)3. При отсутствии стеатоза нативное Т1-картирование по обоим протоколам позволяло разграничивать все смежные стадии фиброза, а его наличие делало такое разграничение невозможным. На МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл при наличии стеатоза не определялись различия между стадиями слабовыраженного и умеренного фиброза, тогда как остальные смежные стадии различались. Таким образом, на обеих МР-платформах стеатоз в наибольшей степени ограничивал возможности нативного Т1-картирования в разграничении ранних стадий фиброзных изменений печени.

Отдельного внимания заслуживает вопрос влияния стеатоза на направление значений нативного Т1-картирования. В ранее опубликованных исследованиях увеличение жировой фракции сопровождалось повышением времени Т1-релаксации печени ввиду того, что при использовании протокола MOLLI с bSSFP-считыванием направление и величина изменения определяются фазово-частотными соотношениями сигналов воды и жира, а также параметрами импульсной последовательности (Mozes F.E. et al., 2016; Thompson R.B. et al., 2024).

В нашем исследовании на обеих МР-платформах выявлена противоположная закономерность. Увеличение протонной плотности жировой фракции сопровождалось снижением времени Т1-релаксации печени, что объясняется различиями в параметрах импульсных последовательностей применяемых протоколов Т1-картирования. На МР-томографах с индукцией магнитного поля 3 Тл и 1,5 Тл применялись протоколы Т1-картирования с временами эхо 2,3 мс и 1,03 мс соответственно, при которых не формируется выраженное фазово-зависимое удлинение времени Т1-релаксации, описанное для других протоколов MOLLI, а измеряемое значение в большей степени определяется усреднением сигналов воды и жира в пределах одного вокселя. Ввиду того, что жировая ткань

имеет значительно более короткое время продольной релаксации, увеличение доли сигнала от жирового компонента приводило к снижению времени Т1-релаксации.

Такое объяснение подтверждается и современными исследованиями. Так, M. Higashi et al. (2026) определили, что направление зависимости от протонной плотности жировой фракции различалось даже между картами внутри одной последовательности: в фазу определялась отрицательная корреляция (ρ=-0,373), в противофазу – положительная (ρ=0,220), а на изображениях воды с подавлением сигнала жира связь отсутствовала (ρ=-0,071).

Результаты анализа ФВО подтвердили обоснованность такого подхода в реальной клинической практике. В группе пациентов на МР-томографе 3 Тл положительная корреляция ФВО печени со стадией фиброза, которая составила 0,873 для протокола MOLLI 4(1)3(1)2 и 0,859 для протокола MOLLI 5(3)3, превышала силу связи нативного Т1-картирования по обоим протоколам. Значения ФВО печени монотонно возрастали от 19,45% при отсутствии фиброза до 34,25% на стадии цирроза по протоколу MOLLI 4(1)3(1)2, а аналогичные показатели для протокола MOLLI 5(3)3 составили от 20,21 до 35,10%. Исследования, проведенные на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл, имели аналогичную закономерность: коэффициент корреляции ФВО печени со стадией фиброза составлял 0,840. При этом при отсутствии фиброза медиана ФВО составляла 22,45% и увеличивалась до 48,87% на стадии цирроза печени при возможности разграничения всех смежных стадий.

Наличие стеатоза особенно ярко проявляет различия между нативным Т1-картированием и ФВО печени. На МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл при выявлении клинически значимого фиброза (≥F2) площадь под ROC-кривой нативного времени Т1-релаксации уменьшалась с 0,900 в группе без стеатоза до 0,804 в группе с его наличием, тогда как для ФВО печени соответствующие значения составляли 0,865 и 0,872. При пороге тяжелого фиброза и цирроза (≥F3) данные показатели составляли 0,958 и 0,892 для нативного Т1-картирования, а для ФВО – 0,953 и 0,986. Сравнение ROC-кривых по методу

Делонга показало, что у пациентов со стеатозом ФВО печени имела более высокую диагностическую эффективность при пороге ≥F2 (ΔAUROC=0,068) и при пороге ≥F3 (ΔAUROC=0,093). Однако при установлении порога в выявлении только цирроза различий между нативным Т1-картированием и ФВО печени не выявлено вследствие высокой диагностической эффективности обоих показателей на терминальной стадии фиброза.

На МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл результаты имели схожую направленность. При отсутствии стеатоза диагностическая эффективность обоих показателей была высокой, но ФВО превосходила нативное Т1-картирование печени по протоколу MOLLI 4(1)3(1)2 при всех трех анализируемых порогах: ≥F2 (AUROC 0,985 против 0,943), ≥F3 (0,999 против 0,960) и F4 (0,997 против 0,958). Для Т1-картирования по протоколу MOLLI 5(3)3 различия с ФВО печени были значительно меньше, сохраняя статистическую значимость только при пороге цирроза печени (AUROC 0,991 против 0,954). У пациентов с наличием стеатоза ФВО печени численно превосходила нативное Т1-картирование при всех анализируемых порогах, особенно на пороге клинически значимого фиброза. Разность в значениях AUROC для протокола MOLLI 4(1)3(1)2 составила 0,168, а для протокола MOLLI 5(3)3 – 0,122 при отсутствии статистически значимых различий.

Различия между двумя МР-биомаркерами также подтверждаются при построении моделей линейной регрессии, в которых на обоих МР-томографах содержание железа являлось независимым фактором снижения параметров времени Т1-релаксации при отсутствии такого влияния на ФВО печени. Протонная плотность жировой фракции сохраняла небольшую отрицательную связь с ФВО, но модифицирующее влияние стеатоза на значения ФВО по сравнению с Т1-картированием было существенно меньше, а ведущим положительным предиктором для ФВО является стадия фиброза.

Схожие результаты получены в исследовании N. Mesropyan et al. (2021), в котором у пациентов с аутоиммунным гепатитом ФВО печени сильнее

коррелировала с упругостью печени по данным МР-эластографии, чем нативное Т1-картирование (r=0,80 и r=0,69 соответственно). Группа в составе F.V. de Oliveira Terzi et al. (2025) при изучении пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени определила, что площадь под ROC-кривой при пороге в выявлении клинически значимого фиброза для нативного Т1-картирования и ФВО печени составила 0,85 и 0,84 соответственно. Данные этих работ сопоставимы с результатами нашей работы, т.к. подтверждают диагностическую ценность обоих показателей, но сами по себе не решают вопрос выбора между ними при наличии стеатоза. В нашем исследовании стратификация пациентов по стеатозу на основании протонной плотности жировой фракции позволила сравнить и убедительно доказать, что диагностическая эффективность нативного Т1-картирования и ФВО в непосредственной степени зависит от наличия жировой инфильтрации.

Нативное Т1-картирование не требует введения МР-контрастного вещества, практически не влияет на длительность исследования и демонстрирует высокую диагностическую эффективность у пациентов с отсутствием стеатоза. На МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл в условиях отсутствия стеатоза AUROC нативного Т1-картирования для порогов ≥F2, ≥F3 и F4 составляла 0,900, 0,958 и 0,980 соответственно при отсутствии преимуществ по сравнению с ФВО по тесту Делонга. Следовательно, введение контрастного вещества каждому пациенту только для оценки фиброза при отсутствии стеатоза не имеет клинической целесообразности.

При наличии у пациента стеатоза выявленное снижение диагностической эффективности нативного Т1-картирования для определения стадии фиброза обосновывает применение ФВО. Вследствие этого, сам факт наличия у пациента стеатоза используется не только для выставления отдельного диагноза, но и рассматривается как условие для применения количественной методики для точного определения выраженности фиброзных изменений. Это является важной отличительной особенностью нашего исследования и разработанного алгоритма от

других работ, в которых показатели нативного Т1-картирования и ФВО рассматриваются и сравниваются без учета влияния искажающих факторов.

Практическая направленность данного вывода состоит в том, что при отсутствии стеатоза количественная оценка фиброза печени может быть основана только на данных нативного Т1-картирования и не требует обязательного введения МР-контрастного вещества в отсутствие других показаний для проведения ДКУ. При наличии стеатоза количественная оценка фиброза вне зависимости от других причин требует выполнения постконтрастного Т1-картирования с расчетом ФВО печени. В таком случае внутривенное введение парамагнитного контрастного вещества может использоваться одновременно не только для оценки тяжести фиброза печени, но и для более детальной диагностики и характера изменений в других органах и тканях в зоне сканирования на основании последующего анализа ДКУ. Следовательно, расчет ФВО может происходить параллельно с решением других клинически значимых диагностических задач и встраивается в единый протокол мультипараметрической МРТ, не оказывая существенного влияния на длительность и характер исследования.

Отдельное внимание в настоящей работе было уделено оценке ФВО селезенки. Выявлено увеличение ФВО селезенки вместе с прогрессированием фиброза печени, но в меньшей степени, чем для ФВО печени. У пациентов, обследованных на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл, коэффициенты корреляции со стадией фиброза для двух протоколов MOLLI были практически аналогичными и составили 0,806 и 0,794. Для пациентов, которым проводили обследования на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл, коэффициент Спирмена составил 0,757. Эти результаты позволяют рассматривать ФВО селезенки как дополнительный количественный МР-биомаркер выраженности системных гемодинамических изменений при портальной гипертензии.

Патоморфологически повышение ФВО селезенки основано на том, что по мере формирования и прогрессирования портальной гипертензии в селезенке

происходит застой крови в синусах красной пульпы с увеличением ее объема и депонированием крови. При длительном течении ХЗП к гемодинамическим изменениям также присоединяются гиперплазия паренхимы и фиброз тяжей красной пульпы. Поэтому повышение ФВО селезенки необходимо рассматривать как отражение расширения внеклеточного пространства на фоне сочетания венозного застоя и структурной перестройки паренхимы.

Такое понимание согласуется с данными работ N. Mesropyan et al. (2021) и D. Catucci et al. (2021), рассматривавших количественные параметры селезенки в качестве потенциальных МР-биомаркеров портальной гипертензии. Более современные исследования подтверждают дальнейшее развитие этого направления. В работе E. Ozkaya et al. (2025) были сопоставлены данные МРТ с инвазивным измерением градиента венозного давления в печени, которые показали высокую диагностическую эффективность количественных параметров селезенки при клинически значимой портальной гипертензии. В другой работе группы авторов C. de Margerie-Mellon et al. (2026) также продемонстрирована возможность неинвазивной оценки клинически значимой портальной гипертензии на основании совокупности количественных МР-характеристик печени и селезенки. В одной из последних опубликованных работ группа авторов X. Li et al. (2026) использовала ФВО селезенки для выявления варикозно расширенных вен пищевода у пациентов с циррозом печени, в которой разработанная комбинированная модель, включавшая ФВО и объем селезенки вместе с параметром кровотока в селезеночной вене по данным четырехмерной МРТ, имела площадь под ROC-кривой 0,945. Эти данные подтверждают, что изменения ФВО селезенки следует интерпретировать прежде всего как дополнительную количественную характеристику системных и гемодинамических последствий прогрессирования ХЗП. Поэтому включение селезенки в наш анализ расширяет количественную характеристику ХЗП, а не дублирует оценку фиброза печени.

Диагностическое значение нативного Т1-картирования и ФВО печени дополняется возможностью их применения при динамическом наблюдении

пациентов с оценкой эффективности проводимого лечения. В общей группе после курса лечения время Т1-релаксации печени в протоколе MOLLI 4(1)3(1)2 снизилось с 769,58 до 715,88 мс при медиане индивидуального изменения -39,96 мс и умеренной величине эффекта (SRM=0,715), а в протоколе MOLLI 5(3)3 с 839,25 мс до 789 мс при медиане изменения -37,21 мс и также умеренном эффекте (SRM=0,621). Для ФВО печени медиана индивидуального изменения составляла -1,22% по протоколу MOLLI 4(1)3(1)2 и -1,39% по протоколу MOLLI 5(3)3 при умеренной выраженности эффекта (0,624 и 0,780 соответственно). Динамика нативного Т1-картирования прежде всего коррелировала с изменениями параметров АЛТ и АСТ (ρ до 0,603 и 0,630), а также индексами APRI и St-index (ρ до 0,572 и 0,644), а для ФВО печени наиболее сильные корреляции определялись с динамикой АСТ, АЛТ и APRI (ρ до 0,598, 0,543 и 0,577 соответственно). Однонаправленность изменений количественных МР-биомаркеров и лабораторных показателей демонстрирует возможности использования Т1-картирования и ФВО печени не только при первичном МР-исследовании, но и для объективной количественной оценки состояния паренхимы печени в процессе долгосрочного динамического наблюдения. Микроструктурные изменения паренхимы печени находят свое отражение в снижении времени Т1-релаксации после лечения, что обусловлено преимущественно купированием воспаления и последующим ремоделированием фиброзной ткани, тогда как снижение ФВО свидетельствует об уменьшении объема внеклеточного пространства.

Т1- и Т2-картирование имеют различную физическую основу и характеризуют разные свойства тканей, вследствие чего их диагностическая роль не является идентичной. Время Т1-релаксации характеризует восстановление продольной намагниченности после радиочастотного импульса, а время Т2-релаксации отражает затухание поперечной намагниченности. При этом влияние отдельных компонентов тканей на их характеристики различается как по выраженности, так и по направлению.

Нативное Т1-картирование и ФВО были ориентированы на выбор основного количественного МР-биомаркера фиброза печени при различных условиях. Время Т2-релаксации исследовалось как самостоятельный количественный МР-биомаркер печени и селезенки. Проведение Т2-картирования не имело целью повторное определение стадии фиброза, а состояло в выявлении дополнительной информации, которую может предоставить данный МР-биомаркер, факторов, ограничивающих его интерпретацию, а также установлении его места и роли в структуре мультипараметрической МРТ.

Первые результаты анализа в общей группе показали существенное отличие Т2- от нативного Т1-картирования. Между временем Т2-релаксации печени и стадией фиброза определялась только слабая положительная связь (ρ=0,294), а в то же время для селезенки она была умеренной (ρ=0,512). Медиана значений времени Т2-релаксации печени на стадиях F0-F3 находилась практически в одном диапазоне (55,42, 54,31, 54,78 и 55,66 мс соответственно) и только на стадии цирроза определялось ее значительное увеличение до 62,33 мс. Для селезенки значения увеличивались последовательно с каждой стадией фиброза: от 82,94 мс при отсутствии фиброза и до 105,45 мс на стадии цирроза. При попарном анализе значений времени Т2-релаксации в общей группе пациентов различия определялись только между стадиями тяжелого фиброза и цирроза как для печени, так и для селезенки.

Стратификация по стеатозу в значительной степени изменяла результаты. В группе пациентов без стеатоза корреляция времени Т2-релаксации печени со стадией фиброза увеличивалась до 0,848, медиана значений последовательно возрастала, а различия определялись между всеми смежными стадиями фиброза. При наличии стеатоза эта закономерность практически не прослеживалась вследствие того, что значения времени Т2-релаксации печени на стадиях F0-F3 опять же в значительной степени перекрывались, а различия вновь определялись только в группе сравнения F3-F4. Таким образом, слабая связь времени Т2-релаксации печени со стадией фиброза в общей группе оказалась следствием

слияния выраженного монотонного градиента при отсутствии стеатоза и практически отсутствующего градиента на стадиях F0-F3 при его наличии.

Данные ROC-анализа времени T2-релаксации печени в группе пациентов без стеатоза показали, что при выявлении порога ≥F2 величина AUROC составила 0,972, ≥F3 – 0,964 и F4 – 0,914. В группе пациентов со стеатозом площадь под ROC-кривой снижалась до 0,663 при ≥F2 и 0,713 при ≥F3, а на стадии цирроза вновь увеличивалась до 0,901. Таким образом, T2-картирование выявило закономерность, отличающуюся от нативного T1-картирования. Для обоих показателей стеатоз является искажающим фактором, но характер его влияния был различным. В многофакторных моделях увеличение протонной плотности жировой фракции сопровождалось снижением времени T1-релаксации, тогда как для времени T2-релаксации, наоборот, определялась выраженная положительная связь. В общей модели времени T2-релаксации печени, объясняющей 70,5% вариабельности, протонная плотность жировой фракции имела нестандартизованный коэффициент регрессии 0,702 мс, содержание железа – -14,179 мс, а стадия фиброза – 3,172 мс.

Противоположное направление влияния стеатоза дополнительно наглядно подтверждает, что T1- и T2-картирование не являются дублирующими количественными методиками. При увеличении содержания жира нативное время T1-релаксации в наших данных уменьшается, тогда как время T2-релаксации увеличивается, а содержание железа уменьшает оба показателя, что было подтверждено данными многофакторного анализа. Следовательно, T1- и T2-картирование представляют собой независимые количественные методики оценки продольной и поперечной релаксации, значения которых в разной степени изменяются при одном и том же сочетании фиброза, стеатоза и содержания железа в печени.

Полученные результаты согласуются с работами зарубежных авторов. Y. Takayama et al. (2022) выявили увеличение времени T2-релаксации по мере прогрессирования фиброзных и воспалительных изменений при наличии различий

между стадиями F0 и F4, F1 и F4, а также стадиями F2 и F4. G.M. Özyurt et al. (2024) проводили параллельную оценку T1- и T2-картирования печени и селезенки с МР-эластографией. Корреляция времени T2-релаксации печени с упругостью при МР-эластографии была слабее, чем у времени T1-релаксации (r=0,30 и r=0,51 соответственно), а диагностическая эффективность T2-картирования уступала как T1-картированию, так и МР-эластографии при показателях AUROC 0,621, 0,902 и 0,970 соответственно. Эти результаты сопоставимы с результатами нашего исследования, в котором в общей группе наиболее выраженное увеличение времени T2-релаксации печени также определялось при циррозе, однако проведенная стратификация по стеатозу выявила значительно более высокую информативность T2-картирования печени у пациентов без стеатоза.

С патоморфологической точки зрения при интерпретации полученной закономерности необходимо учитывать неспецифичность времени T2-релаксации. В отличие от ФВО, увеличение времени T2-релаксации не может быть непосредственно связано с увеличением внеклеточного объема. На данный МР-биомаркер оказывают влияние степень гидратации ткани, воспалительные изменения и тканевой состав паренхимы, что подтверждается как литературными данными, так и результатами многофакторного анализа в настоящем исследовании. Поэтому выраженное повышение времени T2-релаксации печени при циррозе может рассматриваться как совокупное проявление глубокой структурной перестройки паренхимы, сопровождающейся изменениями водного, клеточного и внеклеточного компонентов, но не как специфический признак отложения коллагена.

Время T2-релаксации селезенки играет другую диагностическую роль. В общей выборке его связь со стадией фиброза была сильнее, чем для печени, однако после стратификации по стеатозу селезенка не демонстрировала такой же выраженный последовательный межстадийный градиент, как время T2-релаксации печени. Роль времени T2-релаксации селезенки, как отдельного количественного МР-биомаркера, состоит в меньшей непосредственной зависимости от тканевого

состава печени и возможности дополнительной характеристики системных гемодинамических изменений, сопровождающих прогрессирование ХЗП. В работе G.M. Özyurt et al. время Т2-релаксации селезенки также было связано с ее упругостью по данным МР-эластографии (r=0,37) и с объемом селезенки (r=0,33), что поддерживает данную интерпретацию. Последовательное увеличение времени Т2-релаксации селезенки по мере прогрессирования ХЗП также наиболее вероятно связано с ее изменениями из-за венозного застоя в совокупности с ремоделированием красной пульпы.

Полученные результаты показали, что время Т2-релаксации печени является интегральным количественным МР-биомаркером, на который одновременно и независимо влияют фиброз, стеатоз и содержание железа. В отсутствие стеатоза время Т2-релаксации печени демонстрирует выраженный монотонный градиент и высокую диагностическую эффективность в оценке фиброза, в то время как при наличии стеатоза эта закономерность утрачивается.

Данные результаты послужили основой для определения места Т2-картирования в разработанном диагностическом алгоритме. Оно не должно использоваться для повторной оценки фиброза после нативного Т1-картирования или ФВО печени. Основная оценка фиброзных изменений выполняется однократно по нативному времени Т1-релаксации при отсутствии стеатоза или по ФВО печени при его наличии. Т2-картирование представляет собой дополнительную количественную методику, характеризующую поперечную релаксацию, расширяя характеристику тканевого состава печени. Высокая эффективность времени Т2-релаксации при отсутствии стеатоза подтверждает наличие в данном параметре выраженного компонента, связанного с фиброзной перестройкой, однако сильная зависимость от стеатоза и содержания железа не позволяет использовать его как универсальный МР-биомаркер фиброза. В свою очередь Т2-картирование селезенки предоставляет дополнительную информацию о прогрессировании ХЗП, в значительно меньшей степени зависимую от наличия стеатоза печени.

