

- and safety of long-term photodynamic therapy (PDT) in the palliative treatment of patients with hilar cholangiocarcinoma. *Eur. J. Med. Res.* 2011;16(9):391-395.
20. Wenstrup R., Winkelmann N., Mitroshkin A., Prager M., Voderholzer W., Schachschal G., Jürgensen C., Büning C. Photodynamic Therapy Plus Chemotherapy Compared with Photodynamic Therapy Alone in Hilar Nonresectable Cholangiocarcinoma. *Gut. Liver.* 2016;10(3):470-475. <https://doi.org/10.5009/gnl15175>
21. Улащик В. С. Фотодинамическая терапия – технология XXI века. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2013;1:36-43. [Ulaschik V. S. Photodynamic therapy: A technology of the XXI-st century. *Fizioterapiya, balneologiya i reabilitatsiya.* – *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation.* 2013;1:36-43. (In Russ.)]
22. Lee T. Y., Cheon Y. K., Shim C. S. Current status of photodynamic therapy for bile duct cancer. *Clin. Endosc.* 2013;46(1):38-44. <https://doi.org/10.5946/ce.2013.46.1.38>
23. Nanashima A., Yamaguchi H., Shibasaki S., Ide N., Sawai T. [et al.]. Adjuvant photodynamic therapy for bile duct carcinoma after surgery: a preliminary study. *J. Gastroenterol.* 2004;39(11):1095-1101. <https://doi.org/10.1007/s00535-004-1449-z>
24. Wagner A., Wiedmann M., Tannapfel A., Mayr C., Kiesslich T. [et al.]. Neoadjuvant Down-Sizing of Hilar Cholangiocarcinoma with Photodynamic Therapy-Long-Term Outcome of a Phase II Pilot Study. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16(11):26619-26628. <https://doi.org/10.3390/ijms161125978>
25. Moole H., Tathireddy H., Dharmapuri S., Moole V., Boddireddy R. [et al.]. Success of photodynamic therapy in palliating patients with nonresectable cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2017;23(7):1278-1288. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i7.1278>

Сведения об авторах:

Жариков Юрий Олегович, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры анатомии человека лечебного факультета; тел.: 89166479938; e-mail: dr_zharikov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-9636-3807

Пожарская Анастасия Андреевна, студентка лечебного факультета; тел.: 89162470962; e-mail: anastasiya.pozharskaya@mail.ru

Тупикин Кирилл Алексеевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории минимально инвазивной хирургии; тел.: 89093824234; e-mail: tpkir-nv@yandex.ru

Байдарова Марина Дахировна, аспирант центра абдоминальной хирургии, отделения хирургии печени и поджелудочной железы; тел.: 84992372553; e-mail: marinabaidarova@gmail.com

Николенко Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека лечебного факультета, заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии; <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>; тел.: 89647751134; e-mail: nikolenko@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.36-056.25-073.756.8

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13140>

ISSN – 2073-8137

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ОЖИРЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Я. С. Аллахвердиева, С. В. Воробьев, Н. И. Минеев

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

MODERN OPPORTUNITIES OF MAGNETIC-RESONANCE TECHNOLOGIES IN DIAGNOSTICS OF THE FATTY LIVER

Allakhverdieva Ya. S., Vorob'ev S. V., Mineev N. I.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Обобщены диагностические возможности магнитно-резонансной томографии и протонной магнитно-резонансной спектроскопии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. Представлены сведения о точности и воспроизводимости количественной оценки стеатоза и фиброза печени, возможности динамического наблюдения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени при высокопольной МРТ с двойным градиентным эхо в фазу и противофазу, протонной магнитно-резонансной спектроскопии и магнитно-резонансной эластографии в сравнительном аспекте с биопсией печени. Сделан вывод, что определение протонной плотности жировой фракции по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии или количественной оценки соотношения жира и воды при магнитно-резонансной томографии максимально приближено к «золотому стандарту» диагностики.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная спектроскопия, магнитно-резонансная эластография, диагностическая эффективность

The review summarizes the diagnostic capabilities of magnetic resonance tomography and proton magnetic resonance spectroscopy in patients with non-alcoholic fatty liver disease. The data on the accuracy and reproducibility of quantitative assessment of steatosis and liver fibrosis, the possibility of dynamic observation of patients with non-alcoholic fatty liver disease in high-field MRI with a double gradient echo in phase and antiphase, proton magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance elastography in a comparative aspect with liver biopsy are presented. It is concluded that the determination of the proton density of the fat fraction from the data of proton magnetic resonance spectroscopy or the quantitative assessment of the ratio of fat and water in magnetic resonance tomography is as close as possible to the «gold standard» of diagnosis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, magnetic resonance imaging, magnetic resonance spectroscopy, magnetic resonance elastography, diagnostic efficacy

