



Оригинальная статья

Прогностическое значение перфузионной компьютерной томографии в диагностике фиброза и цирроза печени. Пилотное исследование

Шашук Г.А.¹ • Смирнова Д.Я.¹ • Подрез Д.В.¹

Обоснование. Большинство диффузных заболеваний печени с течением времени приводят к формированию фиброза с риском развития цирроза. При прогрессирующем фиброзе и циррозе печени изменяются не только физические свойства печеночной паренхимы, но и ее гемодинамика. Единственный достоверный метод определения стадии заболевания – пункционная биопсия и последующее гистологическое исследование, но метод этот инвазивный и сопряжен с осложнениями. В настоящее время определение степени тяжести цирроза основывается на клинических данных – шкале Child-Pugh, а основным неинвазивным инструментальным методом считается эластография. Она позволяет надежно дифференцировать начальный фиброз и цирроз печени, тогда как стадии F2 и F3 по условной шкале МЕТАВИР остаются «серой зоной», так же как и дифференциация степеней тяжести цирроза. К тому же эластография имеет ряд ограничений, к основным из которых относят операторозависимость и аппаратозависимость, невозможность определить функциональные изменения печени.

Оценить функциональные возможности печени при прогрессировании фиброза посредством количественной оценки изменения гемодинамики возможно с помощью перфузионной компьютерной томографии (КТ-перфузия). Метод позволяет измерить характеристики кровотока в ткани на заданном уровне сканирования посредством накопления компьютерно-томографических данных о динамике распределения контрастного вещества в зоне интереса, в том числе определить тип перфузии, что представляется важным параметром при назначении лечения и оценке динамики на фоне медикаментозной терапии.

Цель – выявить статистически значимые параметры КТ-перфузии для определения степени

выраженности гемодинамических нарушений у пациентов с разными стадиями фиброза и цирроза печени и сопоставить значения параметров КТ-перфузии печени со степенью фиброза по условной шкале МЕТАВИР, определенной с помощью эластографии.

Материал и методы. В параллельное пилотное исследование включены 18 пациентов. У 10 из них на основании клинико-лабораторных данных и результатов эластографии диагностированы фиброз и цирроз печени. Стадии фиброза F1, F2 определялись у 3 пациентов, стадии F3, F4 – у 7. В группе пациентов с F3, F4 по условной шкале МЕТАВИР выделяли подгруппы в зависимости от степени тяжести цирроза печени: компенсированный – 3 пациента, субкомпенсированный – 2, декомпенсированный – 2. Группу контроля составили 8 пациентов с заболеваниями органов брюшной полости, не связанными с повреждением печени. Всем пациентам проведена КТ-перфузия печени на аппарате Philips iCT 256 с использованием следующих параметров сканирования: 80 кВ, 120 мАс, общее время сканирования 56 с, толщина среза 5,0 мм. Внутривенно болюсно всем пациентам вводилось 50 мл йоверсола 350 мг/мл, скорость введения 3,8–4,0 мл/с, время от момента введения контрастного вещества до начала сканирования 6 с. После получения серии изображений данные обрабатывали на рабочей станции Philips. Количественный анализ проводили по следующим показателям: TTP (time to peak, с), BV (blood volume, мл/100 г), AP (arterial perfusion, мл/мин/100 мл), PP (portal perfusion, мл/мин/100 мл), TP (total perfusion, мл/мин/100 мл) и HPI (hepatic perfusion index, %).

Результаты. В группе контроля, состоящей из 8 пациентов, значения показателей перфузии составили: TTP – 37,4 ± 5,2 с, BV – 16,1 ± 5,0 мл/100 г,

AP – 25,0 ± 7,5 мл/мин/100 мл, PP – 44,5 ± 14,5 мл/мин/100 мл, TP – 70,1 ± 14,9 мл/мин/100 мл, HPI – 70,1 ± 14,9%. У 3 пациентов с F1, F2 по условной шкале МЕТАВИР были определены следующие статистически значимые ($p < 0,039$) показатели перфузии: BV – 27,2 ± 8,6 мл/100 г, AP – 20,0 ± 3,8 мл/мин/100 мл; при компенсированном циррозе печени ($n = 3$): TTP – 46,2 ± 1,7 с, BV – 12,4 ± 1,9 мл/100 г, AP – 10,7 ± 2,8 мл/мин/100 мл, PP – 37,3 ± 5,2 мл/мин/100 мл, TP – 48,1 ± 3,5 мл/мин/100 мл, HPI – 22,4 ± 5,5%; субкомпенсированном ($n = 2$): TTP – 43,0 ± 3,2 с, BV – 8,9 ± 2,6 мл/100 г, AP – 12,8 ± 3,0 мл/мин/100 мл, PP – 27,7 ± 9,0 мл/мин/100 мл, TP – 40,5 ± 7,3 мл/мин/100 мл; декомпенсированном ($n = 2$): BV – 30,5 ± 1,8 мл/100 г, PP – 8,5 ± 1,5 мл/мин/100 мл, HPI – 81,3 ± 1,8%.

Заключение. Полученные предварительные результаты подтверждают, что КТ-перфузия может использоваться для прогноза и оценки степени выраженности гемодинамических нарушений у пациентов с различной степенью тяжести цирроза печени и дополняет данные клинического, лабораторного обследования и эластографии.

Ключевые слова: КТ-перфузия печени, эластография печени, фиброз, цирроз

Для цитирования: Шашук ГА, Смирнова ДЯ, Подрез ДВ. Прогностическое значение перфузионной компьютерной томографии в диагностике фиброза и цирроза печени. Пилотное исследование. Альманах клинической медицины. 2020;48(6):387–94. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-057.

