

Современный взгляд на проблему лучевой диагностики фиброза печени

И.Н. Дыкан, Н.Е. Новиков,
Б.А. Тарасюк

ГУ «Институт ядерной медицины
и лучевой диагностики НАМН Украины»

Фиброз печени это клинически значимый процесс, который является предшественником цирроза печени (ЦП). Распространенность ЦП в развитых странах Запада составляет около 1,1% [1]. ЦП представляет собой конечный этап любого хронического прогрессирующего заболевания печени и характеризуется потерей структуры паренхимы печени, формированием фиброзных септ и структурно атипичных узлов, в результате чего нарушается нормальная архитектура органа, макро- и микроциркуляция [69,70].

ЦП является наиболее частой причиной смерти больных с гастроэнтерологической патологией [74]. До 10% ЦП диагностируются лишь при аутопсии, несмотря на годы или даже десятилетия предшествующего течения фиброза печени [11, 72].

Известно что, ЦП является «предраковым» заболеванием, и любой пациент с ЦП, независимо от его этиологии, подвержен высокому риску развития гепатоцеллюлярной карциномы [13, 53, 66].

Все повреждения печени, которые могут повлечь за собой развитие цирроза, также вызывают и фиброз. Клинически наиболее важными повреждающими агентами являются алкогольная и неалкогольная жировые болезни печени, хронический вирусный гепатит В (D) и С, генетически обусловленные гепатопатии (например, гемохроматоз, дефицит альфа-один-антитрипсина, болезнь Вильсона), заболевания, индуцированные воздействием лекарственных препаратов и токсинов, аутоиммунные заболевания печени, а также хроническая правосторонняя сердечная недостаточность. Кроме того, существуют редкие формы врожденного фиброза печени.

Также следует учитывать несколько механизмов возможного развития фиброза при пересадке печени. Так, в трансплантате печени может возникать фиброз как при рецидиве первичного заболевания, так и при билиарной обструкции, при ишемии или же в результате приема иммуносупрессивных препаратов (центрилобулярный фи-

броз, вызываемый азатиоприном). В то же время, реакции хронического отторжения трансплантата обычно вызывают дуктопению, однако не приводят к развитию фиброзных изменений.

Таким образом, фиброз печени является динамическим, потенциально обратимым процессом, отражающим баланс между синтезом матрикса, накоплением и дегенерацией, в конечном счете, представляя собой аккумуляцию качественно измененного экстрацеллюлярного матрикса. Следует отметить, что хроническая фибропролиферативная реакция является репаративным ответом при хроническом воспалении и восстановлением поврежденных тканей, в результате которого увеличивается отложение коллагена и формируется рубец. В печени региональный репаративный фиброз, возникающий в процессе заживления очаговых повреждений, следует дифференцировать от диффузного реактивного фиброза, который возникает в контексте хронического воздействия повреждающего агента, в том числе и хронических воспалительных реакций.

Именно второй вариант развития фиброза имеет значение в клинической гепатологии, так как эта форма фиброза при отсутствии адекватного лечения может прогрессировать вплоть до развития цирроза печени и его осложнений. Важным условием прогрессирования фиброза печени является наличие хронического длительного воздействия повреждающего агента. В тоже время, краткосрочное, однократное воздействие (например, тяжелый фульминантный гепатит или токсическое повреждение) может вызвать формирование широких фиброзных тяжей, нарушающих нормальную структуру паренхимы, однако не приводит к развитию прогрессирующего фиброза.

Основными составляющими в патогенезе фиброза печени являются клетки Ито (HSC – Hepatic Stellate Cell – звездчатые клетки печени, липоциты), цитокины и активные пептиды, а также экстарцеллюлярный матрикс. При повреждении клеток печени возникает воспалительная реакция

с активацией клеток воспаления. Эти клетки высвобождают цитокины и другие медиаторы воспаления, которые в свою очередь активируют фиброгенез – продукцию и отложение протеинов экстрацеллюлярного матрикса.

HSC играют ключевую роль в процессе фиброгенеза, они являются основными продуцентами протеинов экстрацеллюлярного матрикса [10]. Кроме HSC, протеины матрикса могут синтезировать и перивенулярные миофибробласты, фибробласты портальных трактов, холангиоциты и эпителиальные клетки синусоидов.

Развитие фиброгенеза в печени начинается с активации HSC поврежденными клетками паренхимы. Процесс активации достаточно сложен и ассоциируется с пролиферацией и повышением сократимости HSC, а также выделением провоспалительных цитокинов, повышенной секреции как ферментов деградирующих матрикс, так и их ингибиторов, что в результате приводит к дезорганизованной аккумуляции внеклеточного матрикса [25, 26, 27, 48]. Сведения о действии некоторых цитокинов и пептидов на фиброгенез в печени представлены в таблице 1.

Ранние этапы фиброгенеза характеризуются ремоделированием субэндотелиального матрикса.