Следовательно, применение Т1- и Т2-картирования в настоящей работе не являлось повторением одной диагностической задачи. Т1-картирование было включено в алгоритм выбора основного МР-биомаркера фиброзных изменений, тогда как Т2-картирование использовалось для независимой количественной оценки времени поперечной релаксации и определения вклада тканевого состава печени в формирование МР-сигнала. Именно поэтому Т2-картирование не дублирует Т1-картирование, а занимает самостоятельное место в разработанном алгоритме мультипараметрической МРТ.

Количественный анализ ДКУ является еще одной составляющей разработанной методики мультипараметрической МРТ. В отличие от ФВО, которая представляет собой количественную оценку относительного объема внеклеточного пространства после достижения равновесия в распределении внеклеточного МР-контрастного вещества между плазмой крови и тканью, коэффициенты ДКУ характеризуют изменение МР-сигнала во времени и зависят от перфузии, скорости поступления и вымывания контрастного вещества, а также объемов сосудистого и интерстициального пространств. Вследствие этого данные методики за одно введение парамагнитного внеклеточного МР-контрастного вещества позволяют охарактеризовать различные стороны одного и того же патологического процесса.

Развитие фиброза печени сопровождается капилляризацией синусоидов, увеличением сопротивления внутрипеченочному кровотоку, изменением соотношения портального и артериального притока, а также увеличением объема интерстициального пространства. Эти процессы создают патофизиологическую основу для изменения динамики распределения внеклеточного МР-контрастного вещества. Поскольку интенсивность МР-сигнала не имеет прямой зависимости от концентрации контрастного вещества и зависит от множества факторов, в нашем исследовании анализ ДКУ произведен на основании применения нормализованных внутриорганных и межорганных коэффициентов.

При исследованиях на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл наиболее информативными оказались коэффициенты, отражавшие изменение

интенсивности МР-сигнала печени между венозной и интерстициальной фазами, а также между печенью и аортой на пятой и десятой минутах после начала введения контрастного вещества. При этом их диагностическая эффективность возрастала вместе с увеличением стадии фиброза печени, достигая максимальных значений при выявлении цирроза печени. У пациентов без стеатоза площадь под ROC-кривой составила 0,809 для коэффициента печень вен / печень 3 мин, 0,848 для коэффициента (печень 5 мин - печень натив) / (аорта 5 мин - аорта натив) и 0,864 для коэффициента (печень 10 мин - печень натив) / (аорта 10 мин - аорта натив).

Наличие стеатоза вызывало существенное снижение диагностической эффективности коэффициента печень вен / печень 3 мин, для которого AUROC на стадии цирроза составляла уже 0,622. При этом коэффициенты печень/аорта сохраняли высокую диагностическую эффективность: 0,933 для пятой минуты и 0,956 для десятой минуты ДКУ. Однако результаты в группе пациентов со стеатозом требуют осторожности в интерпретации из-за небольшого количества пациентов с циррозом печени.

Данная закономерность свидетельствует о том, что при стеатозе коэффициенты, основанные на соотношениях МР-сигнала печени в разные фазы ДКУ, являются более чувствительными к ее исходным параметрам, а использование аорты в качестве сосудистого референса частично нивелирует этот фактор. Также было выявлено, что при одновременном учете стадии фиброза и протонной плотности жировой фракции содержание железа в печени не оказывало существенного влияния на расчетные показатели анализируемых коэффициентов ДКУ.

Результаты на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл подтвердили общую патофизиологическую закономерность, но одновременно выявили зависимость характеристик ДКУ от параметров используемой импульсной последовательности. Формы динамических кривых отличались от тех, что были получены при ДКУ на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл, вследствие чего наиболее информативными оказались другие коэффициенты. При

циррозе печени в группе без стеатоза AUROC составляла 0,744 для коэффициента печень вен / печень 5 мин, аорта 5 мин / селезенка 5 мин – 0,853 и аорта 10 мин / селезенка 10 мин – 0,886, а при стеатозе значения составляли 0,842, 0,951 и 0,929 соответственно. В отличие от результатов на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл, среди пациентов этой группы снижения диагностической эффективности коэффициента, основанного только на соотношениях интенсивности МР-сигнала печени, при циррозе в условиях стеатоза не наблюдалось. Однако на пороге клинически значимого фиброза наличие стеатоза вызывало снижение показателей AUROC у коэффициента печень вен / печень 5 мин с 0,669 до 0,585, а также при пороге тяжелого фиброза и цирроза с 0,681 до 0,633, но статистически эти различия были незначимыми.

Таким образом, сравнение результатов на обоих МР-томографах показало, что воспроизводимыми оказались не сами используемые коэффициенты, а общая закономерность, что при прогрессировании фиброза изменяется контрастное усиление печени, аорты и селезенки. Нормализованные показатели с использованием в качестве референса аорты или селезенки обладают большей устойчивостью к изменениям состава паренхимы печени, чем коэффициенты, основанные только на соотношениях интенсивности МР-сигнала печени, а наибольшая диагностическая эффективность полуколичественных показателей достигается при тяжелом фиброзе и циррозе. Различие состава наиболее информативных показателей подтверждает зависимость полуколичественного анализа ДКУ главным образом от параметров используемой импульсной последовательности, величины индукции магнитного поля и алгоритмов реконструкции.

В других современных исследованиях подтверждается диагностическая значимость количественного анализа ДКУ при ХЗП, но отсутствует единый методологический подход. Так H. Ren et al. (2024) у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени использовали двухкомпартментную обменную модель ДКУ. Наиболее выраженную связь со стадией фиброза показали

произведение проницаемости капилляров на площадь их поверхности (ρ=-0,761) и портальный кровоток (ρ=-0,754), при этом для упругости печени по МР-эластографии коэффициент корреляции был выше и составлял 0,835.

Группа авторов Z. Meng et al. (2025) у пациентов с хроническим гепатитом рассчитывала новый интегральный показатель скорости вымывания и накопления контрастного вещества на основании Т1-картирования до введения гадобената димеглумина, через 5 минут и в гепатобилиарную фазу через 120 минут. Значения данного показателя коррелировали со стадией фиброза (r=0,485-0,533), а при выявлении порога тяжелого фиброза и цирроза площадь под ROC-кривой достигала 0,959. Методика принципиально отличается от примененной в настоящем исследовании по контрастному веществу, временным точкам и способу постобработки, что подтверждает отсутствие единого стандартизированного подхода к количественной оценке контрастирования печени при ХЗП.

Также диагностические возможности ДКУ показаны в исследовании E. Ozkaya et al. (2025), в котором количественный показатель накопления гепатоспецифического контрастного вещества печенью характеризовался AUROC 0,83 при выявлении клинически значимой портальной гипертензии, а его сочетание с упругостью селезенки по МР-эластографии повышало AUROC до 0,93. Использованные авторами показатели и контрастное вещество отличаются от примененных в нашем исследовании, а результаты указывают на возможность получения значительно большей информации, чем просто стадирование фиброза печени по данным ДКУ.

Разработанный нами подход отличается от сложного фармакокинетического моделирования тем, что в анализе применяются простые и удобные в использовании полуколичественные показатели, опосредованно отражающие изменение контрастного усиления при прогрессировании фиброза печени. Одновременно более простой подход имеет практическое преимущество, поскольку анализ выполняется на традиционных фазах ДКУ, а для расчета предлагаемых коэффициентов не требуется перфузионное сканирование с высоким

временным разрешением, а также наличие специализированного программного обеспечения с фармакокинетическим модулем анализа. Следовательно, дополнительные количественные характеристики получаются из данных, которые одновременно используются для оценки паренхимы и очаговых образований печени.

Нативное Т1-картирование и ФВО печени при этом используются как основные количественные МР-биомаркеры фиброза, а коэффициенты ДКУ дополняют их информацией об изменениях в контрастировании, сопровождающих прогрессирование ХЗП. Особенно значимо это преимущество в структуре разработанного нами алгоритма. У пациента со стеатозом введение внеклеточного МР-контрастного вещества уже обосновано необходимостью расчета ФВО. Таким образом, дополнительная характеристика распределения контрастного вещества получается без необходимости повторного введения МР-контрастного препарата и проведения отдельного исследования.

При повторном МР-исследовании после курса проведенного лечения в общей группе все отобранные коэффициенты ДКУ продемонстрировали изменения, соответствующие относительному уменьшению накопления контрастного вещества в печени в интерстициальные фазы. Наиболее выраженная динамика определялась для коэффициента печень натив / печень 10 мин: медиана увеличилась с 0,701 до 0,740 при большой величине эффекта (SRM=0,903). При этом у коэффициента печень натив / печень 3 мин медиана увеличилась с 0,630 до 0,656, а величина эффекта была меньше и достигала только 0,686.

При раздельном анализе в группе пациентов с хроническим вирусным гепатитом С после лечения динамика была более выраженной. Для коэффициента печень натив / печень 10 мин величина эффекта была большой и достигала значений 0,960, а для коэффициента печень натив / печень 3 мин – 0,763, при отсутствии корреляции с лабораторными показателями и расчетными индексами, что не позволяет рассматривать полуколичественные коэффициенты ДКУ как замену нативному Т1-картированию или ФВО печени при оценке ответа на

лечение. У пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени значимой динамики коэффициентов ДКУ после проведенного лечения не наблюдалось.

Из этого следует, что полученные результаты определяют еще одно важное разграничение диагностических задач каждой из количественных методик. При динамическом наблюдении пациентов протонная плотность жировой фракции определяет изменение выраженности стеатоза, нативное Т1-картирование и ФВО отражают динамику воспалительных и фиброзных изменений, а ДКУ характеризует изменение паттерна накопления внеклеточного МР-контрастного вещества. В связи с тем, что анализируемые МР-биомаркеры основаны на разных физических принципах и отражают различные патофизиологические процессы, их объединение в единый протокол мультипараметрической МРТ обосновано отдельной ролью каждого из них в детальной характеристике изменений при ХЗП.

В совокупности полученные результаты показывают, что диагностическая ценность мультипараметрической МРТ определяется не набором включенных в протокол количественных методик, а правильной последовательностью их применения с разграничением диагностических задач. На первом этапе протонная плотность жировой фракции используется как основной количественный МР-биомаркер стеатоза и одновременно определяет направление дальнейшей интерпретации данных. На втором этапе при отсутствии стеатоза основным количественным МР-биомаркером фиброзных изменений является нативное время Т1-релаксации печени, тогда как наличие стеатоза является показанием для введения внеклеточного МР-контрастного вещества с последующим расчетом ФВО. Т1- и Т2-картирование не дублируют информацию друг друга, поскольку характеризуют разные релаксационные процессы, при этом время Т2-релаксации используется для дополнительной количественной оценки печени и селезенки. При необходимости введения МР-контрастного вещества на третьем этапе показатели ДКУ дополняют полученные данные параметрами распределения внеклеточного МР-контрастного вещества, преимущественно на стадии тяжелого фиброза и

цирроза печени. Такая последовательность позволяет избежать двойной оценки одного патологического процесса при использовании нескольких МР-биомаркеров, формирует интегральную количественную характеристику паренхимы печени в рамках одного МР-исследования и снижает риск диагностических ошибок, связанных с модифицирующим влиянием стеатоза, содержанием железа и особенностями применяемых импульсных последовательностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование позволило изучить применение количественных методик мультипараметрической МРТ в диагностике ХЗП различной этиологии и мониторинге эффективности проводимого лечения наиболее часто встречающихся в клинической практике нозологий. В результате проведенной работы установлены закономерности изменения количественных МР-биомаркеров при стеатозе и фиброзе печени, определены факторы, влияющие на их диагностическую информативность, а также сформирован алгоритм последовательного анализа количественных показателей мультипараметрической МРТ.

Главным результатом исследования стало обоснование разработки и применения мультипараметрической МРТ не в качестве простого объединения нескольких количественных методик, а как последовательной системы, в которой каждый МР-биомаркер применяется для решения конкретной диагностической задачи. Формирование такого подхода обусловлено тем, что количественные МР-показатели отражают различные компоненты патологического процесса и в разной степени зависят от стеатоза, содержания железа, фиброза, величины индукции магнитного поля и параметров импульсных последовательностей, применяемых на различных МР-томографах.

На первом этапе разработанной методики осуществляется количественная оценка стеатоза. Протонная плотность жировой фракции продемонстрировала высокое соответствие данным водородной одновоксельной МР-спектроскопии и обеспечивает оценку содержания внутриклеточных липидов во всем объеме паренхимы печени. Сопоставление полученных результатов с водородной одновоксельной МР-спектроскопией имеет самостоятельное как методологическое, так и клиническое значение, поскольку МР-спектроскопия традиционно рассматривается как неинвазивный референсный метод. Существенным ограничением водородной одновоксельной МР-спектроскопии является ее локальный характер измерений, не позволяющий оценить

пространственную неоднородность стеатоза. Карта протонной плотности жировой фракции, полученная при использовании трехмерной импульсной последовательности, покрывающей весь объем паренхимы печени, обеспечивает возможность сегментарного, секторального, долевого или общего объемного анализа.

Выявленная пространственная неоднородность стеатоза ограничивает достоверность одиночного сегментарного измерения и обосновала преимущество определения среднепеченочного значения протонной плотности жировой фракции. При невозможности проведения анализа по всему объему целесообразно рассчитывать среднее значение на основе измерений в нескольких сегментах в обеих долях печени.

Упрощенные МР-метрики не являются количественным эквивалентом протонной плотности жировой фракции и в большей степени подвержены влиянию содержания железа, что ограничивает возможность их использования для точной количественной оценки стеатоза. В отличие от них, протонная плотность жировой фракции сохраняла устойчивость к физиологическим вариациям содержания железа, что позволяет рассматривать ее как основной количественный МР-биомаркер стеатоза печени. При этом антропометрические показатели пациентов отражают их метаболический профиль, но не заменяют непосредственную количественную оценку стеатоза посредством протонной плотности жировой фракции.

Протонная плотность жировой фракции, определенная посредством трехмерной импульсной последовательности с множественными эхо-сигналами, занимает первое место в разработанном алгоритме интерпретации изменений при ХЗП, но не только из-за высокой диагностической точности. Она определяет весь дальнейший порядок интерпретации всего мультипараметрического МР-исследования. Выявление стеатоза указывает на необходимость учитывать его влияние на нативное Т1- и Т2-картирование, а количественная динамика протонной плотности жировой фракции формирует самостоятельный показатель

ответа на лечение. Водородная одновоксельная МР-спектроскопия сохраняет значение как количественный референс в ограниченном объеме паренхимы печени, но в рутинной клинической практике оценка стеатоза должна осуществляться посредством многосегментарной модели или по полному объему органа на основании данных протонной плотности жировой фракции.

На втором этапе проводилась оценка фиброзных изменений печени. Нативное Т1-картирование продемонстрировало изменение времени Т1-релаксации по мере прогрессирования фиброза, однако на его значения оказывает влияние целый ряд факторов. Наиболее значимым из них является стеатоз, который снижает диагностическую информативность нативного Т1-картирования, особенно при разграничении ранних стадий фиброза. Выявленная закономерность воспроизводилась в обеих группах пациентов, обследованных на МР-томографах с различной индукцией магнитного поля (3 и 1,5 Тл).

Полученное в нашем исследовании снижение времени Т1-релаксации при увеличении стеатоза не противоречит имеющимся литературным данным, а свидетельствует о том, что направление влияния стеатоза определяется параметрами используемой импульсной последовательности и непременно должно учитываться при интерпретации нативного Т1-картирования.

В разработанной нами методике мультипараметрической МРТ предложен подход, при котором наличие или отсутствие у пациента стеатоза определяется посредством определения протонной плотности жировой фракции до проведения нативного Т1-картирования. Если стеатоз отсутствует, то нативное время Т1-релаксации может применяться как основной количественный МР-биомаркер фиброзных изменений, а в случае его наличия для оценки фиброза необходимо использование ФВО печени. Данный подход не требует приобретения дорогостоящего оборудования или специализированного программного обеспечения и может быть реализован на МР-томографах при наличии стандартной методики Т1-картирования.

При наличии стеатоза наиболее информативным МР-биомаркером в оценке фиброза является ФВО печени. Изменение ФВО печени отражало увеличение внеклеточного пространства по мере нарастания тяжести фиброза, а ее диагностическая информативность в меньшей степени зависела от наличия жировой инфильтрации печени.

С практической точки зрения наиболее важным результатом анализа является то, что на обоих МР-томографах наибольшее отрицательное влияние стеатоза определялось именно для нативного времени Т1-релаксации на пороге клинически значимого фиброза, а диагностические характеристики ФВО оставались более устойчивыми. В совокупности полученные результаты мультипараметрической МРТ пациентов на обоих МР-томографах стали основанием для выбора ФВО печени в качестве основного количественного МР-биомаркера при стеатозе в разработанном алгоритме. Такой выбор основывался ввиду наличия целого ряда закономерностей: ослаблении корреляционной связи нативного Т1-картирования со стадией фиброза, утрате части межстадийных различий при нативном Т1-картировании, независимом отрицательном влиянии протонной плотности жировой фракции на время Т1-релаксации при многофакторном анализе и большей устойчивости диагностических характеристик ФВО печени в группах пациентов на обоих МР-томографах.

В итоге время Т1-релаксации и ФВО являются двумя самостоятельными МР-биомаркерами для количественной оценки фиброза печени. Нативное время Т1-релаксации является высокоинформативным интегральным показателем, на значения которого оказывает влияние множество факторов, что требует обязательного учета при интерпретации. ФВО печени отражает увеличение объема внеклеточного пространства и характеризуется большей устойчивостью к изменениям тканевого состава паренхимы печени. Наши результаты обосновывают дифференцированное применение этих методик в зависимости от стеатоза печени. При отсутствии стеатоза нативное время Т1-релаксации может использоваться как основной количественный МР-биомаркер в оценке фиброзных изменений, а

наличие жировой инфильтрации печени по данным протонной плотности жировой фракции является основанием для введения внеклеточного МР-контрастного вещества и расчета ФВО печени. В результате для оценки тяжести фиброза печени у конкретного пациента выбирается тот количественный МР-биомаркер, который в данных условиях обладает большей диагностической эффективностью.

В связи с тем, что наличие или отсутствие стеатоза является определяющим условием в выборе методики для количественной оценки фиброза, диагностический алгоритм заключается в следующем: при отсутствии стеатоза используется нативное Т1-картирование печени, а при его наличии – ФВО печени. Показатели ФВО селезенки дополняют количественную характеристику патологических изменений, но не являются альтернативой непосредственной оценке ФВО печени.

Результаты Т2-картирования также определили необходимость предварительной оценки стеатоза для интерпретации его показателей, поскольку его наличие оказывало выраженное влияние на время Т2-релаксации печени с возможностью разделения только стадий F0-F3 и F4. В отсутствие стеатоза для данного МР-биомаркера выявлена сильная корреляция со стадией фиброза и высокий уровень диагностической точности в ее верификации. Время Т2-релаксации селезенки не зависело от наличия стеатоза печени, а его увеличение по мере прогрессирования фиброза, наиболее вероятно, отражает системные гемодинамические изменения, в т.ч. вследствие формирования портальной гипертензии. В разработанной методике Т2-картирование используется как дополнительная количественная характеристика состояния печени и селезенки и не предназначено для проведения повторной оценки фиброза вследствие того, что согласно разработанному алгоритму стадия фиброзных изменений определяется посредством применения нативного Т1-картирования или ФВО печени.

Количественный анализ данных ДКУ показал изменения в распределении внеклеточного МР-контрастного вещества по мере прогрессирования фиброза, которые наиболее выражены на стадиях тяжелого фиброза и цирроза. При

выявлении клинически значимого фиброза их диагностическая эффективность по большей части была умеренной, а наличие стеатоза вызывало снижение информативности отдельных коэффициентов и ограничивало возможность разграничения смежных стадий фиброза. Кроме того, выявленные различия в форме динамических кривых на обоих МР-томографах определили разный состав наиболее информативных коэффициентов ДКУ для каждого из них, что не позволяет считать их универсальными показателями для стадирования фиброза.

Вследствие совокупности этих факторов полуколичественные показатели ДКУ занимают дополнительное, но значимое место в разработанной методике мультипараметрической МРТ, которое состоит в количественной характеристике изменений контрастного усиления после внутривенного введения внеклеточного парамагнитного МР-контрастного вещества, наиболее выраженно проявляющихся при тяжелом фиброзе и циррозе. Использование обычных серий ДКУ делает получение этой информации практически доступным без дополнительного введения контрастного вещества, а возможность проведения дифференциальной диагностики очаговых образований печени и иных патологических изменений сохраняет все имеющиеся преимущества ДКУ.

Научно обосновано применение количественных МР-биомаркеров при динамическом наблюдении пациентов. У пациентов с хроническим вирусным гепатитом С на стадии устойчивого вирусологического ответа наиболее значимые сдвиги определялись со стороны нативного времени Т1-релаксации, ФВО и ДКУ, наряду с положительной динамикой показателей крови и расчетных лабораторных индексов. У пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени после курса комплексной терапии основные изменения были выявлены в показателях протонной плотности жировой фракции. Ее изменение напрямую отражало уменьшение выраженности стеатоза, а также было связано с изменениями массы тела, ИМТ и уровня триглицеридов.

