ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» Смоленского государственного медицинского университета Минздрава России

Направление: Медицинские дисциплины

Статья

**Эффективность магнитно-резонансной томографии в режиме диффузионно-взвешенного изображения печени в структуре диагностического алгоритма алкогольной болезни печени**

**Работу выполнил:**

Лозбенев Федор Сергеевич,

аспирант ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» СГМУ Минздрава России, г. Смоленск, Россия

**Научный руководитель:**

Морозова Татьяна Геннадьевна,

д.м.н, заведующая кафедрой

лучевой диагностики и лучевой терапии

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный

медицинский университет» Минздрава России

Смоленск, 2021

**Аннотация**

**Актуальность исследовательской работы**

В современной литература нет достоверных данных о возможностях магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режиме диффузионно-взвешенного изображения печени (ДВИ) для больных алкогольной болезнью печени (АБП). ДВИ печени является неинвазивным и комплексным методом диагностики АБП и при правильном подходе в диагностическом алгоритме для пациентов с АБП способен развить и улучшить прогностические и диагностические возможности методов лучевой диагностики, а также позволить снизить количество применений инвазивных методик диагностики диффузных заболеваний печени и способный

**Объект и предмет исследования**

В течение 2,5 лет (2019 – 2021 г.) нами было обследовано 111 пациентов с разными клиническими формами АБП. средний возраст пациентов 46,4±3,3. Из них 64 мужчин и 47 женщин.

**Цель исследовательской работы**

Оценить эффективность магнитно-резонансной томографии в режиме диффузионно-взвешенного изображения печени в структуре диагностического алгоритма алкогольной болезни печени.

**Задачи исследовательской работы**

Сопоставить полученные результаты ДВИ печени с данными клинической эластографии и биопсией печени с целью стандартизации методики МРТ в режиме ДВИ в алгоритмах диагностики пациентов, страдающих алкогольной болезнью печени.

**Методы исследовательской работы**

Алгоритм обследования пациентов включал в себя: проведение МРТ печени в режиме ДВИ печени (n=111), при построении ДВИ печени использовались значения b-фактора 100/600/1000 для получения наиболее качественных взвешенных изображений. УЗИ органов брюшной полости с методикой клинической эластографии – 91 (82%) больных. В качестве референтного метода использовалась трепан-биопсия печени у 53 (48%) пациентов.

**Основные результаты**

1.Отмечается высокая корреляционная связь количественных показателей МРТ печени в режиме ДВИ с клинической эластографией (r=0,883) и с результатами биопсии печени у пациентов с АБП как при поступлении, так и в динамическом наблюдении за пациентами с АБП (r=0,725).2. Установлена высокая корреляционная связь МРТ печени в режиме ДВИ c клинико-лабораторной динамикой: нет ограничения диффузии на ДВИ– положительная динамика (r=0,885); есть ограничение диффузии на ДВИ – отрицательная динамика (r=0,879).3. МРТ печени в режиме ДВИ имеет высокое диагностическое и прогностическое значение при оценке нарушения режима абстиненции у пациентов с АБП (AUROC=0,904 (95% ДИ 0,872-0,912)).4. Прогностические и диагностические критерии МРТ печени в режиме ДВИ у пациентов с АБП при поступлении: качественная характеристика – AUROC=0,845 (95% ДИ 0,802-0,868); количественная характеристика – AUROC=0,909 (95% ДИ 0,885-0,912). 5. Прогностические и диагностические критерии МРТ печени в режиме ДВИ у пациентов с АБП при динамическом наблюдении: качественная характеристика – AUROC=0,937 (95% ДИ 0,902-0,954); количественная характеристика – AUROC=0,918 (95% ДИ 0,872-0,933).

**Теоретическая значимость работы**

Полученные результаты создают теоретические предпосылки для обоснования практического применения ДВИ печени для неинвазивной диагностики клинических форм АБП.

**Практическая значимость работы**

Полученные результаты исследования свидетельствовали о качестве диагностической и прогностической модели диффузионно-взвешенного изображения печени при МРТ в алгоритме диагностики алкогольной болезнью печени как при поступлении, так и в динамическом наблюдении за пациентами.

