

# ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АНЕМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕПАТИТАМИ И ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ: ОТ ЛАБОРАТОРНЫХ КРИТЕРИЕВ К ВОЗМОЖНОСТЯМ БЕСКОНТРАСТНОЙ ASL-ПЕРФУЗИИ

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ANEMIA IN PATIENTS WITH HEPATITIS AND CIRRHOSIS OF THE LIVER: FROM LABORATORY CRITERIA TO THE POSSIBILITIES OF CONTRAST-FREE ASL PERFUSION

A. Telesh  
T. Morozova

*Summary.* Potentials of assessment of ASL-perfusion for the type of anemia (iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases) prediction in patients with diffuse liver diseases (DLD) and microcytic hypochromic anemia were evaluated through the analysis of laboratory data, results of liver ASL-perfusion. It was established that inclusion of liver contrast-free ASL-perfusion in the examination algorithm may be useful for the differential diagnosis of anemia in this category of patients. In patients with DLD and microcytic hypochromic anemia, iron deficiency anemia should be suspected at HbF 102 — 109 ml/100g/min, anemia of chronic diseases in these patients should be suspected at HbF from 82 to 101 ml/100g/min. The ASL-perfusion technique demonstrated sensitivity — 0.9, specificity — 0.75 in the differential diagnosis of anemia in this category of patients.

*Keywords:* diffuse liver diseases, iron deficiency anemia, anemia of chronic diseases, magnetic resonance imaging, non-contrast ASL-perfusion of the liver.

**Телеш Арина Александровна**

Аспирант, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России  
arina.doc@yandex.ru

**Морозова Татьяна Геннадьевна**

Д.м.н. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России  
t.g.morozova@yandex.ru

*Аннотация.* Путем анализа лабораторных данных и результатов ASL-перфузии печени оценены возможности ASL-перфузии в прогнозировании типа анемии (железодефицитная анемия и анемия хронических заболеваний) у пациентов с диффузными заболеваниями печени (ДЗП) и микроцитарной гипохромной анемией. Исследование показало, что включение в алгоритм обследования бесконтрастной ASL-перфузии печени может быть полезным для дифференциальной диагностики анемий у данной категории пациентов. У пациентов с ДЗП и микроцитарной гипохромной анемией следует подозревать железодефицитную анемию при значениях HbF 102 — 109 мл/100г/мин, анемию хронических заболеваний у этих пациентов следует подозревать при HbF от 82 до 101 мл/100г/мин. Методика ASL-перфузии продемонстрировала чувствительность — 0,9, специфичность — 0,75 в дифференциальной диагностике анемий у данной категории пациентов.

*Ключевые слова:* диффузные заболевания печени, железодефицитная анемия, анемия хронических заболеваний, магнитно-резонансная томография, бесконтрастная ASL-перфузия печени.

### Введение

**А**немия является наиболее распространенным заболеванием со стороны системы крови и поражает в разной степени около трети населения планеты [10]. Наиболее часто встречающимся типом данного заболевания является железодефицитная анемия (ЖДА), которая обуславливает практически половину всех случаев анемии в мире [8]. Содержание железа в организме зависит от трех основных факторов: поступления его с пищей, всасывания в кишечнике (преимущественно в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки), а также рециркуляции железа в организме [5, 8]. Нарушения на одном или нескольких этих этапах могут привести к недостатку насыщения железом плазмы крови и истощению депо железа (которое представлено запасами железа в виде ферритина в печени, селезенке, мышечной ткани, костном мозге).

Особый тип анемии — анемия хронических заболеваний (АХЗ), развивается у пациентов с различными видами хронических патологических состояний, таких как инфекционные, онкологические, аутоиммунные заболевания, хроническая болезнь почек, печени и т.д. Известно, что наличие у пациента с хроническим заболеванием АХЗ оказывает негативное влияние на прогноз выживаемости [4]. АХЗ возникает в результате активации иммунной системы под воздействием аутоантигенов, микробных агентов или опухолевых клеток. В результате инициируется высвобождение цитокинов, которые вызывают повышение уровня гепсидина — пептида, продуцируемого в печени и ответственного за регуляцию концентрации железа в плазме крови и тканях. Это приводит к понижению уровня ферритина, что сочетается с подавлением эритропоэза, снижением уровня эритропоэтина и сокращением времени распада эритроцитов [4].

У 75 % пациентов с хроническими заболеваниями печени (гепатиты, циррозы) развивается анемия [6]. Трудность определения лечебно-диагностической тактики заключается в том, что этиология анемии у этих пациентов может значительно различаться. При диффузных заболеваниях печени (ДЗП) есть риск развития как железодефицитной анемии, анемии хронических заболеваний, так и апластической и других видов анемий [6]. Кроме того, у таких пациентов может иметь место гиперспленизм, приводящий к повышенному разрушению в селезенке форменных элементов крови, также при развитии портальной гипертензии могут возникать гастроинтестинальные кровотечения. У пациентов с алкогольной зависимостью среди широкого спектра поражений различных органов и систем, может параллельно развиваться поражение печени (алкогольный гепатит, цирроз) и процесс подавления кроветворения [7].

Проводимая по поводу гепатита медикаментозная терапия, в частности включающая противовирусные препараты и интерферон, также может осложняться развитием анемии [6].

Таким образом при лечении пациентов с ДЗП врач сталкивается с трудностью дифференциальной диагностики различных видов анемий. Отдельные виды анемий имеют доступные методы диагностики (например, кал на скрытую кровь или эндоскопическое обнаружение источника кровотечения при постгеморрагической анемии). Другие виды анемий (например, апластическая) сопровождаются характерными изменениями в клиническом анализе крови.

Однако в повседневной клинической практике зачастую встречаются случаи, когда дифференциальная диагностика этиологии анемии затруднительна и/или требует учета многих лабораторных параметров, что не всегда реализуемо на базе лабораторий небольших лечебных учреждений. Особенно актуально этот вопрос стоит при диагностике двух типов анемий, которые, наряду с постгеморрагической, встречаются у пациентов с ДЗП наиболее часто — железодефицитной и АХЗ. Обе эти анемии являются микроцитарными.

При морфологическом изучении эритроцитов при АХЗ выявляется нормохромия или умеренная гипохромия. Однако, стоит отметить, что показатели гемограммы при АХЗ могут существенно различаться в зависимости от степени тяжести основного заболевания печени, выраженности анемии и наличия сопутствующих патологических состояний.

ЖДА является классическим представителем гипохромных микроцитарных анемий. Таким образом, показатели анализа крови, отражающие размер эритроцитов и цветовой показатель, не всегда способны помочь

в дифференциальной диагностике двух этих типов анемий, тогда как это имеет принципиальное значение для назначения адекватной терапии.

В настоящее время активно изучаются перфузионные методики визуализации органов, в частности печени. Известно, что кровоток печени существенно изменяется при развитии диффузных патологических состояний, причем эти изменения могут иметь различную направленность и степень выраженности у пациентов с разными формами ДЗП и на разных их стадиях. Так, известно, что у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени уже на ранних стадиях фиброза происходит изменение кровотока, регистрируемое с помощью КТ-перфузии [9]. Известно также, что бесконтрастная ASL-перфузия печени при магнитно-резонансной томографии способна оказать помощь в диагностике вирусных гепатитов и прогнозировании возможных их осложнений [2].

### Цель

Целью данного исследования являлось изучение возможностей бесконтрастной ASL-перфузии в диагностике нарушений кровотока печени у пациентов с ДЗП и анемией, а также сопоставление результатов перфузии с данными лабораторных методов исследования.

### Материал и методы исследования

На клинической базе кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ДПО СГМУ, ОГБУЗ КБ №1 г. Смоленска в период с декабря 2021 по январь 2023 года обследовано 89 пациентов с ДЗП, из них 58 % (n=52) с диагнозом хронический гепатит, 42 % (n=37) — цирроз печени. Этиологический спектр ДЗП включал вирусный генез (n=48), алкогольный (n=21), лекарственный (n=2) и смешанный (n=18). Проводилось лабораторное исследование, включавшее общий анализ крови с оценкой содержания эритроцитов и гемоглобина, среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), среднего объема эритроцита (MCV), уровень реитикулоцитов (RTC), показателя гематокрита и цветового показателя, а также биохимический анализ крови с оценкой уровня сывороточного железа, ферритина, коэффициента насыщения трансферрина железом, С-реактивного белка (СРБ), гепсидина. Проводилась МРТ органов брюшной полости на томографе Vantage Titan 1,5 Тл (Toshiba) по стандартному протоколу, включающему последовательности T2, T2 с жироподавлением (fat-saturated), T1 in-phase and out-of-phase, ASL-перфузию печени. Параметры импульсной последовательности 3D ASL: толщина среза = 5 мм, межсрезовый интервал = 3 мм, количество срезов = 26–30, FOV = 24–43 см, TR = 6,2 м/с, TE = 2,4 м/с, матрица = 64 x 64. Постпроцессинговая обработка изображений проводилась в программе M-Power 4.0 с использованием функций Calculation и Fusion.

Завершающим этапом исследования являлось проведение статистического анализа результатов, полученных при лабораторном обследовании пациентов, и данных МРТ с использованием программного обеспечения Jamovi 2.3.21. Полученные результаты являлись статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждения

На первом этапе исследования при анализе результатов лабораторного исследования была выявлена группа пациентов с признаками анемии. Для диагностики анемии использовались критерии Всемирной Организации Здравоохранения [11]:

- у мужчин уровень гемоглобина  $< 130$  г/л, эритроцитов  $< 4,0$  млн/мкл, гематокрит  $< 39$  %;
- у женщин уровень гемоглобина  $< 120$  г/л, эритроцитов  $< 3,8$  млн/мкл, гематокрит  $< 36$  %.

При первичном обследовании признаки анемии были выявлены у 68% пациентов ( $n=61$ ). Всем этим пациентам была проведена МРТ органов брюшной полости с включением режима бесконтрастной ASL-перфузии печени.

По результатам первичных лабораторных исследований пациенты с анемиями были распределены на группы, представленные в Табл. 1.

При анализе результатов лабораторных исследований была выявлена группа пациентов ( $n=9$ ) с наличием микроцитарной гипохромной анемии с повышенным либо нормальным уровнем ферритина сыворотки крови и повышением уровня СРБ. У таких пациентов было затруднительно достоверно дифференцировать ЖДА и АХЗ, так как повышение уровня ферритина могло быть как истинным, так и быть связано с воспалительным процессом в организме, о наличии которого свидетельствовало повышение уровня С-реактивного белка.

Этой категории пациентов был дополнительно назначен биохимический анализ крови с целью определение уровня гепсидина, сывороточного железа, коэффициента насыщения трансферрина железом, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖЖС). Результаты позволили дифференцировать ЖДА, которая подтвердилась у 2 пациентов из этой группы, от АХЗ (была установлена у 3 пациентов) и анемии смешанного генеза (АХЗ+ЖДА), которая была выставлена 4 пациентам.

Результаты лабораторных методов у всей группы пациентов с подтвержденной анемией ( $n=61$ ) были сопоставлены с результатами количественной оценки бесконтрастной ASL-перфузии печени (показатель объемного печеночного кровотока (hepatic blood flow, HBF) (Табл. 2).

Таблица 2.

Распределение пациентов в зависимости от типа анемии и показателя HBF

Количество пациентов с анемией, чел.	HBF у пациентов с анемией, мл/100г/мин					
	70–80	81–100	101–110	111–130	131–150	>150
ЖДА ( $n=25$ )		2	<b>19 (76%)</b>	3	1	
АХЗ ( $n=21$ )		<b>18 (85%)</b>	2		1	
ЖДА+АХЗ ( $n=4$ )	3	1				
Постгеморрагическая ( $n=8$ )		1	1	3	2	1
В-12 дефицитная ( $n=3$ )					2	1

Было вычислено, что показатели HBF у пациентов с ЖДА и АХЗ статистически значимо различаются

Таблица 1.

Спектр анемий у пациентов исследуемой группы ( $n=61$ )

Параметры ОАК и б/х*	Тип анемии по данным ОАК*						
	Fer* ↓	Микроцитарные гипохромные		Нормоцитарные нормохромные		Макроцитарные гиперхромные	
		Fer ↑/N		RTC* ↓/N	RTC ↑	RTC ↓/N	RTC ↑
		СРБ N	СРБ ↑			Мегалобластная	
Вид анемии	ЖДА	АХЗ	<b>АХЗ/ЖДА</b>	АХЗ	Острая постгеморрагическая	В12-дефицитная	Геморрагическая
Количество пациентов	23	12	<b>9</b>	6	1	3	7

\*ОАК — общий анализ крови, б/х — биохимический анализ крови. Fer — уровень ферритина в сыворотке крови, RTC — ретикулоциты крови.

( $p < 0,05$ ). Показатель объемного печеночного кровотока при ЖДА в среднем на 14% превышал соответствующий показатель при АХЗ. Это позволило вычислить уровни HBF, при которых у пациентов с микроцитарной гипохромной анемией следует подозревать железодефицитную анемию: 102–109 мл/100 г/мин. Анемию хронических заболеваний у этих пациентов следует подозревать при HBF от 82 до 101 мл/100 г/мин.

Пример использования методики бесконтрастной ASL-перфузии печени у пациента с анемией хронических заболеваний приведен на рисунке 1.

Были рассчитаны также средние значения HBF для других типов анемий. Так, для сочетания ЖДА и АХЗ средний показатель объемного печеночного кровотока составил 78 мл/100г/мин (на 17 % меньше, чем соответствующее значение при АХЗ).

Для пациентов с ДЗП и микроцитарной гипохромной анемией были рассчитаны показатели диагностической значимости метода бесконтрастной ASL-перфузии печени в дифференциальной диагностике ЖДА и АХЗ, в качестве «золотого стандарта» использовались результаты комплексного лабораторного исследования

(общий и биохимический анализ крови). В прогнозировании типа анемии (ЖДА или АХЗ) у пациентов с ДЗП и микроцитарной гипохромной анемией методика ASL-перфузии продемонстрировала чувствительность — 0,9, специфичность — 0,75 (AUROC = 0,795; PPV = 77%, NPV = 90 %) (рис. 2).

В связи с недостаточным объемом выборки сделать достоверные выводы о возможностях количественной оценки ASL-перфузии в определении других типов анемий, а также смешанной (ЖДА + АХЗ) анемии по результатам данного исследования не представлялось возможным, однако считаем интересным продолжить работу в этом направлении.

При анализе доступных источников литературы, посвященных дифференциальной диагностике анемий, нами было отмечено, что большинство из них, безусловно, опираются на анализ показателей гемограммы и других лабораторных методов исследования. Так, Клочкова-Абельянц С.А. и соавторы еще в 2015 году предложили способ дифференциальной диагностики железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний на основе проведения иммуноферментного анализа для определения уровня гепсидина-25

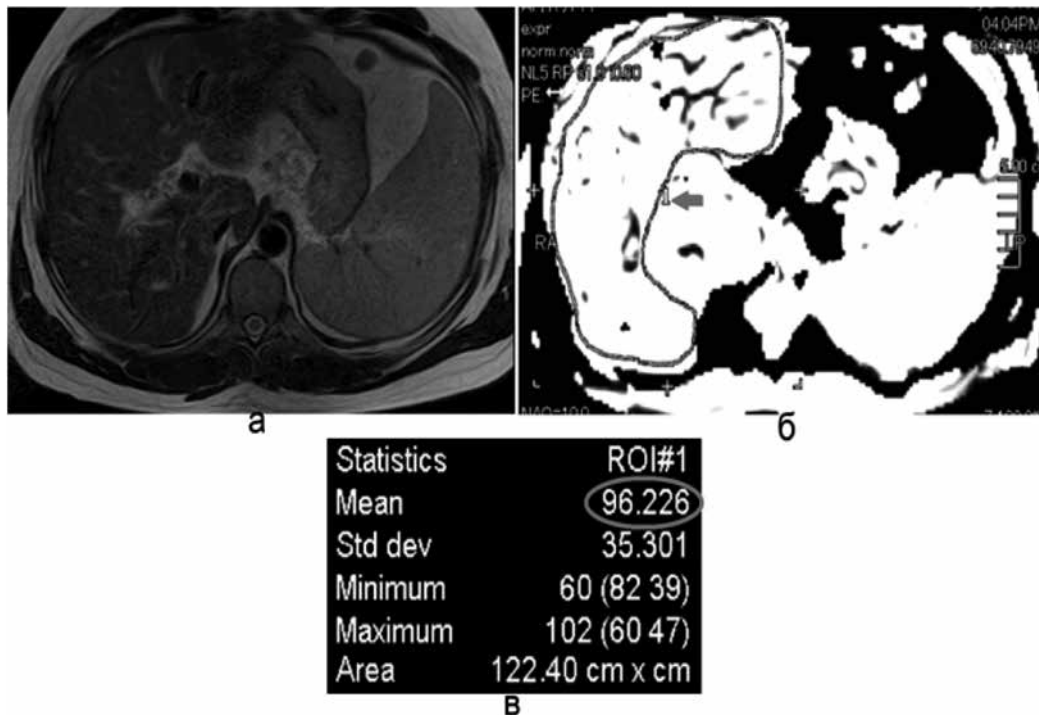
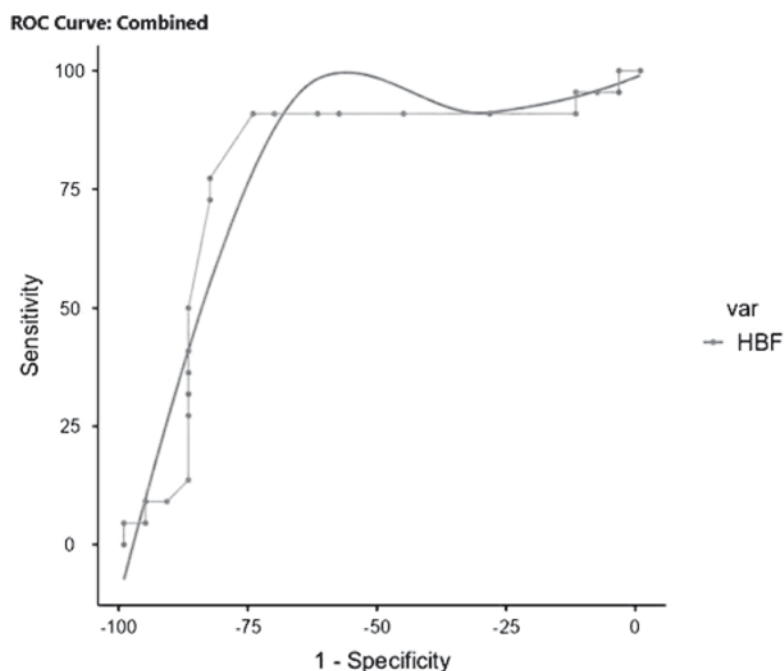


Рис. 1. МР-скан органов брюшной полости в режиме T2 пациента с хроническим вирусным гепатитом С (а); серошкальная перфузионная карта пациента (б) с выбранной зоной интереса (стрелка) — паренхима печени без захвата соседних органов и окружающей жировой ткани; статистическая карта результатов измерения показателя HBF (в), где строка Mean отражает значение показателя HBF = 96.226 мл/100г/мин, что позволяет предположить у пациента анемию хронических заболеваний (диагноз подтвержден лабораторно), остальные строки отражают вариацию количественного показателя перфузии и пространственные характеристики зоны интереса



Results Table

Scale: HBF							
Cutpoint	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Youden's index	AUC	Metric Score
102	90.91%	75%	76.92%	90%	0.659	0.795	1.66

Рис. 2. ROC-кривая и таблица результатов оценки информативности метода бесконтрастной ASL-перфузии печени в дифференциальной диагностике ЖДА и АХЗ у пациентов с ДЗП и микроцитарной гипохромной анемией. Таблица результатов демонстрирует показатель чувствительности 90,91 %, показатель специфичности 75 %, AUROC 0,795

в сыворотке крови [1]. Стоит отметить, что не смотря на быстроту и удобство данного способа, определение гепсидина-25 является обычно прерогативой специализированных гематологических центров, общая лечебная сеть не всегда может быть оснащена маркерами и оборудованием для проведения представленного способа. К ограничениям можно отнести также то, что данный маркер не позволяет провести дифференциальную диагностику в случае сочетанного анемического синдрома.

На основе классических показателей анализа крови построен способ диагностики железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний только по лабораторным критериям [3]. Данный способ предусматривает определение основных дифференциально-диагностических критериев: для анемии хронических болезней характерен её гипо- или нормохромный характер, для железодефицитной анемии — гипохромный характер, представленные анемии характеризуются снижением цветового показателя, дефицитом железа. Для чёткого проведения дифференциального диагноза требуется комплексный подход оценки показателей, их

сопоставление, что не исключает попадания в так называемые «серые зоны», требующие оценки дополнительных критериев. Авторы отмечают, что основные сложности в дифференциальной диагностике вышеописанных анемий возникают при уровне ферритина сыворотки от 20 до 100 мкг/л, а гипохромный характер обеих анемий обуславливают их внешнее сходство. При назначаемой терапии ответ на препараты железа отмечаются у пациентов с железодефицитной анемией и анемией смешанного генеза, что также не позволяет провести четкую дифференциальную диагностику. В доступных литературных источниках отсутствуют сведения об использовании бесконтрастной ASL-перфузии печени при для дифференциальной диагностики анемий при хронических гепатитах и циррозах печени, тогда как эта методика отражает состояние кровотока печени, который в различной степени изменяется при тех или иных патологических состояниях в организме, в том числе, при развитии анемии.

Таким образом изучение перфузионных показателей при различных типах анемий у пациентов с ДЗП вызывает как теоретический, так и практический интерес. Акту-

альность данного исследования связана с трудностями, возникающими у гепатологов, гастроэнтерологов, гематологов, врачей лучевой диагностики при определении тактики построения диагностических и лечебных алгоритмов, их своевременной коррекции у пациентов с осложненным течением ДЗП. Трудности обусловлены оснащенностью лечебных учреждений необходимыми технологиями, лабораторными реактивами, невозможностью правильно разработать инструментальный алгоритм ведения пациентов. Изучение изменений кровотока печени при развитии анемий и других осложнений ДЗП представляет также научный интерес, так как позволяет глубже понять патогенез происходящих в организме нарушений.

### Заключение

Исследование показало, что включение в алгоритм обследования пациентов методики бесконтрастной ASL-перфузии печени может быть полезным для дифференциальной диагностики анемий у пациентов с ДЗП.

Выявлено, что у пациентов с ДЗП и микроцитарной гипохромной анемией следует подозревать железодефицитную анемию при значениях HbF 102–109 мл/100г/мин, анемию хронических заболеваний у этих пациентов следует подозревать при HbF от 82–101 мл/100г/мин.

В прогнозировании типа анемии (ЖДА или АХЗ) у пациентов с микроцитарной гипохромной анемией методика ASL-перфузии продемонстрировала чувствительность — 0,9, специфичность — 0,75 (AUROC = 0,795).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ключкова-Абельянец С.А., Суржикова Г.С., Коваленко В.М. Способ дифференциальной диагностики железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний: пат. RU2566282C1; заявл. 25.11.14; опубл. 20.10.15.
2. Симаккина Е.Н., Морозова Т.Г. Дифференциально-диагностическое значение бесконтрастной ASL-перфузии печени при МРТ для пациентов с вирусными гепатитами // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. — 2021. — № 2 (20). — С. 106–114.
3. Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Тюрина Н.Г. Учебник по гематологии. — Москва: Практическая медицина, 2018. — 336 с.
4. de Las Cuevas Allende R., Díaz de Entresotos L., Conde Díez S. Anaemia of chronic diseases: Pathophysiology, diagnosis and treatment. Anemia de las enfermedades crónicas: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento // Medicina Clinica. — 2021. — Vol.156, № 5. — P. 235–242.
5. Kumar A., Sharma E., Marley A. et al. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management // BMJ Open Gastroenterology. — 2022. — Vol.9, № 1.
6. Lahari J., Usmani M.H., Kapur K.S. et al. Clinical and haematological abnormalities in decompensated chronic liver disease patients // J Assoc Physicians India. — 2022. — Vol.70, № 4. — P.11–12.
7. Narnoli S. Haematological changes in alcohol and substance use disorders — an overview // Int Arch Subst Abuse Rehabil. — 2020. — Vol.2. — P. 1–6.
8. Pasricha S., Tye-Din J., Muckenthaler M. et al. Iron deficiency // The Lancet. — 2021. — Vol.397. — P. 233–248.
9. Shigefuku R., Takahashi H., Nakano H. et al. Correlations of hepatic hemodynamics, liver function, and fibrosis markers in nonalcoholic fatty liver disease: comparison with chronic hepatitis related to hepatitis C virus // International Journal of Molecular Sciences. — 2016. — Vol.17, № 9. — P.1–15.
10. Snook J., Bhala N., Beales I.L.P. et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults // Gut. — 2021. — Vol.70. — P. 2030–2051.
11. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System // Geneva: World Health Organization. 2011. URL: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin> (дата обращения: 28.03.2023).

© Телеш Арина Александровна (arina.doc@yandex.ru); Морозова Татьяна Геннадьевна (t.g.morozova@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»