Для цитирования: Аллахвердиева Я. С., Воробьев С. В., Минеев Н. И. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ОЖИРЕНИЯ ПЕЧЕНИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(4):695-701. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13140>

For citation: Allakhverdieva Ya. S., Vorob'ev S. V., Mineev N. I. MODERN OPPORTUNITIES OF MAGNETIC-RESONANCE TECHNOLOGIES IN DIAGNOSTICS OF THE FATTY LIVER. *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(4):695-701. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13140> (In Russ.)

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
МРЭ – магнитно-резонансная эластография
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
ПМРС – протонная магнитно-резонансная спектроскопия
СД – сахарный диабет
ЦП – цирроз печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одно из самых распространенных хронических заболеваний печени в европейских странах и США, которое предусматривает наличие гистологических признаков жировой болезни печени при отсутствии злоупотребления алкоголем в анамнезе. НАЖБП включает спектр заболеваний печени, начиная от стеатоза (жировой инфильтрации печени без воспаления) до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), характеризующегося наличием воспаления, некроза и фиброза печени на фоне переполнения гепатоцитов жиром [1]. В зависимости от метода диагностики, возраста, пола и этнической принадлежности частота НАЖБП среди взрослого населения составляет от 17 до 46 % [2]. Это соответствует распространенности метаболического синдрома и его компонентов, которые увеличивают риск развития тяжелой формы НАЖБП у взрослых и детей. Ежегодная заболеваемость НАЖБП имеет величину 20–86 случаев на 1000 человеко-лет по уровню печеночных ферментов и/или данным ультразвукового исследования, 34 пациента на 1000 случаев в год по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии (ПМРС) [3].

НАЖБП тесно связана с нарушением поглощения глюкозы гепатоцитами при метаболическом синдроме [4]. Выраженность всех компонентов метаболического синдрома сопряжена с содержанием жира в печени независимо от индекса массы тела. Частота НАЖБП при сахарном диабете (СД) колеблется от 34 до 74 %, а при сочетании СД с ожирением достигает 100 % [3, 6]. С другой стороны, НАЖБП, выявленная при УЗИ, ассоциируется с 2–5-кратным риском развития СД 2 типа с учетом образа жизни и метаболических факторов [5].

Если ранее НАСГ рассматривался как доброкачественный процесс, то в ходе последних исследований установлено, что данное заболевание приводит к циррозу печени (ЦП) [6], а в отдельных случаях к развитию гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [6, 7]. Среди больных НАЖБП на момент установления диагноза 50 % имеют НАСГ, 19 % – ЦП [8]. Прогрессирование процесса от стеатоза к НАСГ, вплоть до

ЦП, а у некоторых пациентов – до ГЦК занимает многие годы. Прогноз ухудшается с каждой последующей стадией заболевания [8].

Предикторами тяжелого течения НАЖБП являются СД 2 типа и метаболический синдром [9]. СД 2 типа способствует развитию НАСГ, выраженного фиброза и ГЦК независимо от уровня печеночных ферментов [10]. НАЖБП и СД 2 типа имеют общие патогенетические характеристики: связь с ожирением и инсулинорезистентностью, ассоциированными с метаболическим синдромом [11]. Установлено, что сочетание СД 2 типа и НАСГ в 2–2,5 раза увеличивает риск развития ЦП и ГЦК [12]. Имеются данные, что СД 2 типа является причиной прогрессирования фиброза и повышенной смертности у пациентов с НАЖБП [13]. Оба этих заболевания усугубляют течение друг друга [14]. В последние годы наблюдается рост количества пациентов с НАЖБП на фоне СД [12], в связи с чем особую актуальность приобрела проблема поиска приоритетных направлений диагностики данного заболевания.

Согласно обновленной версии рекомендаций, утвержденных на специальной конференции Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) в 2009 году, при содействии Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) и Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASO), дефиниция НАЖБП расширена новыми диагностическими критериями. Так, НАЖБП характеризуется избыточным накоплением жира в печени, ассоциируется с инсулинорезистентностью и определяется при наличии стеатоза в более чем 5 % гепатоцитов по результатам гистологического исследования или при протонной плотности жировой фракции >5,6 %, по данным ПМРС или количественной оценки соотношения жира и воды при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [15]. Таким образом, «золотой» стандарт диагностики НАЖБП, ранее ограниченный только гистологическим исследованием биоптатов печени, включает методики неинвазивной визуальной диагностики.