Следовательно, не существует одного универсального МР-биомаркера для диагностики и мониторинга эффективности лечения пациентов с ХЗП. Применение

различных количественных методик имеет свои особенности и характеризует отдельные компоненты патологического процесса. Поэтому выбор количественного МР-биомаркера должен определяться как на основании структурных особенностей паренхимы печени, так и непосредственно диагностической целью исследования, которую профильные специалисты определяют перед проведением мультипараметрической МРТ брюшной полости.

Мультипараметрическая МРТ органов брюшной полости не исключает необходимость морфологического исследования в сложных диагностических случаях. Однако с целью определения выраженности стеатоза, содержания железа или стадии фиброза она позволяет исследовать значительно больший объем паренхимы печени, учитывать пространственную неоднородность патологического процесса и проводить исследования без рисков, связанных с инвазивным вмешательством, являясь альтернативой пункционной биопсии печени. Совокупность этих преимуществ определяет клиническую целесообразность и потенциальную экономическую эффективность широкого применения мультипараметрической МРТ у пациентов с ХЗП.

Таким образом, разработана и научно обоснована методика мультипараметрической МРТ органов брюшной полости для диагностики и мониторинга эффективности лечения пациентов с ХЗП. На основании полученных результатов сформирован алгоритм последовательного анализа количественных показателей мультипараметрической МРТ. Такой подход позволяет использовать каждую количественную методику в условиях ее наибольшей диагностической информативности, избежать повторной интерпретации показателей и диагностических ошибок, а также получить интегральную количественную характеристику состояния паренхимы печени. Применение разработанной методики и алгоритма анализа ее результатов создает основу для объективной неинвазивной оценки изменений печени как на этапе первичной диагностики, так и при динамическом наблюдении пациентов с ХЗП.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная методика мультипараметрической МРТ органов брюшной полости у пациентов с ХЗП различной этиологии на МР-томографах с индукцией магнитного поля 3 и 1,5 Тл, включающая Т1-ВИ с множественными эхо-сигналами, водородную одновоксельную МР-спектроскопию, Т1-картирование с расчетом фракции внеклеточного объема, Т2-картирование и количественный анализ динамического контрастного усиления, позволяет в рамках одного исследования количественно оценить стеатоз, содержание железа и фиброзные изменения печени, а также получить дополнительные количественные характеристики состояния печени и селезенки.

2. Определены нормативные значения количественных МР-биомаркеров печени и селезенки: при индукции магнитного поля 3 Тл нативное время Т1-релаксации печени составило 675,1 [658,9; 682,4] и 727,1 [718,8; 743,0] мс, фракция внеклеточного объема печени 19,45 [19,06; 20,23] и 20,21 [19,58; 20,96] %, фракция внеклеточного объема селезенки 23,83 [23,34; 24,86] и 23,56 [22,73; 25,00] % для протоколов MOLLI 4(1)3(1)2 и MOLLI 5(3)3 соответственно; при индукции магнитного поля 1,5 Тл нативное время Т1-релаксации печени составило 520,7 [503,7; 558,1] мс, фракция внеклеточного объема печени 26,08 [23,18; 28,58] % и селезенки 30,49 [27,21; 31,75] %, время Т2-релаксации печени 45,03 [42,55; 45,49] мс и селезенки 80,51 [76,99; 84,88] мс.

3. Основным количественным МР-биомаркером стеатоза печени является протонная плотность жировой фракции на основе Т1-ВИ с мультиэхо, демонстрирующая сильную корреляцию с данными водородной одновоксельной МР-спектроскопии (ρ=0,950) при среднем смещении -0,02%. Вследствие пространственной неоднородности стеатоза медиана абсолютной ошибки одиночного сегментарного измерения варьирует от 0,51 до 1,25%, тогда как при увеличении количества включенных сегментов от двух до пяти она снижается с

0,33 [0,19; 0,70] до 0,16 [0,08; 0,36] %, что обосновывает преимущество мультисегментарной оценки.

4. Нативное Т1-картирование и фракция внеклеточного объема обладают высокой диагностической информативностью при оценке фиброза печени: при индукции магнитного поля 3 Тл в отсутствие стеатоза AUROC нативного Т1-картирования печени для выявления порога фиброза ≥F2 составила 0,943 и 0,941, фракции внеклеточного объема печени – 0,985 и 0,972 для протоколов MOLLI 4(1)3(1)2 и MOLLI 5(3)3 соответственно; при наличии стеатоза AUROC нативного Т1-картирования снижается до 0,771 и 0,818, тогда как AUROC фракции внеклеточного объема печени остается на высоком уровне и составляет 0,939 и 0,940; при индукции магнитного поля 1,5 Тл для порога ≥F2 AUROC нативного Т1-картирования составила 0,900 при отсутствии стеатоза и 0,804 при его наличии, а фракции внеклеточного объема печени – 0,865 и 0,872 соответственно.

5. Т2-картирование и количественный анализ динамического контрастного усиления дополняют характеристику структурных изменений печени: для времени Т2-релаксации печени AUROC при отсутствии стеатоза составила 0,972, 0,964 и 0,914 для порогов фиброза ≥F2, ≥F3 и F4, при наличии стеатоза – 0,663, 0,713 и 0,901 соответственно; при пороге F4 максимальная AUROC коэффициентов динамического контрастного усиления составила 0,885 при индукции магнитного поля 3 Тл и 0,901 при индукции магнитного поля 1,5 Тл.

6. Установлено независимое разнонаправленное влияние фиброза, стеатоза и содержания железа на нативное время Т1-релаксации печени: при индукции магнитного поля 3 Тл увеличение на одну стадию фиброза повышало время Т1-релаксации на 56,844-62,118 мс, тогда как увеличение протонной плотности жировой фракции на 1% и содержания железа на 1 мг/г снижало его на 3,551-3,727 и 86,482-132,863 мс соответственно; при индукции магнитного поля 1,5 Тл соответствующие коэффициенты составили +58,161, -4,883 и -96,028 мс.

7. Разработан алгоритм последовательного анализа количественных показателей мультипараметрической МРТ с выбором МР-биомаркера фиброза в

зависимости от наличия стеатоза: при индукции магнитного поля 3 Тл AUROC нативного Т1-картирования печени при отсутствии стеатоза составляет 0,943-0,960 и 0,941-0,961, а при стеатозе снижается до 0,771-0,966 и 0,818-0,954 при сохранении AUROC фракции внеклеточного объема печени 0,939-1,000 и 0,940-1,000 для протоколов MOLLI 4(1)3(1)2 и MOLLI 5(3)3 соответственно; при индукции магнитного поля 1,5 Тл в группе без стеатоза AUROC нативного Т1-картирования составляет 0,900-0,980, тогда как при стеатозе AUROC фракции внеклеточного объема и нативного Т1-картирования составляют 0,872 и 0,804 для ≥F2, 0,986 и 0,892 для ≥F3, 1,000 и 0,977 для F4 соответственно.

8. У пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени протонная плотность жировой фракции позволяет количественно оценивать динамику стеатоза на фоне лечения; изменения по данным 3D VIBE q-DIXON коррелируют с изменениями массы тела (ρ=0,704) и индекса массы тела (ρ=0,699). При уменьшении массы тела ≥5% медиана изменения протонной плотности жировой фракции составляет -4,57 [-6,12; -3,99] % против +0,71 [-2,03; 3,64] % при снижении массы тела <5%; корреляции между изменением показателя водородной одновоксельной МР-спектроскопии и динамикой массы тела и ИМТ не выявлено.

9. У пациентов с хроническим вирусным гепатитом С после достижения устойчивого вирусологического ответа выявлено снижение показателей нативного Т1-картирования и фракции внеклеточного объема печени: нативное время Т1-релаксации уменьшается с 786,33 [763,00; 859,46] до 730,00 [698,88; 791,62] мс и с 886,00 [824,50; 961,88] до 825,00 [772,50; 888,50] мс, фракция внеклеточного объема печени – с 24,39 [21,24; 29,66] до 23,79 [20,48; 28,00] % и с 26,04 [22,14; 30,65] до 24,35 [20,96; 28,63] % для протоколов MOLLI 4(1)3(1)2 и MOLLI 5(3)3 соответственно; более выраженная динамика нативного времени Т1-релаксации и фракции внеклеточного объема печени определяется при исходных стадиях F3-F4 по сравнению со стадиями F1-F2.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ХЗП рекомендуется выполнение мультипараметрической МРТ органов брюшной полости по разработанной методике на высокопольных МР-томографах с индукцией магнитного поля 1,5 или 3 Тл. В стандартный протокол МР-исследования для количественной оценки стеатоза и содержания железа в печени рекомендуется включать Т1-ВИ с множественными эхо-сигналами. Для оценки фиброза печени целесообразно применять нативное Т1-картирование и постконтрастное Т1-картирование с расчетом ФВО печени. Т2-картирование и многофазное ДКУ могут применяться в качестве дополнительных количественных методик с обязательным учетом протонной плотности жировой фракции и содержания железа в печени.

2. Для количественной оценки и определения степени стеатоза печени рекомендуется использовать протонную плотность жировой фракции с определением среднепеченочного значения по всему объему органа. Водородная одновоксельная МР-спектроскопия может применяться как дополнительная методика количественной оценки стеатоза. Использование упрощенных МР-метрик для количественного определения выраженности и степени стеатоза не рекомендуется.

3. Количественную оценку фиброза печени рекомендуется проводить после предварительного определения наличия стеатоза по протонной плотности жировой фракции; при отсутствии стеатоза для количественной оценки выраженности фиброза возможно использовать только нативное Т1-картирование печени; при наличии стеатоза целесообразно проведение постконтрастного Т1-картирования с расчетом ФВО печени.

4. При интерпретации данных Т1-картирования и ФВО необходимо учитывать параметры используемых импульсных последовательностей; нормативные и пороговые значения следует применять с учетом величины

индукции магнитного поля, конкретной импульсной последовательности и протокола сбора данных.

5. Для мониторинга эффективности лечения пациентов с ХЗП рекомендуется выполнять повторную мультипараметрическую МРТ с использованием того же протокола, что и при первичном исследовании: при метаболически ассоциированной жировой болезни печени основным количественным показателем динамики стеатоза следует считать изменение протонной плотности жировой фракции; у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С для количественной оценки изменений паренхимы печени целесообразно проводить сравнение значений нативного Т1-картирования и ФВО печени до и после курса противовирусной терапии.

6. В случаях, когда при первичном обследовании пациентов с ХЗП основной задачей является количественная оценка стеатоза и фиброзных изменений, разработанная методика мультипараметрической МРТ может рассматриваться как неинвазивная альтернатива морфологической оценке и способствовать сокращению числа инвазивных диагностических вмешательств; при необходимости определения индекса гистологической активности, уточнения этиологии заболевания или проведения дифференциальной диагностики пункционная биопсия печени остается методом выбора.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Совершенствование количественной оценки стеатоза и содержания железа в печени требует развития систем автоматизированной сегментации печени с расчетом среднепеченочного значения протонной плотности жировой фракции и скорости R2*-релаксации, что позволит повысить воспроизводимость измерений и сократить время постпроцессинговой обработки данных.

Одним из перспективных направлений является дальнейшее развитие методик T1-картирования печени с разделением сигналов воды и жира. Такой подход потенциально позволит уменьшить влияние стеатоза на измеряемое время T1-релаксации и повысить диагностическую информативность T1-картирования у пациентов с жировой инфильтрацией печени.

Отдельного внимания заслуживает изучение ДВИ с применением расширенных моделей анализа, включая модели интравоксельного некогерентного движения и растянутой экспоненты, а также других способов моделирования негауссовского движения молекул воды, включение которых может предоставить дополнительные количественные характеристики о состоянии паренхимы печени. Также особый интерес представляет применение текстурного анализа МР-изображений печени с определением наиболее воспроизводимых признаков стеатоза, фиброза и содержания железа при мультипараметрическом анализе.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБП – алкогольная болезнь печени

АИГ – аутоиммунный гепатит

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВИ – взвешенные изображения

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза

ГК – группа контроля

ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения

ДИ – доверительный интервал

ДКУ – динамическое контрастное усиление

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

ЛЭК – локальный этический комитет

МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

МНО – международное нормализованное отношение

МР – магнитно-резонансный (-ая, -ое, -ые)

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПБХ – первичный билиарный холангит

ПСХ – первичный склерозирующий холангит

СД – сахарный диабет

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Т1-ВИ – Т1-взвешенные изображения

Т2-ВИ – Т2-взвешенные изображения

УЗ – ультразвуковой

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВО – фракция внеклеточного объема

ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия

ХВГВ – хронический вирусный гепатит В

ХВГС – хронический вирусный гепатит С

ХЗП – хронические заболевания печени

ALBI – Albumin-Bilirubin, индекс альбумина и билирубина

APRI – Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index, индекс отношения аспартатаминотрансферазы к количеству тромбоцитов

AUROC – Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve, площадь под ROC-кривой

BARD – BMI, AST/ALT Ratio and Diabetes Score, шкала оценки фиброза на основе ИМТ, отношения АСТ/АЛТ и наличия сахарного диабета

DF – Distance Factor, расстояние между срезами

FA – Flip Angle, угол отклонения

FDR – False Discovery Rate, доля ложных открытий

FF1 – упрощенная МР-метрика жировой фракции, рассчитанная по интенсивности МР-сигнала в фазе и противофазе

FF2 – упрощенная МР-метрика жировой фракции, рассчитанная по изображениям воды и жира

FIB-4 – Fibrosis-4 Index, индекс фиброза печени

FLI – Fatty Liver Index, индекс стеатоза печени

FoV – Field of View, поле обзора

HASTE – Half-Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin Echo, импульсная последовательность турбо-спин-эхо с частичным преобразованием Фурье и однократным сбором данных

HISTO – High-Speed T2-corrected Multi-echo Single Voxel Spectroscopy, высокоскоростная Т2-корригированная многоэховая водородная одновоксельная МР-спектроскопия

HOMA-B – Homeostasis Model Assessment of β-cell Function, индекс функциональной активности β-клеток поджелудочной железы

HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, индекс инсулинорезистентности

HSI – Hepatic Steatosis Index, индекс стеатоза печени

LIC – Liver Iron Concentration, концентрация железа в печени

mDIXON Quant – modified Dixon Quantification, трехмерная последовательность модифицированного метода Диксона для количественного анализа

Me – медиана

MELD – Model for End-Stage Liver Disease, модель оценки тяжести терминальной стадии заболевания печени

MELD-Na – MELD с учетом концентрации натрия в сыворотке крови

MELD-XI – Model for End-Stage Liver Disease Excluding INR, модификация MELD без учета МНО

MOLLI – Modified Look-Locker Inversion Recovery, модифицированная методика инверсии-восстановления Лука-Локера

NFS – Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score, шкала оценки фиброза при неалкогольной жировой болезни печени

NLFS – Nonalcoholic Fatty Liver Disease Liver Fat Score, шкала стеатоза печени при неалкогольной жировой болезни печени

NPV – Negative Predictive Value, отрицательная прогностическая ценность

p – уровень статистической значимости

PPV – Positive Predictive Value, положительная прогностическая ценность

Q1 – первый квартиль

Q3 – третий квартиль

R^2 – коэффициент детерминации

R2 – скорость поперечной релаксации

R2* – эффективная скорость поперечной релаксации

ROC – Receiver Operating Characteristic, характеристическая кривая

Se – Sensitivity, чувствительность

Sp – Specificity, специфичность

SPACE – Sampling Perfection with Application-optimized Contrasts using different flip angle Evolutions, турбо-спин-эхо последовательность с переменным углом отклонения рефокусирующих импульсов

SPAIR – Spectral Adiabatic Inversion Recovery, спектральное жироподавление с адиабатическим инверсионным импульсом

SRM – Standardized Response Mean, стандартизированное среднее изменение

STEAM – Stimulated Echo Acquisition Mode, режим получения стимулированного эхо-сигнала

St-index – индекс стеатоза

T1 – время продольной релаксации

T2 – время поперечной релаксации

T2* – эффективное время поперечной релаксации

TA – Time of Acquisition, длительность сбора данных

TE – Time to Echo, время эхо

TI – Time of Inversion, время инверсии

TR – Time to Repetition, время повторения

VIBE – Volume Interpolated Breath-hold Examination, трехмерная импульсная последовательность с объемной интерполяцией и задержкой дыхания

Δ – изменение показателя, разность значений после и до воздействия

ρ – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алкогольная болезнь печени: учебное пособие / О.В. Рыжкова. – Иркутск: ИГМУ, 2021. – 82 с.

2. Аллиуа, Э.Л. Оценка влияния формы печени на точность определения ее объема и диагностику гепатомегалии при компьютерной томографии / Э.Л. Аллиуа, А.И. Громов, Н.С. Кульберг // Медицинская визуализация. – 2022. – Т. 26, № 1. – С. 130-139.

3. Аутоиммунный гепатит или что-то другое. Всегда ли заключения нескольких патоморфологов совпадают? / И.Г. Бакулин, С.Л. Воробьев, Т.С. Филь [и др.] // Лечебное дело. – 2025. – № 2. – С. 82-90.

4. Бабенко, А.Ю. Предиабет при метаболическом синдроме / А.Ю. Бабенко // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 1S. – Ст. 6538.

5. Багненко, С.С. Возможности фосфорной магнитно–резонансной спектроскопии в диагностике хронических диффузных заболеваний печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19 / Багненко Сергей Сергеевич. – СПб., 2006. – 24 с.

6. Буеверов, А.О. Оценка ангиоархитектоники печени при вирусных гепатитах методом контраст-усиленного ультразвукового исследования / А.О. Буеверов, А.В. Борсуков, А.В. Тиханкова // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96, № 2. – С. 91-96.

7. Булатова, И.А. Оценка диагностической значимости расчетных индексов для определения класса цирроза печени / И.А. Булатова, Т.П. Шевлюкова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – 203 (7). – С. 31-37.

8. Визуализация заболеваний печени и желчевыводящих путей: учебное пособие / С.С. Багненко, А.Ю. Ефимцев, А.С. Грищенков; под ред. Г.Е. Труфанова, А.С. Грищенкова. – СПб.: ИП Маков М.Ю., 2023. – 400 с.

9. Возможности DIXON последовательностей в магнитно-резонансной томографии для количественной оценки жировой фракции: фантомное исследование / О.Ю. Панина, А.И. Громов, Е.С. Ахмад [и др.] // Digital Diagnostics. – 2025. - Т. 6, № 2. - С. 191-202.

10. Воспроизводимость текстурных показателей КТ- и МРТ-изображений гепатоцеллюлярного рака / Г.Г. Кармазановский, М.Ю. Шантаревич, В.И. Сташкив [и др.] // Медицинская визуализация. – 2023. – Т. 27, № 3. – С. 84-93.

11. Гаврилова, А.А. Сложности диагностики первичной гиперферритинемии / А.А. Гаврилова, Е.В. Кудина, В.Н. Ларина // Эффективная фармакотерапия. – 2025. – Т. 21, № 8. – С. 38-43.

12. Гарбузенко, Д.В. Эффективность этиотропной терапии в достижении рекомпенсации декомпенсированного цирроза печени / Д.В. Гарбузенко // Доказательная гастроэнтерология. – 2025. – Т. 14, № 2. – С. 68-77.

13. Гепатобилиосцинтиграфия в оценке оттока желчи у пациентов с билиодигестивным анастомозом / Е.А. Васина, Ю.В. Кулезнева, О.В. Мелехина [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2022. – Т. 27, № 2. – С. 82-93.

14. Демидова, Т.Ю. Метаболический фон как базис коморбидности пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / Т.Ю. Демидова, Ф.О. Ушанова // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18, № 6. – С. 45-52.

15. Диагностика и лечение пациентов с аутоиммунным гепатитом (соглашение специалистов) / Ю.Г. Сандлер, Е.В. Винницкая, К.Л. Райхельсон [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2024. – Т. 34, № 6. – С. 100-119.

16. Драпкина, О.М. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме / О.М. Драпкина, С.В. Недогода // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 1S. – С. 6541.

17. Жесткость, упругость, эластичность, плотность - клиническая интерпретация физических свойств тканей печени для врача ультразвуковой

диагностики / А.В. Борсуков, Д.Ю. Венидиктова, А.Д. Смирнова, М.А. Якушева // Медицинский алфавит. – 2023. – № 28. – С. 37-43.

18. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации / К.Л. Райхельсон, М.В. Маевская, М.С. Жаркова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2024. – Т. 34, № 2. – С. 35-44.

19. Зыкин, Б.И. Крутизна дисперсии скорости сдвиговых волн (SWDS) - новый параметр ультразвуковой диагностики воспалительных изменений в печени / Б.И. Зыкин, Е.А. Ионова, Т.А. Аносова // Медицинская визуализация. – 2025. – Т. 29, № 1. – С. 41-50.