Поступила 02.06.2020; доработана 11.06.2020; принята к публикации 03.11.2020; опубликована онлайн 11.11.2020



Диффузные заболевания печени объединяют болезни различной этиологии, но общего патогенеза – хроническое воспаление ведет к прогрессированию фиброза с последующим исходом в цирроз и риском развития первичного рака печени. Учитывая инвазивность и вероятность осложнений при биопсии печени, неинвазивные методы оценки стадии фиброза печени все чаще используются в клинической практике [1]. Совокупность диагностических мероприятий, в которых ключевое значение имеют методы лучевой диагностики, позволяет определить стадию болезни печени, установить темп прогрессирования фиброза, а также оценить в динамике эффективность лечения.

Ведущее место в диагностике диффузных заболеваний печени занимает эластография, поскольку позволяет определить стадию фиброза печени. Вместе с тем метод имеет ряд ограничений, главными из которых считаются операторозависимость и аппаратозависимость. Используются различные варианты эластографии, отличающиеся по физическим основам и способу выполнения, но выделяют два ее основных вида: компрессионную (англ. strain elastography) и сдвиговую. Метод основан на расчете индекса упругости (модуль Юнга), а также на определении показателя жесткости ткани печени на различных участках в пределах правой доли печени. Измеряемые на аппаратах значения модуля Юнга, скорости сдвиговой волны варьируются в зависимости от фирмы-производителя, в связи с чем для оценки стадий фиброза печени по условной шкале МЕТАВИР необходимо применять только специальные таблицы фирм-производителей [2]. В настоящее время эластография, как компрессионная, так и сдвиговая, признана методом выбора в диагностике начальных и выраженных стадий фиброза во многом благодаря тому, что у значительного числа пациентов удается таким образом избежать биопсии печени [3–5].

Перфузионная компьютерная томография (КТ-перфузия) печени – метод лучевой диагностики, который используется для дифференциальной диагностики объемных образований и оценки результатов лечения [6–8]. Кроме того, этим методом можно количественно оценивать гемодинамические изменения в ткани печени, в том числе возникающие в результате прогрессирования фиброза и цирроза [9].

Методика перфузионной компьютерной томографии основывается на изучении повышения и постепенного снижения концентрации контрастного вещества в ткани печени за

Сташук Галина Александровна – д-р мед. наук, заведующая рентгенологическим отделением № 2, профессор кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1058-0611>. E-mail: stashukmoniki@mail.ru

Смирнова Дарья Яковлевна – аспирант кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0128-7977>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–15, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 681 06 40. E-mail: d-ya-sm@yandex.ru

Подрез Дмитрий Васильевич – мл. науч. сотр. рентгенологического отдела¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1415-9672>. E-mail: podrez_dima@mail.ru

определенный промежуток времени. Рассеивание рентгеновских лучей, измеряемое при компьютерной томографии и отображаемое в единицах Хаунсфилда, прямо пропорционально концентрации контрастного вещества в тканях, что позволяет оценить гемодинамику тканей посредством КТ-перфузии [10]. В результате исследования формируется серия перфузионных карт. С их помощью можно измерить как общие параметры перфузии (время достижения пика накопления контрастного вещества в ткани органа, $c - \text{time to peak}$, ТТР; объем крови в общей массе ткани органа, мл/100 г – blood volume, BV), так и специальные для паренхимы печени (артериальная перфузия, мл/мин/100 мл – arterial perfusion, AP; перфузия в системе воротной вены, мл/мин/100 мл – portal perfusion, PP; общая перфузия, мл/мин/100 мл – total perfusion, TP; индекс печеночной перфузии, % – hepatic perfusion index, HPI).

Материал и методы

В параллельное пилотное исследование на базе рентгенологического отдела ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского с января по март 2020 г. были включены 10 пациентов с фиброзом и циррозом печени разной степени тяжести, которым предварительно проводилась эластография печени с определением стадии фиброза по условной шкале МЕТАВИР. В группу контроля вошли 8 пациентов с заболеваниями органов брюшной полости, не связанными с повреждением печени. Все пациенты были обследованы по разработанному протоколу КТ-перфузии вне зависимости от давности приема пищи, конституции, индекса массы тела, а также наличия/отсутствия асцита.

Протокол исследования одобрен независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол заседания № 14 от 5 декабря 2019 г.). Информированное согласие получено от всех участников, включенных в исследование.

Критерии включения в исследование. Исследуемая группа: пациенты любого пола и возраста с диагнозом фиброза и цирроза печени разной степени тяжести, установленным на основании клинико-лабораторных данных и результатов эластографии, подписавшие информированное согласие. Группа контроля: пациенты с неизменной паренхимой печени, обследуемые по поводу других заболеваний.

Критерии исключения из исследования. Пациенты с клинико-лабораторной картиной острого гепатита, холецистита, панкреатита;

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



больные с панкреонекрозом; пациенты с диагнозом цирроза печени с проведенным ранее хирургическим вмешательством для уменьшения выраженности признаков портальной гипертензии (после наложения спленоренальных, мезентериокаваальных анастомозов, спленэктомии); больные с хронической почечной недостаточностью; пациенты после трансплантации печени.

Всем пациентам выполняли КТ-перфузию печени после стандартной нативной фазы на компьютерном томографе iCT 256 фирмы Philips (iCT, Philips Medical Systems Nederland BV) с использованием следующих технических параметров: 80 кВ, 120 мАс, с внутривенным болюсным введением 50 мл йоверсола 350 мг/мл, скорость введения 3,8–4,0 мл/с, время от момента введения контрастного вещества до начала сканирования 6 с, общее время сканирования 56 с, толщина среза 5,0 мм, поле обзора 350 мм.