Визуальная диагностика НАЖБП включает ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию (КТ), МРТ и ПМРС [16]. В клинической практике из перечисленных методов чаще применяются УЗИ

печени с соноэластометрией и КТ ввиду их экономичности. Между тем УЗИ печени позволяет провести только качественную оценку распределения жира в органе, диагностическая чувствительность (ДЧ) по данным мета-анализа составляет 60–96 %, а диагностическая специфичность (ДС) – 84–100 % [12]. Порог детекции накопления жира в печени при УЗИ составляет 20 % и более.

Чувствительность и специфичность компьютерной томографии при диагностике НАЖБП по сравнению с биопсией печени составляют 82 и 100 % соответственно [11] и незначительно превосходят возможности УЗИ брюшной полости. Порог детекции накопления жира в печени при КТ составляет 30 % и более. Данное обстоятельство, а также то, что больные при КТ получают лучевую нагрузку, не дает преимуществ КТ по сравнению с УЗИ органов брюшной полости.

«Золотым стандартом» диагностики НАЖБП является пункционная биопсия. Данный метод позволяет определить стадию заболевания, степень активности НАСГ и определить прогноз заболевания. Однако, несмотря на тенденцию к диффузному накоплению жира в печени, его распределение неравномерно, что приводит к неточным оценкам прогрессирования заболевания из-за биопсии разных участков [14, 17, 18, 19]. Инвазивный характер процедуры ограничивает широкое использование пункционной биопсии печени и требует от диагностов разработки неинвазивных критериев, максимально приближенных к 100 % диагностической эффективности. Данное обстоятельство на современном этапе диагностики можно реализовать только за счет МРТ и ПМРС, возможности которых при качественной и количественной оценке содержания жира в печени остаются незаслуженно недооцененными.

МРТ обладает высокой специфичностью и чувствительностью при количественной оценке содержания жира печени: порог детекции накопления жира в печени при КТ составляет 5 % и более [20]. По результатам мета-анализа на основании анализа 46 опубликованных работ А. Е. Vohte и соавт. определили, что ДЧ МРТ диагностики НАЖБП составляет 100 %, а ДС – 90,4 %. Этот метод не несет лучевой нагрузки, что делает его оптимальным для мониторинга эффектов лечения, когда суммарная доза облучения имеет значение [12].

Существуют различные методики МРТ, которые могут быть использованы для этой цели. Выделяют методику получения изображений в фазе/противофазе (IP/OP), методику Dixon, а также магнитно-резонансную спектроскопию по водороду.

При МРТ в стандартных спин-эхо последовательностях жировая перестройка печени обнаруживается трудно. В типичном месте (6 сегмент) определяется участок паренхимы слегка гиперинтенсивного сигнала. Применение последовательности градиентного эхо в противофазе воды и жира позволяет выявить резкое снижение интенсивности сигнала от участка, подверженного жировой дистрофии [20].

Наиболее изученной при диагностике НАЖБП является методика высокопольной МРТ с двойным градиентным эхо в фазу и противофазу. Молекулы воды и жира имеют разные резонансные частоты и их спины могут находиться в состоянии фазы и противофазы по отношению друг к другу в разный момент времени. Артефакты, связанные с эффектом такого химического сдвига, бывают двух видов: первого типа – на границе раздела жир/мякотканый компонент в виде наличия темной полосы с одной стороны и светлой

полосы с другой стороны включения, и второго типа – в виде темного канта, называемого «индийскими чернилами» («indian kartifact») на границе раздела жир/жидкость или жир/мышечная ткань [12].

На современном этапе практически все высокопольные томографы оснащены возможностью проведения последовательностей с двойным градиентным эхо в фазу и противофазу (dual gradient echo-in-phase and opposed phase) [21]. Преимуществами последовательностей с «двойным градиентным эхо» является скорость сканирования, широкая доступность, относительно невысокая чувствительность к неоднородности магнитного поля и соответственно возможность использования при рутинных исследованиях органов брюшной полости [21].

Последовательности с химическим сдвигом позволяют выявить характерную инверсию МР-сигнала в случае содержания в структуре образования жирового компонента [13]. Сферой применения последовательностей с химическим сдвигом является возможность определения содержания жира при гепатозе не только качественно, но и количественно. Качественное определение жирового гепатоза происходит на основании принципа инверсии МР-сигнала от паренхимы печени в противофазу [13].