**Введение.** Алкогольная болезнь печени (АБП) – заболевание, возникающее в результате употребления спиртосодержащих напитков сопровождаемое хронической алкогольной интоксикацией. Данное заболевание встречается в большинстве развитых стран мира, чаще у мужчин, реже у женщин. [1,3].

Определение клинической формы, прогнозирование течения заболевания, выявление причин отрицательной динамики на фоне лечения с последующей коррекцией получаемой терапии являются неотъемлемыми элементами лечебно-диагностического алгоритма ведения пациентов с АБП.

Биопсия печени являясь “золотым стандартом” в диагностики АБП вытесняется неинвазивными методами лучевой диагностики. Развитие современных методов лучевой диагностики позволяет специалистам выбирать наиболее эффективные методы диагностики с минимальным риском для пациента и обладающие комплексными характеристиками позволяющими безболезненно и неинвазивно определять ту или иную клиническую форму АБП [2, 7, 13].

Диффузионно-взвешенное изображение печени (ДВИ) – это специфический метод магнитно-резонансной томографии (МРТ), который позволяет при оценке качественной характеристики диффузии неинвазивно определять изменения диффузии в гепатоцитах возникающие на различных этапах течения заболевания и на фоне получаемого пациентом лечения [4, 12].

**Цели исследования.** Оценить эффективность магнитно-резонансной томографии в режиме диффузионно-взвешенного изображения печени в структуре диагностического алгоритма алкогольной болезни печени.

**Методы исследования.** В течение 2,5 лет (2019 – 2021 г.) нами было обследовано 111 пациентов с разными клиническими формами АБП. средний возраст пациентов 46,4±3,3. Длительность заболевания составляла 6±2,6 лет. Пациенты находились на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении ОГБУЗ «Клиническая больница №1», 64 (58%) мужчин и 47 (42%) женщин. Распределение пациентов на группы по клиническим формам АБП представлено в таблице 1.

Таблица 1. Структура клинических форм АБП

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Клиническая форма АБП | Общее количество пациентов (n=111) | Возраст (лет) |
| Мужчин абс., % | Женщин абс., % |
| Стеатоз (n=17) | 9 (8,1) | 8 (7,2) | 46,4±3,3 |
| Стеатогепатит (n=27) | 14 (12,6) | 13 (11,7) |
| Гепатит (n=49) | 26 (23,4) | 23 (20,7) |
| Цирроз (n=18):класс A по Чайлд-Пьюкласс B по Чайлд-Пьюкласс C по Чайлд-Пью | 14 (12,6)3 (2,7)6 (5,4)5 (4,5) | 4 (3,6)2 (1,8)0 (0)2 (1,8) |
| Всего | 64 (58) | 47 (42) | 111 (100) |

Алгоритм обследования пациентов включал в себя: проведение МРТ печени в режиме ДВИ печени (n=111), при построении ДВИ печени использовались значения b-фактора 100/600/1000 для получения наиболее качественных взвешенных изображений. УЗИ органов брюшной полости с методикой клинической эластографии – 91 (82%) больных. В качестве референтного метода использовалась трепан-биопсия печени у 53 (48%) пациентов.

Ацетальдегид токсически влияет на клетки печени, что приводит к усилению реакции перекисного окисления липидов, в дальнейшем приводящее к нарушению функции клеточных мембран гепатоцитов и формированию комплексных связей с белками [1, 5]. В клетках печени в следствии дефекта трансмембранной транспортировки происходит задержка воды и белков, приводящая к баллонной дистрофии гепатоцитов, уменьшению межклеточных пространств и увеличению объема гепатоцитов. В дальнейшем следует развитие гипоксии и развитие фиброза (процесс коллагенообразования) [3, 4].

Происходит ограничение движения молекул воды за счет набухании гепатоцитов и уменьшении объема внеклеточных пространств, то есть уменьшение внеклеточных и межклеточных пространств (переход воды в клетку), что приводит к ограничению процесса диффузии воды.