В ходе этого процесса нормальный, низкой плотности, базальный мембраноподобный материал субэндотелиального матрикса трансформируется в матрикс, содержащий интерстициальный, фибриллярный коллаген. В начальных стадиях повреждения печени в пространствах Диссе накапливается фибронектин коллаген III и V типов. При хроническом повреждении возрастает отложение коллагена первого и четвертого типов, ундулина, эластина и ламинина. Наиболее выражено изменение соотношения количества коллагена первого типа к коллагену третьего и пятого типов [22].

Фиброз печени можно рассматривать как двухсторонний процесс. Хотя догма о циррозе, как финальной и необратимой стадии заболевания печени, остается нерушимой, ранние стадии фиброза печени могут быть обратимы, как спонтанно, так и (что значительно чаще) при лечении первичного заболевания. Даже в цирротической печени возможно развитие деградации матрикса и значительного регресса фиброзной ткани [12, 20, 29, 56]. Все же, доказательств полного, спонтанного или индуцированного лечебными мероприятиями регресса цирроза на данный момент не приведено. HSC, миофибробла-

Таблица 1.

Действие некоторых цитокинов и пептидов на фиброгенез в печени (по данным [68])

Активные вещества	Относительная степень выраженности эффекта
Профиброгенные	
Трансформирующий фактор роста-β	+++
Трансформирующий фактор роста-α	+
Интерлейкин-1	+
Интерлейкин-4	+
Инсулиноподобный фактор роста 1 и 2	+
Интерлейкин 6	+
Тромбоцитарный фактор роста	++
Хемотаксический фактор моноцитов 1	+
Фибробластный фактор роста	+
Тромбин	+
Сосудистый эндотелиальный фактор роста	+
Эндотелин-1	++
Лептин	++
Антифиброгенные	
Некротизирующий опухолевый фактор (TNF)-α	+
γ-интерферон	+++
Интерлейкин 10	++
Фактор роста гепатоцитов	++

сты печени и клетки воспаления вовлеченные в процесс фиброгенеза, в том числе макрофаги и Купферовские клетки, продолжают секретировать ММР (Matrix MetalloProteinase – матричные металлопротеиназы), деградирующие матрикс даже при циррозе, однако их активность ингибирована TIMP-1 и TIMP-2. При снижении экспрессии TIMP-1 и TIMP-2 секреция и активация ММР продолжается, что вызывает повышенную активность коллагеназ и последующую деградацию матрикса [23, 44].

Учитывая значимость фиброза в оценке хронической болезни печени и прогнозирования исхода заболевания, особое значение имеет оценка степени фиброза в динамике проведения лечебных мероприятий. Нет никаких клинических признаков, свидетельствующих о наличии невыраженных или умеренных фиброзных изменений. Диагностика фиброза печени основывается на неинвазивных и инвазивных морфологических методах, включающих ультразвуковую диагностику с ультразвуковой эластографией, компьютерную и магнитно-резонансную томографию и МР-эластографию, пункционную биопсию и гистологическое исследование.

Биопсия печени, являясь на сегодняшний день «золотым стандартом» диагностики, остается инвазивным методом, у которого есть свои ограничения, кроме того он плохо переносится пациентами.

Так, при биопсии печени, независимо от метода проведения – чрескожного, лапароскопического или трансюгулярного, существует опасность развития ряда осложнений, таких как кровотечения, нагноение.

Также необходимо принимать во внимание, что печень это большой и объемный орган, и игольная биопсия выбирает лишь 1/50,000 ткани печени, соответственно процедура биопсии подвержена ошибке забора материала, так как фиброзные изменения в печени не распределяются равномерно. Субкапсулярные отделы печени до глубины 4-5 мм содержат большее количество фиброзной ткани. Поэтому поверхностные биопсии могут создать ложное впечатление о степени фиброза печени. Диагностическая точность биопсии повышается с количеством проведенных заборов материала. Однако очевидно, что едва ли можно ожидать согласия пациента на проведение более двух пункций за одно исследование или многократное повторение процедур за короткий период времени. Однократная чрескожная биопсия печени в 10-

30% случаев дает ошибочные данные в стадировании фиброза печени [51, 71].

Еще одним ограничением биопсии печени является расхождение в интерпретации результатов гистологических исследований разными патологами и зависимость интерпретации от опыта патолога. При использовании стандартизированных систем оценки препаратов (METAVIR, Ishak) размером 25 мм и более конкордантность заключений разных патологоанатомов составляет 80%, однако такие размеры материала далеко не всегда достигаются при чрескожной биопсии. Степень конкордантности заключений зависит напрямую от размера образца и падает до 65% при столбцах материала размером 15 мм [11].

Поэтому в последние годы активно развиваются неинвазивные методы диагностики, в том числе и определение прямых и непрямых биомаркеров фиброза в сыворотке крови, высокотехнологичные модальности лучевой визуализации.