Методики IP/OP и Dixon основаны на регистрации изменений сигнала от всей паренхимы печени под действием магнитных импульсов различной частоты с последующим возникновением участков разной намагниченности ткани, оценка которой позволяет судить о структуре ткани органа, в том числе оценивать содержание жира (в процентном отношении к общему объему ткани) [14].

Количественная оценка стеатоза выполняется путем измерения доли жира, взвешенной по протонной плотности (proton density fat fraction, PDFF). PDFF рассчитывают как отношение протонной плотности (количества протонов) печеночного жира к общей протонной плотности печени (количество протонов жира и воды). Для разделения сигналов, получаемых от воды и от жира, применяется отображение химического сдвига методом градиентного эхо. Для сведения к минимуму ошибки при получении T1-взвешенного изображения используется малый угол α , а для поправки на T2-эффекты – метод множественного эха [22, 23, 24]. При некоторых вариантах этого подхода оставляют только магнитудные изображения, а фазовые изображения удаляют. Эти варианты позволяют оценить PDFF только от 0 до 50 %, что охватывает биологический диапазон стеатоза у людей, который редко превышает 50 % [25].

МРТ-PDFF является эффективным диагностическим маркером, отражающим количественное содержание жира в печени [26]. Z. Permutt и соавт. [27] и A. Tang и соавт. [28] установили тесную корреляцию МРТ-PDFF и количества жира при гистологическом исследовании биоптатов. A. Tang и соавт. [28] подтвердили высокую диагностическую точность МРТ-PDFF для дифференцировки между наличием стеатоза и его отсутствием. Диагностическая точность МРТ-PDFF была также подтверждена I. S. Idilman и соавт. [29, 30] и P. Vannas и соавт. [11]. Согласованность результатов в разных подгруппах пациентов оценивалась в нескольких исследованиях, в которых было показано, что основные характеристики (возраст, пол, индекс массы тела), компоненты заболевания (гистологическое воспаление, сопутствующие заболевания печени, накопление железа) и технические факторы (сила магнитного поля) не оказывают значимого влияния на диагностическую точность МРТ-PDFF при

НАЖБП [13]. Таким образом, MPT-PDFF – надежный количественный биомаркер, определяемый с помощью неинвазивного метода визуализации.

Таблица

Диагностическая точность MPT-PDFF для определения степени стеатоза

Авторы исследования	Дизайн исследования	Характеристика пациентов	Пороговое значение MPT-PDFF	Эталонный стандарт для сравнения
Z. Permutt et al. [27]	Поперечное проспективное когортное	51 взрослый с доказанной при биопсии НАЖБП; АСТ/АЛТ выше нормы	Степень I: 8,9 % Степень II: 16,3 % Степень III: 25 %	Биопсия печени с применением шкалы НАСГ; один патоморфолог, оценивавший результаты «слепым» методом
A. Tang et al. [28]	Поперечное проспективное когортное	77 взрослых и детей с доказанной при биопсии НАЖБП	Степень I: 6,4 % Степень II: 17,4 % Степень III: 22,1 %	Биопсия печени с применением шкалы НАСГ; один патоморфолог, оценивавший результаты «слепым» методом
I. S. Idilman et al. [29,30]	Ретроспективное когортное	70 взрослых с доказанной при биопсии НАЖБП	Степень II–III: 15 %	Биопсия печени с применением шкалы НАСГ; один патоморфолог, оценивавший результаты «слепым» методом

Примечание: АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Колебания в выраженности стеатоза в разных участках печени создают риск ошибки при проведении биопсии, что может привести к неверному определению стадии заболевания. Таким образом, точность оценок стеатоза и их воспроизводимость разными исследователями с помощью MPT-PDFF имеют большое значение. L. M. Negrete и соавт. [31] продемонстрировали высокое совпадение оценок у разных исследователей для каждого сегмента печени, каждой доли печени и органа в целом. В дальнейшем A. Tuagi и соавт. [32] показали, что MPT на основе магнитных изображений, комплексных изображений и ПМРС характеризуются высоким совпадением оценок PDFF у одного исследователя и у разных исследователей. P. Vannas и соавт. [11] также продемонстрировали согласованность оценок у одного исследователя и разных исследователей и показали их воспроизводимость. При этом все авторы указали на меньшее расхождение оценок MPT-PDFF, чем гистологических оценок ($p < 0,001$). Эти данные свидетельствуют о том, что MPT-PDFF не только позволяет выполнять точную количественную оценку выраженности стеатоза, но и характеризуется высокой воспроизводимостью результатов, более надежен, чем гистологическое исследование.