Рентгеноконтрастный препарат вводился в *v. mediana cubiti* (в редких случаях пунктировалась *v. cephalica* на запястье) с последующим расположением рук над головой. Перед исследованием с каждым пациентом был проведен инструктаж по активности глубины дыхательных движений, уточнялась возможная задержка дыхания на вдохе. Дополнительно плотно фиксировалась область живота для ограничения дыхательных экскурсий. Для уменьшения дозы ионизирующего излучения использовали реконструкции данных для шумоподавления с сохранением удовлетворительного качества изображений. В случае КТ-перфузии применяли программный пакет гибридных итеративных реконструкций производства компании Philips iDose. При использовании алгоритма уровня 3 качество перфузионных карт было признано удовлетворительным.

Зона челночного сканирования определялась таким образом, чтобы III и VII сегменты печени, а также аорта, портальная вена и селезенка были включены в исследование.

После получения «сырых» данных дальнейшая обработка перфузионных изображений проводилась на рабочей станции Philips. Для количественного анализа определялись базовые анатомические ориентиры показателей перфузии – аорта (наиболее проксимальный отдел), воротная вена (зона между конfluenceм и разделением ее на ветви), а также селезенка. Следующим этапом выставлялись ROI в III и VII сегментах печени (избегая краевых участков, а также областей крупных сосудов). Количественный анализ выполняли как по общим параметрам перфузии

(TTP, BV), так и по специфичным для ткани печени (AP, PP, TP, NPI).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли в программе Microsoft Excel 2010. Значения показателей перфузии отображены в числовом формате (среднее значение \pm стандартное отклонение). Статистическую значимость разности результатов исследования оценивали при помощи критерия Стьюдента для 95% вероятности безошибочного прогноза. Формального расчета размера выборки не проводили в связи с пилотным характером исследования.

Результаты

Всего КТ-перфузия выполнена 18 пациентам. У 10 из них на основании клинико-лабораторных данных и результатов эластографии был диагностирован фиброз и цирроз печени. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от степени поражения печени. У 2 пациентов, которым была установлена стадия фиброза F2, после выполнения контрольной эластографии на основании условной шкалы МЕТАВИР степень фиброза была изменена до F1 (начальных изменений). В связи с этим пациенты с F1, F2 были объединены в одну группу. Один пациент с F3, у которого на основании клинико-лабораторных данных был диагностирован компенсированный цирроз печени, отнесен в группу F4. Таким образом, стадии фиброза F1, F2 определялись у 3 пациентов; стадии F3, F4 – у 7. Группа пациентов с F3, F4 по условной шкале МЕТАВИР разделена на 3 подгруппы в зависимости от степени тяжести цирроза печени: компенсированный – 3 пациента, субкомпенсированный – 2, декомпенсированный – 2. Группу контроля составили 8 пациентов с заболеваниями органов брюшной полости, не связанными с повреждением печени.

Значения параметров КТ-перфузии печени, полученные у пациентов с фиброзом и циррозом печени разной степени тяжести ($n=10$), по сравнению с показателями перфузии у группы контроля ($n=8$) обобщены в таблице.

Различия показателя BV оказались статистически значимыми во всех группах фиброза и цирроза печени. По мере прогрессирования фиброза определялось нисходящее уменьшение значений параметра объема крови в ткани печени, однако у пациентов с декомпенсированным циррозом значения BV были выше, чем у пациентов с неизменной паренхимой печени, что может быть обусловлено наличием сосудистых мальформаций и формированием артериовенозных шунтов (рис. 1).



Показатели перфузии печени у пациентов с фиброзом, циррозом печени в сравнении с контролем (M ± SD)

Группа	N (количество человек)	N 1 (количество ROI)	ТТР, с	BV, мл/100 г	AP, мл/мин/100 мл	PP, мл/мин/100 мл	TP, мл/мин/100 мл	HPI, %
Группа контроля	8	16	37,4 ± 5,2	16,1 ± 5,0	25,0 ± 7,5	44,5 ± 14,5	70,1 ± 14,9	35,3 ± 9,6
F1–F2 по МЕТАВИР	3	6	36,8 ± 4,6 (p = 0,776)	27,2 ± 8,6 (p = 0,025)	20,0 ± 3,8 (p = 0,023)	42,5 ± 12,9 (p = 0,720)	62,5 ± 13,0 (p = 0,212)	32,8 ± 8,6 (p = 0,509)
F3–F4 по МЕТАВИР								
компенсация цирроза печени	3	6	46,2 ± 1,7 (p < 0,001)	12,4 ± 1,9 (p = 0,005)	10,7 ± 2,8 (p < 0,001)	37,3 ± 5,2 (p = 0,019)	48,1 ± 3,5 (p < 0,001)	22,4 ± 5,5 (p = 0,002)
субкомпенсация цирроза печени	2	4	43,0 ± 3,2 (p = 0,039)	8,9 ± 2,6 (p = 0,012)	12,8 ± 3,0 (p = 0,004)	27,7 ± 9,0 (p = 0,033)	40,5 ± 7,3 (p = 0,004)	35,0 ± 10,2 (p = 0,9568)
декомпенсация цирроза печени	2	4	33,7 ± 4,0 (p = 0,161)	30,5 ± 1,8 (p < 0,001)	46,7 ± 13,9 (p = 0,052)	8,5 ± 1,5 (p < 0,001)	55,2 ± 15,3 (p = 0,1477)	81,3 ± 1,8 (p < 0,001)

AP – arterial perfusion (артериальная перфузия), BV – blood volume (объем крови в общей массе ткани органа), HPI – hepatic perfusion index (индекс печеночной перфузии), PP – portal perfusion (перфузия в системе воротной вены), TP – total perfusion (общая перфузия, мл/мин/100 мл), ТТР – time to peak (время достижения пика накопления контрастного вещества в ткани органа)

Значения AP в группе фиброза F1, F2, а также в группах компенсированного и субкомпенсированного цирроза печени были ниже значений данного параметра в группе контроля. При этом значения PP у пациентов с циррозом печени (F4) прогрессивно снижались, наименьшие показатели портальной перфузии зарегистрированы у пациентов с декомпенсированным циррозом (p < 0,001) (рис. 2).