Так, в качестве одной из возможных альтернатив инвазивной биопсии печени в последние годы предложено определение уровней биомаркеров фиброгенеза в сыворотке крови и моче. Исследования таких маркеров направлены на поиск простых серологических параметров, которые отражали бы динамику фиброгенеза, позволяя менять тактику лечения, проводить мониторинг степени эффективности лечебных мероприятий, особенно у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. Расширение патофизиологического понимания фиброза и описание множества молекулярных компонентов фиброгенеза позволило выявить вещества, находящиеся в сыворотке крови, ассоциированные с процессом фиброгенеза [62, 64]. Поиск биомаркеров фиброза привел к выявлению множества потенциальных факторов, однако выделить единое вещество, как надежный показатель фиброгенеза, не удается. Клиническая оценка результатов исследований уровней маркеров значительно затруднена и вызывает серьезные проблемы. Измеряемые протеины и пептиды встречаются не только в печени, и не являются специфичными ни к печеночной ткани, ни к процессу фиброгенеза. Для точного определения клинической значимости того или иного серологического параметра необходимо проведение исследований на больших когортах пациентов с получением как серологических, так и гистологических данных в динамике на протяжении длительного периода времени, что методологически и технически крайне труднодостижимо. Поэтому, существующие на сегодняшний день серологические

параметры объединяются в панели, и по значениям отдельных параметров в панели математическим образом формируются «фиброзные индексы» для оценки течения фиброгенного процесса. Некоторые индексы, метод их расчета и корреляция с основными гистологическими системами стадирования приведены в таблице 2.

Что касается радиологических методов в диагностике фиброза и цирроза печени, в последние годы широко изучаются возможности ультразвуковой диагностики с ультразвуковой эластографией, компьютерной томографии, а также КТ-перфузиографии, магнитно-резонансной томографии и МР-перфузиографии.

В общем, достаточно хорошо изучена роль и значение методов радиологической визуализации в обнаружении значительных фиброзных и цирротических изменений, а также выявлении сопутствующих изменений, таких как портальная

гипертензия, асцит, и диагностики гепатоцеллюлярной карциномы на фоне цирроза печени.

Однако применение методов лучевой диагностики в выявлении ранних стадий фиброза печени по-прежнему не дают желаемого результата, хотя технологические достижения последних лет позволили разработать методики лучевой диагностики, позволяющие расширить возможности медицинской визуализации в выявлении ранних стадий фиброза печени.

Так, особый интерес в данной области представляют методики компьютерно-томографической [39, 42] и магнитно-резонансной перфузиографии [7, 9, 14]. Перфузиография при фиброзе печени основывается на развитии значительных микроциркуляторных изменений в ходе заболевания. Эти изменения вызваны капилляризацией синусоидов, отложением коллагена и активностью HSC [28, 60]. Перфузионная визуализация может

Таблица 2.
Некоторые индексы не прямых маркеров оценки фиброза

Индекс	Метод расчета	Интерпретация
Индекс APRI [27]	АСТ (/ВГН)х100 деленное на кол-во тромбоцитов ($10^9/\text{л}$)	$\geq 1,5$ – значительный фиброз (Ishak ≥ 3) $\leq 0,5$ – исключает значительный фиброз (Ishak < 3)
Fibrotest [28]	$4,467 \times \log[\alpha_2 \text{ макроглобулин (г/л)}] + 1,017 \times \log [\text{ГГТ (IU/л)}] + 0,281 \times [\text{возраст (года)}] + 1,737 \times \log [\text{билирубин (моль/л)}] - 1,184 [\text{аполипопротеин А1 (г/л)}] + 0,301 \times [\text{пол (о – женщины, 1 – мужчины)}] - 5,540$	0,60-1,00 – значительный фиброз (METAVIR F2, F3, F4) 0-0,10 – исключает значительный фиброз
Индекс Forns [29]	$7,811 - 3,131 \times \log[\text{количество тромбоцитов (} 10^9/\text{л)}] + 0,781 \times \log[\text{ГГТ (IU/л)}] + 3,467 \times \log[\text{возраст}] - 0,014 \times [\text{холестерин (мг/дл)}]$	$\geq 6,9$ – значительный фиброз (стадия по Scheuer 3, 4; METAVIR F3, F4) $\leq 4,21$ – исключает значительный фиброз
Pohl-счет [30]	АСТ/АЛТ (U/л) и количество тромбоцитов/ $\mu\text{л}$	АСТ/АЛТ > 1 и тромбоциты $< 150,000/\mu\text{л}$ – значительный фиброз (METAVIR F3, F4) АСТ/АЛТ < 1 и тромбоциты $> 150,000/\mu\text{л}$ – исключает значительный фиброз
Fibro-индекс [31]	$1,783 - 0,064 [\text{тромбоциты (} \times 10^4/\text{мм}^3)] + 0,005 [\text{АСТ (IU/л)}] + 0,463 [\text{гаммаглобулин (г/дл)}]$	$\leq 1,25$ – нет, или незначительный фиброз (F0, F1) $\geq 2,25$ – значительный фиброз (F2, F3)

проводиться и с помощью ультразвуковой диагностики [30, 31, 65], но компьютерная томография обладает определенными преимуществами в данной диагностической задаче, включая высокие значения временной и пространственной разрешающей способности, высокую повторяемость результатов [47].