Метод MPT-PDFF обладает высокой чувствительностью к измерению выраженности стеатоза, а изменения PDFF коррелируют с биологическим ответом (изменением активности ферментов печени) и значимым клиническим ответом (изменением массы тела). При этом топографическая оценка (сравнение PDFF в одних и тех же участках в начале и в конце исследования) обеспечивает высокую точность при определении количественных изменений с течением времени [33, 34]. M. Nouredin и соавт. выявили, что у пациентов, у которых произошло повышение или снижение PDFF ≥ 1 %, также отмечалось повышение или снижение массы тела и уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы к 24-й неделе лечения секвестрантом желчных кислот колесевеламом ($p < 0,05$) [33]. Такое небольшое изменение выраженности стеатоза невозможно зарегистрировать с помощью биопсии. Кроме того, поскольку показатель MPT-PDFF характеризуется более высокой чувствительностью к изменениям выраженности стеатоза с течением времени, чем гистологическое исследование биоптатов, существует более высокая вероятность зарегистрировать с его помощью как благоприятные, так и нежелательные эффекты лечения. Это служит дополнительным аргументом в пользу его применения в качестве суррогатного биомаркера стеатоза печени.

Количественная оценка содержания жира в печени по методу Диксона заключается в следующем [35]. Используется последовательное двойное градиентное эхо в фазу и противофазу (dual gradient echo in-phase/out-of-phase). Далее определяют показатели интенсивности сигнала от паренхимы печени и селезенки в соответствующих зонах на изображениях в фазу и противофазу и проводят последующие простейшие вычисления по формуле

Жировая фракция = $(SIP - SOP) / 2(SIP)$, где SIP – отношение сигнала печени к сигналу селезенки на изображениях в фазу; SOP – отношение сигнала печени к сигналу селезенки на изображениях в противофазу.

Принята следующая градация гепатоза печени в зависимости от процента содержания жира по D. E. Kleiner и соавт. [26]:

0 степень – отсутствие жирового гепатоза (содержание жира менее 5 %).

1 степень – жировой гепатоз легкой степени (содержание жира 5–33 %).

2 степень – умеренный жировой гепатоз (содержание жира 33–66 %).

3 степень – жировой гепатоз тяжелой степени (содержание жира более 66 %).

Чувствительность и специфичность определения процентного содержания жира в печени на основе программы «двойное градиентное эхо» в фазу и противофазу определялись по данным мета-анализа и имели показатели 90 и 91 % соответственно для печени с содержанием жира более 5 % [36].

Таким образом, высокопольную магнитно-резонансную томографию, и в частности последовательности с «двойным градиентным эхо» в фазу и противофазу, можно считать важным и достаточно доступным диагностическим инструментом при выявлении жирового гепатоза печени.

Высокочувствительным методом визуализации и количественной оценки стеатоза печени является ПМРС, с помощью которой можно определить наличие стеатоза при вовлечении 5 % гепатоцитов и более [37].

При ПМРС информация собирается с резонанса в магнитном поле протонов небольших органических соединений (метаболитов), находящихся как в цитозоле клетки, так и в межклеточном пространстве.

Основными молекулами, дающими наибольший сигнал в протонном спектре (графическое отображение концентрации протонов различных соединений) в соотношении с микроокружением протонов органических соединений и последующим постпроцессингом данных, являются молекулы воды и липидов [38]. Чувствительность и точность диагностики стеатоза печени находится в диапазоне от 87 до 100 % и от 80 до 85 % соответственно [35, 39].

ПМРС успешно применяется для измерения в печени жира у больных с НАСГ до и после медикаментозного лечения [7, 8, 22]. В настоящее время ПМРС является наиболее точным методом для динамичного определения содержания жира при вовлечении гепатоцитов менее 10 % [12]. Результаты ПМРС в оценке содержания жира в печени хорошо согласуются с данными морфологического исследования [40].