Статистически значимое снижение величины TP по сравнению с контрольной группой выявлено у пациентов с компенсированным и субкомпенсированным циррозом печени. У больных с компенсированным циррозом печени значения HPI были ниже, чем в группе контроля (p = 0,002), а у пациентов с декомпенсированным циррозом – значительно выше (p < 0,001). Значения ТТР в группах компенсированного и субкомпенсированного цирроза увеличивались по сравнению с группой контроля, при этом не были существенно различимы между этими двумя группами.

Обсуждение

КТ-перфузия печени и ультразвуковая эластометрия позволяют охарактеризовать изменения печеночной паренхимы при замещении гепатоцитов соединительной тканью, что приводит к увеличению жесткости и перестройке сосудистого русла с соответствующими нарушениями гемодинамики в ткани органа. В основе этих методов лежат разные физические принципы: эластография работает с упругостью ткани печени, а КТ-перфузия базируется на изменении характеристик кровотока, отслеживании

повышения и в дальнейшем снижения концентрации контрастного препарата в ткани в единицу времени, что позволяет оценить функциональные изменения в органе. Примечательно, что физические величины, игнорируемые при эластографии (при расчете упругости значение плотности ткани печени принимается равным 1), для КТ-перфузии приоритетны (в процессе построения перфузионных карт в анатомических областях (аорте) учитывается определенный плотностной порог) [10].

Преимущества ультразвуковой эластографии (двумерной сдвиговой эластометрии) в определении степени фиброза печени с использованием условной шкалы МЕТАВИР очевидны. Благодаря этому методу удалось значительно сократить число биопсий. Наряду с несомненными успехами эластография имеет некоторые ограничения, которые Б.И. Зыкин и соавт. разделили на объективные и субъективные. К объективным ограничениям метода отнесена нестабильность, зачастую необъяснимая гетерогенность цветового картирования печеночной упругости; аппаратовозависимость; наличие эхографических артефактов. Среди субъективных ограничений выделены те, что связаны с пациентом, и те, что связаны с врачом. Прием пищи перед исследованием, глубокое дыхание во время исследования, наличие сопутствующих патологий, таких как стеатоз, воспаление, холестаза, – все эти факторы искажали показатели упругости печени. Было отмечено, что ультразвуковая сдвиговая эластометрия по-прежнему остается операторозависимым методом. Для решения этих проблем Б.И. Зыкин