Ранее публиковались результаты, демонстрирующие возможности компьютерной томографии в выявлении нарушения микроциркуляции при циррозе. Так, ряд авторов доказывает, что перфузионные изменения на ранних этапах фиброгенеза в ходе хронической болезни печени могут быть установлены при компьютерно-томографической перфузиографии, и, более того, КТ-перфузиография может помочь в дифференциации между минимальной и средней степенью фиброзных изменений по изменению параметра среднего времени транзита контрастного вещества [43, 47, 59]. Однако роль этого метода в выявлении ранних стадий фиброза печени еще исследуется. Учитывая пересечение интервалов значений данного параметра пациентов различных групп (с различной степенью гистологически подтвержденного фиброза), использовать данный показатель в обследовании и наблюдении индивидуальных пациентов пока невозможно [61].

В ряде работ приведены морфологические критерии, используемые для диагностики раннего и развитого цирроза печени посредством стандартной МР-визуализации [17, 33, 34, 35]. Чувствительность таких критериев варьируется от 68% до 93%, а специфичность – от 77,4% до 98%. Однако в данные исследования не включали пациентов с хроническими гепатитами без цирроза печени, а данные по использованию конвенциональной МР-визуализации в обследовании пациентов с фиброзом печени достаточно ограничены. Исследования [38] показали высокие результаты чувствительности и специфичности (более 90%) в диагностике развитого фиброза печени с использованием двойного контрастирования, однако использование одновременно двух контрастных веществ (в представленном исследовании гадолионида и суперпарамагнитных оксидов железа) значительно повышает стоимость исследования.

Роль магнитно-резонансной перфузиографии в диагностике фиброза печени еще недостаточно изучена [8]. В литературе МР-перфузиография печени представлена как метод, позволяющий оценивать многие перфузионные параметры и потенциально использовать их в качестве маркеров фиброгенеза, при этом значение параметра среднего

времени транзита, как и при КТ-перфузиографии, имеет наибольшую чувствительность и специфичность в диагностике развитого фиброза печени [4]. МР-перфузиография обладает множеством потенциальных областей применения в гепатологии, требующих дальнейшего изучения: трехмерная перфузиография с охватом всего объема печени при сканировании может использоваться для выявления динамики изменений между курсами антивирусной терапии у пациентов с хроническими вирусными гепатитами, в выявлении ангиогенной активности гепатоцеллюлярных карцином и метастатических поражений печени [21, 49, 50].

Методы эластографии – определения «жесткости/эластичности» биологических тканей – также вызывают большой интерес в качестве возможных неинвазивных альтернатив пункционной биопсии печени в диагностике фиброза и цирроза печени, так как плотность и жесткость печени нельзя достоверно оценить пальпаторно через брюшную стенку. На сегодняшний день доступны ультразвуковая и магнитно-резонансная эластографии.

МР-эластография является многообещающей методикой магнитно-резонансной визуализации для неинвазивного подсчета степени жесткости печени и других биологических тканей посредством анализа распространения механических волн в тканях [40]. Применение данной методики для оценки фиброза печени основывается на увеличении жесткости паренхимы печени по мере развития в ней фиброзных изменений. В ходе МР-эластографии вплотную к боковой брюшной стенке в области печени присоединяется устройство, генерирующее механические волны заданной, фиксированной частоты (обычно между 40 и 120 Гц). Проводится получение градиент-эхо последовательности по мере прохождения механической волны через ткани печени. Скорость волн зависит от плотности тканей, в которых они распространяются (скорость и длина волны выше в более плотных тканях) [41]. Таким образом, визуализация распространяющихся механических волн может быть использована для оценки жесткости тканей.

В ходе получения изображений используются двигательные-чувствительные градиенты. Такие градиенты похожи на градиенты, применяемые при фазо-контрастной МР-ангиографии и диффузионно-взвешенной визуализации, но при МР-эластографии градиенты синхронизированы с генерацией механических колебаний. Фазовый сдвиг МР-сигнала аккумулируется в области тканей, в которых градиентный цикл полностью в

фазе с механической волной. Такие фазовые сдвиги обеспечивают необыкновенную чувствительность к небольшим физическим смещениям, вызываемым механической волной.

Полученные фазо-контрастные изображения, отражающие прохождение механических волн, обрабатываются специальными математическими алгоритмами для генерации карт жесткости тканей, также известных как эластограмм. Такие карты отображают жесткость тканей в виде попиксельного сдвигового модуля (в килопаскалях) и часто отображаются цветокодированно [40, 41].

Исследования пациентов с широким спектром патологии печени показали, что измеряемая при МР-эластографии жесткость тканей печени растет по мере развития фиброзных изменений. Различия в значениях жесткости у пациентов с ранними проявлениями фиброза печени (F0/F1/F2) невелики и пересекаются интервалами в различных группах, но различия в значениях в группах с развитыми фиброзными и цирротическими изменениями (F2/F3/F4) значительны [2, 45]. Кроме того, согласно этим данным, жесткость ткани печени у здоровых волонтеров ниже, чем у пациентов с хроническим воспалительным процессом в печени. Таким образом, МР-эластография в будущем может послужить методом отбора пациентов для более эффективного проведения биопсии печени. Также сама методика исследования легко и точно повторяема, что обеспечивает возможность в дальнейшем использования ее для длительного динамического наблюдения. В общем, на текущий момент наибольшие надежды на МР-эластографию возлагаются в области неинвазивного стадирования изменений у пациентов с развитым фиброзом печени.

Физические принципы регистрации распространения механических волн через биологические ткани различной жесткости также нашли применение в ультразвуковой эластографии. По мере развития таких технологий выделилось несколько методик измерения жесткости тканей ультразвуковым методом – эластография сдвиговой волны или переходная эластография, эластография в режиме реального времени и ARFI-эластография (Acoustic Radiation Force Impulse). Эластография сдвиговой волны является наиболее современной методикой ультразвуковой эластографии и основывается на оценке распространения сдвиговых волн в тканях посредством ультразвукового излучения [73]. В ходе такой визуализации индуцируется боковая сдвиговая волна низкой частоты (около 50 Гц), которая распространяется в ткани

печени. Затем производится пульсовое эхографическое воздействие для оценки скорости распространения сдвиговой волны в тканях. Плотность исследуемых тканей затем рассчитывается и выражается в килопаскалях (кПа). Принцип данного метода ультразвуковой эластографии состоит в том, что скорость распространения сдвиговой волны в тканях зависит от жесткости этих тканей – чем плотнее печень, тем быстрее распространяется в ней сдвиговая волна. Получаемые значения варьируют от 2,5 до 75 кПа, при этом значения для нормальной ткани печени находятся в интервале 4-6 кПа, в то время, как цирротически измененная ткань обычно представляет значения более 12-14 кПа [46, 55]. Следует отметить, что данная методика имеет ряд методологических ограничений – для получения адекватного результата следует провести не менее десяти измерений, более 60% которых должны соответствовать строгим алгоритмическим параметрам [15]. Также было показано, что наличие подлежащих метаболических нарушений, печеночного венозного застоя или внепеченочной билиарной обструкции может повлиять на получаемые результаты и снизить их диагностическую значимость [16]. Среди всех прочих ультразвуковых методик оценки фиброза печени эластография сдвиговой волны является наиболее изученной. Первые работы по ее использованию были опубликованы еще в 2003 году [73].

Оценка фиброза печени посредством эластографии сдвиговой волны исследована в широком спектре различных патологий печени, включая хронический гепатит С, хронический гепатит В, ВИЧ/НСV коинфекцию, неалкогольную и алкогольную жировую болезни печени, первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит [5, 6, 10, 18, 19, 57]. Хотя оптимальные пороговые значения жесткости ткани, измеряемые при эластографии, варьируют при различных этиологиях процесса, эластография сдвиговой волны обладает хорошей диагностической точностью в выявлении развитого фиброза [52, 67]. Также исследования подтверждают, что измерение жесткости печени с помощью эластографии сдвиговой волны является в меньшей степени, по сравнению с эластографией «давления», операторозависимым исследованием, и обладает высокой воспроизводимостью результатов в интер- и интраоператорских исследованиях. Однако воспроизводимость результатов снижается при недостаточном опыте оператора, а также при исследовании пациентов с низкой степенью

выраженности фиброзных изменений, стеатозом печени, повышенным индексом массы тела и значениями жесткости паренхимы печени менее 9 кПа [36, 58].

Как видно из данных современной литературы, проблема диагностики фиброза печени является одной из важнейших современных задач гепатологии. Клиническая значимость изучения этого патологического процесса высока не только для выявления, но и для лечения, динамического наблюдения за пациентами с широким спектром хронической патологии печени.

Как известно, одной из главных задач в работе с такими пациентами является ранняя и точная диагностика фиброза печени. И хотя золотым стандартом диагностики на сегодняшний день является биопсия печени с последующим гистологическим исследованием, ряд недостатков данной методики послужил основой для развития неинвазивных диагностических альтернатив. Технологические и методологические достижения в области радиологической визуализации, исследования в области биохимии и молекулярной патофизиологии процессов фиброгенеза позволили разработать ряд как лабораторных, так и радиологических методов выявления и стадирования фиброзных изменений в печени. Разработаны серологические панели определения прямых и непрямых маркеров фиброгенеза, данные которых коррелируют со шкалами гистологического стадирования фиброза печени.

Современные подходы в радиологической визуализации, такие как перфузиографические компьютерно-томографические и магнитно-резонансные исследования, ультразвуковая и магнитно-резонансная эластография, являются многообещающими методами ранней диагностики и стадирования фиброза печени. Установленные в ряде исследований показатели диагностической точности, специфичности и чувствительности этих методик позволяют использовать их в клинической практике, однако для точной оценки роли и места данных методов в диагностике и ведения пациентов с фиброзом печени требуются дальнейшие исследования.

Литература

1. Arthur M.J.P. Tissue inhibitors of metalloproteinases, hepatic stellate cells and liver fibrosis / M. J. P. Arthur, D. A. Mann, J. P. Irelade // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1998. – Vol.13. – P. 33-38.

2. A preliminary assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography / M. Yin, J. A. Talwalkar, K. J. Glaser [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5 (10). – P. 1207-1213.

3. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / T. C. Wai, J. K. Greenon, R. J. Fontana [et al.] // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 38. – P. 518-526.

4. Advanced Liver Fibrosis: Diagnosis with 3D Whole-Liver Perfusion MR Imaging—Initial Experience / M. Hagiwara, H. Rusinek, V. S. Lee [et al.] // *Radiology.* – 2008. – Vol. 246. – P. 926-934.

5. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B / H. L. Chan, G. L. Wong, P. C. Choi [et al.] // *J. Viral. Hepat.* – 2009. – Vol. 16. – P. 36-44.

6. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC / C. Corpechot, N. A. El, A. Pujol-Robert [et al.] // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43. – P. 1118-1124.

7. Assessment of hepatic perfusion in pigs by pharmacokinetic analysis of dynamic MR images / J. Scharf, C. Zapletal, T. Hess [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 1999. – Vol. 9 (4). – P. 568-572.

8. Assessment of hepatic perfusion parameters with dynamic MRI / R. Materne, A. M. Smith, F. Peeters [et al.] // *Magn. Reson. Med.* – 2002. – Vol. 47. – P. 135-142.

9. Assessment of hepatic perfusion parameters with dynamic MRI / R. Materne, M. A. Smith, F. Peeters [et al.] // *Magn. Reson. Med.* – 2002. – Vol. 47 (1). – P. 135-142.

10. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease / P. Nahon, A. Kettaneh, I. Tengher-Barna [et al.] // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 49. – P. 1062-1068.

11. Bedossa P. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C / P. Bedossa, D. Dargere, Vol. Paradis // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 38. – P. 1449-1577.

12. Benyon R. C. Is liver fibrosis reversible? / R. C. Benyon, J. P. Iredale // *Gut.* – 2007. – Vol. 46. – P. 443-446.

13. Blum H. E. Schwerpunkt: Leberzellkarzinom. Epidemiologie, Diagnostik und Prävention / H. E. Blum // *Der Gastroenterologe.* – 2007. – Vol. 2. – P. 6-11.

14. Capillarization of the sinusoids in liver fibrosis: noninvasive assessment with contrast-enhanced MRI in the rabbit / B. E. Van Beers, R. Materne, L. Annet [et al.] // *Magn. Reson. Med.* – 2003. – Vol. 49 (4). – P. 692-699.

15. Castera L. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography / L. Castera, X. Forns, A. Alberti // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 835-847.
16. Castera L. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations / L. Castera, J. Foucher, P. H. Bernard [et al.] // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51. – P. 828-835.
17. Cirrhosis: modified caudate-right lobe ratio / H. awaya, D.G. Mitchell, T. Kamishima [et al.] // *Radiology.* – 2002. – Vol. 224. – P. 769–774.
18. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease / V. W. Wong, J. Verginolo, G. L. Wong [et al.] // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51. – P. 454-462.
19. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients / V. de Lebinghen, C. Douvin, A. Kettaneh [et al.] // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* – 2006. – Vol. 41. – P. 175-179.
20. Dufour J. F. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis / J. F. Dufour, R. DeLellis, M. M. Kaplan // *Ann. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 127. – P. 981-985.
21. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a biomarker for the pharmacological response of PTK787/ZK 22584, an inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor tyrosinekinases, in patients with advanced colorectal cancer and liver metastases: results from phase I studies / B. Morgan, A. L. Thomas, J. Drevs [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 3955-3964.
22. Expression of large tenascin-C splice variants by hepatic stellate cells/myofibroblasts in chronic hepatitis C / A. El-Karef, M. Kaito, H. Tanaka [et al.] // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46. – P. 664-673.
23. Expression of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and -2 is increased in fibrotic human liver / R. C. Benyon, J. P. Iredale, S. Goddard [et al.] // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 110. – P. 821-831.
24. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C / M. Koda, Y. Matunaga, M. Kawakami [et al.] // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 45. – P. 297-306.
25. Friedman S. L. Bissell D. M. Hepatic fibrosis 2006: report of the third AASLD single topic conference / S. L. Friedman, D. C. Rockey // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 45. – P. 242-249.
26. Friedman S. L. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury / Friedman S. L. // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 2247–50.
27. Friedman S. L. The cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanism and treatment strategies / S. L. Friedman // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 328. – P. 1828–35.
28. Gülberg V. Hepatic arterial buffer response in patients with advanced cirrhosis / V. Guberg, K. Haag, M. Rossle // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 35 (3). – P. 630-634.
29. Henderson N. C. Liver fibrosis: cellular mechanisms of progression and resolution / N. C. Henderson, J. P. Iredale // *Clin. Sci.* – 2007. – Vol. 112. – P. 265-280.
30. Hepatic arterial blood flow velocities: assessment by transcutaneous and intravascular Doppler sonography / G. H. Hubner, N. Stuedel, G. Kleber [et al.] // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 32 (6). – P. 893-899.
31. Hepatic arterial flow volume and reserve in patients with cirrhosis: use of intra-arterial Doppler and adenosine infusion / G. Kleber, N. Stuedel, C. Behrmann [et al.] // *Gastroenterology.* – 1999. – Vol. 116 (4). – P. 906-914.
32. Identification of chronic hepatitis C without hepatic fibrosis by a simple predictive model / X. Forns, S. Ampurdanes, J. M. Llovet [et al.] // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36. – P. 986-992.
33. Ito K. Enlargement of hilar periportal space: a sign of early cirrhosis at MR imaging / K. Ito, D. G. Mitchell, T. Gabata // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2000. – Vol. 11. – P. 136-140.
34. Ito K. Expanded gallbladder fossa: simple MR imaging sign of cirrhosis / K. Ito, D. G. Mitchell, T. Gabata // *Radiology.* – 1999. – Vol. 211. – P. 723-726.
35. Ito K. Hepatic morphologic changes in cirrhosis: MR imaging findings / K. Ito, D. G. Mitchell // *Abdom. Imaging.* – 2000. – Vol. 25. – P. 456-461.
36. Learning curve and interobserver reproducibility evaluation of liver stiffness measurement by transient elastography / J. Boursier, A. Konate, M. Guilly [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 20. – P. 693701.
37. Li D. Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells: new insights and prospects for therapy / D. Li, S. L. Friedman // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – Vol. 14. – P. 618-633.
38. Liver fibrosis: noninvasive diagnosis with double contrast material-enhanced MR imaging / D.A. Aguirre, C. A. Behling, E. Alpert [et al.] // *Radiology.* – 2006. – Vol. 239. – P. 425-437.
39. Liver perfusion studied with ultrafast CT / M. J. Blomley, R. Coulden, P. Dawson [et al.] // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 1995. – Vol. 19 (3). – P. 424-433.
40. Magnetic resonance elastography: non-invasive mapping of tissue elasticity / A. Manduca, T. E.

- Oliphant, M. A. Dresner [et al.] // *Med. Image. Anal.* – 2001. – Vol. 5 (4). – P. 237-254.
41. Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: merging clinical applications / J. A. Talwalkar, M. Yin, J. L. Fidler [et al.] // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 47 (1). – P. 332-342.
42. Miles K. A. Functional images of hepatic perfusion obtained with dynamic CT / K. A. Miles, M. P. Hayball, A. K. Dixon // *Radiology.* – 1993. – Vol. 188, №2. – P. 405-411.
43. Miles K. A. Functional images of hepatic perfusion obtained with dynamic CT / K. A. Miles, M. P. Hayball, A. K. Dixon // *Radiology.* – 1993. – Vol. 188 (2) – P. 405-411.
44. Molecular mechanisms of the reversibility of hepatic fibrosis: with special reference to the role of matrix metalloproteinases / I. Okazaki, T. Watanabe, S. Hozawa [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. – Vol. 15(Suppl). – P. 26-32.
45. MR elastography of the liver: preliminary results / O. Rouviere, M. Yin, M. A. Dresner [et al.] // *Radiology.* – 2006. – Vol. 240(2). – P. 440-448.
46. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C / M. Zioli, A. Handra-Luca, A. Kettaneh [et al.] // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 41. – P. 48-54.
47. Non-invasive quantification of liver perfusion with dynamic computed tomography and a dual-input one-compartmental model / R. Materne, B. E. Van Beers, A.M. Smith [et al.] // *Clin. Sci. (Lond).* – 2000. – Vol. 99 (6). – P. 517-525.
48. Olaso E. Molecular regulation of hepatic fibrogenesis / E. Olaso, S. L. Friedman // *J. Hepatol.* Vol. 29. – P. 836-847.
49. Padhani A.R. Perfusion MR imaging of extracranial tumor angiogenesis / A.R. Padhani, A. Dzik-Jurasz // *Top. Magn. Reson. Imaging.* – 2004. – Vol. 15. – P. 41-57.
50. Pandharipande P. V. Perfusion imaging of the liver: current challenges and future goals / P. V. Pandharipande, G. A. Krinsky, H. Rusinek // *Radiology.* – 2005. – Vol. 234. – P. 661-673.
51. Percutaneous blind biopsy versus laparoscopy with guided biopsy in diagnosis of cirrhosis: a prospective, randomized trial / L. Pagliaro, F. Rinaldi, A. Craxi [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1983. – Vol. 28. – P. 39-43.
52. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis / M. Friedrich-Rust, M. F. Ong, S. Martens [et al.] // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134. – P. 960-974.
53. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases / Y. M. Deugnier, D. Guyader, L. Crantock [et al.] // *Gastroenterology.* – 1993. – Vol. 104. – P. 228-234.
54. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C / L. Castéra, J. Verginolo, J. Foucher [et al.] // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 128. – P. 343-350.
55. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C / L. Castéra, J. Verginolo, J. Foucher [et al.] // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 128. – P. 343-50.
56. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct / P. Hammel, A. Couvelard, D. O'Toole [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 418-423.
57. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C / U. Arena, F. Vizzutti, J. G. Abraldes [et al.] // *Gut.* – 2008. – Vol. 57. – P. 1288-1293.
58. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease / M. Fraquelli, C. Rigamonti, G. Casazza [et al.] // *Gut.* – 2007. – Vol. 56. – P. 968-973.
59. Richter S. Impact of intrinsic blood flow regulation in cirrhosis: maintenance of hepatic arterial buffer response / S. Richter, I. Mucke, M. D. Menger // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* – 2000. – Vol. 279 (2). – P. 454-462.
60. Richter S. Impact of intrinsic blood flow regulation in cirrhosis: maintenance of hepatic arterial buffer response / S. Richter, I. Mucke, M. D. Menger // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* – 2000. – Vol. 279 (2). – P. 454-462.
61. Ronot M. Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C Virus Infection: Differentiating Minimal from Intermediate Fibrosis with Perfusion CT / M. Ronot, T. Asselah, V. Paradis // *Radiology.* – 2010. – Vol. 256. – P. 135-142.
62. Schuppan D. Serummarker der Leberfibrose / D. Schuppan, C. Jax, E. G. Hahn // *Dtsch. Med. Wschr.* – 1999. – Vol. 124. – P. 1213-1218.
63. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection / A. Pohl, C. Behling, D. Oliver [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – P. 3142-3146.
64. Serum hyaluronate and type III procollagen aminoterminal propeptide concentration in chronic liver disease. Relationship to cirrhosis and disease activity / G. Ramadori, G. Zohrens, M. Manns [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1991. – Vol. 21. – P. 323-330.