ПМРС имеет ряд недостатков, которые необходимо учитывать. Во-первых, так же как при биопсии, данные ПМРС регистрируются в одном участке, т. е. воксели выбираются оператором в паренхиме печени в соответствии с анатомическими ориентирами, отмеченными на традиционном изображении. Таким образом, подобно биопсии, метод позволяет выполнить количественную оценку стеатоза лишь в небольшом участке печени (хотя воксель размером 8 см³ в несколько раз превышает участок биопсии) и не отражает распределение жира во всей паренхиме печени [14]. Во-вторых, ПМРС, будучи сложным методом, требует наличия значительного опыта у оператора для получения изображения и его анализа и не все сканеры приспособлены для этой методики, что ограничивает ее применение в клинических исследованиях и обычной практике. И наконец, несмотря на то, что ПМРС считается более точным методом, во множестве исследований продемонстрирована выраженная корреляция диагностической точности, воспроизводимости и чувствительности результатов MPT-PDFF и MPC-PDFF [29, 30]. Таким образом, простота в применении, сходные с ПМРС рабочие характеристики и возможность получить количественную оценку стеатоза всей печени делают MPT-PDFF более привлекательным вариантом, чем MPC-PDFF. Одним из основных недостатков MPT-PDFF является необходимость специального и дорогостоящего оборудования, а также опыта получения и интерпретации результатов [6].

Необходимо отметить, что хотя MPT-PDFF обладает высокой точностью, надежностью и чувстви-

тельностью для количественной оценки стеатоза при НАЖБП, ее применение в качестве биомаркера у пациентов с более тяжелым поражением печени ограничено выраженностью сопутствующего фиброза [27]. Таким образом, если MPT-PDFF предполагается использовать для оценки ответа на терапию у пациентов с более тяжелым поражением печени, необходимо одновременное определение стадии фиброза. Возможно, решить этот вопрос поможет определение жесткости печени с помощью магнитно-резонансной эластографии (МРЭ).

МРЭ является эффективным дополнением к ПМРС при неинвазивном определении содержания жира и соединительной ткани в печени. Показатель чувствительности МРЭ печени при оценке степени стеатоза паренхимы составляет 95–98 %, а специфичности – 94–96 % [40]. Получены первые результаты исследований совместного применения двух методик наряду с лабораторными тестами (печеночные трансаминазы, тромбоциты крови) для определения стадии НАЖБП [41]. Однако в связи с технической сложностью и недостаточным широким их распространением из-за дороговизны исследования научных данных о диагностических возможностях такой комбинации методов недостаточно.

Заключение. Магнитно-резонансные методы позволяют выполнять неинвазивную, точную и воспроизводимую количественную оценку стеатоза и фиброза печени. Доказано, что эти методы обладают высокой точностью, надежностью и чувствительностью при НАЖБП и имеют некоторые явные преимущества по сравнению с инвазивными (биопсия печени) и неинвазивными (ПМРС и УЗИ) методами. Оптимальный подход к их использованию в клинических исследованиях потребует топографической оценки представляющих интерес участков как при контроле стеатоза, так и фиброза. Это необходимо, чтобы достоверно выявить пациентов с высоким риском прогрессирования, у которых терапевтические вмешательства имеют наибольшее значение, а также для количественной оценки изменений, происходящих с течением времени на фоне лечения. Такой подход может быть непосредственно внедрен в клиническую практику в составе протоколов неинвазивного скрининга и мониторинга с целью решения проблемы растущего распространения НАЖБП среди населения.

Литература/References

1. Драпкина О. М., Гацзолаева Д. С., Ивашкин В. Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. *Российские медицинские вести*. 2010;2:72-78. [Drapkina O. M., Gatsolaeva D. S., Ivashkin V. T. Non-alcoholic fatty liver disease as a component of the metabolic syndrome. *Rossiiskie medicinskie vesti. – Russian medical news*. 2010;2:72-78 (In Russ.)].
2. Vernon G., Baranova A., Younossi Z. M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011;34:274-285.
3. Fracanzani A. L., Valenti L., Bugianesi E., Andreoletti M., Colli A. [et al.]. Risk of severe liver disease in NAFLD with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology*. 2008;48:792-798.
4. Gaggini M., Morelli M., Buzzigoli E., DeFronzo R. A., Bugianesi E., Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*. 2013;5:1544-1560.
5. Armstrong M. J., Adams L. A., Canbay A., Syn W. K. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;59:1174-1197.
6. Кропова О. Е., Шиндина Т. С., Максимов М. Л. Неалкогольная жировая болезнь печени: факторы риска и патогенетическая терапия. *PMJ*. 2016;26:1801-1804. [Kropova O. E., Shindina T. S., Maksimov M. L. Non-alcoholic fatty liver disease: risk factors and pathogenetic therapy. *PMJ*. – *PMJ*. 2016;26:1801-1804. (In Russ.)].
7. Шария М. А., Ширяев Г. А., Титов В. Н., Иванова К. В. Опыт неинвазивного определения концентрации жира в печени с помощью магнитно-резонансной спектроскопии по водороду у пациентов с жировым гепатозом до и после лечения препаратом Эслидин. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2013;2:50-54. [Sharia M. A., Shiryayev G. A., Titov V. N., Ivanova K. V. The experience of non-invasive determination of fat concentration in the liver by magnetic resonance spectroscopy in hydrogen in patients with fatty hepatosis before and after treatment with Eslidine. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. – *Herald of radiology and radiology*. 2013;2:50-54 (In Russ.)].
8. Шария М. А., Ширяев Г. А., Устюжанин Д. В. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия в диагностическом алгоритме у пациента с неалкогольной жировой болезнью печени при комплексном подходе к лечению. *REJR*. 2014; 4 (3): 91-93. [Sharia M. A., Shiryayev G. A., Ustyuzhanin D. V. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in a Diagnostic Algorithm in a Patient with Non-alcoholic Fat Liver Disease in an Integrated Approach to Treatment. *REJR*. 2014;4(3):91-93. (In Russ.)].