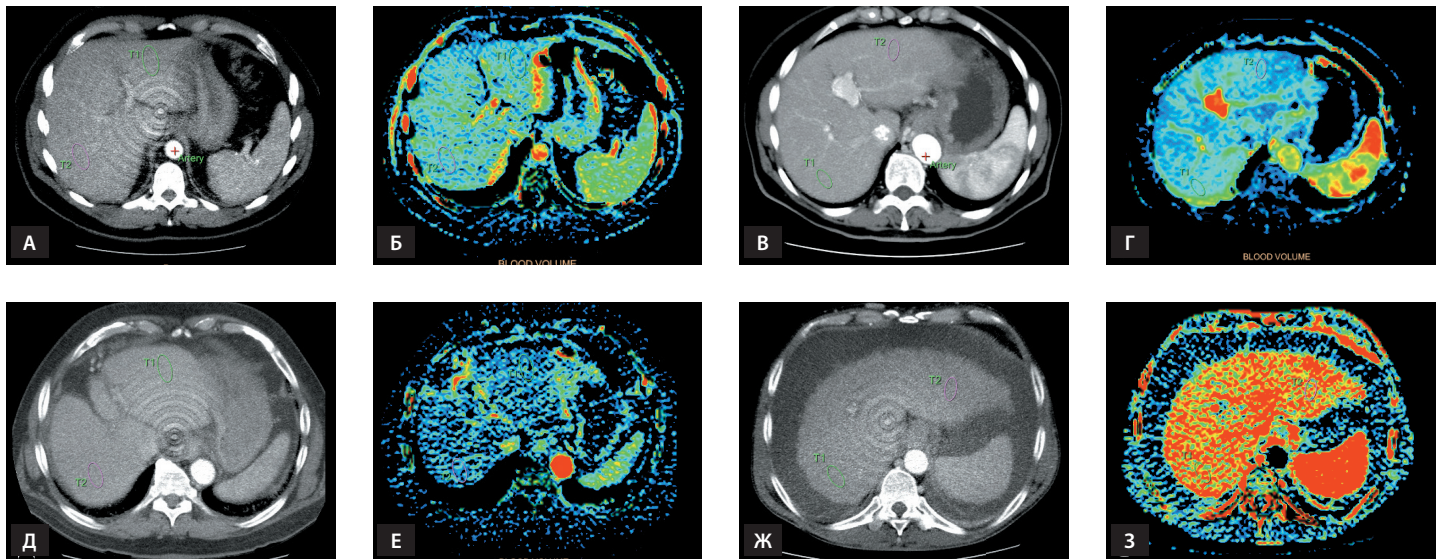


Рис. 1. Значения параметра BV (blood volume – объем крови в общей массе ткани органа) у пациентов с разными степенями фиброза по условной шкале МЕТАВИР (с учетом степени тяжести цирроза). T1, T2 – зоны интереса в III и VII сегментах (для **А, Б, Д, Е**) и в VII и III сегментах (для **В, Г, Ж, З**). Перфузионные карты на уровне III, VII сегментов печени (аксиальная проекция): **А** – компьютерная томограмма (КТ) в аксиальной проекции с внутривенным введением контрастного вещества у пациента с F1 стадией фиброза по МЕТАВИР; **Б** – соответствующая перфузионная карта BV (ROI III – 10,6 мл/100 г, ROI VII – 11,7 мл/100 г); **В** – КТ в аксиальной проекции с внутривенным введением контрастного вещества у пациента с F4 стадией фиброза по МЕТАВИР, компенсированный цирроз печени; **Г** – соответствующая перфузионная карта BV (ROI III – 9,81 мл/100 г, ROI VII – 10,5 мл/100 г); **Д** – КТ в аксиальной проекции с внутривенным введением контрастного вещества у пациента с F4 стадией фиброза по МЕТАВИР, субкомпенсированный цирроз печени; **Е** – соответствующая перфузионная карта BV (ROI III – 7,1 мл/100 г, ROI VII – 6,9 мл/100 г); **Ж** – КТ в аксиальной проекции с внутривенным введением контрастного вещества у пациента с F4 стадией фиброза по МЕТАВИР, декомпенсированный цирроз печени; **З** – соответствующая перфузионная карта BV (ROI III – 29,3 мл/100 г, ROI VII – 31,7 мл/100 г)

и соавт. предложили стандартизировать метод двумерной сдвиговой эластометрии, а также использовать градацию стадий фиброза по «условной шкале МЕТАВИР». Данная формулировка подчеркивала условность связи результатов эластометрии с патоморфологической оценкой фиброза печени [11].

КТ-перфузия печени также является аппаратозависимым методом, стандартизация протокола исследования до настоящего времени не разработана. Вместе с тем, используя в протоколе перфузии одни и те же настройки для всех исследуемых (без учета связанных с пациентом субъективных ограничений, имеющих при эластографии), мы получили в большинстве случаев статистически значимые данные для всех степеней фиброза в условиях малой выборки. Такие факторы, как воспаление, холестаза, бесспорно, влияют на значения параметров КТ-перфузии печени, и в отличие от эластографии контролировать изменение данных состояний с помощью компьютерной томографии в течение короткого промежутка времени может быть небезопасно для пациента (такие больные не были включены в исследование).

Стадии фиброза F2, F3 отнесены к «серой зоне» как для компрессионной, так и для

двумерной сдвиговой эластометрии. J. Fu и соавт. в ходе недавнего метаанализа обнаружили, что в зависимости от этиологии заболевания показатель упругости печени у пациентов с фиброзом и циррозом может отличаться. Различия значений модуля Юнга для степени фиброза F2 у пациентов с различной этиологией фиброза составили 2,6 кПа, для F3 по МЕТАВИР – 5,3 кПа и для F4 – 8,5 кПа. Значения упругости для степеней фиброза F2, F3 по МЕТАВИР у пациентов в рамках одной нозологии разнились максимально на 3,5 кПа, в то время как для F3, F4 – на 6,6 кПа [12].

Между тем дифференцировать стадии значительного (F2) и прогрессирующего (F3) фиброза необходимо. В Японии было проведено исследование, согласно результатам которого у пациентов со стадиями фиброза F2, F3 по МЕТАВИР при хроническом гепатите С риск развития первичного рака печени в течение 10 лет был на порядок выше, чем у пациентов со стадией фиброза F0 или F1. При этом у пациентов с циррозом печени (F4) риск развития данного осложнения за это же время выше уже более чем в 20 раз [13].

Ультразвуковая эластография не может предоставить дополнительных сведений в плане