Для пациентов последовательность ДВИ предусматривала оценку изотропных изображений и карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Обследование больных проводилось в магнитно-резонансном томографе с мощность 1,5 Тесла. Полученные при помощи использования дыхательной синхронизации изображения в сочетании с высокими значениями b-фактора (1000) обладали лучшим соотношением сигнал/шум. Возможность применения наиболее высоких значений b-фактора позволяет получить наиболее точные показатели ИКД [6,15]. Продолжительность исследования составляет не менее 4–8 мин. Получение ДВИ печени при задержке дыхания затрачивают меньше времени, но наиболее чувствительны к артефактам и характеризуются субоптимальным соотношением сигнал/шум. Укладка пациентов в МР-томографе в горизонтальном положение на спине с укладкой на переднюю брюшную стенку16-канальной абдоминальной катушки. Для предотвращений артефактов при акте дыхания использовался датчик дыхательной синхронизации.

Обработка полученных данных была проведена с помощью программного пакета для статистического анализа Statistica 6.0. Было проведено построение ROC – кривых и расчет площади под кривой AUROC для подтверждения прогностической и диагностической и значимости МРТ в режиме ДВИ (при поступлении и в динамическом наблюдении).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Наблюдение за пациентами проводилось в течение двух лет. В зависимости от результатов клинико-лабораторных методов исследования сроки динамического наблюдения за пациентами подбирались строго индивидуально. На протяжение года, при поступлении, через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев проводилось МРТ в режиме ДВИ.

Исходя из полученных результатов исследования были разработаны основные комплексные магнитно-резонансные критерии ДВИ печени. На первом этапе выполнялась оценка качественной характеристики ДВИ печени – есть или нет ограничение диффузии (табл. 2).

Таблица 2. Результаты оценки качественной характеристики ДВИ печени у пациентов с АБП (n=111)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Клинический диагноз АБП\* | T2 взвешенное изображение | ДВИ (качественная характеристика)\* |
| нет ограничения (абс.,%) | есть ограничение(абс.,%) |
| Стеатоз (n=17) | Высокий сигнал | 11 (9,9) | 6 (5,4) |
| Стеатогепатит (n=27) | Высокий/ промежуточный сигнал | 20 (18,0) | 7 (6,3) |
| Гепатит (n=49) | Высокий/ промежуточный сигнал | 32 (28,8) | 17 (15,3) |
| Цирроз (n=18) | Низкий сигнал | 15 (16,0) | 3 (2,7) |

Примечание: \*>0,05 – достоверность результатов

Исходя из вышеизложенного результаты качественной характеристики последовательности ДВИ печени для оценки клинических форм АБП являются недостоверными.

На втором этапе проводился расчета карт ИКД для оценки показателей количественной характеристики ДВИ.

Полученные результаты были сопоставлены с данными клинической эластографии и биопсией печени с целью стандартизации методики ДВИ печени при МРТ у пациентов с АБП (табл.3).

Таблица 3 Сопоставление данных МРТ печени в режиме ДВИ с данными клинической эластографии и биопсии печени

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Клинический диагноз АБП\* | ДВИ (количественная характеристика) \*/\*\*/\*\*\* | Клиническая эластография\*\* | Гистологическое исследование\*\*\* |
| измеряемые показатели диффузии | ИКД |
| Стеатоз (n=17) | 2,66±0,9×10-3мм2/с | 2,7 | Стадия фиброзаF0-F1 | Жировая инфильтрация |
| Стеатогепатит (n=27) | 2,14±0,5×10-3мм2/с | 2,1 | Стадия фиброзаF1-F2 | Жировая инфильтрация++умеренный фиброз |
| Гепатит (n=49) | 1,75±0,6×10-3мм2/с | 1,3 | Стадия фиброзаF2-F3 | Умеренный/выраженный фиброз |
| Цирроз (n=18) | 1,15±0,6×10-3мм2/с | <1 | Стадия фиброзаF4 | Цирроз |
| Всего (n=111) |

Примечание: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,05

Сопоставив результаты количественных показателей ДВИ с результатами клинической эластографии при поступлении и динамическом наблюдении, была установлена высокая корреляционная связь (r=0,883), средняя корреляционная связь установлена с данными биопсии (r=0,725).

В течение 1 месяца при динамическом наблюдении за пациентами было установлено, что у 64 (57%) больных отмечается отрицательная клинико-лабораторная динамика, что соответствовало ограничению диффузии по результатам ДВИ печени (r=0,879).