9. Кропова О. Е., Шиндина Т. С., Максимов М. Л. Неалкогольная жировая болезнь печени: факторы риска и патогенетическая терапия. *ПМЖ*. 2016;26:1801-1804. [Kropova O. E., Shindina T. S., Maksimov M. L. Non-alcoholic fatty liver disease: risk factors and pathogenetic therapy. *PMZH*. – *PMZH*. 2016;26:1801-1804. (In Russ.)].
10. Тишковский С. В., Давыдчик Э. В., Никонова Л. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа – звенья одного процесса. *Журнал Гродненского медицинского университета*. 2016;1:92-98. [Tishkovsky S. V., Davydchik E. V., Nikonova L. V. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus are links of one process. *Zhurnal Grodnenskogo medicinskogo universiteta*. – *Journal of Grodno Medical University*. 2016;1:92-98. (In Russ.)].
11. Bannas P., Kramer H., Hernando D., Agni R., Cunningham A. M. [et al.]. Quantitative magnetic resonance imaging of hepatic steatosis: Validation in ex vivo human livers. *Hepatology*. 2015;62:1444-1455.
12. Bohte A. E., van Werven J. R., Bipat S., Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur. Radiol*. 2011;21:87-97.
13. Bydder M., Shiehmorteza M., Yokoo T., Sugay S., Middleton M. S. [et al.]. Assessment of liver fat quantification in the presence of iron. *Magn. Reson. Imaging*. 2010;28:767-776.
14. Bonekamp S., Tang A., Mashhood A., Wolfson T., Changchien C. [et al.]. Spatial distribution of MRI-Determined hepatic proton density fat fraction in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2014;39:1525-1532.
15. Ratzu V., Bellentani S., Cortez-Pinto H., Day C., Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J. Hepatol*. 2010;53:372-384.
16. Chen J., Talwalkar J. A., Yin M., Glaser K. J., Sander-son S. O., Ehman R. L. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology*. 2011;259:749-756.
17. El-Hassan A. Y., Ibrahim E. M., Al-Mulhim F. A., Nabhan A. A., Chammas M. Y. Fatty infiltration of the liver: analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence on patient management. *Br. J. Radiol*. 1992;65:774-778.
18. Grove A., Vyberg B., Vyberg M. Focal fatty change of the liver. A review and a case associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Virchows Arch*. 1991;419:69-75.
19. Larson S. P., Bowers S. P., Palekar N. A., Ward J. A., Pulcini J. P., Harrison S. A. Histopathologic variability between the right and left lobes of the liver in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y bypass. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2007;5:1329-1332.
20. Machann J., Thamer C., Schnoedt B. Hepatic lipid accumulation in healthy subjects: a comparative study using spectral fat-selective MRI and volume-localized 1H-MR spectroscopy. *Magn. Reson*. 2006;55:913-917.
21. Merkle E. M., Nelson R. C. Dual gradient-echo in-phase and opposed-phase hepatic MR imaging: A useful tool for evaluating more than fatty infiltration or fatty sparing. *Radiographics*. 2006;26:1409-1418.
22. Guiu B., Cercueil J. MRI as the new reference standard in quantifying liver steatosis: the need for international guidelines. *Gut*. 2012;61:1369-1370.
23. Kang B. K., Yu E. S., Lee S. S., Lee Y., Kim N. [et al.]. Hepatic fat quantification: a prospective comparison of magnetic resonance spectroscopy and analysis methods for chemical-shift gradient echo magnetic resonance imaging with histologic assessment as the reference standard. *Invest. Radiol*. 2012;47:368-375.
24. Kuhn J. P., Hernando D., Munoz del Rio A., Evert M., Kannengiesser S. [et al.]. Effect of multiplex spectral modeling of fat for liver iron and fat quantification: correlation of biopsy with MR imaging results. *Radiology*. 2012;265:133-142.
25. Lee S. S., Park S. H. Radiologic evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol*. 2014;20(23):7392-7402.
26. Kleiner D. E., Brunt E. M., Van Natta M., Behling C., Con-tos M. J. [et al.]. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41:1313-1321.