65. Simultaneous measurement of hepatic arterial and portal venous flows by transit time ultrasonic volume flowmetry / R. Doi, K. Inoue, M. Kogire [et al.] // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1998. – Vol. 167 (1). – P. 65-69.

66. Szmuness W. Hepatocellular carcinoma and the hepatitis B virus: evidence for a causal association / W. Szmuness // *Prog. Med. Virol.* – 1978. – Vol. 24. – P. 40-69.

67. Talwalkar J. A. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis / J. A. Talwalkar, D. M. Kurx, S. J. Schoenleber // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5. – P. 1214-1220.

68. The cell and molecular biology of hepatic fibrogenesis: clinical and therapeutic implications / D. C. Rockey // *Clin. Liver. Dis.* – 2000. – Vol. 4. – P. 319-55.

69. The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature and classification / P. P. Anthony, K. G. Ishak, N. C. Nayak [et al.] // *Bull. World. Health. Organ.* – 1977. – Vol. 55. – P. 521-540.

70. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization / P. P. Anthony, K. G. Ishak, N. C. Nayak [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 1978. – Vol. 31. – P. 395-414.

71. The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis / J. Poniachik, D. E. Bernstein, K. R. Reddy [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 1996. – Vol. 43. – P. 568-71.

72. Transforming growth factor-beta 1 (TGF- β 1) and TGF- β 1 receptors in normal, cirrhotic, and neoplastic human livers / P. Bedossa, E. Peltier, D. Terris [et al.] // *Hepatology.* – 1995. – Vol. 21. – P. 760-766.

73. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis / L. Sandrin, B. Forquet, J. M. Hasquenoph [et al.] // *Ultrasound. Med. Biol.* – 2003. – Vol. 29. – P. 1705-1713.

74. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis / C. Aube, E. Oberti, N. Korali [et al.] // *J. Hepatol.* – 1998. – Vol. 30. – P. 472-478.

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ПРОМЕНЕВОЇ ДІАГНОСТИКИ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ

І.М.Дыкан, М.С.Новіков, Б.А.Тарасюк

У наведеному огляді літератури приведені дані щодо сучасних можливостей неінвазивної

діагностики фіброзу печінки. Надані дані про сучасне розуміння ключових патофізіологічних та патанатомічних процесів, які грають роль у розвитку фіброзу печінки. Продемонстровані основні методи неінвазивної діагностики в якості альтернативи біопсії печінки, такі як, визначення прямих та непрямих біомаркерів фіброгенезу в сироватці крові, різноманітні методики високотехнологічної радіологічної візуалізації. Спираючись на дані літератури, розглянуті особливості різних радіологічних модальностей візуалізації, які застосовуються для діагностики фіброзу печінки, роль та значення цих методик в клінічній практиці.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

И.Н. Дыкан, Н.Е. Новиков, Б.А. Тарасюк

В настоящем обзоре литературы приведены данные о современных возможностях неинвазивной диагностики фиброза печени. Представлены данные о современном понимании ключевых патофизиологических и патанатомических процессов, играющих роль в развитии фиброза печени. Показаны основные методы неинвазивной диагностики, как альтернативы биопсии печени, такие как, определение прямых и непрямых биомаркеров фиброгенеза в сыворотке крови, различные методики високотехнологической радиологической визуализации. Основываясь на данных литературы, рассмотрены особенности различных радиологических модальностей визуализации для диагностики фиброза печени, роль и значения различных методик в клинической практике.

MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF LIVER FIBROSIS IMAGING

I.M. Dykan, M.Y. Novikov, B.A. Tarasyuk

The current review contains data on contemporary methods of noninvasive liver fibrosis diagnostics. Modern understanding of liver fibrosis pathology is presented. Basic methods of noninvasive liver fibrosis diagnostics, such as direct and indirect fibrosis biomarkers detection, sophisticated imaging modalities, as an alternative to liver biopsy are outlined. Literature-data based analysis of different imaging modalities, their role in liver fibrosis diagnosis is presented.