После коррекции назначенной терапии (ферментотерапия, дезинтоксикационная терапия, гепатопротекторы) через 1 месяц у 29 (26%) из 64 пациентов отмечена положительная клинико-лабораторная динамика, по результатам ДВИ – ограничения диффузии нет (r=0,885).

У 35 (31%) из 64 сохранялось ограничение диффузии по данным ДВИ печени и изменения в биохимическом анализе крови. Через 3 месяца у 4 (3%) из 35 пациентов отмечалась нормализация показателей биохимического анализа крови, по данным ДВИ печени нет ограничение диффузии. Таким образом, отмечается высокая корреляционная связь МРТ в режиме ДВИ с изменениями в биохимическом анализе крови.

Через 9 месяцев у 31 пациента отмечалось ограничение диффузии по данным ДВИ печени и признаки синдрома цитолиза. Был проведен сбор дополнительного анамнеза в результате чего было установлено, что пациенты на фоне лечения продолжали употреблять спиртосодержащие напитки, что приводило к наличию ограничения диффузии по данным ДВИ печени.

После 12 месяцев динамического наблюдения у 23 пациентов была отмечена положительная динамика по результатам ДВИ (нет ограничения диффузии), что указывает на возможность использовать качественную характеристику ДВИ печени для оценки нарушения режима абстиненции (AUROC=0,904 (95% ДИ 0,872-0,912)). Но у 8 (7%) пациентов из 31 сохранились изменения в биохимическом анализе крови, при отсутствии ограничения диффузии на ДВИ печени. Данной группе больных (n=8) была выполнена коррекция лечения с определением положительной динамики через 1 месяц наблюдения. Было отмечено, что количественными показателями ДВИ печени коррелировали с имеющимися клинические формы АБП независимо от отсутствия или наличия ограничения диффузии в гепатоцитах по результатам ДВИ печени (r=0,925). Была выполнена оценка прогностической и диагностической значимости критериев ДВИ печени при МРТ у пациентов с АБП при поступлении: качественная характеристика – AUROC=0,845 (95% ДИ 0,802-0,868), количественная характеристика – AUROC=0,909 (95% ДИ 0,885-0,912); при динамическом наблюдении: качественная характеристика – AUROC=0,937 (95% ДИ 0,902-0,954), количественная характеристика – AUROC=0,918 (95% ДИ 0,872-0,933).

Полученные результаты исследования свидетельствовали о качестве диагностической и прогностической модели ДВИ печени при поступлении и в динамическом наблюдении для всех пациентов с АБП.

**Выводы.** 1.Отмечается высокая корреляционная связь количественных показателей МРТ печени в режиме ДВИ с клинической эластографией (r=0,883) и с результатами биопсии печени у пациентов с АБП как при поступлении, так и в динамическом наблюдении за пациентами с АБП (r=0,725).2. Установлена высокая корреляционная связь МРТ печени в режиме ДВИ c клинико-лабораторной динамикой: нет ограничения диффузии на ДВИ– положительная динамика (r=0,885); есть ограничение диффузии на ДВИ – отрицательная динамика (r=0,879).3. МРТ печени в режиме ДВИ имеет высокое диагностическое и прогностическое значение при оценке нарушения режима абстиненции у пациентов с АБП (AUROC=0,904 (95% ДИ 0,872-0,912)).4. Прогностические и диагностические критерии МРТ печени в режиме ДВИ у пациентов с АБП при поступлении: качественная характеристика – AUROC=0,845 (95% ДИ 0,802-0,868); количественная характеристика – AUROC=0,909 (95% ДИ 0,885-0,912). 5. Прогностические и диагностические критерии МРТ печени в режиме ДВИ у пациентов с АБП при динамическом наблюдении: качественная характеристика – AUROC=0,937 (95% ДИ 0,902-0,954); количественная характеристика – AUROC=0,918 (95% ДИ 0,872-0,933).