27. Permutt Z., Le T. A., Peterson M. R., Seki E., Brenner D. A. [et al.]. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease – MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2012;36:22-29.
28. Tang A., Tan J., Sun M., Hamilton G., Bydder M. [et al.]. Nonalcoholic fatty liver disease: MR imaging of liver proton density fat fraction to assess hepatic steatosis. *Radiology*. 2013;267:422-431.
29. Idilman I. S., Aniktar H., Idilman R., Kabacam G., Savas B. [et al.]. Hepatic steatosis: quantification by proton density fat fraction with MR imaging vs. liver biopsy. *Radiology*. 2013;267:767-775.
30. Idilman I. S., Keskin O., Celik A., Savas B., Halil Elhan A. [et al.]. A comparison of liver fat content as determined by magnetic resonance imaging-proton density fat fraction and MRS vs. liver histology in non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Radiol*. 2016;57:271-278.
31. Negrete L. M., Middleton M. S., Clark L., Wolfson T., Gamst A. C. [et al.]. Inter-examination precision of magnitude-based MRI for estimation of segmental hepatic proton density fat fraction in obese subjects. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2014;39:1265-1271.
32. Tyagi A., Yeganeh O., Levin Y., Hooker J. C., Hamilton G. C. [et al.]. Intra- and inter-examination repeatability of magnetic resonance spectroscopy, magnitudebased MRI, and complex-based MRI for estimation of hepatic proton density fat fraction in overweight and obese children and adults. *Abdom. Imaging*. 2015;40:3070-3077.
33. Nouredin M., Lam J., Peterson M. R., Middleton M., Hamilton G. [et al.]. Utility of magnetic resonance imaging vs. histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. *Hepatology*. 2013;58:1930-1940.
34. Le T. A., Chen J., Changchien C., Peterson M. R., Kono Y. [et al.]. Effect of colesevelam on liver fat quantified by magnetic resonance in nonalcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 2012;56:922-932.
35. Kim H., Taksali S. E., Dufour S., Befroy D., Goodman T. R. [et al.]. Comparative MR study of hepatic fat quantification using single-voxel proton spectroscopy, two-point Dixon and three-point IDEAL. *Magn. Reson. Med*. 2008;59:521-527.
36. Cassidy F. H., Yokoo T., Aganovic L. Fatty liver disease: MR imaging techniques for the detection and quantification of liver steatosis. *Radiographics*. 2009;29:231-260.
37. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E., Diehl A. M., Brunt E. M. [et al.]. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012;142:1592-1609.
38. Paparo F., Cenderello G., Revelli M., Bacigalupo L., Rutigliani M. [et al.]. Diagnostic value of MRI proton density fat fraction for assessing liver steatosis in chronic viral C hepatitis. *Biomed. Res. Int*. 2015;2015:1-11. <https://doi.org/10.1155/2015/758164>
39. Hamilton G., Middleton M. S., Bydder M., Yokoo T., Schwimme J. B. [et al.]. Effect of PRESS and STEAM sequences on magnetic resonance spectroscopic liver fat quantification. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2009;30:145-152.
40. Cowin G. J., Jonsson J. R., Bauer J. D., Ash S., Ali A. [et al.]. Magnetic resonance imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis. *Magn. Reson. Imaging*. 2008;28:937-945.
41. Gulizia R., Ferraioli G., Filice C. Open questions in the assessment of liver fibrosis using real-time elastography. *Am. J. Roentgenol*. 2008;190:370-371.

Сведения об авторах:

Аллахвердиева Янина Сергеевна, аспирант кафедры эндокринологии ФПК и ППС с курсом детской эндокринологии; тел.: 89281141214; e-mail: yana.allakhverdieva@yandex.ru

Воробьев Сергей Владиславович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой; e-mail: endocrinrostov@mail.ru

Минеев Николай Иванович, врач отделения магнитно-резонансной и рентгеновской компьютерной томографии; тел.: 88632504176; e-mail: mriict@rostgmu.ru