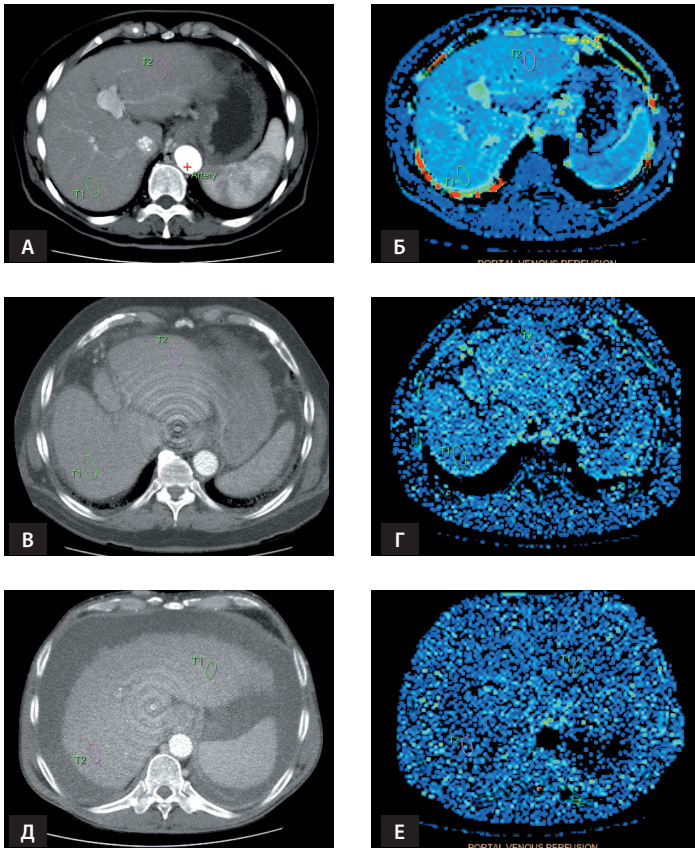


Рис. 2. Значения параметра PP (portal perfusion – перфузия в системе воротной вены) у пациентов с компенсированным, субкомпенсированным и декомпенсированным циррозом печени. T1, T2 – зоны интереса в III и VII сегментах (для **Д, Е**) и в VII и III сегментах (для **А, Б, В, Г**). Перфузионные карты на уровне III, VII сегментов печени (аксиальная проекция): **А** – компьютерная томограмма (КТ) в аксиальной проекции с внутривенным введением контрастного вещества у пациента с компенсированным циррозом печени; **Б** – соответствующая перфузионная карта PP (ROI III – 43,7 мл/мин/100 мл, ROI VII – 48,5 мл/мин/100 мл); **В** – КТ в аксиальной проекции с внутривенным введением контрастного вещества у пациента с субкомпенсированным циррозом печени; **Г** – соответствующая перфузионная карта PP (ROI III – 32,4 мл/мин/100 мл, ROI VII – 33,8 мл/мин/100 мл); **Д** – КТ в аксиальной проекции с внутривенным введением контрастного вещества у пациента с декомпенсированным циррозом печени; **Е** – соответствующая перфузионная карта PP (ROI III – 9,5 мл/мин/100 мл, ROI VII – 8,1 мл/мин/100 мл)

определения степени тяжести цирроза печени. КТ-перфузия печени на основе клинической классификации Child-Pugh дает информацию о параметрах перфузии печени на каждой из клинических стадий. В исследовании Y. Zhan и соавт. получены данные о значениях параметров КТ-перфузии у пациентов с компенсированным и декомпенсированным циррозом печени в сравнении со здоровыми. Наименьшие значения портальной перфузии выявляются у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Статистически

значимых различий в таком параметре, как артериальная перфузия, у здоровых людей, пациентов с компенсированным и декомпенсированным циррозом печени не выявлено [14].

В ходе нашего пилотного исследования мы обнаружили статистически значимые различия параметров перфузии у пациентов с компенсированным, субкомпенсированным и декомпенсированным циррозом печени. Снижение показателей артериальной, портальной и, как итог, общей перфузии (в группе компенсированного и субкомпенсированного цирроза) обусловлено патофизиологическими механизмами. Прогрессирование процесса при циррозе печени связано с хроническим повреждением гепатоцитов, их последующим некрозом и активацией фибробластов. С течением времени эти процессы приводят к разрастанию соединительной ткани в печени, появлению узлов регенерации и деформации печеночной дольки. Кроме того, нарушается сосудистая архитектура печени, происходит перераспределение печеночного кровотока: сужение или полная облитерация части печеночных синусоидов и других внутрипеченочных сосудов. При этом повышается постсинусоидальное портальное сосудистое сопротивление и давление [15].

Примечательно, что значение артериальной перфузии у пациентов с декомпенсированным циррозом печени было выше, чем в группе контроля, но не статистически значимым. В данную группу в ходе исследования были включены 2 пациента с циррозом печени в исходе вирусного гепатита В и неалкогольной жировой болезни печени. Несмотря на то что существует единый патогенетический механизм артериализации печеночного кровотока при декомпенсированном циррозе печени [16–18], сопутствующий стеатоз может искажать данные КТ-перфузии печени. Вероятно, этиология заболевания оказывает влияние и на параметры перфузии при фиброзе и циррозе печени. Эту гипотезу мы будем учитывать в ходе наших дальнейших исследований.

Заключение

Полученные предварительные результаты подтверждают, что КТ-перфузия может использоваться для прогноза и оценки степени выраженности гемодинамических нарушений у пациентов с различной степенью тяжести цирроза печени и дополняет результаты клинического, лабораторного обследования и эластографии, а совокупность данных, полученных с применением двух методов лучевой диагностики, может способствовать объективному контролю и оценке результатов лечения. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено в рамках проведения диссертационной работы Д.Я. Смирновой «Прогностическое значение перфузионной компьютерной томографии при диффузных заболеваниях печени» под руководством заведующей рентгенологическим отделением № 2, профессора кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, д.м.н. Г.А. Сташук; финансирование осуществлялось за счет средств на утвержденные научно-исследовательские работы.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Г.А. Сташук – концепция и план статьи, поисково-аналитическая работа, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Д.Я. Смирнова – сбор и обработка материала, анализ полученных данных, анализ литературы; Д.В. Подрез – поиск и анализ литературы, редактирование текста.