**Заключение.** ДВИ – бесконтрастная методика МРТ, которая чаще всего применяемая при заболеваниях головного мозга, малого таза, лимфатических узлов. Возможности ДВИ при заболеваниях печени до конца не изучены. В современной научной литературе отмечаются публикации о возможностях ДВИ в дифференциальной диагностике очаговых образований печени [8, 10, 11, 14]. Современные авторы отмечают роль количественного анализа ДВИ в характеристике очаговой патологии печени с точным анализом карт ИКД [9, 10, 11]. Данные о роли количественного анализа ДВИ печени в дифференциальной диагностике солидных опухолей неоднозначны и отсутствует единое мнение современных диагностов о том, какие характеристики ДВИ оптимальны для анализа [3, 6, 14]. В современной литература нет достоверных данных о возможностях МРТ в режиме ДВИ для больных АБП. ДВИ печени является неинвазивным и комплексным методом диагностики АБП и при правильном подходе в диагностическом алгоритме для вышеописанной группы пациентов способен развить и улучшить прогностические и диагностические возможности методов лучевой диагностики, а также позволить снизить количество применений инвазивных методик диагностики диффузных заболеваний печени и способный взаимозаменить другие методы неинвазивной диагностики АБП.

**Литература**

1. Акчурина Э.Д. Диффузионно-взвешенные изображения в комплексной лучевой диагностике очаговых поражений печени: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Акчурина Эльвира Дамировна. – М., 2011. – 113 с.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. с соавт. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов с соавт. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – №27. – С.20 – 40.
3. Ломовцева К.Х., Кармазановский Г.Г. Диффузионно-взвешенные изображения при очаговой патологии печени: обзор литературы / К.Х. Ломовцева, Г.Г. Кармазановский // Медицинская визуализация. – 2015. – С.50 – 60.
4. Романова К. А. Анализ современных возможностей МРТ-диагностики очаговых образований в печени / К. А. Романова // Российский онкологический журнал. – 2015. – № 1. С.47 – 54.
5. Шелкопляс Э.Н. Некоторые аспекты диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии при очаговых поражениях печени / Э.Н. Шелкопляс // Радиология-практика. – 2013. – № 1 – С.46 – 53.
6. Banerjee R., Pavlides M., Tunnicliffe E.M. et al. Multiparametric magnetic resonance for the non-invasive diagnosis of liver disease // J Hepatology. – 2014. – V.60. – P.69 – 77.
7. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease // J. Hepatol. – 2018 – V.69. – P.154 – 181.
8. Elsayes K.M. 2017 Version of LI-RADS for CT and MR Imaging: An Update / K.M. Elsayes, J.C. Hooker, M.M. Agrons [et al] // Radiographics. – 2017. – V.37. – P.1994 – 2017.
9. Gong A., Leitold S., Uhanova J. et al. Predicting Pre-transplant Abstinence in Patients with Alcohol-Induced Liver Disease // Clin. Invest. Med. 2018. – V.41. – Р.37 – 42.
10. Le Bihan D. Diffusion MRI: what water tells us about the brain. // EMBO Mol. Med. – 2014. V.6. – P.569 – 573.
11. Le Bihan D., Johansen-Berg H. Diffusion MRI at 25: exploring brain tissue structure and function. // Neuroimage. – 2012. – V.61. – P.324 – 341.
12. Min Ki Shin, Ji Soo Song and all. Liver Fibrosis Assessment with Diffusion-Weighted Imaging: Value of Liver Apparent Diffusion Coefficient Normalization Using the Spleen as a Reference Organ / Min Ki Shin, Ji Soo Song [and all] // [Imaging-Histopathology Correlation](https://www.mdpi.com/journal/diagnostics/special_issues/Imaging_histopathology) - «Diagnostics». – 2019. – V.9. – P.107 – 107.
13. Sandrasegaran K., Tahir B., Patel B., Ramaswamy K., Bertrand K., Akisik F.M. The usefulness of diffusion-weighted imaging in the characterization of liver lesions in patients with cirrhosis. // Clin. Radiol. – 2013. – V.68. – P.708 – 715.
14. Seitz K., Bernatik T., Strobel D., Blank W., Frederich-Rust M., Strunk H. et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions in clinical practice: CEUS vs. MRI – a prospective comparison in 269 patients. // Ultraschall Med. – 2010. – V.31. – P.492 – 499.
15. Watanabe A. Magnetic resonance imaging of the cirrhotic liver: An update / A. Watanabe, M. Ramalho, M. AlObaidy [et al] // World J. Hepatol. – 2015. – V.7. – P.468 – 487.