20. Зыкин, Б.И. Ультразвуковая сдвиговая эластография печени: научно-практическое руководство для врачей / Б.И. Зыкин. - М.: Реал Тайм, 2022. - 224 с.

21. К вопросу о роли гиперферритинемии и дисметаболической перегрузки железом в формировании нарушений углеводного обмена у лиц с избыточной массой тела и ожирением / Н.Н. Мусина, А.П. Зима, С.В. Будеева [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2025. – Т. 22, № 4. – С. 335-349.

22. Концепции МРТ количественного определения железа в печени - будущее современных мультипараметрических методов: обзор / Т.Н. Галян, К.Р. Бриль, Е.А. Прохорова [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2024. - Т. 15, № 4. - С. 32-39.

23. Концепция междисциплинарного согласительного документа по кардио-рено-гепато-метаболическому синдрому / Е.В. Шляхто, С.В. Недогода, А.Ю. Бабенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 1S. – С. 7-15.

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

25. Лозбенев, Ф.С. Современные возможности диффузионно-взвешенного изображения печени при магнитно-резонансной томографии в диагностике алкогольной болезни печени / Ф.С. Лозбенев, Т.Г. Морозова // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2022. – 103 (4–6). – Р. 6-17.

26. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени: роль в развитии коморбидных состояний и перспективы терапии / Т.Ю. Демидова, В.В. Титова, А.Н. Левицкая, М.А. Гезалян // Медицинский совет. – 2025. - Т. 19, № 16. - С. 238-250.

27. Метаболическое здоровье населения: современный взгляд на проблему и пути ее решения / Г.А. Чумакова, Т.Ю. Кузнецова, М.А. Дружилов, О.В. Гриценко // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 5. – С. 5896.

28. Методы предоперационного прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности / М.К. Мнацаканян, Н.А. Рубцова, Д.Х. Хамидов [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2022. – Т. 11, № 5. – С. 70-77.

29. Миронов, С.П. Динамическая гепатохолесцинтиграфия с применением радиофармпрепарата Бромезида 99mTc / С.П. Миронов, В.Б. Сергиенко // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2023. – Т. 104, № 4. – С. 279-286.

30. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование печени у пациентов кардиологического профиля с избыточной массой тела: определение причины фиброза и выраженности стеатоза / Д.Ю. Шестакова, А.В. Борсуков, А.И. Скутарь, А.Р. Ахмедова // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 1. – С. 6163.

31. Неинвазивная диагностика перегрузки железом методом магнитно-резонансной томографии / Э.Э. Назарова, Д.А. Куприянов, Г.А. Новичкова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. - Т. 19, № 3. - С. 158-163.

32. Новая концепция кардио-рено-гепато-метаболического синдрома: о чем размышляли эксперты / Е.В. Шляхто, С.В. Недогода, А.Ю. Бабенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 1S. – С. 16-22.

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

34. Определение точности оценки фракции жира с использованием Dixon: экспериментальное фантомное исследование / О.Ю. Панина, А.И. Громов, Е.С. Ахмад [и др.] // Медицинская визуализация. – 2022. - Т. 26, № 4. - С. 147-158.

35. Определение функции печени с помощью магнитно-резонансной томографии. Современная объективная реальность / Д.Э. Арутюнянц, В.В. Ховрин, Т.Н. Галян [и др.] // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2021. - № 6, выпуск 2. - С. 89-94.

36. Погребняков, И.В. Стандарты проведения процедуры трансартериальной химиоэмболизации при лечении пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой: обзор литературы. Часть 1 / И.В. Погребняков // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2024. – Т. 7, № 2. – С. 63-75.

37. Показатели МСКТ и МРТ для оценки перегрузки железом и эффективности терапии перегрузки железом у пациентов с первичными и вторичными гемохроматозами / А.М. Титова, В.А. Фокин, Г.Е. Труфанов [и др.] // Медицинская визуализация. – 2023. - Т. 27, № 4. - С. 170-178.

38. Радиомика и радиогеномика при внутрипеченочной холангиокарциноме / А.Д. Смирнова, Г.Г. Кармазановский, Е.В. Кондратьев [и др.] // Research and Practical Medicine Journal. – 2024. – Т. 11, № 1. – С. 54-69.

39. Радионуклидные исследования печени при неалкогольном стеатогепатите / С.П. Миронов, В.Е. Волков, А.А. Аншелес [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2024. – № 4(57). – С. 5-14.

40. Радиоэмболизация печени: исторические очерки и первые отечественные результаты / А.Д. Каприн, С.А. Иванов, В.В. Кучеров [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2021. – Т. 10, № 5. – С. 5-12.

41. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени и ее ассоциации с сердечно-сосудистыми факторами риска (данные российских эпидемиологических исследований) / О.М. Драпкина, С.Е. Евстифеева, С.А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. - Т. 24, № 2. - С. 4316.

42. Резолюция Форума экспертов «Новые терапевтические горизонты НАЖБП» / О.М. Драпкина, А.И. Мартынов, Г.П. Арутюнов [и др.] // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96, № 2. – С. 186-193.

43. Система оценки функции печени по данным магнитно-резонансной томографии с гадоксетовой кислотой / Д.Э. Сомова, Т.Н. Галян, А.С. Куличкин [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. - Т. 37, № 2. - С. 84-91.

44. Современная лучевая диагностика и интеллектуальные персонализированные технологии в гепатопанкреатологии / Г.Г. Кармазановский, Е.В. Кондратьев, И.С. Груздев [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2022. – Т. 77, № 4. – С. 245-253.

45. Современные методы оценки восстановительного потенциала печени после ее резекции (обзор) / С.А. Родимова, Д.С. Кузнецова, Н.В. Бобров [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2019. – Т. 11, № 4. - С. 175-190.

46. Степанова, Ю.А. Перспективные направления в лучевой диагностике онкопатологии - возможности радиомики в цифровом анализе особенностей гепатоцеллюлярной карциномы / Ю.А. Степанова, К.А. Бабаджанова // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2024. – Т. 17, № 3. – С. 127-136.

47. Тиханкова, А.В. Диагностическая эффективность контраст-усиленного ультразвукового исследования у пациентов с хроническими вирусными гепатитами / А.В. Тиханкова, А.В. Борсуков // Доктор.Ру. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 39-44.

48. Ультразвуковая эластография печени с технологией затухающего сигнала позволяет оценить степень стеатоза и осуществлять динамическое наблюдение эффективности лечения НАЖБП / В.Н. Диомидова, Л.В. Тарасова, Ю.В. Цыганова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – 9. – С. 45-54.

49. Шептулина, А.Ф. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени у пациентов с аутоиммунным гепатитом и аутоиммунным гепатитом в сочетании с первичным билиарным циррозом / А.Ф. Шептулина, Е.Н. Широкова, В.Т. Ивашкин // Клин. мед. – 2016. – 94 (11). – P. 843-850.

50. Шестакова, Д.Ю. Правила проведения количественной ультразвуковой стеатометрии печени: разработка методики и оценка ее чувствительности, специфичности, воспроизводимости / Д.Ю. Шестакова, А.В. Борсуков // Альманах клинической медицины. – 2024. – Т. 52, № 7. – С. 351-366.

51. Ширяев, Г.А. Возможности протонной МР-спектроскопии в диагностике неалкогольного стеатогепатита / Г.А. Ширяев, Д.В. Устюжанин // REJR. – 2021. – 11 (4). – С. 169-175.

52. Эластография и стеатометрия печени с позиции мировых экспертов 2018-2022 гг. / А.В. Борсуков, Д.Ю. Венидиктова, А.И. Скутарь [и др.] // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2023. – Т. 6, № 3. – С. 32-40.

53. A combination model of CT-based radiomics and clinical biomarkers for staging liver fibrosis in the patients with chronic liver disease / M. Tang, Y. Wu, N. Hu [et al.] // Scientific Reports. – 2024. – Vol. 14. – Art. 20230.

54. AASLD Practice Guideline on imaging-based noninvasive liver disease assessment of hepatic fibrosis and steatosis / R.K. Sterling, A. Duarte-Rojo, K. Patel [et al.] // Hepatology. – 2025. – Vol. 81, № 2. – P. 672-724.

55. AASLD Practice Guideline on noninvasive liver disease assessment of portal hypertension / R.K. Sterling, S.K. Asrani, D. Levine [et al.] // Hepatology. – 2025. – Vol. 81, Is. 3. – P. 1060-1085.

56. Accuracy of Liver Surface Nodularity Quantification on MDCT as a Noninvasive Biomarker for Staging Hepatic Fibrosis / P.J. Pickhardt, K. Malecki, J. Kloke [et al.] //AJR Am J Roentgenol. – 2016. – 207 (6). – P. 1194-1199.

57. Accuracy of MR imaging-estimated proton density fat fraction for classification of dichotomized histologic steatosis grades in nonalcoholic fatty liver disease / A. Tang, A. Desai, G. Hamilton [et al.] // Radiology. – 2015. – 274. – P. 416-425.

58. Accuracy of MRI R2* Mapping in Diagnosis of Liver Iron Concentration: A Meta-Analysis / S. Cao, X. Gao, H. Wang [et al.] // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2025. – Vol. 61, № 6. – P. 2391-2403.

59. ACG Clinical Guideline: Alcohol-Associated Liver Disease / L.L. Jophlin, A.K. Singal, R. Bataller [et al.] // The American Journal of Gastroenterology. – 2024. – Vol. 119, Is. 1. – P. 30-54.

60. ACR Manual on MR Safety: 2024 Updates and Practical Considerations / I. Pedrosa, D.A. Altman, J.R. Dillman [et al.] // Radiology. – 2025.

61. Advanced Imaging Techniques for Assessing Fat, Iron, and Fibrosis in Chronic Liver Disease / S. Narayanasamy, M. Franca, I.S. Idilman [et al.] // Gut and Liver. – 2025. – Vol. 19, № 1. – P. 31-42.

62. Advances in quantitative ultrasound for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease diagnosis / Z. Ma, B. Liu, S. Zhou [et al.] // Frontiers in Physiology. – 2026. – Vol. 17. – P. 1802284.

63. Alcohol-associated liver disease - Global epidemiology / F. Aberg, Z.G. Jiang, H. Cortez-Pinto, V. Mannisto // Hepatology. – 2024. – Vol. 80, № 6. – P. 1307-1322.

64. Alcohol-Associated Liver Disease Mortality / C.W. Pan, Y. Abboud, A. Chitnis [et al.] // JAMA Network Open. – 2025. – Vol. 8, № 6. – P. e2514857.

65. Alyami, A.S. Current Update on DWI-MRI and Its Radiomics in Liver Fibrosis - A Review of the Literature / A.S. Alyami // Tomography. – 2025. – Vol. 11, № 6. - Art. 63.

66. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of therapeutic EUS in the management of biliary tract disorders: summary and recommendations / S. Pawa, N.B. Marya, N.R. Thiruvengadam [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. – 2024. – Vol. 100, № 6. – P. 967-979.

67. An individual patient data meta-analysis to determine cut-offs for and confounders of NAFLD-fibrosis staging with magnetic resonance elastography / J. Liang, J. Ampuero, H. Niu [et al.] // Journal of Hepatology. – 2023. – Vol. 79, № 3. – P. 592-604.

68. Assessing hepatic steatosis by magnetic resonance in potential living liver donors / D. Kuru Oz, Z. Ellik, A. Gursoy Coruh [et al.] // Diagnostic and Interventional Radiology. – 2024. – Vol. 30, № 6. – P. 351-356.

69. Automated whole-liver fat quantification with magnetic resonance imaging-derived proton density fat fraction map: a prospective study in Taiwan / C. H. Wu, K. C. Yen, L. Y. Wang [et al.] // Gut and Liver. – 2025. – Vol. 19, No. 4. – P. 617-626.

70. Azizaddini, S. Diagnostic Imaging of the Liver / S. Azizaddini, D. Tafti, N. Mani // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2026.

71. Bernal-Reyes, R. Epidemiology of metabolic hepatic steatosis / R. Bernal-Reyes, D. Bernal-Serrano, A. Laris-González // Clínicas de Gastroenterología de México. – 2025. – Vol. 1, № 4. – P. 302-312.

72. Borz-Baba, L. Liver Biopsy in Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease: Accuracy, Challenges, and Alternatives / L. Borz-Baba, A. Aydin, R. Parvin // Cureus. – 2026. – Vol. 18. – P. e103284.

73. Chowdhury, A.B. Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis / A.B. Chowdhury, K.J. Mehta // Clinical and Experimental Medicine. – 2023. – Vol. 23. – P. 273-285.

74. Clinical management of autoimmune liver diseases: juncture, opportunities, and challenges ahead / Y. Chen, R. Chen, H. Li [et al.] // Immunologic Research. – 2025. – Vol. 73. – Article 67.

75. Clinical practice guidelines on hemochromatosis: Asian Pacific Association for the Study of the Liver / D.H.G. Crawford, G.A. Ramm, K.R. Bridle [et al.] // Hepatology International. – 2023. – Vol. 17, № 3. – P. 522-541.

76. Close multilevel links between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and type 2 diabetes mellitus / A.G. Holleboom, S.M. Francque, K. Cusi, C. Caussy // Metabolism Open. – 2025. – Vol. 28. - Art. 100424.

77. Closer Look into Autoimmune Liver Diseases / B. Filipovic, M. Marjanovic-Haljilji, D. Blagojevic [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – Vol. 26, № 5. – 1863.

78. Coates, T.D. Management of iron overload: lessons from transfusion-dependent hemoglobinopathies / T.D. Coates // Blood. – 2025. – Vol. 145, № 4. – P. 359-371.

79. Comparative risks of post-ERCP adverse events in patients with asymptomatic and symptomatic choledocholithiasis: a systematic review and meta-analysis / I. Obaitan, M.F.H. Mohamed, A. Beran [et al.] // Digestive Diseases and Sciences. – 2024. – Vol. 69, № 5. – P. 1880-1888.

80. Comparing FIB-4, VCTE, pSWE, 2D-SWE, and MRE Thresholds and Diagnostic Accuracies for Detecting Hepatic Fibrosis in Patients with MASLD: A Systematic Review and Meta-Analysis / M.P. Wilson, R. Singh, S. Mehta [et al.] // Diagnostics. – 2025. – Vol. 15, № 13. - Art. 1598.

81. Comparison of hepatic iron quantification by MRI between 1.5 and 3 T, using different methods and conversion formulas / Y. Gandon, T.H.T. Chau, P. Borde [et al.] // European Radiology. – 2026. – Vol. 36, № 4. – P. 2813-2822.

82. Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in Liver Iron Overload: From Precise Quantification to Prognosis Assessment / X. Zhou, X. Jia, Y. Chen, B. Song // Biomedicines. – 2024. – Vol. 12, № 11. – Art. 2456.

83. CT indices for the diagnosis of hepatic steatosis using non-enhanced CT images: development and validation of diagnostic cut-off values in a large cohort with

pathological reference standard / J. Byun, S.S. Lee, Y.S. Sung [et al.] // Eur Radiol. – 2019. – 29. – P. 4427-4435.

84. Current techniques and future trends in the diagnosis of hepatic steatosis in liver donors: A review / A.S. Rajamani, A. Rammohan, V.V.R. Sai [et al.] // Journal of Liver Transplantation. – 2022. – Vol. 7. – 100091.

85. Cutoff Values for Diagnosing Hepatic Steatosis Using Contemporary MRI-Proton Density Fat Fraction Measuring Methods / S. Park, J.H. Kwon, S.Y. Kim [et al.] // Korean J Radiol. – 2022. – 23 (12). – P. 1260-1268.

86. Diagnostic Accuracy of Elastography and Liver Disease: A Meta-Analysis / P. Malik, S. Pillai, K. Agarwal [et al.] // Gastroenterology Research. – 2022. – Vol. 15, Is. 5. – P. 232-239.

87. Diagnostic accuracy of two-dimensional shear wave elastography and point shear wave elastography in identifying different stages of liver fibrosis in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a meta-analysis / X. Xu, Y. Zhang, Q. Zhu [et al.] // Biomolecules and Biomedicine. – 2025. – Vol. 25, Is. 4. – P. 810-821.

88. Diagnostic performance of attenuation imaging versus controlled attenuation parameter for hepatic steatosis with MRI-based proton density fat fraction as the reference standard: a prospective multicenter study / T. Nishimura, T. Tada, T. Akita [et al.] // Journal of Gastroenterology. – 2025. – Vol. 60. – P. 727-737.

89. Diagnostic Performance of Shear-Wave Dispersion Slope for Biopsy-Proven Hepatic Inflammation in MASLD: A Systematic Review and HSROC Meta-Analysis / C. Qiu, M. Cai, L. Lyu, P. Xu // Ultrasound in Medicine & Biology. – 2026. – Vol. 52, Is. 5. – P. 916-924.

90. Diagnostic Performance of Transient Elastography Versus Two-Dimensional Shear Wave Elastography for Liver Fibrosis in Chronic Viral Hepatitis: Direct Comparison and a Meta-Analysis / Q.T. Luo, Q. Zhu, X.D. Zong [et al.] // BioMed Research International. – 2022. – Vol. 2022. – P. 1960244.

91. Diagnostic Performance of Ultrasound-Derived Fat Fraction and Automated Point Shear Wave Elastography for Hepatic Steatosis and Fibrosis in Suspected Steatotic Liver Disease: A Prospective Multicenter Study / J. Liang, X. Li, G. Cheng [et al.] // Ultrasound in Medicine & Biology. – 2026. – Vol. 52, Is. 1. – P. 227-236.

92. Diagnostic potential of T1ρ and T2 relaxations in assessing the severity of liver fibrosis and necro-inflammation / Y. Takayama, A. Nishie, K. Ishimatsu [et al.] // Magnetic Resonance Imaging. – 2022. – Vol. 87. – P. 104-112.

93. Diagnostic value of MRI-derived liver surface nodularity score for the non-invasive quantification of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease / R. Catania, A. Furlan, A.D. Smith [et al.] // Eur Radiol. – 2021. - 31 (1). – P. 256-263.

94. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis / P. Charatcharoenwitthaya, K. Sukonrut, P. Korpraphong [et al.] // PLoS One. – 2021. – 16 (3). – e0248024.

95. Dixon-based water T1 mapping for fat-corrected assessment of hepatic fibrosis in chronic liver disease / N. Mesropyan, E. Huaroc Moquillaza, J. Chang [et al.] // Investigative Radiology. – 2026. – Vol. 61, No. 2. – P. 84-91.

96. Dual-energy CT applications on liver imaging: what radiologists and radiographers should know? A systematic review / L. Asmundo, F. Rizzetto, S. Srinivas Rao [et al.] // Abdominal Radiology. – 2024. – Vol. 49, № 11. – P. 3811-3823.

97. Early changes in hepatic energy metabolism and lipid content in recent-onset type 1 and 2 diabetes mellitus / Y. Kupriyanova, O.P. Zaharia, P. Bobrov [et al.] // J Hepatol. – 2021. – 74. – P. 1028-1037.

98. Elkalioubie, M. Noninvasive assessment of hepatic iron overload in pediatric patients with β-thalassemia major using T2* magnetic resonance imaging and shear wave elastography / M. Elkalioubie, Y. Selim, W. Elzayat // Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. – 2025. – Vol. 56, Is. 1. – P. 80.

99. European Society of Radiology. ESR Modern Radiology eBook: Liver Imaging / A. Palkó. – Vienna: European Society of Radiology, 2024.

100. Evaluation of liver fibrosis and cirrhosis on the basis of quantitative T1 mapping: Are acute inflammation, age and liver volume confounding factors? / H.C. Breit, K.T. Block, D.J. Winkel [et al.] // European Journal of Radiology. – 2021. - 141. – 109789.

101. Evaluation of liver fibrosis staging in patients with chronic hepatitis via the gadolinium washout rate: a comparative study with magnetic resonance elastography and pathology / Z. Meng, S. Xie, J. Cao [et al.] // Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. – 2025. – Vol. 15, No. 10. – P. 10094-10112.

102. Feng, L. Accelerated Abdominal MRI: A Review of Current Methods and Applications / L. Feng, H. Chandarana // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2025. – Vol. 62, № 3. – P. 654-672.

103. Four-dimensional flow MRI for identifying high-risk esophageal varices: a comparison and combination with spleen volume and splenic extracellular volume fraction / X. Li, Y. Zhang, Z. Chen [et al.] // Insights into Imaging. – 2026. – Vol. 17, No. 1. – Art. 169.

104. França, M. MR imaging assessment and quantification of liver iron / M. França, J.G. Carvalho //Abdom Radiol. – 2020. – 45 (11). – P. 3400-3412.

105. Fully Automated and Explainable Measurement of Liver Surface Nodularity in CT: Utility for Staging Hepatic Fibrosis / T.S. Mathai, M.G. Lubner, P.J. Pickhardt, R.M. Summers // Academic Radiology. – 2025. – Vol. 32, № 3. – P. 1398-1408.

106. GBD 2021 Adolescent BMI Collaborators. Global, regional, and national prevalence of child and adolescent overweight and obesity, 1990-2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021 // Lancet. – 2025. – Vol. 405, № 10481. – P. 785-812.

107. GBD 2023 MASLD Collaborators. Global burden of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, 1990-2023, and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023 // The Lancet Gastroenterology & Hepatology. – 2026. – Vol. 11, № 6. – P. 463-494.

108. Global Burden of Chronic Liver Disease and Temporal Trends: A Population-Based Analysis From 1990 to 2021 With Projections to 2050 / Y. Zhao, Y. Bo, J. Zu [et al.] // Liver International. – 2025. – Vol. 45, № 6. – Art. e70155.

109. Global burden of liver cirrhosis: trends from 1990-2021 and projections to 2060 / X. Luo, Y. He, Z. Jiang [et al.] // Journal of Health, Population and Nutrition. – 2025. – Vol. 44. – Article 370.

110. Global burden of liver disease: 2023 update / H. Devarbhavi, S.K. Asrani, J.P. Arab [et al.] // Journal of Hepatology. – 2023. – Vol. 79, № 2. – P. 516-537.

111. Global burden of metabolic-associated fatty liver disease: A systematic analysis of Global Burden of Disease Study 2021 / Y. Wang, X. Huang, S. Ye [et al.] // Chinese Medical Journal. – 2025. – Vol. 138, № 22. – P. 2947-2954.

112. Global epidemiology of alcohol-related liver disease, liver cancer, and alcohol use disorder, 2000–2021 / P. Danpanichkul, L.A. Diaz, K. Suparan [et al.] // Clinical and Molecular Hepatology. – 2025. – Vol. 31, Is. 2. – P. 525-547.

113. Global epidemiology of cirrhosis — aetiology, trends and predictions / D.Q. Huang, N.A. Terrault, F. Tacke [et al.] // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2023. – Vol. 20, № 6. – P. 388-398.

114. Global Epidemiology of Primary Biliary Cholangitis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis / J.J.R. Tan, A.H.L. Chung, J.H. Loo [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2026. – Vol. 24, № 3. – P. 621-632.

115. Global, regional, and national burden of NAFLD in youths and young adults aged 15–39 years, 1990–2021, its attributable risk factors, and projections to 2035: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021 / J. Wang, J. Du, M. Wang [et al.] // Frontiers in Nutrition. – 2025. – Vol. 12. – 1509232.

116. Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β-Thalassaemia (TDT) / ed. by A.T. Taher, D. Farmakis, J.B. Porter, M.D. Cappellini, K.M. Musallam. – 5th ed. – Nicosia: Thalassaemia International Federation, 2025. – 462 p.

117. Health impact of alcohol regulatory interventions: a systematic review of policies in low- and middle-income countries / A.S. Malawige, L.N. Aminde,

G.U. Weeratunga [et al.] // Health Policy and Planning. – 2025. – Vol. 40, № 7. – P. 780-804.

118. Hemochromatosis classification: update and recommendations / D. Girelli, F. Busti, P. Brissot [et al.] // Blood. – 2022. – 139 (20). – P. 3018-3029.

119. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma: new insights into pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches / E. Chatzikalil, K. Arvanitakis, G. Kalopitas [et al.] // Cancers. – 2025. – Vol. 17, № 3. – P. 392.

120. Hepatic saturated fatty acid fraction is associated with de novo lipogenesis and hepatic insulin resistance / K.H.M. Roumans, L. Lindeboom, P. Veeraiah [et al.] // Nat. Commun. – 2020. – 11. – P. 1891.

121. Hepatic steatosis: qualitative and quantitative sonographic assessment in comparison to histology / Z.X. Tan, B. Mehta, K. Kusel [et al.] // Australasian Journal of Ultrasound in Medicine. – 2024. – Vol. 27, Is. 3. – P. 179–188.

122. Hepatobiliary phase radiomics for identifying subclinical liver dysfunction in compensated chronic liver disease: development and external validation / F. Isik, S. Sipahioglu, M.E. Isiktas [et al.] // Abdominal Radiology. – 2026.

123. Highly reproducible, vendor-agnostic, motion-insensitive liver PDFF mapping at 0.55T, 1.5T, and 3T / J. Tang, D. Tamada, J. F. Nielsen [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 2026. – Vol. 95, No. 5. – P. 2797-2813.

124. Hu, H.H. Linearity and bias of proton density fat fraction across the full dynamic range of 0-100%: a multiplatform, multivendor phantom study using 1.5T and 3T MRI at two sites / H.H. Hu, H.S.M. Chen, D. Hernando // Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine. – 2024. – Vol. 37, № 4. – P. 551-563.

125. Huang, W. Advancements of non-invasive imaging technologies for the diagnosis and staging of liver fibrosis: Present and future / W. Huang, Y. Peng, L. Kang // VIEW. – 2024. – Vol. 5. – P. 20240010.

126. Hughes, E. Survival from alcoholic hepatitis has not improved over time / E. Hughes, L.J. Hopkins, R. Parker // PLoS One. – 2018. – 13. - e0192393.

127. Imaging Evaluation for Steatotic Liver Disease / S.M. Chan, V.F. Martins, K. Marsh [et al.] // Korean Journal of Radiology. – 2026. – Vol. 27, № 2. – P. 137-151.

128. Imaging-based noninvasive liver disease assessment for staging liver fibrosis in chronic liver disease: a systematic review supporting the AASLD Practice Guideline / A. Duarte-Rojo, B. Taouli, D.H. Leung [et al.] // Hepatology. – 2025. – Vol. 81, № 2. - P. 725-748.

129. Incidence, survival and cause-specific mortality in alcoholic liver disease: a population-based cohort study / P. Sahlman, M. Nissinen, E. Pukkala [et al.] // Scand J Gastroenterol. – 2016. – 51. – P. 961-966.

130. Influence of fat on liver T1 measurements using modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) methods at 3 T / F. E. Mozes, E. M. Tunnicliffe, M. Pavlides [et al.] // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2016. – Vol. 44, No. 1. – P. 105-111.

131. Intraindividual comparison of MRI-derived liver surface nodularity score at 1.5 T and 3 T / W. Jang, J.S. Song, T.H. Kim [et al.] // Abdom Radiol. – 2022. -47 (3). – P. 1053-1060.

132. Iron Overload: Pathophysiology, Diagnosis and Monitoring / E. Chatzikalil, P. Delaporta, K. Bistas, A. Kattamis // International Journal of Laboratory Hematology. – 2026. – Vol. 48, № 4. – P. 747-756.

133. Johansen, S. Non-invasive tests for MetALD and alcohol-related liver disease / S. Johansen, M. Thiele, A. Krag // JHEP Reports. – 2025. – Vol. 7, Is. 11. – 101569.

134. Joint EANM/SNMMI/IHPBA procedure guideline for [99mTc]Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy SPECT/CT in the quantitative assessment of the future liver remnant function / P.J.W. Arntz, C.M. Deroose, C. Marcus [et al.] // HPB. – 2023. – Vol. 25, № 10. – P. 1131-1144.

135. Jones, J.G. Non-Invasive Analysis of Human Liver Metabolism by Magnetic Resonance Spectroscopy / J.G. Jones // Metabolites. – 2021. - 11(11). – P. 751.

136. Khalifa, A. The utility of liver biopsy in 2020 / A. Khalifa, D.C. Rockey // Curr Opin Gastroenterol. – 2020. - 36 (3). – P. 184-191.

137. Li, M. World Hepatitis Day 2025: Progress and Challenges in the Global Elimination of Viral Hepatitis / M. Li, W. Cao, Y. Xie // China CDC Weekly. – 2025. – Vol. 7, № 30. – P. 987-990.

138. Liver diseases: epidemiology, causes, trends and predictions / C. Gan, Y. Yuan, H. Shen [et al.] // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2025. – Vol. 10. – Art. 33.

139. Liver segmental volumes and their relationship with 5-year prognostication / D. Catucci, J. Hrycyk, N.F. Lange [et al.] // Abdominal Radiology. – 2025. – Vol. 50, № 3. – P. 1133-1142.

140. Liver/spleen magnetic resonance elastography and T1/T2 mapping in chronic liver disease: a prospective study / G.M. Özyurt, K. Esen, E. Üçbilek [et al.] // Revista da Associação Médica Brasileira. – 2024. – Vol. 70, № 12. - Art. e20241008.

141. Magnetic resonance parametric mapping of the spleen for non-invasive assessment of portal hypertension / N. Mesropyan, A. Isaak, A. Faron [et al.] // European Radiology. – 2021. – Vol. 31, No. 1. – P. 85-93.

142. Marked difference in liver fat measured by histology vs magnetic resonance-proton density fat fraction: a meta-analysis / S. Qadri, E. Vartiainen, M. Lahelma [et al.] // JHEP Reports. – 2024. – Vol. 6, № 1. - Art. 100928.

143. Metabolic and alcohol-associated liver disease (MetALD): a representation of duality / H. Leal-Lassalle, O. Estévez-Vázquez, F.J. Cubero [et al.] // npj Gut and Liver. – 2025. – Vol. 2. – P. 1.

144. Metabolic dysfunction and alcohol-related liver disease (MetALD): Position statement by an expert panel on alcohol-related liver disease / J.P. Arab, L.A. Díaz, J. Rehm [et al.] // Journal of Hepatology. – 2025. – Vol. 82, Is. 4. – P. 744-756.

145. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Adults: A Review / H. Tilg, S. Petta, N. Stefan, G. Targher // JAMA. – 2026. – Vol. 335, № 2. – P. 163-174.

146. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: A Silent Driver of Cardiovascular Risk and a New Target for Intervention / G. Gallo, G. Nalli, F. Baratta

[et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – Vol. 26, № 16. – Art. 8081.

147. MRI Dixon fat-corrected Look-Locker T1 mapping for quantification of liver fibrosis and inflammation: a comparison with the non-fat-corrected shortened modified Look-Locker inversion recovery technique / J. B. Klaus, U. Goerke, M. Klarhöfer [et al.] // Investigative Radiology. – 2024. – Vol. 59, No. 11. – P. 754-760.

148. MRI Extracellular Volume Fraction in Liver Fibrosis - A Comparison of Different Time Points and Blood Pool Measurements / V.C. Obmann, M. Ardoino, J. Klaus [et al.] // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2024. – Vol. 60, № 4. - P. 1678-1688.

149. MRI risk stratification in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): from diffuse liver disease to focal lesions / G. Carboni, N.H. Concatto, R. Vanceta [et al.] // Abdominal Radiology. – 2026. – Vol. 51, № 10. – P. 4997-5011.

150. MRI-based fat quantification of the liver: Is it time for commercially available products? / S. Hupfeld, D. Pischel, D. Jechorek [et al.] // European Journal of Radiology. – 2021. – Vol. 144. – Art. 109993.

151. MRI-derived extracellular volume to assess liver fibrosis in patients with metabolic-associated steatotic liver disease / F.V. de Oliveira Terzi, D.B. Parente, G.C. Camargo [et al.] // Abdominal Radiology. – 2025. – Vol. 50, № 11. – P. 5223-5231.

152. Multi-modal AI for opportunistic screening, staging and progression risk stratification of steatotic liver disease / Y. Gao, C. Li, W. Chang [et al.] // Nature Communications. – 2026. – Vol. 17. – Art. 1562.

153. Multiparametric magnetic resonance for the non-invasive diagnosis of liver disease / R. Banerjee, M. Pavlides, E. M. Tunnicliffe [et al.] // Journal of Hepatology. – 2014. – Vol. 60, No. 1. – P. 69-77.

154. Multiparametric magnetic resonance imaging for quantitation of liver disease: a two-centre cross-sectional observational study / N. McDonald, P. J. Eddowes, J. Hodson [et al.] // Scientific Reports. – 2018. – Vol. 8, No. 1. – Art. 9189.

155. Multiparametric magnetic resonance imaging predicts clinical outcomes in patients with chronic liver disease / M. Pavlides, R. Banerjee, J. Sellwood [et al.] // Journal of Hepatology. – 2016. – Vol. 64, No. 2. – P. 308-315.

156. Multiparametric MR assessment of liver fat, iron, and fibrosis: a concise overview of the liver “Triple Screen” / G. Low, C. Ferguson, S. Locas [et al.] // Abdominal Radiology. – 2023. – Vol. 48, № 6. – P. 2060-2073.

157. Multiparametric MRI for diagnosing clinically significant portal hypertension and predicting liver decompensation / E. Ozkaya, O. Bane, E. Bhuiyan [et al.] // Liver International. – 2025. – Vol. 45, No. 11. – Art. e70368.

158. Multi-vendor, multi-field strength validation of MRI-proton density fat fraction for fat quantification: a standardized phantom study / K.C. Yen, P.C. Liang, Y.H. Lu [et al.] // Journal of the Formosan Medical Association. – 2026. - Epub ahead of print.

159. Noninvasive assessment of clinically significant portal hypertension using ΔT1 of the liver and spleen and ECV of the spleen on routine Gd-EOB-DTPA liver MRI / D. Catucci, V. C. Obmann, A. Berzigotti [et al.] // European Journal of Radiology. – 2021. – Vol. 144. – Art. 109958.

160. Non-invasive assessment of liver fibrosis in autoimmune hepatitis: Diagnostic value of liver magnetic resonance parametric mapping including extracellular volume fraction / N. Mesropyan, P.A. Kupczyk, L. Dold [et al.] // Abdom Radiol. – 2021. – 46. – P. 2458-2466.

161. Non-invasive ultrasound assessment of chronic liver disease: current position and future directions for a “one-stop” liver ultrasound approach / P.S. Sidhu, M. Secil, D.-A. Clevert [et al.] // Insights into Imaging. – 2026. – Vol. 17, Is. 1. – 120.

162. Part 1: CAR Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease Working Group Guidance Statements for Detecting and Grading Hepatic Steatosis Using Ultrasound, CT, or MRI / M.P. Wilson, A. Tang, G. Low [et al.] // Canadian Association of Radiologists Journal. – 2026. – Vol. 77, № 1. – P. 58-72.

163. Photon-counting CT-derived hepatic extracellular volume quantification for noninvasive risk stratification of clinically significant portal hypertension (CSPH): a prospective cohort study / T. Dell, V. Tischler, D. Zocholl [et al.] // European Radiology. – 2026. – Vol. 36, № 5. – P. 3489-3500.

164. Photon-counting CT-derived Quantification of Hepatic Fat Fraction: A Clinical Validation Study / T. Dell, N. Mesropyan, Y. Layer [et al.] // Radiology. – 2025. – Vol. 314, № 3. – Art. e241677.

165. Photon-counting Detector CT for Liver Fat Quantification: Validation across Protocols in Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease / H. Lin, X. Xu, R. Deng [et al.] // Radiology. – 2024. – Vol. 312, № 3. – Art. e240038.

166. Pickhardt, P.J. Noninvasive Quantitative CT for Diffuse Liver Diseases: Steatosis, Iron Overload, and Fibrosis / P.J. Pickhardt, M.G. Lubner // RadioGraphics. – 2025. – Vol. 45, № 1. – Art. e240176.

167. Plakida, A. Metabolically associated fatty liver disease: What hepatologists need to know about this systemic disease / A. Plakida, O. Iushkovska, L.E. Sierpińska // World Journal of Hepatology. – 2026. – Vol. 18, № 3. – Art. 113284.

168. Prediction of hepatic functional reserve using a gadoxetic acid-enhanced MRI-derived “Severity Index” / F. Isik, A. Yalcin, S. Yilmaz [et al.] // BMC Medical Imaging. – 2026. – Vol. 26. - Art. 15.

169. Preliminary quantitative assessment of liver and spleen MR imaging and elastography in clinically significant portal hypertension [Текст] / C. de Margerie-Mellon, F. Joly, A. Tenenhaus [et al.] // Scientific Reports. – 2026. – Vol. 16. – Art. 5430.

170. Prevalence of alcohol-associated liver disease: a systematic review and meta-analysis / S. Amonker, A. Houshmand, A. Hinkson [et al.] // Hepatology Communications. – 2023. – Vol. 7, № 5. – P. e0133.

171. Prevalence, severity and determinants of steatotic liver disease among individuals with metabolic and alcohol risk from the community / C.D. Hansen, J.K. Hansen, M. Israelsen [et al.] // Journal of Hepatology. – 2025. – Vol. 83, Is. 6. – P. 1278-1291.

172. Prospective Comparison of 2D-Shear Wave Elastography and Vibration-Controlled Transient Elastography in Assessing Liver Fibrosis in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease / Q. Li, Y. Gao, D. Wang [et al.] // Academic Radiology. – 2025. – Vol. 32, Is. 9. – P. 5100-5111.

173. Prospective comparison of magnetic resonance imaging to transient elastography and serum markers for liver fibrosis detection / H. A. Dyvorne, G. H. Jajamovich, O. Bane [et al.] // Liver International. – 2016. – Vol. 36, No. 5. – P. 659-666.

174. Quantification of Liver Fat Content with CT and MRI: State of the Art / J. Starekova, D. Hernando, P.J. Pickhardt, S.B. Reeder // Radiology. – 2021. – Vol. 301, № 2. – P. 250-262.

175. Quantification of liver iron overload among pediatric patients with magnetic resonance imaging: current state of the art / G.A. Hryniewicz, D. Swieton, M. Grzywinska [et al.] // Polish Journal of Radiology. – 2025. – Vol. 90. – P. e582-e590.

176. Quantification of liver iron overload with MRI: review and guidelines from the ESGAR and SAR / S.B. Reeder, T. Yokoo, M. Franca [et al.] // Radiology. – 2023. – Vol. 307, № 1. – e221856.

177. Quantitative liver MRI biomarkers: what the radiologist should know / M. Mazzola, R. Cannella, G. Pilato [et al.] // Journal of Medical Imaging and Interventional Radiology. – 2024. – Vol. 11. - Art. 13.

178. Quantitative MRI of the liver: Evaluation of extracellular volume fraction and other quantitative parameters in comparison to MR elastography for the assessment of hepatopathy / P.A. Kupczyk, N. Mesropyan, A. Isaak [et al.] // Magn Reson Imaging. – 2021. – 77. – P. 7-13.

179. Quantitative Ultrasound for Hepatic Steatosis: A Systematic Review Highlighting the Diagnostic Performance of Ultrasound-Derived Fat Fraction / D. Kavvadas, V. Rafailidis, A. Liakos [et al.] // Diagnostics. – 2025. – Vol. 15, Is. 20. – 2640.

180. Reduction of respiratory motion artifacts in free-breathing abdominal MRI using strategic averaging of reassembled k-space data with Self-Modeled respiratory state sorting / F.M. Chiu, J.W. Chai, Y.T. Fang [et al.] // Physica Medica. – 2025. – Vol. 139. - Art. 105185.

181. Reference values for water-specific T1 of the liver at 3 T: T2*-compensation and the confounding effects of fat / R. B. Thompson, R. Sherrington, C. Beaulieu [et al.] // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2024. – Vol. 60, No. 5. – P. 2063-2075.

182. Reproducibility of absolute quantification of adenosine triphosphate and inorganic phosphate in the liver with localized 31P-magnetic resonance spectroscopy at 3-T using different coils / M. Jonuscheit, S. Wierichs, M. Rothe [et al.] // NMR in Biomedicine. – 2024. – Vol. 37, № 8. - Art. e5120.

183. Rinella, M.E. From NAFLD to MASLD: updated naming and diagnosis criteria for fatty liver disease / M.E. Rinella, S. Sookoian // Journal of Lipid Research. – 2024. – Vol. 65, № 1. – Art. 100485.

184. Role of Liver Function Assessment in Portal Venous Interventions and Locoregional Therapies for Liver Tumors / M. Neale, J. Chansangrat, A. Khooblall [et al.] // Techniques in Vascular and Interventional Radiology. – 2025. – Vol. 28, Is. 4. – P. 101089.

185. Spectroscopy-Based Multi-Parametric Quantification in Subjects with Liver Iron Overload at 1.5T and 3T / G. Simchick, R. Zhao, G. Hamilton [et al.] // Magn Reson Med. – 2022. - 87(2). – P. 597-613.

186. Staging liver fibrosis with various diffusion-weighted magnetic resonance imaging models / Y.L. Jiang, J. Li, P.F. Zhang [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2024. – Vol. 30, № 9. – P. 1164-1176.

187. State-of-the-Art Quantification of Liver Iron With MRI - Vendor Implementation and Available Tools / A. Tipirneni-Sajja, U. Shrestha, J. Esparza [et al.] // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2025. – Vol. 61, № 3. – P. 1110-1132.

188. Synthetic extracellular volume fraction without hematocrit sampling for hepatic applications / N. Mesropyan, P. Kupczyk, A. Isaak [et al.] // Abdominal Radiology. – 2021. – Vol. 46, № 10 – P. 4637-4646.

189. T1 mapping, T2 mapping and MR elastography of the liver for detection and staging of liver fibrosis / D. H. Hoffman, A. Ayoola, D. Nickel [et al.] // Abdominal Radiology. – 2020. – Vol. 45, № 3. – P. 692-700.

190. T1/T2 mapping as a non-invasive method for evaluating liver fibrosis based on correlation of biomarkers: a preclinical study / S. Xue, Y. Zhu, M. Shao [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2025. – Vol. 25. - Art. 122.

191. Tc-99m mebrofenin hepatobiliary scintigraphy to assess future liver remnant function before major liver surgery / H. Smet, D. Martin, E. Uldry [et al.] // Journal of Surgical Oncology. – 2023. – Vol. 128, Is. 8. – P. 1312-1319.

192. The burden of chronic hepatitis B and C in 2022 and progress towards elimination: a global report / F. Cui, D. Faini, D. Razavi-Shearer [et al.] // The Lancet Gastroenterology & Hepatology. – 2026. – Vol. 11, № 6. – P. 509-520.

193. The diagnostic value of MRI-PDFF in hepatic steatosis of patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a systematic review and meta-analysis / Y.X. Zhang, Y.P. Feng, C.L. You [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2025. – Vol. 25. - Art. 451.

194. The Global Burden of Cirrhosis and Other Chronic Liver Diseases in 2021 / E.K.J. Tham, D.J.H. Tan, P. Danpanichkul [et al.] // Liver International. – 2025. – Vol. 45, № 3. – Art. e70001.

195. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review / Z.M. Younossi, P. Golabi, J.M. Paik [et al.] // Hepatology. – 2023. – Vol. 77, № 4. – P. 1335-1347.

196. The Lancet Commission on addressing the global hepatocellular carcinoma burden: comprehensive strategies from prevention to treatment / S.L. Chan, H.C. Sun, Y. Xu [et al.] // The Lancet. – 2025. – Vol. 406, № 10504. – P. 731-778.

197. The Role of Kupffer Cells and Liver Macrophages in the Pathogenesis of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease / I. Tsomidis, A. Tsakou, A. Voumvouraki, E. Kouroumalis // Biomedicines. – 2026. – Vol. 14, № 1. – Art. 151.

198. The staging of nonalcoholic fatty liver disease fibrosis: a comparative study of MR elastography and the quantitative DCE-MRI exchange model / H. Ren, D. Yang, H. Xu [et al.] // Heliyon. – 2024. – Vol. 10, № 2. – Art. e24558.

199. Torp, N. The steatotic liver disease burden paradox: unravelling the key role of alcohol / N. Torp, M. Israelsen, A. Krag // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2025. – Vol. 22. – P. 281-292.

200. Two-point Dixon and six-point Dixon magnetic resonance techniques in the detection, quantification and grading of hepatic steatosis / M. Elfaal, A. Supersad, C. Ferguson [et al.] // World Journal of Radiology. – 2023. – Vol. 15, № 10. – P. 293-303.

201. Ultrashort echo time imaging for quantification of hepatic iron overload: comparison of acquisition and fitting methods via simulations, phantoms, and in vivo data / A. Tipirneni-Sajja, R.B. Loeffler, A.J. Krafft [et al.] // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2019. – Vol. 49, № 5. – P. 1475-1488.

202. Value of two-point Dixon water-only Look-Locker T1 mapping on the assessment of liver fibrosis in chronic liver disease with hepatic steatosis / M. Higashi, M. Tanabe, U. Goerke [et al.] // British Journal of Radiology. – 2026. – Vol. 99, № 1181. – P. 973-979.

203. WFUMB Guideline/Guidance on Liver Multiparametric Ultrasound: Part 1. Update to 2018 Guidelines on Liver Ultrasound Elastography / G. Ferraioli, R.G. Barr, A. Berzigotti [et al.] // Ultrasound in Medicine & Biology. – 2024. – Vol. 50, Is. 8. – P. 1071-1087.

204. WFUMB Guidelines/Guidance on Liver Multiparametric Ultrasound. Part 2: Guidance on Liver Fat Quantification / G. Ferraioli, R.G. Barr, A. Berzigotti [et al.] // Ultrasound in Medicine & Biology. – 2024. – Vol. 50, Is. 8. – P. 1088-1098.

205. Willyard, C.E. Nuclear Medicine Liver/Spleen Test / C.E. Willyard, S.C. Kalathil // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2026.

206. World Health Organization. Global hepatitis report 2026. – Geneva: World Health Organization, 2026. – 94 p.

207. World Health Organization. Global status report on alcohol and health and treatment of substance use disorders. – Geneva: World Health Organization, 2024.

208. World Health Organization. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection. – Geneva: World Health Organization, 2024. – 272 p.

209. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) // The Lancet. – 2024. – Vol. 403, № 10431. – P. 1027-1050.

210. Yamaguchi, R. Comparison of the diagnostic accuracy of shear wave elastography with transient elastography in adult nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and network meta-analysis of diagnostic test accuracy / R. Yamaguchi, T. Oda, K. Nagashima // Abdominal Radiology. – 2025. – Vol. 50, Is. 2. – P. 734-746.

211. Yin, M. MR Elastography: Practical Questions, From the AJR Special Series on Imaging of Fibrosis / M. Yin, R.L. Ehman, K. Shanbhogue // American Journal of Roentgenology. – 2024. – Vol. 223, № 3. – Art. e2430421.

212. Zhang, S. Global progress, challenges and strategies in eliminating public threat of viral hepatitis / S. Zhang, F. Cui // Infectious Diseases of Poverty. – 2025. – Vol. 14. – Article 9.

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

ПРИЛОЖЕНИЕ

1. Список пациентов, обследованных на МР-томографе 3 Тл

№ п/п	Фамилия	№ и/б	№ п/п	Фамилия	№ и/б
1	К-н А.С.	69144/A23	39	Г-ая О.А.	5489/A23
2	Б-в Н.А.	88898/A22	40	С-в В.В.	87339/A23
3	Ч-ва С.А.	7432/A22	41	И-ва Н.Н.	122982/A23
4	Г-ва Л.Н.	18168/A22	42	М-ян Р.М.	110173/A23
5	Д-ва Г.Н.	124499/A22	43	Н-в А.Н.	135198/A23
6	Г-ва М.Г.	71830/A22	44	П-ко К.А.	117988/A23
7	Г-ва Т.Н.	98207/A22	45	Э-он А.С.	121886/A23
8	К-ва Г.А.	121454/A22	46	Р-ва Л.В.	91056/A23
9	Б-ая А.И.	123155/A22	47	М-ва Т.С.	124268/A23
10	Б-на И.В.	123145/A22	48	С-ик Л.Н.	95212/A23
11	Ф-ух Е.А.	5599/A21	49	К-га О.Ю.	8124/A23
12	А-ян Р.А.	37526/A17	50	Т-в А.Т.	24317/A23
13	К-в О.Ю.	31395/A23	51	Г-на К.В.	35910/A23
14	Т-ко Л.В.	128573/A22	52	И-ва Т.А.	68036/A23
15	М-ян М.Ю.	30354/A23	53	Р-ва П.А.	135123/A23
16	К-ва Т.В.	7891/A23	54	В-на М.В.	132833/A23
17	Д-в М.В.	69104/A23	55	А-в А.С.	113147/A23
18	О-ян А.Р.	78856/A23	56	Г-ва А.С.	75296/A23
19	Ч-ко Н.М.	7905/A23	57	Щ-ва Ю.С.	137520/A23
20	Л-ах Ю.В.	81988/A23	58	Н-на Н.П.	86089/A23
21	Л-ва Т.А.	69108/A23	59	Н-н И.И.	79754/A23
22	П-ая Л.В.	121461/A22	60	З-ая И.О.	74907/A23
23	Р-ва М.А.	70393/A23	61	Б-ая А.В.	88531/A23
24	М-ис Н.В.	31378/A23	62	И-ва Л.Н.	70878/A23
25	Б-на С.Г.	42645/A23	63	Ф-ва В.В.	9411/A23
26	А-ва С.Е.	42649/A23	64	М-в В.В.	35249/A24
27	М-ва М.А.	68688/A23	65	К-ас С.Е.	104074/A24
28	М-ян А.Р.	61418/A23	66	Б-ат В.Е.	91333/A24
29	Х-на Р.А.	67228/A23	67	М-н В.А.	123393/A24
30	Н-в С.А.	67214/A23	68	М-в К.В.	65328/A24
31	Г-в В.Н.	70386/A23	69	В-н И.С.	123890/A24
32	С-ва О.П.	58264/A23	70	В-на Ю.А.	97507/A24
33	К-ур С.И.	92338/A23	71	З-ва И.Е.	29371/A24
34	П-на А.В.	85954/A23	72	З-ва И.Е.	6397/A24
35	П-ва М.А.	126885/A23	73	С-ая Е.А.	5141/A24
36	М-ва У.М.	122978/A23	74	С-ая Е.А.	4621/A24
37	С-на И.П.	74154/A23	75	Р-ас В.П.	112404/A24
38	Г-ая О.А.	6168/A23	76	Х-н Е.Б.	74110/A24
77	З-на Т.Е.	129620/A24	119	М-в И.Б.	74280/A24

78	С-ая Н.А.	27032/А24	120	Ц-в С.В.	31602/А24
79	З-н Н.В.	112910/А24	121	Б-в Е.А.	59870/А24
80	С-ва М.С.	35973/А24	122	Е-в И.Б.	94165/А24
81	Х-в Х.А.	90848/А24	123	Е-ва С.В.	136048/А24
82	К-ва Н.И.	111850/А24	124	М-ян К.Р.	42789/А24
83	Б-ко В.А.	44709/А24	125	Г-н О.Е.	110760/А24
84	Ф-ст А.Н.	8962/А24	126	А-в С.В.	54585/А24
85	Д-ко Н.А.	64630/А24	127	А-фа А.Б.	124215/А24
86	Д-ва Н.А.	114071/А24	128	С-ва А.С.	62393/А24
87	Г-ва М.В.	44248/А24	129	С-в И.С.	74572/А24
88	К-в Е.Е.	64408/А24	130	Б-н С.В.	37282/А24
89	Ф-на Т.В.	51806/А24	131	С-в И.В.	9585/А24
90	Д-в А.Д.	55950/А24	132	К-ва Б.С.	114325/А24
91	С-в Е.А.	61008/А24	133	Х-в Р.А.	66685/А24
92	С-ва Н.М.	9626/А24	134	Х-ва З.А.	102253/А24
93	С-в Ю.Н.	128099/А24	135	П-в А.Е.	25087/А24
94	Т-н Д.А.	123695/А24	136	Е-в В.Н.	90805/А24
95	П-в А.С.	118097/А24	137	К-н Е.Ю.	84166/А24
96	И-ва Е.В.	122052/А24	138	П-в А.С.	82057/А24
97	П-в Д.А.	119849/А24	139	Н-н Д.А.	109908/А24
98	К-ва Е.Ю.	125132/А24	140	Д-ик В.В.	29244/А24
99	В-ва В.И.	37738/А24	141	С-ва С.Е.	13924/А24
100	Х-в В.Е.	118501/А24	142	Л-ва Д.А.	93122/А24
101	П-в О.С.	60051/А24	143	К-в А.В.	102326/А24
102	Г-на С.В.	133613/А24	144	К-ва А.А.	80159/А24
103	Ц-ва Э.П.	61578/А24	145	Ц-ко А.Д.	109970/А24
104	Р-в В.И.	69736/А24	146	Г-ва И.Н.	80992/А24
105	К-в А.Г.	4931/А24	147	Б-ва Л.Н.	70692/А24
106	В-на А.С.	57820/А24	148	Р-ич А.С.	77738/А24
107	Б-ко А.Б.	8353/А24	149	С-ва А.Д.	43242/А24
108	К-на Н.А.	41057/А24	150	Р-ич А.С.	102102/А24
109	Ж-в А.О.	33592/А24	151	Г-юк В.И.	8753/А24
110	П-в А.Э.	58389/А24	152	О-ва И.В.	5693/А24
111	П-ва О.С.	122839/А24	153	С-ва О.К.	109137/А24
112	М-ва А.А.	6349/А24	154	П-в О.В.	118265/А24
113	М-в Д.В.	117283/А24	155	Р-ан М.Н.	131197/А24
114	К-яр Е.Н.	68363/А24	156	Т-ва В.Ю.	89366/А24
115	М-ий М.А.	68304/А24	157	И-ва О.А.	89124/А24
116	Б-ко А.И.	75472/А24	158	Н-а М.А.	103414/А24
117	Л-ий К.С.	26396/А24	159	П-н М.Ю.	92743/А24
118	Л-в А.А.	124649/А24	160	О-ко С.Е.	118887/А24
161	Ц-зе Г.Д.	5767/А24	202	П-на К.С.	72109/А24

162	Х-в Х.Д.	122239/А24	203	В-ина Т.В.	39433/А25
163	Д-ва Д.А.	101197/А24	204	Л-в Ю.В.	103925/А25
164	Б-ва К.П.	71112/А24	205	Л-на Д.О.	101820/А25
165	А-ва А.В.	25323/А24	206	Я-ва Б.В.	11086/А25
166	К-в С.	7534/А24	207	Ш-ин Г.М.	48035/А25
167	З-ий А.А.	70344/А24	208	С-ва А.С.	80215/А25
168	Д-ни Ю.И.	111408/А24	209	Ж-на Л.Е.	89731/А25
169	Л-в П.А.	118165/А24	210	В-в Л.А.	26916/А25
170	Б-он А.А.	118683/А24	211	Ж-на Г.А.	22273/А25
171	У-на Д.А.	8651/А24	212	С-в Р.А.	7799/А25
172	Д-ий В.А.	82428/А24	213	В-в Ю.В.	120339/А25
173	С-в А.Л.	17249/А24	214	О-н Г.Б.	136236/А25
174	М-в В.В.	9204/А24	215	П-ич Р.Д.	41102/А25
175	Ш-в С.П.	65602/А24	216	Х-ва З.А.	120255/А25
176	Е-ва М.П.	130627/А24	217	Ш-ин Е.Н.	51614/А25
177	Б-ва В.А.	25250/А24	218	О-на В.М.	30091/А25
178	К-в А.Н.	62946/А24	219	К-ва О.Г.	56245/А25
179	И-ва Р.А.	70809/А24	220	У-в О.Б.	118784/А25
180	З-в О.В.	81687/А24	221	К-ва А.А.	79429/А25
181	В-ий С.В.	6829/А24	222	З-ин И.С.	4476/А25
182	С-ая В.И.	51096/А24	223	К-н Л.Д.	105109/А25
183	К-ва В.П.	35640/А24	224	Р-ов А.К.	57788/А25
184	Р-ва М.В.	116788/А24	225	Е-в И.Б.	128779/А25
185	Л-ва В.В.	101472/А24	226	Ц-ина Я.Г.	121565/А25
186	В-ва Н.П.	120043/А24	227	И-в А.С.	74271/А25
187	Г-в А.В.	102834/А24	228	П-ва О.С.	74792/А25
188	Б-в И.В.	106694/А24	229	И-в Ю.К.	18332/А25
189	С-ва Н.А.	50411/А24	230	Ф-ин Н.Г.	137911/А25
190	К-на М.А.	7496/А24	231	Т-ва М.М.	126585/А25
191	З-ва Д.Л.	119148/А24	232	Ф-ва Б.М.	71236/А25
192	В-ина И.М.	7592/А24	233	Б-н Ю.В.	130323/А25
193	Г-ва И.А.	63382/А25	234	Б-н О.Г.	18814/А25
194	Ю-ина И.Р.	38155/А25	235	О-н Т.И.	129520/А25
195	Г-ин С.А.	15944/А25	236	Щ-ва О.Д.	132365/А25
196	Н-в О.К.	98462/А25	237	И-ина И.Д.	112626/А25
197	З-ва М.С.	107980/А25	238	Ю-н Р.Р.	79221/А25
198	Б-н И.В.	126140/А25	239	А-фа А.Б.	117793/А25
199	Т-н М.П.	137142/А25	240	Д-ина И.М.	63694/А25
200	Р-ва С.С.	21367/А25	241	Ц-н Ю.Б.	41470/А25
201	Б-н А.О.	118337/А25			

2. Список пациентов, обследованных на МР-томографе 1,5 Тл

№ п/п	Фамилия	№ и/б	№ п/п	Фамилия	№ и/б
1	А-ва Д.А.	53201-2025-А	41	Б-н А.В.	84285-2024-А
2	А-ва А.М.	12761-25-С	42	Б-ва В.В.	82159-22-С
3	А-ва Р.А.	47157-25-С	43	Б-ва В.Ф.	51060-25-С
4	А-ва А.А.	83423-24-С	44	Б-с Т.Г.	51320-25-С
5	А-ян К.С.	44326-2025-А	45	Б-ва Ф.К.	83175-2024-А
6	А-ян А.Г.	19240-25-С	46	Б-ч А.А.	60808-2025-А
7	А-в Г.Г.	46421-25-С	47	Б-в О.М.	56367-25-С
8	А-ва А.М.	88495-24-С	48	Б-ая М.	60283-25-С
9	А-ва Г.К.	12801-25-С	49	Б-в Б.Р.	58034-25-С
10	А-ва П.В.	49757-25-С	50	Б-в Р.А.	64316-25-С
11	А-в М.В.	12093-25-С	51	Б-в У.Д.	24002-25-С
12	А-ва Н.Г.	6862-25-С	52	Б-ва Н.А.	18776-25-С
13	А-ян Р.О.	144361-2025-А	53	Б-ко О.Г.	44095-25-С
14	А-в С.С.	59674-25-С	54	Б-в В.В.	6349-25-С
15	А-на Л.А.	16913-25-С	55	Б-в В.А.	48342-2025-А
16	А-в Ю.В.	23058-26-С	56	Б-к Л.А.	50434-25-С
17	А-ч С.С.	72281-26-С	57	Б-н М.А.	71838-24-С
18	А-ян Э.Ш.	16796-25-С	58	Б-в А.И.	47510-25-С
19	А-ми Г.А.	23825-25-С	59	Р-н Ю.А.	58132-25-С
20	А-на Л.Ю.	77962-24-С	60	Б-ва Н.А.	17622-2025-А
21	А-ва Е.А.	104599-22	61	Б-в Ю.И.	25243-25-С
22	А-ва Е.А.	103543-22	62	Б-ва С.В.	84395-25-С
23	А-ва Г.Г.	53203-2025-А	63	Б-в О.А.	16766-25-С
24	А-ва Г.М.	76228-24-С	64	Б-ва Е.А.	55253-2025-А
25	А-в Е.А.	56397-25-С	65	Б-ий А.Я.	15745-25-С
26	А-в Х.М.	46370-25-С	66	В-в М.В.	16942-2025-А
27	А-ва Г.К.	42567-2025-А	67	В-в Д.С.	2836-2025-А
28	А-ва М.В.	14895-2026-А	68	В-ко М.Ю.	18269-2025-А
29	Б-би О.В.	86183-2024-А	69	В-ий А.В.	63521-25-С
30	Б-на Е.В.	55153-25-С	70	В-ва О.В.	53039-25-С
31	Б-ва Х.П.	3357-25-С	71	В-ч А.В.	83712-2024-А
32	Б-в Х.И.	21614-25-С	72	В-в В.С.	44325-25-С
33	Б-т А.В.	88285-2024-А	73	В-ий В.Э.	82666-24-С
34	Б-с Д.С.	54362-25-С	74	В-в И.А.	45644-25-С
35	Б-ва О.В.	110500-25-С	75	В-к О.	48601-2025-А
36	Б-ва Н.В.	45838-25-С	76	В-на И.Г.	51037-25-С
37	Б-ва Н.О.	72345-24-С	77	В-на А.А.	79400-2024-А
38	Б-в Э.К.	14377-25-С	78	В-ий С.Я.	58784-25-С
39	Б-ая Е.А.	57004-25-С	79	В-н А.Ю.	18833-2025-А
40	Б-в О.В.	12836-25-С	80	В-ва Т.В.	74418-24-С

81	В-ва Н.В.	31429-2025-А	123	Д-ян Г.Т.	10823-25-С
82	В-ян А.В.	14921-25-С	124	Д-в И.В.	45214-25-С
83	Г-н А.В.	9521-25-С	125	Д-в Д.А.	49776-25-С
84	Г-в Ш.С.	11429-25-С	126	Д-на Е.В.	20892-25-С
85	Г-ва Х.Х.	86162-24-С	127	Е-в В.А.	74882-2024-А
86	Г-ая В.И.	60811-2025-А	128	Е-в И.А.	63975-25-С
87	Г-ц К.А.	60071-25-С	129	Е-в Ю.Н.	27765-25-С
88	Г-на Т.Н.	22251-2025-А	130	Е-ва К.А.	13283-2025-А
89	Г-ва А.Г.	82891-24-С	131	Е-в А.Ю.	29913-25-С
90	Г-в М.Р.	1843-2025-А	132	Е-ян К.Ю.	29777-2025-А
91	Г-в В.В.	18541-25-С	133	Е-ва Б.В.	26134-2025
92	Г-в Д.А.	81363-2024-А	134	Е-н О.В.	30312-25-С
93	Г-в Э.А.	53167-25-С	135	Е-в Д.А.	74455-2024-А
94	Г-ая Н.Н.	29878-25-С	136	Е-ва А.В.	60807-2025-А
95	Г-на Н.М.	3161-2025-А	137	Е-ва Т.Ф.	78333-2024-А
96	Г-ва А.Б.	17522-25-С	138	Ж-на М.Г.	77665-2024-А
97	Г-ва В.В.	52769-25-С	139	Ж-в Р.А.	22407-2025-А
98	Г-в В.В.	24271-25-С	140	Ж-н Н.В.	44932-2025-А
99	Г-ая В.А.	26335-25-С	141	Ж-ва А.Р.	75494-24-С
100	Г-ва Е.В.	49571-2025-А	142	Ж-в Н.В.	4334-26-С
101	Г-ая Л.Н.	76581-2024-А	143	Ж-ва Н.В.	64677-25-С
102	Г-к Л.М.	6054-25-С	144	Ж-ва Т.В.	83508-2024-А
103	Г-в С.Ю.	55061-25-С	145	Ж-ая Л.А.	28418-25-С
104	Г-ва Е.И.	49570-2025-А	146	З-ая Т.М.	55352-25-С
105	Г-ян В.Е.	61587-25-С	147	З-ва Н.А.	858726-25-С
106	Г-к А.В.	31959-25-С	148	З-ва Т.В.	59993-25-С
107	Г-на А.В.	105248-25-С	149	З-ая Л.В.	49121-25-С
108	Г-ко Р.А.	51844-25-С	150	З-ва О.Ю.	16630-25-С
109	Г-с Н.П.	52624-25-С	151	З-в И.А.	29912-2025-А
110	Г-т С.Л.	85918-2024-А	152	З-ва Г.К.	60761-25-С
111	Г-ва А.В.	25038-2025-А	153	З-ая М.Л.	29881-25-С
112	Г-в К.Г.	26844-25-С	154	З-ко Ю.М.	24369-25-С
113	Г-ва Ш.Р.	76599-2024-А	155	З-ва Т.В.	25751-25-С
114	Г-н Г.В.	21991-25-С	156	З-к В.А.	26680-25-С
115	Д-в Р.Ш.	12387-25-С	157	З-в А.А.	808920-22-С
116	Д-в А.Х.	83098-24-С	158	З-в Е.Ю.	45914-2025-А
117	Д-ва Е.А.	2346-25-С	159	З-ва Т.Н.	55234-25-С
118	Д-ва Ю.С.	61249-24-С	160	З-н Д.Ю.	28577-2025-А
119	Д-ва И.Е.	51962-25-С	161	З-ва А.А.	45334-25-С
120	Д-в Р.С.	66134-25-С	162	И-в А.В.	59361-2025-А
121	Д-в С.Г.	60790-25-С	163	И-ва Е.Т.	79399-2024-А
122	Д-ян А.С.	25191-2025-А	164	И-ва О.В.	74885-2024-А

165	Д-ва А.М.	80940-24-С	207	И-ва Т.И.	85919-2024-А
166	И-на Т.А.	60812-2025-А	208	К-в Н.Ф.	48347-2025-А
167	И-ва Б.Т.	82801-2024-А	209	К-ва Л.Г.	27400-25-С
168	И-в С.А.	23719-25-С	210	К-н М.Н.	20808-25-С
169	И-ва М.	57139-25-С	211	К-ц Л.И.	88505-24-С
170	И-ий С.Э.	49407-2025-А	212	К-ва М.А.	10765-25-С
171	И-в М.А.	28687-25-С	213	К-в М.В.	77257-24-С
172	И-н С.В.	27066-25-С	214	К-ян Н.С.	48349-2025-А
173	И-ва М.Г.	87569-24-С	215	К-ва Т.А.	31853-2025-А
174	И-н О.В.	7162-25-С	216	К-в В.В.	48587-25-С
175	И-н О.В.	45910-2025-А	217	К-ва Ю.В.	52336-2025-А
176	И-н Б.М.	63479-24-С	218	К-в Р.В.	30977-25-С
177	К-в Р.Р.	20311-25-С	219	К-ва А.В.	83950-2024-А
178	К-в Е.С.	74962-2024-А	220	К-ва Д.Н.	82461-2024-А
179	К-в С.Н.	51402-25-С	221	К-н Д.С.	56868-25-С
180	К-н А.В.	52476-2025-А	222	К-н А.А.	77211-24-С
181	К-на А.В.	52482-2025-А	223	К-ва Е.А.	78308-2024-А
182	К-ва М.В.	9541-25-С	224	К-ва Н.И.	18219-25-С
183	К-ва И.В.	48323-25-С	225	К-н Я.Е.	46104-2025-А
184	К-в Т.С.	9913-25-С	226	К-н М.С.	83711-2024-А
185	К-на Н.И.	13483-2025-А	227	К-в А.В.	29058-25-С
186	К-в А.А.	22549-25-С	228	К-в Д.С.	21555-25-С
187	К-на М.А.	77031-2024-А	229	К-в Л.Е.	48343-2025-А
188	К-ва Ф.К.	46734-25-С	230	К-ко А.Ю.	23831-2025-А
189	К-ва Н.Т.	63643-25-С	231	К-ва А.А.	4085-25-С
190	К-ян А.К.	5341-25-С	232	К-ой И.Т.	6957-25-С
191	К-в С.	14308-25-С	233	К-в М.А.	64239-24-С
192	К-в Д.С.	56743-25-С	234	К-х А.В.	57281-25-С
193	К-в П.А.	1850-2025-А	235	К-ва И.В.	12819-25-С
194	К-ва С.А.	55248-25-С	236	К-в В.Ю.	48697-25-С
195	К-ва Н.	31180-25-С	237	К-в С.В.	25776-25-С
196	К-н К.И.	78131-2024-А	238	К-ва Л.А.	80859-24-С
197	К-ва Р.Ш.	76594-2024-А	239	К-в С.В.	54684-25-С
198	К-ва Б.В.	83939-2024-А	240	К-в Д.А.	59269-25-С
199	К-ва Х.А.	27691-25-С	241	К-в Д.Д.	16067-25-С
200	К-ко Е.М.	30703-25-С	242	К-ва А.С.	46951-25-С
201	К-к Д.Е.	23922-25-С	243	К-ко С.А.	25053-2025-А
202	К-ва А.И.	83563-24-С	244	К-ко С.С.	13497-2025-А
203	К-да П.И.	85643-2024-А	245	К-на С.В.	21070-25-С
204	К-в И.В.	60814-25-С	246	К-ва М.И.	22706-25-С
205	К-в С.Г.	84408-24-С	247	К-в Э.С.	23268-25-С
206	К-в Г.А.	88537-24-С	248	К-ва М.А.	86412-2024-А

249	К-в Р.А.	59763-25-С	291	К-ва А.В.	72826-2024-А
250	К-ко Л.Г.	82454-2024-А	292	К-в М.В.	73665-24-С
251	К-ва Ш.М.	59831-25-С	293	М-к О.Н.	54986-25-С
252	К-н А.Ю.	12734-25-С	294	М-в А.С.	31507-25-С
253	К-ва О.В.	60809-2025-А	295	М-ва З.З.	8292-25-С
254	Л-к Е.А.	82803-2024-А	296	М-ва Э.Г.	61488-25-С
255	Л-ва Е.А.	63021-25-С	297	М-ва А.В.	25192-2025-А
256	Л-в К.Е.	10642-25-С	298	М-в С.В.	19478-25-С
257	Л-ч Г.Н.	21405-25-С	299	М-ва Е.И.	84652-2024-А
258	Л-ва Т.С.	29643-25-С	300	М-ва А.Б.	82799-2024-А
259	Л-ва О.Ю.	44928-2025-А	301	М-в К.С.	31171-25-С
260	Л-ва О.В.	1854-2025-А	302	М-ва Ю.С.	27915-25-С
261	Л-ца М.А.	52481-2025-А	303	М-н Ш.А.	52799-25-С
262	Л-ва А.А.	25148-25-С	304	М-в Р.Х.	15248-25-С
263	Л-ий О.Н.	62640-25-С	305	М-ко В.С.	58102-25-С
264	Л-н В.Г.	4264-25-С	306	М-ва О.В.	3176-2025-А
265	Л-на В.С.	66071-25-С	307	М-ко Д.А.	74082-24-С
266	Л-н В.Н.	4252-25-С	308	М-в А.А.	75220-25-С
267	М-ва С.Д.	44839-25-С	309	М-на Ю.В.	55695-2025-А
268	М-в А.Х.	77658-24-С	310	М-на Е.Н.	10960-25-С
269	М-в Р.И.	85664-24-С	311	М-ва З.В.	45745-25-С
270	М-ва А.Р.	13779-25-С	312	М-ян В.С.	27805-25-С
271	М-ва З.М.	13776-25-С	313	М-в Ю.С.	26643-25-С
272	М-ва Х.А.	79764-24-С	314	М-в Н.Б.	44554-25-С
273	М-в Е.И.	21574-2025-А	315	М-ка В.А.	17558-2025-А
274	М-в Е.Р.	68912-2024	316	М-на И.В.	32210-25-С
275	М-ва М.В.	24580-2025-А	317	М-н М.И.	46476-25-С
276	М-ва М.В.	24581-2025-А	318	М-на И.В.	83914-2024-А
277	М-в Е.Л.	51629-25-С	319	М-в Г.Н.	4008-2025-А
278	М-ва А.В.	83503-24-С	320	М-ва А.Ф.	85925-2024-А
279	М-ва Е.В.	48344-2025-А	321	Н-на Н.В.	9799-25-С
280	М-в В.В.	17303-2025-А	322	Н-ва Г.А.	59364-2025-А
281	М-н Е.	76929-24-С	323	Н-ва А.Е.	16776-25-С
282	М-ва А.А.	14503-25-С	324	Н-н О.В.	2697-25-С
283	М-ва М.М.	17209-25-С	325	Н-н С.Н.	13541-25-С
284	М-в А.А.	19910-25-С	326	Н-н А.В.	18967-25-С
285	М-в О.Н.	30239-25-С	327	Н-в А.Н.	27750-25-С
286	М-ва С.М.	73583-2024-А	328	Н-в В.В.	10035-25-С
287	М-ян А.Б.	31182-2025-А	329	Н-ва Е.А.	76352-2024-А
288	М-н К.Р.	43643-2025-А	330	Н-в М.Н.	21981-25-С
289	М-н Р.В.	11236-25-С	331	Н-в А.А.	55692-2025-А
290	М-в Д.А.	44537-25-С	332	Н-ва Ю.Ю.	52477-2025-А

333	М-ва И.С.	48902-25-С	375	Н-ва Г.Ж.	3643-2025-А
334	М-в Б.Б.	21394-25-С	376	О-в И.В.	50023-2025-А
335	М-ва Т.Н.	17284-25-С	377	О-ва Т.С.	539-2024-От
336	О-ян Л.В.	25190-2025-А	378	П-ва Г.В.	41825-2025-А
337	О-ва Э.М.	82800-2024-А	379	П-в О.В.	64522-25-С
338	О-в И.С.	20597-25-С	380	П-в М.В.	41768-25-С
339	О-в А.А.	25034-25-С	381	П-в С.А.	12489-25-С
340	О-в Е.А.	74838-2024-А	382	П-ва Е.С.	42561-2025-А
341	О-к Л.П.	41822-2025-А	383	П-н К.А.	50022-2025-А
342	П-ва О.Ю.	91734-2024-А	384	П-в А.Г.	47979-25-С
343	П-к Н.В.	17974-25-С	385	П-ва Е.А.	49228-25-С
344	П-в А.К.	19458-2025-А	386	П-ва Е.А.	83718-2024-А
345	П-ко Е.В.	141151-21-С	387	Р-в Б.	61174-25-С
346	П-н П.И.	21073-25-С	388	Р-ва М.Э.	76604-2024-А
347	П-н Д.И.	59107-25-С	389	Р-к С.В.	12721-25-С
348	П-в А.Ю.	8619-25-С	390	Р-в В.А.	44930-2025-А
349	П-ва Т.В.	1859-2025-А	391	Р-в В.В.	16429-2025
350	П-в Р.А.	48346-2025-А	392	Р-в А.А.	83989-2024-А
351	П-в И.В.	26249-25-С	393	Р-в Д.М.	53612-25-С
352	П-н Д.А.	49574-2025-А	394	Р-в А.В.	55295-25-С
353	П-на С.Н.	83984-2024-А	395	С-на А.В.	82804-2024-А
354	П-в А.И.	59508-25-С	396	С-ко А.И.	45659-25-С
355	П-в Н.В.	59359-2025-А	397	С-ва Л.Р.	76600-2024-А
356	П-ва М.Н.	59360-2025-А	398	С-в А.Х.	30264-25-С
357	П-ий В.А.	14826-2025-А	399	С-ау А.С.	48144-25-С
358	П-в В.В.	26575-25-С	400	С-в М.С.	11538-25-С
359	П-ий М.К.	19224-25-С	401	С-ва И.А.	11540-25-С
360	П-ян А.Е.	29397-25-С	402	С-ва А.Ш.	52670-25-С
361	П-в Д.А.	53279-25-С	403	С-ко И.В.	1564-2025-А
362	П-в И.И.	55496-25-С	404	С-ва Н.В.	83996-2024-А
363	П-ая Л.Ю.	53984-25-С	405	С-в А.В.	24243-25-С
364	П-чи О.Н.	51052-25-С	406	С-ян А.А.	61749-25-С
365	П-ян А.В.	81088-2024-А	407	С-ян А.Ж.	22272-25-С
366	П-в В.В.	16008-25-С	408	С-щ В.О.	32162-2025-А
367	П-ва Ж.В.	63862-25-С	409	С-ва А.В.	45912-2025-А
368	П-в И.Ю.	53046-2025-А	410	С-ва Н.А.	44510-2025-А
369	П-ва Н.Е.	53043-2025-А	411	С-ва Н.Е.	45860-2025-А
370	П-ва Н.	104858-22-С	412	С-в А.А.	19931-2025-А
371	П-в А.В.	1223-25-С	413	С-в Д.В.	23919-25-С
372	П-в М.А.	58715-25-С	414	С-ва Е.Е.	58103-2025-А
373	П-на М.А.	14901-25-С	415	С-в В.Д.	60813-2025-А
374	П-ва Л.А.	31750-25-С	416	С-ко А.В.	28503-25-С

417	П-в Р.В.	3906-25-С	459	С-н Е.А.	29492-25-С
418	П-на Е.Н.	88964-2024-А	460	С-ва М.Е.	85927-2024-А
419	П-ха В.В.	55829-25-С	461	С-ва В.А.	10024-25-С
420	П-в В.В.	44770-2025-А	462	С-ян С.Т.	59329-25-С
421	С-ва А.А.	79940-2024-А	463	Ф-н А.И.	62952-2025-А
422	С-ва Е.Д.	49572-2025-А	464	Ф-ва Л.Н.	3872-25-С
423	С-в М.А.	43169-25-С	465	Ф-н Е.В.	21561-2025-А
424	С-ва Е.В.	76595-2024-А	466	Ф-н К.А.	34621-2025
425	С-ва А.А.	58101-2025-А	467	Ф-н Д.А.	27852-25-С
426	С-на О.А.	20404-25-С	468	Ф-в С.В.	61430-25-С
427	С-н П.Р.	47902-25-С	469	Ф-ва Г.В.	84277-2024-А
428	С-на К.А.	1868-2025-А	470	Ф-ва М.К.	84305-2024-А
429	С-ну А.	79402-2024-А	471	Х-в А.А.	7819-25-С
430	С-ко Е.Г.	81364-2024-А	472	Х-ва Г.А.	22853-2025-А
431	С-ко П.В.	50775-25-С	473	Х-ва А.М.	13457-25-С
432	С-в И.И.	18782-25-С	474	Х-ва В.Б.	76587-2024-А
433	С-ва А.В.	79396-2024-А	475	Х-ва Г.А.	44005-25-С
434	С-ва Р.А.	81338-24-С	476	Х-ян Т.А.	15072-25-С
435	С-в О.Н.	63542-25-С	477	Х-ва З.В.	45981-25-С
436	С-ва С.Н.	72051-24-С	478	Х-х М.М.	60773-25-С
437	С-рь А.С.	76347-2024-А	479	Х-ва Х.А.	6413-25-С
438	Т-ва С.Г.	62642-2025-А	480	Ц-к И.С.	66132-2025-А
439	Т-ва С.Р.	18977-25-С	481	Ц-ва О.В.	43571-25-С
440	Т-ва Ж.М.	67110-25-С	482	Ц-ва Л.В.	52339-2025-А
441	Т-чи О.П.	89789-2024-А	483	Ц-ой К.В.	84275-2024-А
442	Т-н О.В.	48242-25-С	484	Ц-в В.А.	60689-25-С
443	Т-ва А.Ю.	78235-2024-А	485	Ч-ка Г.С.	46412-25-С
444	Т-ва Н.Н.	72032-24-С	486	Ч-н К.А.	58104-2025-А
445	Т-в А.С.	52478-2025-А	487	Ч-ва М.С.	54930-2025-А
446	Т-в А.В.	57090-2025-А	488	Ч-н П.Е.	12642-25-С
447	Т-ч С.В.	44314-2025-А	489	Ч-в С.С.	3847-25-С
448	Т-ва Т.И.	20101-25-С	490	Ч-ва Е.Н.	1869-2025-А
449	Т-в З.В.	10737-25-С	491	Ч-в Ю.Б.	14028-25-С
450	Т-ян С.Р.	48345-2025-А	492	Ч-в О.Б.	12209-25-С
451	Т-ва М.М.	46567-2025-А	493	Ч-на Т.В.	85602-24-С
452	Т-ой В.В.	59770-25-С	494	Ч-ва С.Ю.	2835-2025-А
453	Т-ян А.А.	36073-2025-А	495	Ч-ка С.В.	23812-25-С
454	Т-в А.М.	26963-25-С	496	Ч-к И.А.	82797-2024-А
455	Т-в С.А.	13763-25-С	497	Ч-н М.В.	19960-25-С
456	Т-ва А.И.	77746-2024-А	498	Ч-в М.О.	44328-2025-А
457	Т-ва Г.К.	76596-2024-А	499	Ч-н А.С.	23779-25-С
458	Т-на М.В.	11678-25-С	500	Ш-н А.П.	49398-2025-А

501	У-к О.Г.	54932-2025-А	520	Ш-н К.Ш.	15942-25-С
502	У-ва О.И.	44330-2025-А	521	Ш-ва А.М.	8455-2025-А
503	У-ва З.Б.	7134-25-С	522	Ш-в В.А.	17757-25-С
504	У-ва Ю.С.	55275-25-С	523	Ш-ва С.А.	78935-24-С
505	Ф-в И.В.	10928-25-С	524	Ш-ый В.М.	21465-25-С
506	Ш-в М.М.	6101-25-С	525	Щ-на Н.В.	5762-25-С
507	Ш-ва О.М.	20689-2025-А	526	Щ-на Н.А.	7486-25-С
508	Ш-ко С.С.	19109-25-С	527	Э-ва Р.В.	54820-25-С
509	Ш-ва Т.А.	16932-25-С	528	Э-ва К.	71509-24-С
510	Ш-ва Т.В.	41824-2025-А	529	Э-ва С.М.	83719-2024-А
511	Ш-ва М.Р.	67825-2024-А	530	Ю-ва Л.М.	42564-2025-А
512	Ш-ва Ю.В.	50325-25-С	531	Ю-в А.А.	45915-2025-А
513	Ш-н В.С.	53783-25-С	532	Ю-ко Д.В.	52362-25-С
514	Ш-ко В.Ф.	14017-25-С	533	Ю-ва М.Т.	77729-24-С
515	Ш-ва К.А.	17664-25-С	534	Я-ий В.Б.	58947-25-С
516	Ш-ва Н.В.	86434-2024-А	535	Я-на Л.И.	65024-2025-А
517	Ш-ва Э.В.	85467-24-С	536	Я-ва Е.П.	61472-25-С
518	Ш-н В.Н.	21334-25-С	537	Я-ва З.А.	24957-25-С
519	Ш-в Н.Ю.	19053-25-С	538	Я-в А.В.	57167-25-С

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2026621039

Набор изображений мультипараметрической магнитно-резонансной томографии пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии, обследованных на высокопольном томографе Magnetom Vida (Siemens) 3 Тл

Правообладатель: ***Савченков Юрий Николаевич (RU)***

Авторы: ***Савченков Юрий Николаевич (RU), Труфанов Геннадий Евгеньевич (RU), Фокин Владимир Александрович (RU), Ионова Елена Александровна (RU), Савченкова Алина Петровна (RU), Мелтонян Ася Робертовна (RU), Аракелов Сергей Эрнестович (RU), Анисонян Анастасия Владимировна (RU), Просиков Валентин Андреевич (RU), Сбикина Евгения Сергеевна (RU)***

Заявка № **2026620278**

Дата поступления **03 февраля 2026 г.**

Дата государственной регистрации в Реестре баз данных ***12 марта 2026 г.***

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2026620806

Набор изображений мультипараметрической магнитно-резонансной томографии пациентов с хроническими заболеваниями печени, обследованных на высокопольном томографе Ingenia Ambition S (Philips) 1,5 Тл

Правообладатель: ***Савченков Юрий Николаевич (RU)***

Авторы: ***Савченков Юрий Николаевич (RU), Труфанов Геннадий Евгеньевич (RU), Фокин Владимир Александрович (RU), Ионова Елена Александровна (RU), Савченкова Алина Петровна (RU), Мелтонян Ася Робертовна (RU), Аракелов Сергей Эрнестович (RU), Глибко Кирилл Васильевич (RU), Просиков Валентин Андреевич (RU), Левицкая Анастасия Николаевна (RU)***

Заявка № **2026620275**

Дата поступления **03 февраля 2026 г.**

Дата государственной регистрации в Реестре баз данных ***24 февраля 2026 г.***

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
ФМБА России
д.м.н., доцент
_____ О.В. Паринов
«18» 05 2026 г.

А К Т

о внедрении результатов диссертации Савченкова Юрия Николаевича в клинико-диагностическую работу отделения магнитно-резонансной томографии центра лучевой диагностики ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Мы, нижеподписавшиеся, подтверждаем, что основные научные положения, выводы и практические рекомендации докторской диссертации Савченкова Юрия Николаевича на тему «Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике и мониторинге эффективности лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени»

внедрены в клиническую практику центра лучевой диагностики ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России в виде усовершенствованных МР-протоколов органов брюшной полости у пациентов с хроническими заболеваниями печени для диагностики и стадирования стеатоза и фиброза.

Заместитель главного врача
по терапевтической и амбулаторно-
поликлинической помощи
к.м.н., доцент — О.А. Касымова

Заведующий центром лучевой диагностики
к.м.н., доцент — А.Н. Башков

Заведующий отделением
магнитно-резонансной томографии
к.м.н., доцент — Е.И. Маткевич

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ

«УТВЕРЖДАЮ»
Заместитель Генерального директора по клинической работе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
К.м.н. Абрамов К.Б.

16.06.2026

А К Т
О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ
НАУЧНОЙ РАБОТЫ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

1. Наименование предложения: Разработка методики комплексной МРТ печени для получения данных о структурных изменениях и количественных биомаркерах у пациентов с хроническими заболеваниями печени

2. Краткая аннотация: Разработана комплексная методика мультипараметрической МРТ органов брюшной полости для диагностики и стадирования стеатоза и фиброза при хронических заболеваниях печени различной этиологии, включающая в себя трехмерные Т1-ВИ с множественными эхо-сигналами, водородную одновоксельную спектроскопию, Т1-картирование с расчетом ФВО, Т2-картирование, ДВИ с моноэкспоненциальной моделью расчета измеряемого коэффициента диффузии, а также динамическое контрастное усиление с получением количественных МР-биомаркеров

3. Эффект от внедрения: Данные, полученные в результате настоящего исследования, позволяют получить одновременную информацию о структурных изменениях печени и количественных МР-биомаркерах при хронических заболеваниях печени

4. Место и время использования предложения: Отделение магнитно-резонансной томографии Университетской клиники ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

5. Форма внедрения: Разработаны МРТ-протоколы органов брюшной полости у пациентов с хроническими заболеваниями печени для диагностики и стадирования стеатоза и фиброза

6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): «Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике и мониторинге эффективности лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени»

Автор: Савченков Ю.Н. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры лучевой диагностики с курсом радиологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Руководитель подразделений – базы внедрения:

Заведующий отделением магнитно-резонансной томографии
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
Врач-рентгенолог Рыжков А.В.

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач
Научно-клинического центра № 1 ФГБНУ
«РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»
к.м.н. С.О. Попов

«10» 06 2026 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в лечебно-диагностическую работу результатов диссертационной работы
на соискание ученой степени доктора медицинских наук
Савченкова Юрия Николаевича
«Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике и мониторинге эффективности лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени»

1. Наименование научно-квалификационной работы: «Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике и мониторинге эффективности лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени».
2. Научный руководитель: заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор Трофанов Геннадий Евгеньевич, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.
3. Результаты научно-квалификационной работы, связанные с применением комплексного протокола мультипараметрической МРТ органов брюшной полости для количественной оценки состояния печени у пациентов с хроническими заболеваниями печени, внедрены в лечебно-диагностическую работу отделения рентгенодиагностики и компьютерной томографии Научно-клинического центра № 1 с 1 июля 2026 года.
4. Эффективность внедрения: применение комплексного протокола мультипараметрической МРТ органов брюшной полости позволяет получать количественную характеристику состояния паренхимы печени посредством оценки протонной плотности жировой фракции, параметров Т1- и Т2-картирования, фракции внеклеточного объема, измеряемого коэффициента диффузии по данным диффузионно-взвешенных изображений и показателей динамического контрастного усиления.
Использование указанных подходов повышает объективность результатов МРТ в оценке стеатоза и фиброза печени, обеспечивает сопоставимость первичных и повторных исследований, а также позволяет применять количественные МР-биомаркеры при контроле эффективности лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени.
5. Оценка внедрения: результаты диссертационной работы заслуживают положительной оценки и могут быть использованы в практике работы врача-рентгенолога при проведении МРТ органов брюшной полости в медицинских учреждениях лечебно-профилактического профиля.

Главный научный сотрудник отделения рентгенодиагностики
и компьютерной томографии, доктор медицинских наук В.В. Ховрин

Заведующий отделением рентгенодиагностики
и компьютерной томографии, кандидат медицинских наук Т.Н. Галян

УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач
ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демихова ДЗМ»
д.м.н., профессор
_____ Аракелов С.Э.
«15» 05 2026 г.

АКТ
О ВНЕДРЕНИИ

в лечебно-диагностический процесс ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демихова ДЗМ» результатов диссертационной работы на соискание ученой степени доктора медицинских наук Савченкова Юрия Николаевича на тему: «Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике и мониторинге эффективности лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени».

Мы, нижеподписавшаяся комиссия, в составе:

заместителя главного врача по медицинской части Титовой И.Ю.;

заместителя главного врача по анестезиологии и реанимации, заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора Китиашвили И.З.;

врача-рентгенолога отделения лучевой диагностики, к.м.н. Гороховой Е.Н.

удостоверяем, что результаты научно-квалификационной работы Савченкова Юрия Николаевича внедрены в лечебно-диагностический процесс отделения лучевой диагностики ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демихова ДЗМ».

Результаты диссертационной работы используются при проведении МРТ органов брюшной полости у пациентов с хроническими заболеваниями печени, включая первичную количественную оценку состояния паренхимы печени и последующий контроль изменений после лечения.

Использование результатов научно-квалификационной работы позволяет повысить объективность оценки состояния печени, стандартизировать проведение и описание исследований, применять количественные характеристики стеатоза и фиброзных изменений, а также производить анализ данных с учетом их взаимного влияния у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Заместитель главного врача
по медицинской части Титова И.Ю.

Заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации
Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Китиашвили И.З.

Врач-рентгенолог отделения лучевой
диагностики, к.м.н. Горохова Е.Н.

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач
ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ»
д.м.н. И.А. Ли

«10» _____ 2026 г.

АКТ
о внедрении результатов научно-квалификационной работы
в клиническую практику

в лечебно-диагностический процесс отдела лучевых методов диагностики и лечения ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ» результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук Савченкова Юрия Николаевича на тему: «Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике и мониторинге эффективности лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени».

Мы, нижеподписавшаяся комиссия, в составе:

руководителя отдела лучевых методов диагностики и лечения, доктора медицинских наук Кулезневой Ю.В.;

и.о. заведующего рентгеновским отделением Валиевой А.М.;

врача-рентгенолога рентгеновского отделения Александровой Р.И.,

удостоверяем, что результаты диссертационного исследования на тему: «Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике и мониторинге эффективности лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени» ассистента кафедры лучевой диагностики с курсом радиологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России Савченкова Юрия Николаевича внедрены в лечебно-диагностический процесс отдела лучевых методов диагностики и лечения ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ».

Руководитель отдела лучевых
методов диагностики и лечения, д.м.н. Ю.В. Кулезнева

И.о. заведующего рентгеновским отделением А.М. Валиева

Врач-рентгенолог рентгеновского отделения Р.И. Александрова

УТВЕРЖДАЮ

Руководитель организации Оганесян Оганес Сираканович

Наименование организации ГУЗ «КБ СМП № 7»

_____ /Оганесян О.С./

«20» июня 2026 г.

М.П.

АКТ

о внедрении результатов исследования

Государственное учреждение здравоохранения «Клиническая больница скорой медицинской помощи № 7» составила настоящий акт о том, что результаты исследования на тему «Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике и мониторинге эффективности лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени» внедрены в практику рентгенологического отделения ГУЗ «КБ СМП № 7».

Предложение сделано кандидатом медицинских наук, ассистентом кафедры лучевой диагностики с курсом радиологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России Савченковым Юрием Николаевичем.

Реализация научных результатов в практике и их полезность состоит в следующем: в диагностическую работу внедрен подход к обследованию пациентов с хроническими заболеваниями печени с использованием мультипараметрической МРТ органов брюшной полости. Применение количественных МР-биомаркеров позволяет объективно оценивать стеатоз и фиброз печени посредством анализа данных протонной плотности жировой фракции, показателей Т1- и Т2-картирования, фракции внеклеточного объема, измеряемого коэффициента диффузии и параметров динамического контрастного усиления.

Внедрение обеспечивает более объективное описание состояния паренхимы печени, повышает сопоставимость первичных и повторных МР-исследований, а также создает основу для контроля эффективности лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Источником информации является научно-квалификационная работа Савченкова Ю.Н. на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике и мониторинге эффективности лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени».

И.о. главного врача ГУЗ «КБ СМП № 7» _____ /Оганесян О.С./

Государственное бюджетное учреждение
Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе
192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д.5, лит.А

УТВЕРЖДАЮ
Главный врач
НИИ СП им. И.И. Джанелидзе
к.м.н., доцент Д.В. Кандыба
«23» 06 2026 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

в практическую деятельность отделения магнитно-резонансной томографии НИИ СП им. И.И. Джанелидзе результатов научно-квалификационной работы кандидата медицинских наук, ассистента кафедры лучевой диагностики с курсом радиологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России САВЧЕНКОВА Юрия Николаевича на тему «МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ».

Краткая аннотация: результаты научно-квалификационной работы обосновывают применение мультипараметрической МРТ органов брюшной полости как комплексного инструмента количественной оценки паренхимы печени при хронических заболеваниях различной этиологии. Использование протокола позволяет выявлять структурные изменения печени и получать количественные МР-биомаркеры стеатоза, фиброзных изменений и динамики состояния паренхимы печени при повторных исследованиях.

В практическом применении учитываются данные протонной плотности жировой фракции, водородной одновоксельной МР-спектроскопии, Т1-картирования с расчетом фракции внеклеточного объема, Т2-картирования, ДВИ с расчетом ИКД, а также показателей динамического контрастного усиления. Совокупная интерпретация этих параметров повышает объективность описания стеатоза и фиброзных изменений печени и создает основу для сопоставления первичного и контрольного МР-исследований.

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе:
руководитель отдела лучевой диагностики НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, д.м.н., профессор В.Е. Савелло;
заведующий отделением МРТ, к.м.н., доцент Т.А. Шумакова;
врач-рентгенолог Д.А. Никитин

удостоверяем, что результаты научно-квалификационной работы Савченкова Ю.Н. внедрены в практическую работу отделения магнитно-резонансной томографии НИИ СП им. И.И. Джанелидзе в форме использования оптимизированного протокола МРТ органов брюшной полости и применения количественных МР-показателей при обследовании пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Руководитель отдела лучевой диагностики
НИИ СП им. И.И. Джанелидзе
д.м.н., профессор — В.Е. Савелло

Заведующий отделением МРТ
к.м.н., доцент — Т.А. Шумакова

Врач-рентгенолог — Д.А. Никитин

Санкт-Петербургское
Государственное бюджетное учреждение
здравоохранения
«Городская больница №40
Курортного района»
(СПб ГБУЗ «Городская больница №40)

ул. Борисова, 9, лит.Б, г. Сестрорецк,
Санкт-Петербург, 197706,
тел. (812) 437-10-35, факс (812) 437-14-92
e-mail:b40@zdrav.spb.ru

от «05» 06 2016 г. № 2/247

«УТВЕРЖДАЮ»
Главный врач СПб ГБУЗ
«Городская больница № 40 Курортного района»
д.м.н., профессор
С.Г. Щербак

АКТ
О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ
НАУЧНОЙ РАБОТЫ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

1. Наименование предложения: оптимизация протокола мультипараметрической МРТ органов брюшной полости для первичной диагностики и мониторинга эффективности лечения у пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии.

2. Краткая аннотация: в клиническую практику внедрены результаты диссертационной работы, направленные на расширение диагностических возможностей МРТ печени за счет получения количественных МР-биомаркеров. Применение мультипараметрического МРТ-протокола позволяет оценивать структурные изменения паренхимы печени, выраженность стеатоза и фиброзных изменений по данным количественных МР-показателей, а также динамику показателей при повторных исследованиях.

3. Эффект от внедрения: использование оптимизированного протокола МРТ органов брюшной полости позволяет получить комплексную информацию о состоянии паренхимы печени у пациентов с хроническими заболеваниями печени, повысить объективность количественной оценки стеатоза и фиброза, а также использовать МР-биомаркеры для контроля эффективности проводимого лечения в динамике.

4. Место и время использования предложения: кабинет МРТ при рентгеновском отделении ГБ №40 Курортного района г. Сестрорецка.

5. Форма внедрения: оптимизирован МРТ-протокол органов брюшной полости у пациентов с хроническими заболеваниями печени для количественной оценки стеатоза и фиброзных изменений печени, а также динамического мониторинга эффективности лечения.

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе:
заведующий кабинетами КТ и МРТ, к.м.н., врач-рентгенолог Дроздова О.А.;
врач-рентгенолог кабинетов КТ и МРТ, к.м.н. Коптева Ю.П.;
врач-рентгенолог кабинетов КТ и МРТ Юдина В.С.;

удостоверяем, что результаты научно-квалификационной работы Савченкова Ю.Н. внедрены в клиническую практику кабинета МРТ при рентгеновском отделении СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района».

6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): «Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике и мониторинге эффективности лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени».

Заведующий кабинетами КТ и МРТ рентгеновского отделения, к.м.н.
Дроздова О.А.

Врач-рентгенолог кабинетов КТ и МРТ, к.м.н.
Коптева Ю.П.

Врач-рентгенолог кабинетов КТ и МРТ
Юдина В.С.

УТВЕРЖДАЮ
Главный врач
ГБУЗ АО АМОКБ
М.Х. Сайфулин

« 18 » 05 2026 г.
М.П.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

1. Наименование предложения для внедрения
Оптимизация способа диагностики хронических заболеваний печени за счет включения протокола мультипараметрической МРТ органов брюшной полости с количественными биомаркерами для оценки стеатоза и фиброза печени.

2. Кем предложен
Савченковым Ю.Н., кандидатом медицинских наук, ассистентом кафедры лучевой диагностики с курсом радиологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

3. Источник информации
Научно-квалификационная работа на тему «Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике и мониторинге эффективности лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени», а также материалы, подготовленные по результатам данного исследования.

4. Где и когда внедрено
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области Александро-Мариинская областная клиническая больница
Период внедрения: с «01» марта 2026 г. по «31» июля 2026 г.
Общее количество наблюдений: 49.

5. Результаты использования способа за период внедрения
Положительные: применение мультипараметрической МРТ органов брюшной полости позволяет получать количественную характеристику стеатоза, фиброзных изменений и динамики состояния паренхимы печени при повторных исследованиях.
Неопределенные: не отмечены.
Отрицательные: не отмечены.

6. Эффективность внедрения
Медико-социальная эффективность заключается в повышении объективности заключений МРТ, унификации описания исследований, расширении возможностей первичной диагностики и мониторинга эффективности лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени.

7. Заключение, предложения
Рекомендовано использование протокола мультипараметрической МРТ органов брюшной полости с отражением количественных МР-показателей стеатоза и фиброза печени в заключении при обследовании пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Ответственный за внедрение:
Заведующий отделением Лозовская Н.А./_____/
подпись

Врач-рентгенолог Хамзяева К.Т. /_____/
подпись

«УТВЕРЖДАЮ»
Первый проректор МБУ ИНО
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ
им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Заслуженный деятель науки,
профессор, д.м.н.
_____ В.Н. Олесова
«28» ___03___ 2026 г.

Акт внедрения
результатов диссертационного исследования кандидата медицинских наук, ассистента кафедры лучевой диагностики с курсом радиологии Савченкова Юрия Николаевича «Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике и мониторинге эффективности лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени» по специальности 3.1.25 - «Лучевая диагностика»

Методологические подходы диссертационного исследования Савченкова Юрия Николаевича на тему «Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике и мониторинге эффективности лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук, внедрены в учебный процесс кафедры лучевой диагностики с курсом радиологии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства.

Результаты исследования используются в лекционном курсе и при проведении практических занятий с врачами-слушателями циклов профессиональной переподготовки и повышения квалификации, аспирантами и ординаторами, обучающимися по специальностям «Рентгенология» и «Лучевая диагностика» с 01.06.2026 года.

Тема лекции «Современное состояние и место лучевых методов исследования в диагностике хронических заболеваний печени».

Тема практического занятия «Особенности применения методик мультипараметрической МРТ в обследовании пациентов с хроническими заболеваниями печени».

Тема семинарского занятия «МР-семиотика и дифференциальная лучевая диагностика хронических заболеваний печени».

И.о. заведующего кафедрой лучевой диагностики с курсом радиологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Доктор медицинских наук Е.А. Ионова

Акт о внедрении результатов научно-квалификационной работы

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор Института медицинского образования
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
К.м.н., доцент
28.08.2026 г. Пармон Е.В.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ УЧЕБНОЙ РАБОТЫ

1. Наименование предложения: проведение лекций, практических занятий и семинаров по теме: «Магнитно-резонансная томография в диагностике хронических заболеваний печени»
2. Краткая аннотация: применение методик мультипараметрической МРТ позволяет не только выявить структурные изменения печени, но и количественно определить биомаркеры при стеатозе и фиброзе печени
3. Эффект от внедрения: формирование новых компетенций, необходимых для самостоятельной профессиональной деятельности врача-специалиста по вопросам применения МРТ в диагностике заболеваний печени
4. Место использования предложения: кафедра лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Лечебного факультета ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
5. Форма внедрения: внедрение результатов в виде лекции («МРТ-диагностика изменений печени при различных хронических заболеваниях»), практического занятия («Особенности применения различных методик МРТ для определения изменений печени у пациентов с хроническими заболеваниями»), а также семинара («Современное состояние вопроса диагностики изменений печени у пациентов с хроническими заболеваниями») по Программе подготовки кадров в ординатуре по специальности «Рентгенология» и аспирантуре по специальности Лучевая диагностика.
6. Название темы научно-квалификационной работы: «Возможности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в диагностике и мониторинге эффективности лечения больных с хроническими заболеваниями печени»

Ассистент кафедры лучевой диагностики с курсом радиологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
к.м.н. Савченков Ю.Н.

Руководители базы внедрения:
Профессор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
д.м.н., профессор Фокин В.А.

Заместитель директора ИМО по учебной и методической работе, декан Лечебного факультета ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
д.м.н., доцент Кухарчик Г.А.

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
(Пироговский Университет)
д.б.н., профессор, профессор РАН
Д.В. Ребриков

«28» 08 2026 г

СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ

Выдана Савченкову Юрию Николаевичу для предоставления в диссертационный совет, свидетельствующая о том, что результаты диссертационной работы «Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике и мониторинге эффективности лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени» используются в процессе обучения ординаторов, аспирантов и слушателей циклов ПК на кафедре лучевой диагностики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

В учебный процесс включены следующие занятия: лекция «Количественные методики МРТ в диагностике и мониторинге эффективности лечения хронических заболеваний печени», практическое занятие «Анализ МРТ органов брюшной полости с определением протонной плотности жировой фракции, показателей Т1-картирования и фракции внеклеточного объема при хронических заболеваниях печени»; семинарское занятие «Клиническое значение и применение количественных МР-биомаркеров при стеатозе и фиброзе печени».

Заведующий кафедрой лучевой диагностики Института биомедицины
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
(Пироговский Университет)
доктор медицинских наук, профессор А.Л.Юдин

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России
(Пироговский Университет)
20 г.