Литература / References

- Shirole LC, Axley PD, Singal AK. Liver fibrosis: A clinical update. *EMJ Hepatol.* 2019;7(1):105–17.
- Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, Cosgrove D, Ferraioli G, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Goertz RS, Karlas T, de Knegt R, de Ledinghen V, Piscaglia F, Procopet B, Saftoiu A, Sidhu PS, Sporea I, Thiele M. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med.* 2017;38(4):e16–47. doi: 10.1055/s-0043-103952.
- Lee SM, Lee JM, Kang HJ, Yang HK, Yoon JH, Chang W, An SJ, Lee KB, Baek SY. Liver fibrosis staging with a new 2D-shear wave elastography using comb-push technique: Applicability, reproducibility, and diagnostic performance. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177264. doi: 10.1371/journal.pone.0177264.
- Fujimoto K, Kato M, Kudo M, Yada N, Shiina T, Ueshima K, Yamada Y, Ishida T, Azuma M, Yamasaki M, Yamamoto K, Hayashi N, Takehara T. Novel image analysis method using ultrasound elastography for noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Oncology.* 2013;84 Suppl 1:3–12. doi: 10.1159/000345883.
- Goyal R, Mallick SR, Mahanta M, Kedia S, Shalimar, Dhingra R, Sharma H, Das P, Datta Gupta S, Panda S, Acharya SK. Fibroscan can avoid liver biopsy in Indian patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(11):1738–45. doi: 10.1111/jgh.12318.
- Hatzidakis A, Perisinakis K, Kalarakis G, Papadakis A, Savva E, Ippolito D, Karantanias A. Perfusion-CT analysis for assessment of hepatocellular carcinoma lesions: diagnostic value of different perfusion maps. *Acta Radiol.* 2019;60(5):561–8. doi: 10.1177/0284185118791200.
- Долгушин МБ, Тулин ПЕ, Оджарова АА, Мещерякова НА, Невзоров ДИ, Меньков МА, Патютко ЮИ, Долгушин БИ. КТ-перфузия

Prognostic value of computed tomographic perfusion in the diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. Pilot study

G.A. Stashuk¹ • D.Ya. Smirnova¹ • D.V. Podrez¹

Relevance: Most diffuse liver diseases lead to fibrosis over time with the risk of cirrhosis. With progressive fibrosis and cirrhosis of the liver both physical properties of the hepatic parenchyma and its hemodynamics change. The only reliable method for determining the stage of the disease is puncture biopsy and subsequent histological examination, but this method is invasive and associated with complications. Currently, the determination of the severity of cirrhosis is based on clinical data (the Child-Pugh scale) and elastography is considered to be the main non-invasive instrumental method. It lets reliably differentiate the initial fibrosis and cirrhosis of the liver, while the F2 and F3 stages according to the conventional METAVIR scale remain a "gray zone", as well as the differentiation of degrees of the severity of cirrhosis. In addition elastography has a number of limitations. The main ones of which are operator dependence, apparatus dependence and the inability to determine functional changes in the liver.

With the use of perfusion computed tomography (CT perfusion) it is possible to assess the

functionality of the liver by quantifying changes in hemodynamics. The method applied measures the characteristics of blood flow in the tissue at a given scanning level by computed-tomographic data on the dynamics of the distribution of the contrast agent in the area of interest is collected, besides the type of liver perfusion is determined. This parameter is needed to assess the dynamics of treatment against the background of drug therapy.

Objective: To identify statistically significant parameters of CT perfusion to determine the severity of hemodynamic disturbances in patients with various stages of liver fibrosis and cirrhosis and to compare the values of parameters of liver CT perfusion with fibrosis according to the METAVIR conditional scale determined using elastography.

Materials and methods: 18 patients were included in this parallel pilot study. On the basis of clinical and laboratory data and the results of elastography, 10 of them were diagnosed with fibrosis and cirrhosis. The stages of fibrosis F1, F2 were determined in 3 patients; stages F3, F4 – in 7. In

the group of patients with F3, F4, according to the METAVIR conditional scale, subgroups were distinguished depending on the severity of cirrhosis: compensated – 3 patients, subcompensated – 2, decompensated – 2. The control group consisted of 8 patients with organ diseases abdominal cavity not associated with liver damage. All patients underwent CT perfusion of the liver on a Philips iCT 256 using the following scan parameters: 80 kVp, 120 mAc, total scan time 56 s, and slice thickness 5.0 mm. Intravenously, bolus was administered to all patients with 50 ml of ioversol 350 mg/ml, the rate of administration was 3.8–4.0 ml/s, the time from the moment of administration of the contrast medium to the start of scanning was 6 s. After receiving a series of images, the data was processed on a Philips workstation. Quantitative analysis was carried out according to the following indicators: TTP (time to peak, s), BV (blood volume, ml/100 g), AP (arterial perfusion, ml/min/100 ml), PP (portal perfusion, ml/min/100 ml), TP (total perfusion, ml/min/100 ml) and HPI (hepatic perfusion index, %).



в дифференциальной диагностике опухолей печени. Медицинская визуализация. 2015;(5):18–31. [Dolgushin MB, Tulin PE, Odzharova AA, Mescheryakova NA, Nevzorov DI, Menkov MA, Patyutko Yul, Dolgushin BI. [CT-perfusion in differential diagnostics of hepatic tumors]. Medical Visualization. 2015;(5): 18–31. Russian.]

8. Marquez HP, Puippe G, Mathew RP, Alkadhi H, Pfammatter T, Fischer MA. CT perfusion for early response evaluation of radiofrequency ablation of focal liver lesions: First experience. Cardiovasc Intervent Radiol. 2017;40(1):90–8. doi: 10.1007/s00270-016-1444-9.
9. Kantarci M, Pirimoglu B, Ozturk G, Aydinli B, Ogul H, Okur A, Kizrak Y, Ozyigit O, Celik M. Clinical utility of hepatic-perfusion computerized tomography in living-donor liver transplantation: a preliminary study. Transplant Proc. 2015;47(2):399–407. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.11.038.
10. Kim SH, Kamaya A, Willmann JK. CT perfusion of the liver: principles and applications in oncology. Radiology. 2014;272(2):322–44. doi: 10.1148/radiol.14130091.
11. Зыкин БИ, Огурцов ПП, Ионова ЕА, Постнова НА. К вопросу стандартизации измерений в ультразвуковой двумерной сдвиговой эластографии: эластометрия или велосиметрия? (Дискуссионная статья). Вестник последипломного медицинского образования. 2020;(1):54–60. [Zykin BI, Ogurtsov PP, Ionova EA, Postnova NA. [Standardization of measurements in the ultrasonic two-dimensional shear wave elastography: elastometry or velocimetry?]. Post-Qualifying Medical Education Herald. 2020;(1):54–60. Russian.]
12. Fu J, Wu B, Wu H, Lin F, Deng W. Accuracy of real-time shear wave elastography in staging hepatic fibrosis: a meta-analysis. BMC Med Imaging. 2020;20(1):16. doi: 10.1186/s12880-020-0414-5.
13. Yamashita N, Ohho A, Yamasaki A, Kurokawa M, Kotoh K, Kajiwara E. Hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C patients achieving a sustained virological response to interferon: significance of lifelong periodic cancer screening for improving outcomes. J Gastroenterol. 2014;49(11):1504–13. doi: 10.1007/s00535-013-0921-z.
14. Zhan Y, Wu Y, Chen J, Liu F, Han X. [Value of liver perfusion imaging of 256-slice CT in evaluation of the cirrhosis]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2016;41(1):44–50. Chinese. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2016.01.007.
15. Brown JJ, Naylor MJ, Yagan N. Imaging of hepatic cirrhosis. Radiology. 1997;202(1):1–16. doi: 10.1148/radiology.202.1.8988182.
16. McCuskey RS. A dynamic and static study of hepatic arterioles and hepatic sphincters. Am J Anat. 1966;119(3):455–77. doi: 10.1002/aja.1001190307.
17. Якимова ВБ. Артериальная гемодинамика на различных стадиях хронических гепатитов и цирроза печени. Сибирский медицинский журнал. 2005;(7):51–3. [Yakimova VB. [Arterial hemodynamics on different stages of chronic hepatitis and cirrhosis of the liver]. Siberian Medical Journal. 2005;(7):51–3. Russian.]
18. Wang Q, Koniaris LG, Milgrom DP, Patel A, Hu M, Cui E, Deng Y, Akisik F. CT and MRI imaging and interpretation of hepatic arterioportal shunts. Transl Gastroenterol Hepatol. 2019;4:34. doi: 10.21037/tgh.2019.05.05.

Results: In the control group of 8 patients, the perfusion values were: TTP 37.4 ± 5.2 s, BV 16.1 ± 5.0 ml/100 g, AP 25.0 ± 7.5 ml/min/100 ml, PP 44.5 ± 14.5 ml/min/100ml, TP 70.1 ± 14.9 ml/min/100ml, HPI $70.1 \pm 14.9\%$. In 3 patients with F1, F2, according to the METAVIR conditional scale, the following statistically significant values ($p < 0.039$) of perfusion indices were determined: BV 27.2 ± 8.6 ml/100 g, AP 20.0 ± 3.8 ml/min/100 ml; with compensated liver cirrhosis ($n = 3$): TTP 46.2 ± 1.7 s, BV 12.4 ± 1.9 ml/100 g, AP 10.7 ± 2.8 ml/min/100ml, PP 37.3 ± 5.2 ml/min/100ml, TP 48.1 ± 3.5 ml/min/100 ml, HPI $22.4 \pm 5.5\%$; subcompensated ($n = 2$): TTP 43.0 ± 3.2 s, BV 8.9 ± 2.6 ml/100 g, AP 12.8 ± 3.0 ml/min/100 ml, PP 27.7 ± 9.0 ml/min/100ml, TP 40.5 ± 7.3 ml/min/100ml; decompensated ($n = 2$): BV 30.5 ± 1.8 ml/100 g, PP 8.5 ± 1.5 ml/min/100 ml, HPI $81.3 \pm 1.8\%$.

Conclusion: The preliminary results obtained confirm that CT perfusion can be used to predict and assess the severity of hemodynamic disturbances in patients with varying degrees of severity of cirrhosis and supplements clinical, laboratory and elastography data.

Key words: computed tomographic perfusion, elastography, liver fibrosis, liver cirrhosis

For citation: Stashuk GA, Smirnova DYa, Podrez DV. Prognostic value of computed tomographic perfusion in the diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. Pilot study. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(6):387–94. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-057.

Received 2 June 2020; revised 11 June 2020; accepted 3 November 2020; published online 11 November 2020

Galina A. Stashuk – MD, PhD, Head of Department of Roentgenology No. 2; Professor, Chair of Radiation Diagnostics, Postgraduate Training Faculty; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1058-0611>. E-mail: stashukmoniki@mail.ru

Daria Ya. Smirnova – MD, Postgraduate Student, Chair of Radiation Diagnostics, Postgraduate Training Faculty; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0128-7977>
✉ 61/2–15 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 06 40. E-mail: d-ya-sm@yandex.ru

Dmitriy V. Podrez – MD, Junior Research Fellow, Department of Radiology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1415-9672>. E-mail: podrez_dima@mail.ru

Funding

The study has been performed as a part of the thesis by D.Ya. Smirnova "The prognostic value of perfusion computed tomography in diffuse liver disease" led by Head of Department of Roentgenology No. 2; Professor, Chair of Radiation Diagnostics, Postgraduate Training Faculty G.A. Stashuk, MD, PhD; financing was carried out at the expense of funds for approved research.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

G.A. Stashuk, the paper concept and design, literature search and analysis, text editing, approval of the final version of the manuscript; D.Ya. Smirnova, data collection and management, analysis of the results, literature analysis; D.V. Podrez, literature search and analysis, text editing. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation