

На правах рукописи

Катрич Алексей Николаевич

**УЛЬТРАЗВУКОВОЕ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В
ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФФУЗНЫХ И ОЧАГОВЫХ
ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

Фисенко Елена Полиектовна – доктор медицинских наук

Порханов Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Официальные оппоненты:

Степанов Станислав Олегович – доктор медицинских наук, заведующий отделением ультразвуковой диагностики МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения РФ.

Тухбатуллин Мунир Габдулфатович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики «Казанская государственная медицинская академия» – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения РФ.

Зыкин Борис Иванович – доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики с курсом радиологии МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА РФ.

Ведущая организация:

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ.

Защита состоится « ____ » _____ 2021 г. в часов на заседании диссертационного совета Д 001.027.02 на базе ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» по адресу: 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться на официальном сайте <https://med.ru/> ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» и в научной библиотеке (119991, г. Москва, Абрикосовский пер., 2)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Э.А. Годжелло

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) в популяции стремительно растет (Petrick J.L. et al., 2016; Heimbach J.K. et al., 2018). По данным GLOBOCAN в 2018 г. рак печени являлся шестой по распространенности опухолью в мире (Bray F. et al., 2018). В развитых странах смертность от этого заболевания находилась на третьем месте после рака легких и желудка (Ferlay J. et al., 2018). Ежегодно от ГЦК в мире погибает около 1,3 миллиона человек (Чекмазов И.А. с соавт., 2019). Хирургическое вмешательство – единственная потенциальная возможность радикального лечения ГЦК, оно оправдано при опухолях печени на ранних стадиях (Бредер В. В. с соавт., 2017). Несмотря на рост диагностических возможностей, оснащенность медицинских учреждений, доля активно выявленных больных, а также пациентов, заболевание у которых диагностировано на ранней стадии опухолевого процесса, остается достаточно низкой. Связано это в первую очередь с поздним выявлением злокачественного новообразования. Удельный вес больных с опухолью I–II стадии среди впервые установленных диагнозов ГЦК в России не превышает 12%, при этом смертность от ГЦК превышает заболеваемость (Каприн А.Д. с соавт., 2018).

Доказано, что 90% ГЦК развивается на фоне цирроза печени (Бредер В.В. с соавт., 2017; Makarova – Rusher O.V. et al., 2016). Именно выделение по этиологическим факторам группы риска и проведение в ней эпиднадзора является единственным механизмом достижения приемлемых результатов лечения ГЦК (Бредер В. В. с соавт., 2017; Makarova-Rusher O.V. et al., 2016; Forner A. et al., 2018). Стратификация пациентов на группы риска по ГЦК абсолютно оправдана и объясняется разной частотой встречаемости различных новообразований в обеих группах (Claudon M. et al., 2013; Heimbach J.K. et al., 2018). Однако рутинное (скрининговое) определение степени фиброза, как ключевого звена в развитии патологического процесса в ткани печени (Friedman S.L., 2007), затруднено ввиду существенных ограничений «золотого» стандарта диагностики заболеваний печени – пункционной биопсии (Лемешко З.А., 2011; Shiff Ju.R., 2011). Традиционное ультразвуковое исследование (УЗИ) остается базовым методом инструментального

обследования печени (Терновой С.К. с соавт., 2010; Кириенко В. с соавт., 2018). Несмотря на высокую специфичность УЗИ (около 97%), чувствительность данного метода в выявлении опухолей печени остается достаточно низкой (около 60%), что побуждает отдельных авторов отдавать предпочтение динамическим методикам: мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) (Зубарев А. В. с соавт., 2011; Ying L. et al., 2012; Bektas H. et al., 2013), при этом они являются менее доступными и более экономически затратными, а в случае МСКТ – сопряженными с лучевой нагрузкой. В отечественных и зарубежных рекомендациях традиционному УЗИ отводится лишь роль первичного скрининга, в то время как возможности современных ультразвуковых исследований значительно шире. Их активное применение позволяет существенно повысить значимость метода в диагностике заболеваний печени.

Таким образом, актуальность проблемы ранней диагностики ГЦК на различных этапах лечебно-диагностического процесса указывает не только на очевидную востребованность совершенствования диагностической семиотики новообразований и проведения дифференциальной диагностики с предположением их морфологической природы, но и необходимость оптимизации применяемых алгоритмов диагностики и наблюдения, стратификации пациентов на группы риска по ГЦК с осуществлением превентивного скрининга. Ни в зарубежной, ни в отечественной литературе нет единого мнения о возможностях применения мультипараметрического ультразвукового исследования у пациентов с хроническими диффузными и очаговыми заболеваниями печени.

Степень разработанности темы

В последнее десятилетие стали появляться публикации, посвященные использованию в клинической практике новейших ультразвуковых технологий. Ультразвуковая сдвиговолновая эластография (УЗСВЭ) – метод, который дает возможность провести объективную неинвазивную количественную оценку упругости печени при фиброзе и определить степень ее выраженности (Борсуков А.В. с соавт., 2011; Тухбатуллин М.Г. с соавт., 2016; Yoneda M. et al., 2010; Ferraioli G. et al., 2012, 2020) и контраст-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) – метод

медицинской визуализации, позволяющий изучить паренхиматозные микроциркуляции (Claudon M. et al., 2008).

Остается не решенным ряд вопросов, в частности, определения возможностей эластографии в определении степени фиброза у пациентов с различными хроническими диффузными заболеваниями печени как платформы для диагностики ранних форм ГЦК с помощью КУУЗИ. На сегодняшний день методика КУУЗИ включена в ряд рекомендаций по диагностике и ведению пациентов с циррозом, имеющих очаговые поражения печени (Bruix J., 2005; Omata M. et al., 2010; Kudo M. et al., 2011). Однако в литературе практически нет сведений о роли КУУЗИ в диагностике ГЦК в не поврежденной циррозом печени; сведений о наличии или отсутствии особенностей контрастирования новообразований у этих пациентов. Для стандартизации полученных результатов у пациентов групп риска в Американском Колледже Радиологии (ACR) была разработана система данных, изображений и отчетов по исследованию печени CEUS-LI-RADS[®] – для КУУЗИ (Kono Y. et al., 2017). Остается открытым вопрос о возможности и эффективности использования критериев CEUS-LI-RADS[®] в рутинной практике при обследовании пациентов, не входящих в группу риска по ГЦК.

Ограниченность и противоречивость литературных данных по этим вопросам определили цель и актуальность данной работы.

Цель исследования – разработать диагностическую стратегию применения современных ультразвуковых технологий в мультипараметрической ультразвуковой диагностике хронических диффузных и очаговых поражений печени.

Задачи исследования

1. Определить место сдвиговолновой эластографии в диагностическом алгоритме оценки стадии фиброза печени для стратификации пациентов на группы риска по гепатоцеллюлярной карциноме.
2. На основании морфологически верифицированных данных уточнить пороговые значения количественных показателей сдвиговолновой эластографии в оценке стадии фиброза печени.
3. В соответствии с морфологически верифицированными данными изучить влияние

неалкогольной жировой болезни печени на результаты сдвиговолновой эластометрии.

4. Определить место ультразвукового исследования с контрастным усилением в алгоритме диагностики новообразований печени.

5. Оценить диагностическую информативность ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике гепатоцеллюлярного рака.

6. Изучить особенности контрастирования гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени и без.

7. Изучить и сопоставить эффективность использования систем CEUS-LI-RADS[®] v2017 и СТ/MR LI-RADS[®] v2018 в алгоритме дифференциальной диагностики новообразований печени.

8. Разработать оптимальный алгоритм комплексной инструментальной диагностики хронических диффузных и очаговых заболеваний печени для стратификации пациентов по группам риска возникновения гепатоцеллюлярной карциномы с необходимостью проведения динамического наблюдения, включающего мультипараметрическое УЗИ с применением современных технологий.

Объект исследования

Пациенты с диффузными и очаговыми поражениями печени.

Предмет исследования

Мультипараметрическое ультразвуковое исследование, сдвиговолновая эластография, контраст-усиленное ультразвуковое исследование, гепатоцеллюлярный рак.

Научная новизна исследования

Изучение большого количества клинически и морфологически верифицированного материала помогло по-новому рассмотреть подход к проблеме раннего выявления ГЦК. Предлагается концепция активного поиска ГЦК в группах риска, сформированных из больных с клинически значимым фиброзом.

Впервые в России разработан алгоритм обследования пациентов с подозрением на наличие ГЦК на основе современных диагностических технологий: сдвигововолновой эластометрии и контраст-усиленного ультразвукового исследования, позволяющих стратифицировать обследуемых пациентов по группам риска развития ГЦК и определять тактику ведения больных с выявленными новообразованиями печени.

Предложен новый взгляд на разработанные качественные и количественные критерии УЗ-эластографии в диагностике степени фиброза у пациентов с различными хроническими диффузными заболеваниями печени, как платформы в выявлении ранних форм ГЦК с помощью КУУЗИ. Доказано влияние неалкогольной жировой болезни печени на результаты эластометрии в виде повышения значений изучаемых показателей.

Определены и систематизированы наиболее значимые дифференциально-диагностические критерии гепатоцеллюлярного рака при КУУЗИ. Проанализирована их диагностическая информативность. Впервые изучены особенности контрастирования ГЦК у пациентов с циррозом печени и без него.

Изучена эффективность использования CEUS-LI-RADS®v2017 в стратификации рисков злокачественности новообразований печени и проведено сравнение данной системы и системы СТ\MRI-LI-RADS®v2018 в диагностике ГЦК.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан и внедрен в клиническую практику диагностический алгоритм применения современных ультразвуковых диагностических технологий на различных этапах обследования и наблюдения за пациентами с хроническими диффузными и очаговыми поражениями печени.

Доказанная корреляция результатов эластометрии ткани печени и данных морфологии позволяет снизить количество биопсий печени, выполняемых с целью определения степени фиброза.

Установлено, что наличие жировых изменений в паренхиме печени влияет на результаты эластометрии, вызывая повышение значений модуля Юнга и может приводить к гипердиагностике.

Определено пороговое значение показателей эластографии (модуля Юнга), позволяющее стратифицировать пациентов с различными нозологическими формами диффузных заболеваний печени на группы риска по ГЦК.

Выделены наиболее значимые дифференциально-диагностические критерии контрастирования ГЦК. Доказано отсутствие различий параметров контрастирования ГЦК у пациентов с циррозом печени и без.

На основании проведенного анализа показана целесообразность использования врачами ультразвуковой диагностики стратификационной системы CEUS-LI-RADS® v2017 с целью повышения качества отбора новообразований печени для выполнения биопсии.

Проведена оценка диагностической информативности систем CEUS-LI-RADS® v2017 и СТ\MRI-LI-RADS® v2018 и их сопоставление, что отражено в разработанном инструментальном алгоритме обследования и наблюдения за пациентами с хроническими диффузными и очаговыми поражениями печени.

Доказана эффективность внедрения разработанного алгоритма мультипараметрического ультразвукового исследования в ежедневную клиническую практику, что позволяет индивидуализировать тактику ведения пациентов с хроническими диффузными и очаговыми поражениями печени, и при сопоставимых показателях эффективности снизить экономические затраты, связанные с использованием более дорогих методов лучевой диагностики.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанная диагностическая стратегия применения современных ультразвуковых технологий позволяет считать ультразвуковое мультипараметрическое исследование основным инструментом на первичном этапе лучевой диагностики хронических диффузных и очаговых заболеваний печени.
2. Разработанное пороговое значение модуля Юнга позволяет надежно стратифицировать пациентов на группы риска по ГЦК при большинстве диффузных заболеваний печени.

3. В ходе проведенного исследования доказано влияние неалкогольной жировой болезни печени на результаты сдвиговолновой эластографии, что приводит к гипердиагностике фиброза печени.
4. Показатели динамики ультразвукового контрастного препарата в узле ГЦК у больных циррозом достоверно не отличаются от таковых значений у пациентов с не пораженной циррозом паренхимой печени ($p > 0,05$).
5. Контраст-усиленное ультразвуковое исследование позволяет стратифицировать пациентов с новообразованиями печени по степени риска наличия гепатоцеллюлярного рака.
6. УЗИ с контрастным усилением имеет сопоставимые с компьютерной томографией показатели диагностической информативности и может являться альтернативной методикой диагностики гепатоцеллюлярной карциномы, что позволит сократить время диагностического этапа, а также снизить потребность в проведении дорогостоящих методов лучевой диагностики, связанных с лучевой нагрузкой на пациента и персонал.
7. Разработанный алгоритм комплексного инструментального подхода, включающий мультипараметрическое УЗИ с применением современных технологий в диагностике хронических диффузных и очаговых заболеваний печени, позволяет стратифицировать пациентов по группам риска возникновения гепатоцеллюлярной карциномы с необходимостью проведения динамического наблюдения.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования, обоснованность выводов и практических рекомендаций базируются на достаточном количестве клинических наблюдений и использовании адекватных методов статистической обработки материала. Проведение диссертационного исследования одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (Протокол № 84 от 15.12.2020). Апробация диссертации состоялась 2 июня 2021 г. (протокол № 10) на расширенном заседании кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Результаты исследования доложены и обсуждены на международных и всероссийских научно-практических конференциях и конгрессах: Всероссийской

научно-практической конференции с международным участием «Физиологические науки – клинической гастроэнтерологии» (Ессентуки, 2001); X Юбилейной международной конференции «Новые информационные технологии в медицине» (Ялта – Гурзуф, 2002); 18 Всероссийской научно - практической конференции с международным участием «Физиология и патология пищеварения» (Геленджик, 2002); Всероссийской научно-практической конференции хирургов, посвященной 200-летию Кавказских Минеральных Вод (Кисловодск, 2003); 19 Всероссийской научно - практической конференции с международным участием «Физиология и патология пищеварения» (Сочи, 2004); VI Научно-практической конференции гастроэнтерологов ЮФО (Ессентуки, 2007); 2 съезде лучевых диагностов ЮФО (Краснодар, 2010); 20 Европейской гастроэнтерологической неделе, UEG Week (Amsterdam, 2012); Gastro 2013 APDW/WCOG (Shanghai, 2013); XIV Съезде Российского общества эндоскопических хирургов (Москва, 2013); V и VI Съезде специалистов ультразвуковой диагностики Юга России (Геленджик, 2016; 2018), 25 Европейской гастронеделе (Barcelona, 2017), 4 международной конференции «Перспективные методики ультразвуковой диагностики. Ультразвуковая эластография и эластометрия» (Москва, 2017), Невском радиологическом форуме (Санкт-Петербург, 2019), VIII Съезде Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) с международным участием (Москва, 2019), III Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 2020), XIV Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2020» (Москва, 2020), Конгрессе Российского Общества Рентгенологов и Радиологов (Москва, 2020), XV Юбилейном Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2021» (Москва, 2021).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты работы внедрены в практику ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1», ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края,

МБУЗ г. Сочи «Городская больница № 4». Научные положения диссертации используются на лекциях и практических занятиях, проводимых на кафедре хирургии № 1, кафедре лучевой диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ МЗ РФ.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 44 научных работы, в том числе 12 статей в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ; получены 2 патента; изданы два учебных пособия для курсантов и врачей.

Личный вклад автора в исследование

Автором проведен поиск и анализ литературы (100%), сформулирована цель и задачи исследования, определена его методология (95%). Его личный вклад состоит в непосредственном выполнении мультипараметрического ультразвукового исследования и морфологической верификации с помощью чрескожной биопсии печени, изменений паренхимы и выявленных новообразований у 336 пациентов. Автором проведена математическая обработка, статистический анализ и оценка полученных результатов (95%). Автор непосредственно участвовал в подготовке научных статей, неоднократно представлял результаты исследования на съездах и конференциях (93%).

Структура диссертации

Диссертация изложена на 215 печатных страницах, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 344 источника, из них – 111 отечественных и 233 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 32 рисунками, содержит 41 таблицу.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Для решения поставленных в исследовании задач проведен анализ комплексного обследования 366 пациентов. Все больные были разделены на 2

группы, каждая из которых поделена на несколько подгрупп.

Группа 1 включала пациентов ($n = 137$) с различными хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП). В **группу 2** вошли пациенты ($n = 199$) с новообразованиями печени. Распределение пациентов по группам и подгруппам представлено на рисунке 1, по возрасту и полу – в таблице 1.

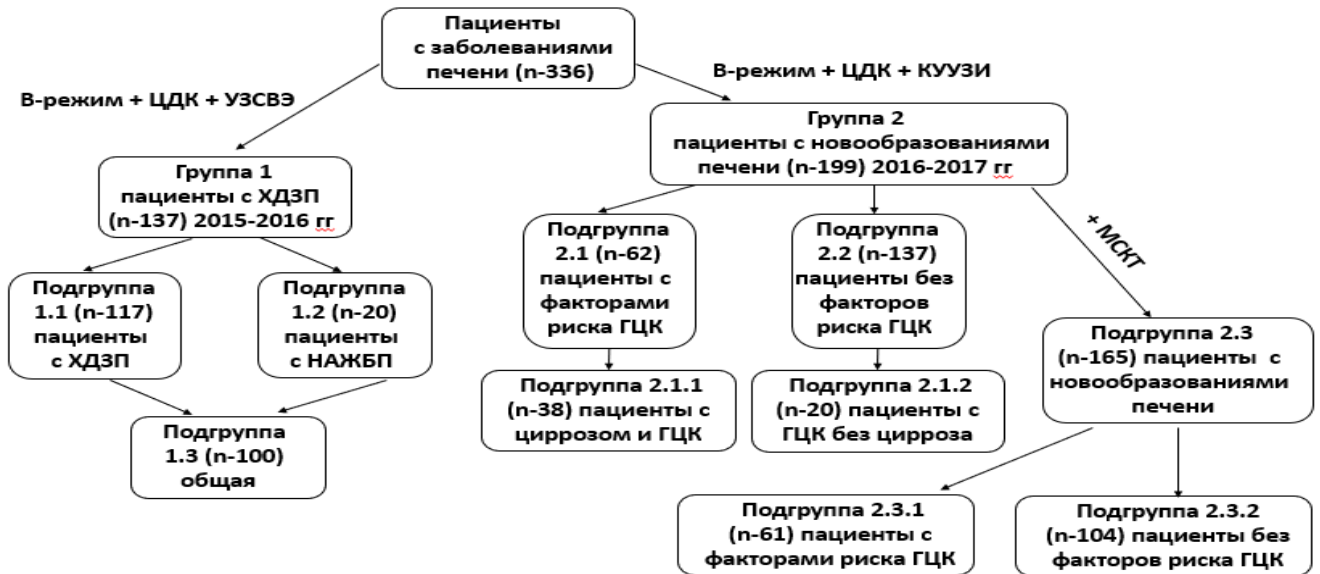


Рисунок 1. Сводные данные о распределении пациентов по группам и подгруппам: ХДЗП – хронические диффузные заболевания печени, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

Таблица 1 – Распределение пациентов в подгруппах по полу и возрасту

Подгруппы	Пол м/ж	Возраст от/до	Средний возраст
Группа 1 (n = 137)	56(41%)/81 (59%)	18–77	46,2 ± 14,1
Подгруппа 1.1 (n = 117)	48 (41%)/69 (59%)	21–77	48,5 ± 13,8
Подгруппа 1.2 (n = 20)	8(40%)/12 (60%)	18–69	45,5 ± 11,2
Подгруппа 1.3 (n = 100)	41(41%)/59 (59%)	18–77	46,2 ± 14,1
Группа 2 (n = 199)	96 (48%)/103 (52%)	25–86	62,3 ± 11,3
Подгруппа 2.1 (n = 62)	36 (58%)/26 (42%)	41–76	52,2 ± 12,8
Подгруппа 2.1.1 (n = 38)	21 (55,3%)/17 (44,7%)	44–70	61,7 ± 9,2
Подгруппа 2.2 (n = 137)	71(52%)/66 (48%)	25–77	54,4 ± 11,1
Подгруппа 2.1.2 (n = 20)	12 (60,0%)/8 (40,0%)	46–74	62 ± 10,1
Подгруппа 2.3 (n = 165)	78(47%)/87 (53%)	25–86	62,3 ± 11,3

При исследовании пациентов группы 1 изучали возможность применения сдвигововолновой эластографии для стратификации пациентов на группы риска по

ГЦК путем определения стадии фиброза печени и оценки влияния НАЖБП на результаты эластометрии.

Для уточнения возможностей УЗИ при хронических диффузных заболеваниях печени всем пациентам 1-й группы было выполнено мультипараметрическое УЗИ в объеме: исследование в В-режиме, цветное или энергетическое доплеровское картирование, импульсно-волновое доплеровское сканирование, двумерная эластография сдвиговой волной. С целью верификации диагноза всем больным группы (n = 137) была выполнена пункционная биопсия печени под УЗ-контролем. Согласно морфологическим заключениям стадии фиброза по Metavir, пациенты распределились следующим образом: F0 (n = 40); F1 (n = 7); F2 (n = 28); F3 (n = 25); F4 (n = 48). **1-я группа** была разделена на две подгруппы. Критерием разделения стало наличие или отсутствие жировых изменений в паренхиме печени по данным биопсии. В *подгруппу 1.1* включены 117 пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени для определения показателей сдвиговолновой эластографии в определении стадии фиброза печени. Согласно результатам биопсии, у 28 человек подгруппы 1.1 фиброзные изменения в печени отсутствовали (F0). Фиброз F1 был у 6, F2 – у 14, F3 – у 23 и F4 – у 46 пациентов. Для последующего анализа данных УЗСВЭ эти пациенты были разбиты на пять подгрупп, по стадиям F0, F1, F2, F3 и F4. В связи с тем, что в последние годы сложилась практика совмещения F0 и F1 стадий (Рекомендации EASL, 2017), была сформирована еще одна подгруппа (n = 34), объединяющая больных со стадией F0 и F1.

В *подгруппу 1.2* были включены 20 пациентов с НАЖБП (12 – с жировым гепатозом и 8 – со стеатогепатитом). У 12 человек фиброзные изменения в печени отсутствовали (F0). Стадия фиброза F1 имела место у 1 пациента, F2 – у 4, F3 – у 1 и F4 – у 2. По степени выраженности стеатоза пациенты распределились следующим образом: с S1 – 7 больных, S2 – 5 и S3 – 8. Пациенты также были разбиты на шесть подгрупп, которые по стадиям фиброза обозначались как sF0, sF1, sF2, sF3, sF4 и sF0+sF1 (объединенная). Сводные данные подгруппы 1.2 представлены в таблице 2.

Для определения возможности использования УЗСВЭ в скрининге групп риска по ГЦК у пациентов с различными диффузными заболеваниями печени, из подгрупп 1.1 и 1.2 была сформирована подгруппа 1.3 (n = 100), где из расчета исключены

пациенты с явными УЗ-признаками стеатоза, а также больные с клиническими данными, свидетельствующими о наличии НАЖБП, полученными при первичных осмотрах. Стадия фиброза F0-1 имела место у 31 пациента, F2 – у 9, F3 – у 15 и F4 – у 45 пациентов.

Таблица 2 – Распределение пациентов со стеатозом (подгруппа 1.2, n = 20), в зависимости от F и S стадии по Metavir

Показатели	S1 (n = 7)	S2 (n = 5)	S3 (n = 8)
sF0 (n = 12)	5	–	7
sF1 (n = 1)	1	–	–
sF2 (n = 4)	1	2	1
sF3 (n = 1)	–	1	–
sF4 (n = 2)	–	2	–
sF0+sF1 (n = 13)	6	–	7

Критерии включения пациентов 1-й группы в исследование: отсутствие асцита, длина биоптата ≥ 20 мм, уровень тромбоцитов не менее 80×10^9 , МНО (международное нормализованное отношение) $\leq 2,5$, уровни АСТ (аспартатаминотрансферазы) и АЛТ (аланинаминотрансферазы) повышены менее чем в 2 раза, по сравнению с максимальным нормативным значением; получение при проведении УЗЭСВ серии как минимум из 5 качественных эластограмм.

Во **2-ю группу** вошли 199 пациентов с новообразованиями печени (199 узлов). Оценку эффективности мультипараметрического УЗИ при новообразованиях печени проводили в 2 этапа. Первоначально у 199 пациентов 2 группы был выполнен анализ результатов традиционного УЗИ (В-режим, режимах ЦДК или ЭДК, импульсно-волновое доплеровское сканирование), затем – результатов КУУЗИ: изучали возможности метода в дифференциальной диагностике очаговых новообразований печени; особенности контрастирования ГЦК у пациентов с циррозом печени и без него; оценивали эффективность использования системы СТ/MRI-LI-RADS[®]v2018 и CEUS-LI-RADS[®]v2017 в дифференциальной диагностике новообразований печени.

В соответствии с задачами исследования по клинико-морфологическим данным пациенты были разделены на две сопоставимые по полу и возрасту подгруппы. В подгруппу 2.1 вошли 62 пациента с циррозом печени и хроническими вирусными гепатитами В и С (62 узла), как факторы риска развития ГЦК. В подгруппу 2.2 – 137 пациентов без цирроза и факторов риска развития ГЦК (137 узлов). Для определения роли УЗИ с контрастным усилением в диагностике ГЦК, наличия или отсутствия

изменений гемодинамики в паренхиме печени, пораженной и непораженной циррозом, а также для изучения особенностей контрастирования ГЦК у пациентов с циррозом печени и без него из подгрупп 2.1 и 2.2 были выделены пациенты с ГЦК ($n = 58$) и сформированы подгруппы 2.1.1 (пациенты с факторами риска $n = 38$) и 2.1.2 (пациенты без факторов риска $n = 20$).

В подгруппе 2.1.1 степень дифференцировки опухоли G1 имели 16 пациентов, G2 – 14, G3 – 8. В подгруппе 2.1.2 по степени дифференцировки ГЦК пациенты распределились следующим образом: G1 – 7 больных, G2 – 9, G3 – 4. Степень дифференцировки ГЦК G4 в исследованных группах больных диагностирована не была. Для решения поставленных задач в подгруппах проведен сравнительный анализ качественных и количественных (временных) параметров динамики контрастирования в паренхиме печени и узле ГЦК в артериальную, портальную и позднюю фазы. Распределение новообразований печени по морфологическим формам у пациентов в подгруппах 2.1 и 2.2 представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение новообразований печени ($n = 199$) по морфологическим формам у пациентов 2-й группы

Новообразования	Подгруппа 2.1 ($n = 62$)	Подгруппа 2.2 ($n = 137$)
Очаг регенерации (ОР)	11 (17,7%)*	–
Очаг жирового гепатоза	–	5 (3,6%)
Гемангиома	2 (3,2%)	24 (17,5%)*
Абсцесс	–	5 (3,6%)
ФНГ	–	22 (16,5%)*
ГЦА	2 (3,2%)	13 (9,5%)
МТС	8 (12,9%)	43 (31,4%)*
ГЦК	38 (62,1%)*	20 (14,6%)
Холангиоцеллюлярная карцинома (ХЦК)	1 (1,6%)	3 (2,2%)
Гемангиобластома	–	1 (0,7%)
Карциосаркома	–	1 (0,7%)

Прим.: * – различия между группами достоверны при $p < 0,05$; ФНГ – фокально-нодулярная гиперплазия; ГЦА – гепатоцеллюлярная аденома; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

С целью оценки эффективности использования системы LI-RADS® в дифференциальной диагностике новообразований печени, из группы 2 была сформирована подгруппа 2.3, куда вошли 165 пациентов с новообразованиями печени. *Критерием включения* пациентов в подгруппу 2.3 было наличие данных КТ/МРТ. Из подгруппы 2.3 выделены подгруппы: 2.3.1 включала 61 пациента (61

узел) с факторами риска развития ГЦК и 2.3.2 – 104 пациента без факторов риска развития ГЦК (104 узла). Препятствием для участия в настоящем исследовании пациентов 2 группы считали следующие *критерии исключения*: грубые нарушения системы гемостаза, асцит, беременность, пациенты с нарушением центральной гемодинамики, что в свою очередь могло влиять на кинетику и динамику ультразвукового контрастного препарата в сосудистом русле.

Мультипараметрическое УЗИ проводилось на аппаратах Aixplorer (Super Sonic Imagine, Франция) с применением конвексного датчика с частотой 1–6 МГц, с пакетом программного обеспечения для работы с контрастными препаратами и возможностью проведения сдвигововолновой эластографии и Aplio 500 (Toshiba, Япония). В качестве контрастного агента использовался ультразвуковой контрастный препарат SonoVue (Bracco Swiss SA, Швейцария).

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) проводилась на томографах Siemens Somatom Definition AS 128 (Германия), Siemens Somatom Definition Flash 256 (Германия) с обязательным выполнением нативного (бесконтрастного) и контрастного исследования с оценкой артериальной, портальной и отсроченной (через 5 мин) фаз. В качестве контрастного препарата использовались неионные, трийодированные, низкоосмотические рентгеноконтрастные средства: йопромид («Ультравист» Bayer, Германия), йогексол («Омнипак» GE Healthcare, Ирландия) с содержанием йода 350 мг/мл.

С целью морфологического подтверждения диагноза всем пациентам обеих групп проводилась чрескожная биопсия печени. Забор материала выполняли при помощи полуавтоматической системы Vitesse Biopsy Gun (OptiMed, Германия) с иглой 16G. При гистологическом исследовании материала репрезентативность биопсии пациентов первой группы оценивалась по количеству портальных трактов. Фиброз печени оценивали по 5-балльной шкале Metavir (от стадии F0 до F4) (Bedossa P., Roynard T., 1996), степень повреждения (некроз и дистрофические изменения гепатоцитов) и воспалительной лимфогистиоцитарной инфильтрации с определением индекса активности (Knodell R. et al., 1981). Наличие и выраженность жировой дистрофии (S) в процентах к площади биоптата менее 33% определялись как S1, от 33 до 66% – как S2, и более 66% – как S3, а отсутствие – как S0 (Desmet V. et al., 1994;

Bedossa P., 1996). У пациентов 2-й группы морфологическое заключение при необходимости дополняли данными иммуногистохимического исследования.

Статистическая обработка полученных результатов

Анализ цифровых данных проводили методами вариационной статистики. Качественные переменные представлены абсолютными и относительными частотами, количественные переменные – в виде медианы (Me), средних значений и стандартного отклонения ($M \pm m$), доверительного интервала (95% CI) и минимального-максимального значений (Min-Max). Сравнение количественных признаков в независимых группах проводили по критерию Манна – Уитни. Сравнение качественных признаков осуществляли с использованием критерия χ^2 . Результаты считали достоверными при $p < 0,05$. Для определения наличия силы связи между признаками использовался корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для выявления пороговых значений (с определением чувствительности, специфичности и AUROC) был проведен ROC-анализ. Оценка аналитической надежности методов исследования включала расчет чувствительности (%), специфичности (%) и точности (%) и прогностической ценности результата (%). Все расчеты выполнены с помощью программ: Microsoft Office Excel 2016, Statistica 7.0 и SPSS 17.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Мультипараметрическое ультразвуковое исследование при хронических диффузных заболеваниях печени

Традиционное ультразвуковое исследование при диффузных заболеваниях печени

При сравнительном анализе ультразвуковых критериев диффузных заболеваний печени, полученных при помощи традиционных методов УЗИ, достоверные различия наблюдались между F0 и F2, F0 и F3, а также F1 и F3 по критериям «отсутствие изменений» и «неоднородная эхоструктура» ($p < 0,05$). Между F0 и F4 статистически значимые различия выявлены благодаря следующим критериям: «отсутствие изменений», «контуры», «средняя эхогенность» и «неоднородная эхоструктура» ($p < 0,05$). По критерию «гепатомегалия» достоверных

различий выявлено не было. Статистически значимые различия по критерию «контур печени» наблюдались между F0 и F4, F1 и F4, F2 и F4, F3 и F4 ($p < 0,001$). По критерию «средняя эхогенность» достоверные различия выявлены только между F0 и F4 ($p < 0,05$). Статистически значимые различия верифицированы по критерию «неоднородная эхоструктура» между F0 и F2, F0 и F3, F0 и F4, F1 и F3, F1 и F4, F2 и F3, F2 и F4 ($p < 0,05$). При исследовании доплерографических методик достоверные различия наблюдались между F3 и F4 по критериям «наличие портокавальных анастомозов», «тромбоз воротной вены», «снижение линейной скорости кровотока в воротной вены» $< 0,15$ м/с», «объемной скорости кровотока в воротной вене $< 0,6$ или $> 1,2$ л/мин», а также «непрерывно уплощенный тип доплеровской кривой в воротной вене» ($p < 0,05$). Установлено, что наибольшую информативность классические методы УЗИ имеют в диагностике цирроза печени (F4), причем за счет специфичных УЗ-признаков, которые не встречаются при других степенях фиброза (F0–F3), в частности, неровный контур печени и признаки портальной гипертензии.

Сдвиговолновая эластография в диагностике стадии фиброза печени

Результаты УЗЭСВ у больных подгруппы 1.1, указывающие на взаимосвязь показателей упругости печени и степени фиброза, представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты УЗСВЭ у больных без стеатоза (подгруппа 1.1, $n = 117$)

Показатели *	Группы по стадиям фиброза (по Metavir)					
	F0 ($n = 28$)	F1 ($n = 6$)	F0+F1 ($n = 34$)	F2 ($n = 14$)	F3 ($n = 23$)	F4 ($n = 46$)
Медиана (Me)	6,1	6,3	6,65	8,4	14	22
95% доверительный интервал (95% CI)	5,4–9,6	**	5,6–9,5	6,9–15,1	10,62– 0,7	19,04–25,0

Прим.: * данные представлены в кПА; **не определяется в связи с малым количеством наблюдений

Полученные данные показали, что с увеличением тяжести фиброза от F1 к F4 наблюдается устойчивое ступенчатое увеличение Me упругости паренхимы. Было отмечено отсутствие значимых различий между подгруппам F0 и F1 ($p > 0,05$), однако у остальных показатели упругости печени достоверно различались между собой: F0+F1 и F2 $p < 0,05$; F2 и F3 $p < 0,05$; F3 и F4 $p < 0,001$. Эту взаимосвязь – повышение значений модуля Юнга с появлением характерной «лестницы медиан» от

объединенной подгруппы F0+F1 до F4 наглядно демонстрирует коробчатая диаграмма (рисунок 2).

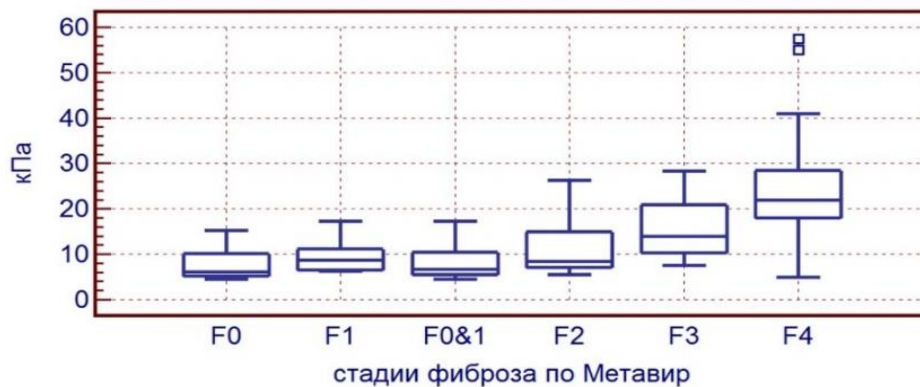


Рисунок 2. График распределения показателей упругости печени у пациентов подгруппы 1.1 с различными стадиями фиброза по Metavir

При проведении корреляционного анализа между показателями упругости паренхимы печени и морфологической стадии фиброза выявлена сильная корреляция: коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил 0,81 при $p < 0,1 \times 10^{-6}$. Таким образом, полученные значения модуля Юнга достоверно коррелируют со стадиями шкалы Metavir. Результаты УЗСВЭ у больных подгруппы 1.2 представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Результаты УЗСВЭ у больных со стеатозом (подгруппа 1.2, n = 20)

Показатели*	Группы по стадиям фиброза (по Metavir)					
	sF0 (n = 12)	sF1 (n = 1)	sF0+sF1 (n = 13)	sF2 (n = 4)	sF3 (n = 1)	sF4 (n = 2)
Медиана (Me)	11,2	**	9,95	13,9	**	**
95% доверительный интервал (95% CI)	7,3–7,5	**	6,8–13,0	***	**	**

Прим.: * данные представлены в кПа; **не определяется в связи с малым количеством наблюдений

Оценка достоверности показателей модуля Юнга по стадиям не представилась возможной в связи с малой выборкой в подгруппах sF2 – sF4. Это также сделало недоступным расчет пороговых значений. Это также сделало недоступным расчет пороговых значений. Проведенный анализ данных больных подгрупп 1.2 и 1.1 со стеатозом (sF0) и без (F0) в условиях отсутствия фиброзных изменений печени, а также сопоставление результатов обследования объединенных подгрупп sF0+sF1 (со стеатозом) и F0+F1 (без стеатоза) в условиях присутствия клинически незначимого фиброза позволили установить, что наличие жировых изменений значимо повышало

упругость ткани печени. Так, в подгруппе sF0 имело место достоверное увеличение модуля Юнга до $Me = 11,2$ кПа (95% CI 7,3–17,5) по сравнению с $Me = 6,1$ кПа (95% CI 5,4–9,6) в подгруппе F0 ($p = 0,0168$, AUROC = 0,741). Подобная картина наблюдалась и в объединенных подгруппах с подъемом упругости печени до $Me = 9,95$ кПа (95% CI 6,8–13,0) в подгруппе sF0+sF1 по сравнению с $Me = 6,65$ кПа (95% CI 5,6–9,5) в подгруппе F0+F1 ($p = 0,0295$, AUROC = 0,707). Это увеличение составило 83,6 и 49,6% соответственно. Сопоставление результатов наглядно представлено на коробчатой диаграмме (рисунок 3).

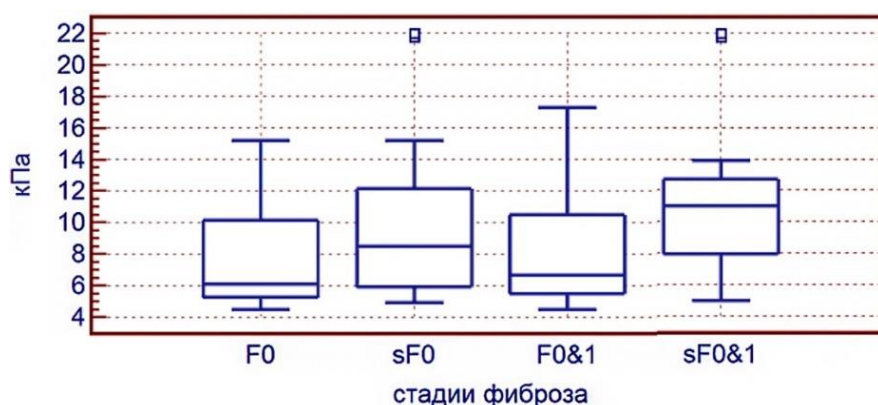


Рисунок 3. График распределения показателей упругости печени у пациентов с F0 по Metavir, в зависимости от наличия стеатоза (S)

Полученные нами результаты достоверно демонстрируют ($p < 0,05$) рост показателей упругости печени у больных с верифицированным при биопсии стеатозом. Это увеличение составило в подгруппах sF0 (без фиброза) и sF0+sF1 (с его начальными проявлениями) 83,6 и 49,6% соответственно. По нашему мнению, небольшое различие модуля Юнга между sF0 и sF0+sF1 также связано с тем, что контингент подгруппы sF0 был представлен в большей степени (7 из 12 человек) больными с выраженным (S3) стеатозом.

В соответствии с задачами исследования, а именно определением возможности использования УЗСВЭ в скрининге групп риска по ГЦК, у пациентов с различными диффузными заболеваниями печени, нами был выполнен расчет пороговых значений для разграничения различных степеней фиброза: F0–F1 и F2–F4 ($\geq F2$), F0–F2 и F3–F4 ($\geq F3$), F0–F3 и F4 (F4) по Metavir в сформированной подгруппе 1.3 ($n = 100$). Результаты эластометрии в зависимости от значений шкалы Metavir по результатам морфологического исследования представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Показатели УЗСВЭ (Emean, кПа) паренхимы печени по стадиям Metavir у пациентов подгруппы 1.3 (n = 100)

Стадия по Metavir	Медиана	95% доверительный интервал (95% CI)	Мин.- макс. значения	p
F0–F1 (n = 31)	5,4	4,8–7,2	4,2–35,0	
F2 (n = 9)	8,5	8,3–8,9	5,5–25,0	0,019524
F3 (n = 15)	13,5	10,1–14,8	7,8–32,0	0,004350
F4 (n = 45)	22,0	18,2–28,5	14,2–57,6	0,000004

Прим.: *данные представлены в кПа; показана достоверность различий при сравнении с предыдущей стадией

Наличие морфологически верифицированных данных позволило выполнить ROC-анализ с целью определения пороговых значений упругости печени для разграничения различных стадий фиброза. Полученные данные представлены в таблице 7 и на рисунке 4 (а, б, в). Установлено высокое качество теста: значения площади под кривой (AUC) для диагностики стадий фиброза по Metavir (F2, F3 и F4) при двумерной эластографии значимо отличались от 0,500, и рассматривались нами как показатель наивысшей информативности диагностического метода (Королук И.П., 2012).

Таблица 7 – Показатели площади под кривой (AUC) для диагностики различных стадий фиброза печени по Metavir

Стадия по Metavir	Пороговое значение, кПа	Площадь под кривой (AUC)	Стандартная ошибка	95%-й доверительный интервал
\geq F2	7,5	0,915	0,036	0,845–0,985
\geq F3	13,25	0,932	0,031	0,871–0,992
F4	14,90	0,930	0,028	0,876–0,985

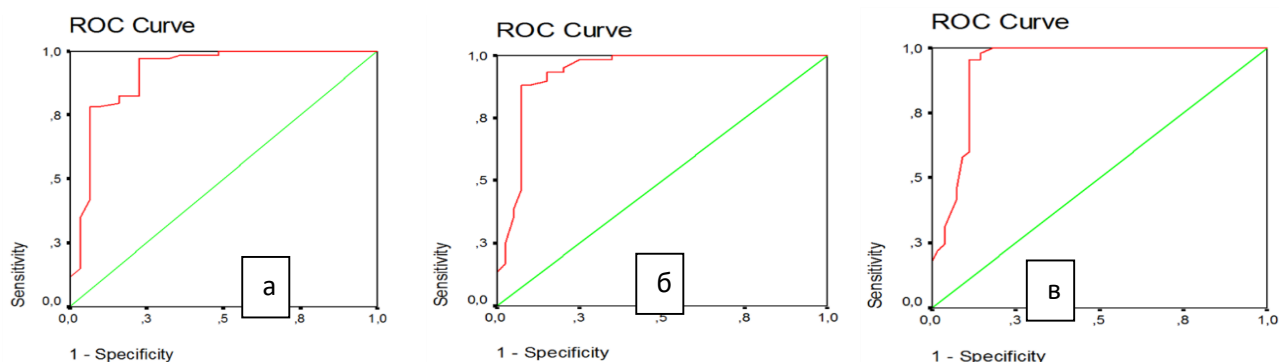


Рисунок 4. а – ROC-кривая для теста “Emean \geq 7,50 кПа – стадия \geq F2 по Metavir”; б – ROC-кривая для теста “Emean \geq 13,25 кПа – стадия \geq F3 по Metavir”; в – ROC-кривая для теста “Emean \geq 14,90 кПа – стадия F4 по Metavir”

При интерпретации данных, полученных в результате проведенного ROC-анализа показателей упругости в исследуемых группах, установлено, что исходя из

максимальной чувствительности и специфичности теста, пороговым значением для стадии клинически значимого фиброза – F2 по Metavir ($\geq F2$) является 7,50 кПа с чувствительностью 97,1% и специфичностью теста 77,4%. Пороговые значения для стадий F3 и F4 составили: стадия F3 по Metavir ($\geq F3$) – (max (Sensitivity + Specificity) = 1,808) – 13,25 кПа, с чувствительностью и специфичностью теста 88,3% и 92,5% соответственно, стадия F4 по Metavir (F4) – (max (Sensitivity + Specificity) = 1,847) – 14,90 кПа, с чувствительностью и специфичностью теста 95,6% и 89,1% соответственно.

Из полученного результата сделан вывод, что УЗСВЭ является достаточно эффективным методом неинвазивной диагностики фиброза печени. Применение единого порогового значения при большинстве диффузных заболеваний печени позволяет упростить неинвазивную оценку фиброза, надежно стратифицировать пациентов по группам риска, а также потенциально предотвратить ошибки, игнорируя конкретную этиологию заболеваний печени.

Мультипараметрическое УЗИ при новообразованиях печени

Традиционное ультразвуковое исследование при очаговых новообразованиях печени

При использовании традиционных методов УЗИ каких-либо отличий УЗ-картины очагов между двумя подгруппами пациентов (с циррозом и без) выявлено не было ($p > 0,05$). УЗ-признаки очаговых образований были крайне вариативны и мало специфичны. Большая часть признаков полученных в В-режиме встречалась как при доброкачественных, так и при злокачественных новообразованиях. Данные доплеровских методик также не были достаточно надежными. Провести исследование спектральных характеристик внутриопухолевого кровотока нам удалось лишь у 32 (16%) пациентов. Низкая воспроизводимость метода не позволила сделать количественную оценку кровотока в объемном образовании одним из дифференциально-диагностических критериев.

УЗИ с контрастным усилением при очаговых новообразованиях печени

Данные, полученные при КУУЗИ у пациентов с ГЦК, представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Параметры артериальной фазы КУУЗИ в паренхиме печени

Статистические показатели	Подгруппа 2.1.1 (с циррозом, n = 38)		Подгруппа 2.1.2 (без цирроза, n = 20)	
	Начало контрастирования	Максимальное контрастирование	Начало контрастирования	Максимальное контрастирование
Медиана	13	28	22*	28
95% CI	8–27	24–36	12–35	11–37
Min-Max	6–33	14–37	12–35	11–37

Прим.: данные представлены в секундах; * – достоверность различий между группами 1 и 2 при $p = 0,001$; Me – Медиана; Min-max – Мин. – максимальное значение; 95% CI – 5–95-й процентиля, %

При проведении сравнительного анализа установлено, что начало поступления УЗ-контрастного препарата (УЗКП) в паренхиму печени у больных циррозом печени было статистически значимо быстрее, чем время поступления в неизмененную паренхиму ($p = 0,001$). При этом время максимального контрастирования в группах не различалось ($p = 0,117$). Результаты нашего исследования подтверждают сведения об артериализации печеночного кровотока на фоне нарушения портальной перфузии у пациентов с циррозом печени (Митьков В.В., 2000; Степанова Н.С., 2004; Камалов Ю.Р. с соавт., 2013). Для изучения влияния изменений гемодинамики в паренхиме печени на фоне цирроза на показатели динамики контрастирования в опухоли был проведен сравнительный анализ накопления УЗКП в очагах в артериальной фазе, а также параметров вымывания в подгруппах 2.1.1 и 2.1.2 (таблицы 9, 10).

Достоверных различий изучаемых параметров контрастирования очага в артериальной фазе исследования (время начала контрастирования, время максимального контрастирования и время выравнивания контрастирования в очаге и паренхиме печени) между двумя группами пациентов не выявлено ($p = 0,070$, $0,301$ и $0,596$ соответственно).

Статистически значимых различий параметров вымывания УЗКП из очага (время начала вымывания и время максимального вымывания) между подгруппами 2.1.1 и 2.1.2 также не выявлено ($p = 0,051$ и $0,691$ соответственно). При проведении сравнительного анализа между параметрами «время начала контрастирования в паренхиме» и «время начала контрастирования в очаге» в группах 2.1.1 и 2.1.2 статистически значимых различий не получено ($p = 0,346$ и $p = 0,193$ соответственно).

Таблица 9 – Параметры артериальной фазы КУУЗИ в очаге ГЦК

Статистические показатели	Подгруппа 2.1.1 (цирроз) (n = 38)			Подгруппа 2.1.2 (без цирроза) (n = 20)		
	Начало контрастирования, с	Максимальное контрастирование, с	Выравнивание контрастирования в очаге и паренхиме печени, с	Начало контрастирования, с	Максимальное контрастирование, с	Выравнивание контрастирования в очаге и паренхиме печени, с
Me	14	26	35	17	30	34
95% CI	8–28	16–36	24–100	11–28	14–42	15–46
Min-Max	7–30	16–36	20–240	11–28	14–42	15–46

Прим.: данные представлены в секундах; Me – Медиана; Min-Max – Мин.-максимальное значение; 95% CI – 5–95-й процентиля, %

Таблица 10 – Параметры динамики вымывания УЗ-контрастного препарата из очага ГЦК

Статистические показатели	Подгруппа 2.1.1 (цирроз) (n = 38)		Подгруппа 2.1.2 (без цирроза) (n = 20)	
	Время начала вымывания, с	Время максимального вымывания, с	Время начала вымывания, с	Время максимального вымывания, с
Me	85	270	95	280
95% CI	62–300	103–360	68–240	103–360
Min-Max	62–300	103–360	68–240	103–360

Прим.: данные представлены в секундах; Me – Медиана; Min-Max – Мин.-максимальное значение; 95% CI – 5–95-й процентиля, %

Аналогичные результаты получены при проведении сравнительного анализа между параметрами «время максимального контрастирования в паренхиме» и «время максимального контрастирования в очаге» в подгруппах 2.1.1 и 2.1.2 ($p = 0,191$ и $p = 0,514$ соответственно).

Таким образом, **показатели динамики поступления контрастного препарата в ГЦК (артериальная фаза) и динамики вымывания из очага поражения у больных циррозом печени достоверно не отличаются от таковых значений у пациентов с непораженной циррозом паренхимой**, следовательно, не обусловлены особенностями артериального и венозного кровотока печени. Полученные нами данные подтверждают результаты морфологических исследований, которые свидетельствуют о том, что по мере прогрессирования диспластических изменений происходит снижение нормального венозного и усиление патологического

артериального кровоснабжения печеночной ткани (Bruix J., Sherman M., 2011; Forner A. et al., 2012). Именно прогрессивное (ступенчатое) развитие атипичных печеночных артерий (следствие неоангиогенеза в опухолевой ткани) и является определяющим фактором в диагностике ГЦК при помощи методов медицинской визуализации. Учитывая полученные нами данные об отсутствии различий динамики УЗКП в ГЦК между подгруппами 2.1.1 и 2.1.2, были проанализированы полученные показатели, в зависимости от степени дифференцировки опухоли. У пациентов с G1 и G2 вымывание ультразвукового контрастного препарата в ГЦК не наблюдалось до 6-й мин исследования включительно в 47,8% (n = 11) и 17,4% (n = 4) случаев соответственно, при этом вымывание УЗКП у больных с G3 регистрировалось в 100% случаев. Согласно полученным нами данным, для ГЦК, вне зависимости от степени дифференцировки опухоли, характерно начало вымывания ультразвукового контрастного препарата после 62-й с от начала исследования. Результаты сопоставимы с сегодняшним пониманием механизма канцерогенеза при ГЦК (International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia, 2009): в подавляющем большинстве случаев гепатоцеллюлярные карциномы, развившиеся на фоне цирроза печени, проходят многоступенчатый путь своего развития: узел регенерации, узел с различной степенью дисплазии, диспластический узел с очагом ГЦК, высокодифференцированная ГЦК (G1), умеренно-дифференцированная ГЦК (G2) и низкодифференцированная ГЦК (G3, G4). Эти морфологические изменения сопровождаются исчезновением нормальных интранодулярных сосудов и прогрессивным увеличением артериального кровоснабжения узла вследствие неоангиогенеза (Matsui O., 2005).

В результате проведенного анализа установлено отсутствие статистически значимых различий показателей вымывания УЗКП при сравнении подгрупп G1 и G2 и присутствие достоверных различий при сравнении подгрупп G1 и G2 с G3. При проведении ROC-анализа пороговое значение показателей «время начала вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага» и «время максимального вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага» в прогнозировании G3 степени составило: 79 с (чувствительность – 95,7%, специфичность – 90%, AUC –

0,974) и 270 с (чувствительность – 69,6,6%, специфичность – 90%, AUC – 0,843) соответственно.

УЗИ с контрастным усилением в дифференциальной диагностике новообразований печени

У 199 пациентов 2-й группы был проведен сравнительный анализ параметров контрастирования. С целью определения наличия или отсутствия различий показателей поступления и вымывания УЗКП в очаге, в зависимости от нозологии, проведен сравнительный анализ значений между группами. Ввиду малочисленности групп пациентов с: ХЦК (n = 4), гемангиобластомой (n = 1), карциносаркомой (n = 1), очагами жирового гепатоза (n = 5) и абсцессами (n = 5) – они были исключены из анализа, полученные данные представлены в таблице 8. При анализе полученных данных очевидно, что статистически значимые различия выявлены у параметра «начало контрастирования в очаге» между группами «ФНГ & гемангиома» ($p < 0,001$), «ФНГ & ГЦА», «МТС & ФНГ», «ФНГ & ГЦК», «ФНГ & ОР» и «гемангиома & ОР» ($p < 0,05$), а также у параметра «время максимального накопления УЗКП в очаге» между группами «ФНГ & гемангиома», «ФНГ & ГЦК», «МТС & ГЦК», «гемангиома & ОР» и «ГЦК & ОР» ($p < 0,05$). Достоверных различий среди параметров: «начало контрастирования в очаге», «время максимального накопления УЗКП в очаге» и «время выравнивания контрастирования в очаге и паренхиме печени» между группами «МТС & гемангиома», «МТС & ГЦА», «ГЦА & гемангиома», «гемангиома & ГЦК», «МТС&ОР» и «ГЦА & ОР» не выявлено. Учитывая, что у 40% пациентов с аденомами наблюдался феномен WASH-OUT, как и в группе с МТС, между данными группами проведен сравнительный анализ. В результате выявлены статистически значимые различия по времени наступления WASH-OUT: параметрам «начало вымывания» ($p < 0,001$) и «время максимального вымывания УЗКП» ($p < 0,005$). Ни по одному из критериев, выбранных для сравнения, не выявлено различий при сравнении групп «ГЦА & ГЦК».

Нами выполнен анализ характеристик сосудистого рисунка в исследуемых новообразованиях. Согласно полученным данным, наиболее важными отличительным признаками **ФНГ** являются: ранее начало контрастирования

образования в АФ исследования (параметр «начало контрастирования в очаге»). По этому признаку она достоверно отличается от гемангиом ($p < 0,001$), ГЦА, ГЦК и МТС ($p < 0,05$). Наиболее значимыми характеристиками являются: симптомы «спиц колеса» и повышенная интенсивность накопления УЗКП – 96% наблюдений, заполнение образования контрастом от центра к периферии и контрастирование центральных отделов опухоли – соответственно 86 и 77% случаев. Феномен WASH-OUT и относительная гиперэхогенность в ПФ (9%) являются нехарактерными для ФНГ. Для **гемангиом** характерно менее интенсивное накопление УЗКП (57% случаев), у 38% пациентов нами наблюдалось полное отсутствие контрастирования образования в АФ исследования. Высоко специфичными признаками являются: симптом «периферического узелкового усиления» – 92% наблюдений. Направление заполнения образования контрастом «от периферии к центру» – 76% наблюдений. Наличие феномена WASH-OUT – не характерно.

Согласно полученным результатам, для **ГЦА** характерно полное (100% случаев) и более интенсивное (80% случаев) центропетальное заполнение очага УЗКП. У 6 (40%) пациентов при исследовании определялся феномен WASH-OUT, который имел статистически значимые различия с МТС по времени наступления: параметрам «начало вымывания» ($p < 0,001$) и «время максимального вымывания УЗКП» ($p < 0,005$). Специфичных типов сосудистого рисунка нами не выявлено.

Наиболее важным дифференциальным признаком **МТС** является феномен WASH-OUT (100% случаев), Me (95% CI) признака «начало вымывания» составила 40 (35–56) с. Специфическими признаками являлись: симптом «черной дыры», диагностированный у 50% пациентов; «ассиметричный сосудистый рисунок», который наблюдался в 39,5% случаев; кольцевидное усиление по периферии и наличие зон гипоперфузии в АФ у 27,9 и 32,6% больных соответственно.

Наиболее важными дифференциально-диагностическими признаками **ГЦК** являются: в АФ исследования несколько замедленное, но более интенсивное, в сравнении с окружающей паренхимой печени, накопление контрастного препарата; ассиметричный, хаотичный сосудистый рисунок. В примерно половине случаев высоко и умеренно дифференцированных опухолей эффект WASH-OUT может отсутствовать на протяжении всего исследования. Вне зависимости от степени

дифференцировки опухоли, для ГЦК характерно начало вымывания ультразвукового контрастного препарата после 62-й с от начала исследования, чем она достоверно отличается от МТС. Наибольшие сложности представляет проведение дифференциального диагноза этой нозологической группы с аденомами печени.

Оценка эффективности использования системы CEUS-LI-RADS®v2017 и CT/MR LI-RADS®v2018 в дифференциальной диагностике новообразований печени

В формате различных подразделений лучевой диагностики одного лечебного учреждения, в соответствии с задачами исследования, нами была изучена эффективность использования критериев CEUS-LI-RADS® и CT\MRI LI-RADS® при обследовании пациентов с новообразованиями печени, в том числе и не входящих в группу риска по ГЦК. Были проанализированы результаты обследования 165 пациентов (165 узлов) подгруппы 2.3.

В подгруппе 2.3.1 (пациенты с факторами риска по ГЦК) ГЦК встречалась статистически значимо чаще ($p < 0,0001$), как и очаги регенерации ($p < 0,0001$). У пациентов подгруппы 2.3.2 (без факторов риска) достоверно чаще встречались метастазы в печени ($p < 0,0001$) и очаговая узловая гиперплазия ($p < 0,0001$). Выявленные новообразования печени в соответствии со шкалами CEUS-LI-RADS®v2017 и CT/MRI-LI-RADS®v2018, отражающими вероятность ГЦК, были разделены на 6 подгрупп (таблица 11).

Проведен расчет и выполнен сравнительный анализ показателей диагностической эффективности использования критериев, предложенных в системах CEUS-LI-RADS®v2017 и CT/MRI-LI-RADS®v2018, для инструментальной диагностики злокачественных опухолей гепатоцеллюлярной и не гепатоцеллюлярной природы. Согласно полученным данным у пациентов группы риска КУУЗИ имеет более высокую чувствительность и меньшую специфичность в диагностике ГЦК в сравнении с данными, полученными при КТ с внутривенным контрастированием (таблица 12).

В случае образований не гепатоцеллюлярной природы показатели диагностической точности двух методов были практически равны, при этом

чувствительность КУУЗИ была несколько ниже КТ. У пациентов с отсутствием факторов риска точность КТ с внутривенным контрастированием в диагностике ГЦК была ниже по сравнению с КУУЗИ, как и специфичность. Точность КТ с внутривенным контрастированием и КУУЗИ в диагностике новообразований не гепатоцеллюлярной природы была практически сопоставима (таблица 13).

Таблица 11 – Распределение очагов (n = 165) согласно алгоритму CEUS-LI-RADS® 2017 и СТ/MRI-LI-RADS® 2018 у пациентов подгруппы 2.3

Группы	Методы	LR-1	LR-2	LR-M	LR-3	LR-4	LR-5	Всего
Подгруппа 2.3.1 (факторы риска ГЦК)	КУУЗИ	–	4	7	9	11	30	61
	КТ с внутривенным контрастированием	4	2	8	11	13	23	
Подгруппа 2.3.2 (без факторов риска ГЦК)	КУУЗИ	–	9	45	28	5	17	104

Таблица 12 – Показатели диагностической эффективности применения критериев CEUS-LI-RADS® 2017 и СТ/MRI-LI-RADS® 2018 у пациентов с факторами риска ГЦК (подгруппа 2.3.1, n = 61)

Показатели	ГЦК (LR-4, LR-5)		Злокачественные новообразования не гепатоцеллюлярной природы (LR-M)	
	КТ с внутривенным контрастированием	КУУЗИ	КТ с внутривенным контрастированием	КУУЗИ
Чувствительность, %	92,1	100,0	88,9	77,8
Специфичность, %	95,7	87,0	100	100,0
Точность, %	93,4	95,1	98,4	96,7
Прогностичность положительного результата, %	97,2	92,7	100	100
Прогностичность отрицательного результата, %	88	100	98,1	96,3

При сравнении показателей, полученных в обеих группах, следует отметить, что диагностическая точность применения критериев LI-RADS®, как в отношении ГЦК, так и в отношении злокачественных опухолей другой природы, вне зависимости от метода исследования, была выше у пациентов подгруппы 2.3.1. Известно, что до 90% ГЦК развивается на фоне цирроза печени. В этой связи абсолютно оправданы выделение так называемых групп риска и проведение динамического наблюдения пациентов из этих групп, в том числе с использованием лучевых методов диагностики.

Однако при проведении рутинных исследований и/или дифференциальной диагностики новообразований печени у больных, не имеющих факторов риска, не стоит сбрасывать со счетов возможность наличия ГЦК.

Таблица 13 – Показатели диагностической эффективности применения критериев CEUS-LI-RADS[®]v2017 и СТ/MRI-LI-RADS[®]v2018 у пациентов без факторов риска ГЦК

(подгруппа 2.3.2, n = 104)

Показатели	ГЦК (LR-4, LR-5)		Злокачественные новообразования не гепатоцеллюлярной природы (LR-M)	
	КТ с внутривенным контрастированием	КУУЗИ	КТ с внутривенным контрастированием	КУУЗИ
Чувствительность, %	100,0	100,0	87,5	89,6
Специфичность, %	72,5	90,1	100,0	96,4
Точность, %	76	91,3	94,2	93,3
Прогностичность положительного результата, %	34,2	59,1	100	95,6
Прогностичность отрицательного результата, %	100	100	90,3	91,5

Это подтверждают и полученные нами данные: каждый десятый узел у пациентов подгруппы 2.3.2 был представлен очагом ГЦК. Полученные показатели информативности КУУЗИ (чувствительность – 100,0%, специфичность – 87,0%, точность – 95,1%) и КТ с внутривенным контрастированием (чувствительность – 92,1%, специфичность – 95,7%, точность – 93,4%) в диагностике ГЦК подтверждают эффективность использования критериев LI-RADS[®] у пациентов группы риска.

При анализе категории LR-M очевидно, что предложенные критерии позволяют проводить достаточно надежную (специфичность КУУЗИ и КТ – 100,0%) дифференциальную диагностику опухолей гепатоцеллюлярной и не гепатоцеллюлярной природы, в том числе и у онкологических пациентов из группы риска по ГЦК, что в свою очередь существенно влияет на выбор лечебной тактики.

Полученные нами данные в целом сопоставимы с данными авторов, использующих версии системы CEUS-LI-RADS[®]v2017 и СТ/MRI-LI-RADS[®]v2018 (Erkan B. et al., 2019).

Результаты, полученные в общей группе пациентов (точность КУУЗИ и КТ с внутривенным контрастированием в диагностике ГЦК – 92,7 и 82,4%), в диагностике

опухолей не гепатоцеллюлярной природы – 94,5 и 95,8% соответственно, позволяют надеяться, что по мере накопления опыта и внесения изменений в обновленные версии системы, а именно перенос типичных форм ФНГ из категории LR-4, она будет рекомендована к применению в общей группе пациентов (таблица 14).

Таблица 14 – Показатели диагностической эффективности применения критериев CEUS-LI-RADS® 2017 и СТ/MRI-LI-RADS® 2018 у пациентов с наличием и отсутствием факторов риска ГЦК (подгруппа 2.3) (n = 165)

Показатели	ГЦК (LR-4, LR-5)		Злокачественные новообразования не гепатоцеллюлярной природы (LR-M)	
	КТ с внутривенным контрастированием	КУУЗИ	КТ с внутривенным контрастированием	КУУЗИ
Чувствительность, %	94,1	100,0	87,7	87,7
Специфичность, %	77,2	89,5	100	98,1
Точность, %	82,4	92,7	95,8	94,5
Прогностичность положительного результата, %	64,9	81	100	96,2
Прогностичность отрицательного результата, %	96,7	100	93,9	93,8

Поскольку по сравнению со стандартными референсными методами (КТ, МРТ), КУУЗИ имеет сопоставимые показатели информативности, но при этом является безопасным и более выгодным с экономической точки зрения (Strobel D. et al., 2008; Westwood M. et al., 2013). Применение КУУЗИ для динамического наблюдения у пациентов, находящихся в группе риска, а также в роли метода «первой линии» у пациентов с очаговыми новообразованиями печени, находящихся вне группы риска, представляется нам совершенно оправданным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проведения данного исследования продиктована необходимостью оптимизации диагностического алгоритма у пациентов с заболеваниями печени, стандартизации подходов в рамках мультипараметрического ультразвукового исследования. Высокие показатели диагностической точности комбинации ультразвуковых методик в выявлении факторов риска ГЦК и проведении дифференциальной диагностики выявленных новообразований делают этот метод

основным инструментом на первичном этапе лучевой диагностики.

По результатам исследования определена стратегия применения комплекса методов инструментальной диагностики, основанных на разных физических свойствах, первичным звеном которой является мультипараметрическое УЗИ с использованием современных технологий (рисунок 5). Этот план предусматривает рациональное сочетание и последовательное их проведения, направленное на выделение групп риска пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени, выявление и дифференциальную диагностику солидных опухолей печени.

При алгоритмировании инструментального обследования учтена информативность каждого метода, полученная в результате нашего исследования. Зависимость звеньев алгоритма была основана на клинических данных и результатах предыдущих исследований. Каждое исследование является звеном диагностического процесса, определяет необходимость использования последующего метода и его конкретный выбор. Применение предложенной стратегии и комплексного подхода к динамическому наблюдению и своевременной диагностике солидных опухолей печени позволит сократить сроки установки окончательного диагноза, используя наиболее эффективное сочетание методов, что будет способствовать повышению качества оказываемой медицинской помощи.

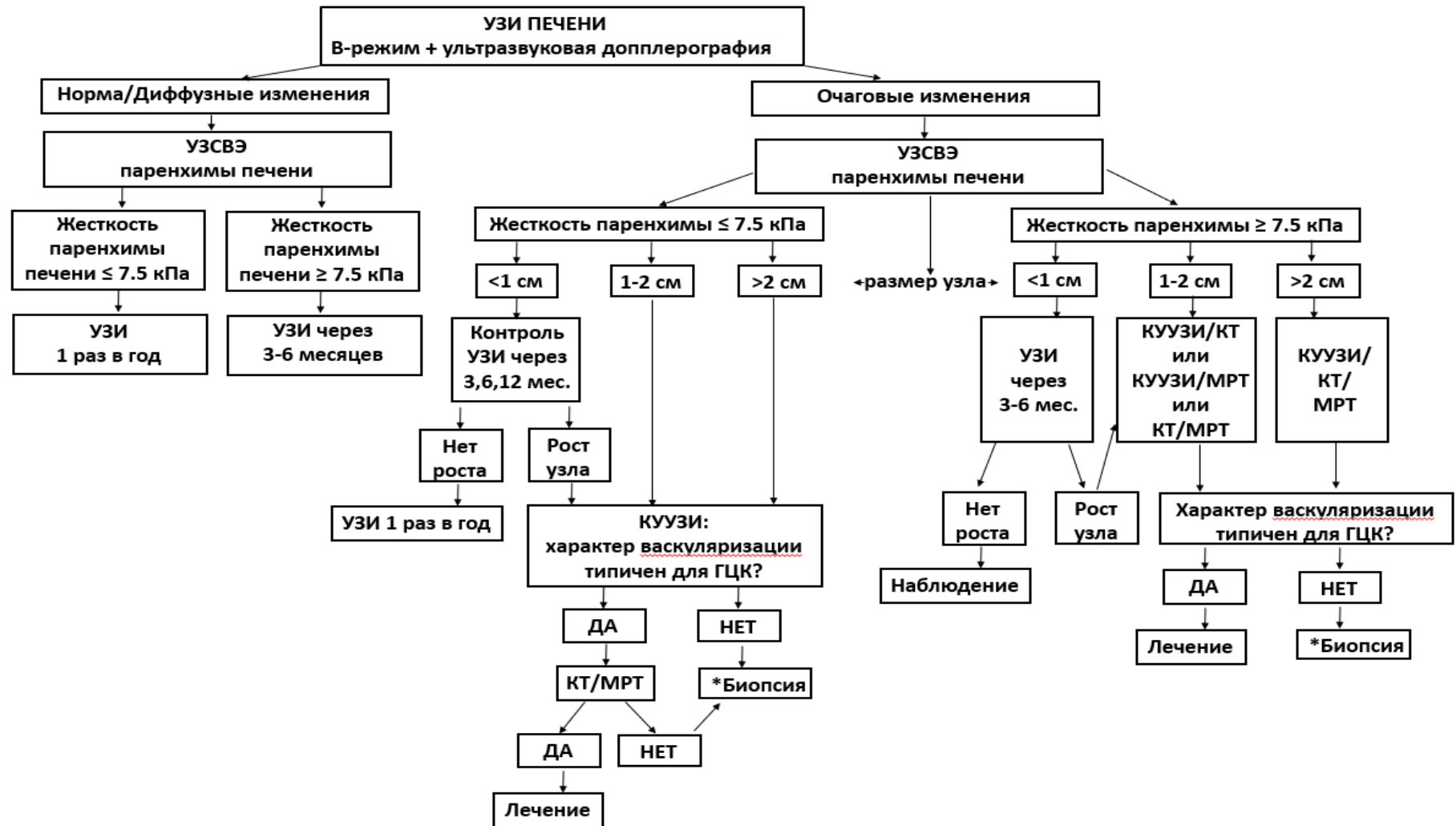


Рисунок 5. Стратегия применения комплекса методов инструментальной диагностики, первичным звеном которого является мультипараметрическое УЗИ с применением современных ультразвуковых технологий в дифференциальной диагностике хронических диффузных и очаговых поражений печени: * при любых сомнениях в доброкачественном характере образования

ВЫВОДЫ

1. Разработанная диагностическая стратегия позволяет считать ультразвуковое мультипараметрическое исследование, включающее сдвиговолновую эластографию и контраст-усиленное ультразвуковое исследование, основным инструментом на первичном этапе лучевой диагностики хронических диффузных и очаговых заболеваний печени.
2. Ультразвуковая сдвиговолновая эластография является эффективным неинвазивным методом диагностики стадии фиброза. Полученные в ходе эластометрии значения модуля Юнга коррелируют со стадиями шкалы Metavir ($rS = 0,81$ при $p < 0,1 \times 10^{-6}$).
3. Уточненным пороговым значением, позволяющим стратифицировать пациентов с различными нозологическими формами хронических диффузных заболеваний печени на группы риска по гепатоцеллюлярному раку, является значение модуля Юнга – 7,50 кПа.
4. Наличие жировых изменений в паренхиме печени влияет на результаты эластометрии, вызывая достоверное повышение значений модуля Юнга ($p < 0,05$), что может приводить к гипердиагностике фиброза печени.
5. Доказана высокая диагностическая информативность контраст-усиленного ультразвукового исследования в оценке новообразований печени: чувствительность, специфичность и точность в диагностике гепатоцеллюлярного рака составляет 100, 89,5 и 92,7% соответственно, с прогностической ценностью положительного и отрицательного результата – 81 и 100%; а в диагностике опухолей не гепатоцеллюлярной природы – 87,7; 98,1 и 94,5%, с прогностической ценностью положительного и отрицательного результата – 96,2 и 93,8% соответственно.
6. Показатели динамики поступления ультразвукового контрастного препарата в узел гепатоцеллюлярного рака (артериальная фаза) и вымывания из очага поражения у больных циррозом печени достоверно не отличаются от таковых значений у пациентов с не пораженной циррозом паренхимой печени ($p > 0,05$).
7. Для узла гепатоцеллюлярной карциномы, вне зависимости от степени дифференцировки опухоли, характерно начало вымывания ультразвукового контрастного препарата после 62-й с от начала исследования. В прогнозировании

степени G3 пороговое значение времени начала вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага составляет < 79 с (чувствительность – 95,7%, специфичность – 90%, AUC – 0,974), время максимального вымывания из очага < 270 с (чувствительность – 69,66%, специфичность – 90%, AUC – 0,843).

8. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением имеет сопоставимые с компьютерной томографией показатели диагностической информативности в выявлении гепатоцеллюлярной карциномы (точность диагностики у пациентов в группе риска составляет 95,1 и 93,4% соответственно; с прогностической ценностью положительного и отрицательного результата – 92,7 и 100% для контраст-усиленного ультразвукового исследования и 97,2 и 88% – для компьютерной томографии).

9. Доказанная сопоставимость эффективности применения CEUS-LI-RADS[®]v2017 и СТ/MRI-LI-RADS[®]v2018 для диагностики гепатоцеллюлярного рака делает возможным применение контраст-усиленного ультразвукового исследования в качестве альтернативной методики в оценке новообразований печени, что предполагает снижение потребности в проведении дорогостоящих методов лучевой диагностики, связанных с лучевой нагрузкой на пациента и персонал.

10. Разработанный оптимальный алгоритм комплексной инструментальной диагностики хронических диффузных и очаговых заболеваний печени, включающий мультипараметрическое УЗИ с применением современных технологий, позволяет стратифицировать пациентов с новообразованиями печени по степени риска развития гепатоцеллюлярного рака и необходимости проведения динамического наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование с применением новейших технологий позволяет получить дополнительные критерии для оценки солидных образований печени:

– Гепатоцеллюлярные карциномы: при КУУЗИ гиперконтрастны, контрастирование неоднородно, с возможным наличием зон гипоперфузии (80% новообразований с размером > 50 мм; rS – 0,047; p – 0,000), характерен ассиметричный сосудистый рисунок. До 50% высоко и умеренно дифференцированных карцином (G1-2) не имеют феномена WASH-OUT на

протяжении всех фаз исследования. Характерно начало вымывания УЗКП после 62-й с от начала исследования. Пороговое значение времени начала вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага при прогнозировании низкодифференцированной опухоли составляет < 79 с, при значении времени максимального вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага < 270 с.

– Гемангиомы: при КУУЗИ характерно менее интенсивное, по сравнению с паренхимой печени, накопление УЗКП (57% случаев), 38% не накапливают контраст в АФ исследования. Высоко специфичными признаками являются: симптом «периферического узелкового усиления». Направление заполнения образования контрастом «от периферии к центру». В 65% случаев контрастирование центральных отделов на протяжении всех фаз исследования может отсутствовать. Наличие феномена WASH-OUT не характерно;

– Фокально-нодулярные гиперплазии: при КУУЗИ имеют характерные ультразвуковые признаки – наличие «питающего сосуда» и радиально расходящихся артерий, расположенных в центре новообразования, так называемого, симптома «спиц колеса». Характерно раннее начало контрастирования образования в АФ исследования (параметр «начало контрастирования в очаге»). По этому признаку она достоверно отличается от гемангиом, ГЦА и МТС. Наиболее значимыми характеристиками являются: симптом «спиц колеса», повышенная интенсивность накопления УЗКП (96% наблюдений), заполнение образования контрастом от центра к периферии и контрастирование центральных отделов опухоли – 86 и 77% случаев соответственно. Феномен WASH-OUT и относительная гиперэхогенность в позднюю фазу (9%) являются нехарактерными для ФНГ;

– Аденомы: при КУУЗИ характерно полное и более интенсивное (80% случаев) центропетальное заполнение очага УЗКП. У 40% пациентов может определяться феномен WASH-OUT, который имеет статистически значимые различия с МТС по времени наступления: параметрам «начало вымывания» ($p < 0,001$) и «время максимального вымывания УЗКП» ($p < 0,005$).

– Метастатические опухоли печени: при проведении КУУЗИ картина вариативна и зависит от морфологии первичной опухоли, характерный признак достоверно более раннее вымывание УЗКП, по сравнению с другими нозологиями,

Me (95% CI) признака «начало вымывания» составила 40 (35–56) с. Специфические признаки: симптом «черной дыры» – до 50% пациентов, наблюдаемый «ассиметричный сосудистый рисунок» – до 40%, кольцевидное усиление по периферии и наличие зон гипоперфузии в АФ – в 28 и 33% случаев.

2. Низкие показатели диагностической информативности традиционных методов ультразвуковой диагностики (В – режим + ЦДК + импульсно-волновое доплеровское сканирование) в выявлении ранних стадий фиброза печени (47,4 и 52,3% соответственно) не позволяют рекомендовать данные методики в качестве первичной диагностики и скрининга.

3. Оценку упругости паренхимы печени с помощью эластографии сдвиговой волной следует проводить строго по разработанной методике, добиваясь получения качественных эластограмм. Для количественной оценки упругости должна использоваться серия из, как минимум, 5 качественных (стабильных в течение 3–5 с, полностью прокрашенных) эластограмм.

4. Оценку результатов эластометрии у пациентов с явными ультразвуковыми признаками стеатоза, а также пациентов с клиническими данными, свидетельствующими о наличии НАЖБП, следует проводить с осторожностью, во избежание гипердиагностики фиброза.

5. Применение единого порогового значения 7,50 кПа, по данным сдвиговолновой эластографии, при большинстве хронических диффузных заболеваний печени позволяет упростить неинвазивную оценку фиброза и надежно стратифицировать пациентов на группы риска по ГЦК.

6. При значениях модуля Юнга $< 7,50$ кПа биопсия печени с целью определения стадии фиброза, на наш взгляд, нецелесообразна. При показателях $\geq 14,90$ кПа биопсия печени может быть использована только при необходимости: для получения гистологических данных, не связанных со стадией фиброза.

7. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением образований печени следует проводить при качественной исходной УЗ-картине с тщательным соблюдением методики исследования.

8. Параметры контрастирования в очаге ГЦК не зависят от изменений печеночной гемодинамики на фоне цирроза печени, в частности, повышения ряда параметров

артериального и снижения ряда параметров портального кровотока.

9. Использование критериев CEUS LI-RADS[®]v2017 и СТ\MRI LI-RADS[®]v2018 в рутинной практике позволяет стандартизировать описание выявленных изменений, наладить преемственность между различными службами лучевой диагностики. При использовании предложенных критериев КУУЗИ имеет сопоставимые с КТ показатели эффективности у больных из группы риска. Метод может использоваться для динамического наблюдения у пациентов в группе риска, а также в роли метода «первой линии» у больных с очаговыми новообразованиями печени, находящихся вне группы риска.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные в ходе настоящего исследования результаты открывают перспективы для развития новых научных направлений в междисциплинарном формате, связанных с оптимизацией алгоритмов ранней диагностики ГЦК:

– изучение перспектив использования ультразвуковой стеатометрии в рамках методики мультипараметрической ультразвуковой диагностики, сравнение полученных результатов с данными КТ/МР-стеатометрии в диагностике ранних стадий стеатоза печени;

– сравнительный анализ эффективности методов лучевой диагностики с контрастным усилением в ранней диагностике ГЦК, а именно КУУЗИ и МТР с использованием гепатоспецифичных контрастных препаратов;

– изучение перспектив использования технологий искусственного интеллекта в оценке данных, полученных при помощи различных методов (КУУЗИ/КТ/МРТ), в дифференциальной диагностике регенераторных узлов и узлов ГЦК малого диаметра, ГЦА и ГЦК;

– оценка эффективности использования количественных параметров кривой время-интенсивность (ТИС-анализ) в дифференциальной диагностике новообразований печени.

ПЕРЕЧЕНЬ ПУБЛИКАЦИЙ В РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ ЖУРНАЛАХ

1. Быков, М. И. К вопросу выбора метода декомпрессии желчевыводящих путей при дистальной обструкции злокачественного генеза / М. И. Быков, А. А. Завражнов, **А. Н. Катрич** [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2013. – № 1. – Т. 19. – С. 88–90.
2. **Катрич, А. Н.** О влиянии неалкогольной жировой болезни печени, подтвержденной при биопсии, на результаты двухмерной сдвиговой эластографии / А. Н. Катрич, А. В. Охотина, О. Н. Понкина. [и др.] // Медицинская визуализация. – 2017. – № 3. – С. 88–95.
3. **Катрич, А.Н.** Ультразвуковая эластография сдвиговой волной в диагностике стадии фиброза печени / А. Н. Катрич, А. В. Охотина, К. А. Шамахян [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2017. – №. 3. – С. 10–21.
4. **Катрич, А. Н.** Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом и без него / А. Н. Катрич, Н. С. Рябин, С. В. Польшиков // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2018. – № 4. – С.17–32.
5. **Катрич, А. Н.** Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в дифференциальной диагностике фокально-нодулярной гиперплазии и гепатоцеллюлярной аденомы печени / А. Н. Катрич, Н. С. Рябин, С. В. Польшиков [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – № 26 (2). – С. 50–63.
6. **Катрич, А. Н.** Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговых новообразований печени / А. Н. Катрич, В. А. Порханов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 6. – С. 57–67.
7. **Катрич, А. Н.** Оценка эффективности применения системы CEUS-LI-RADS-v2017 в дифференциальной диагностике новообразований печени / А. Н. Катрич, В. А. Порханов, Н. С. Рябин // Медицинская визуализация. – 2019. – №. 4. – С. 49–59.
8. **Катрич, А. Н.** Сравнение эффективности применения систем CEUS LI-RADS 2017 и СТ/MRI LI-RADS 2018 в дифференциальной диагностике новообразований печени / А. Н. Катрич, Е. П. Ясакова, Н. С. Рябин [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2019. – №. 4. – С.18–35.
9. **Катрич, А. Н.** К вопросу о роли лучевых методов исследования в диагностике синдрома механической желтухи в условиях приемного отделения / А. Н. Катрич, С.

В. Польшиков, А. М. Курильская // Инновационная медицина Кубани. – 2020. – № 3 (19). – С. 67–76.

10. **Катрич, А. Н.** Роль ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике новообразований печени / А. Н. Катрич, С. В. Польшиков // Инновационная медицина Кубани. – 2020. – № 4 (20). – С. 35–42.

11. **Катрич, А. Н.** Мультипараметрическое ультразвуковое исследование в диагностике новообразований печени / А. Н. Катрич, С. В. Польшиков // Инновационная медицина Кубани. – 2021. – № 1 (21). – С. 72–78.

12. **Катрич, А. Н.** Возможности контраст-усиленного ультразвукового исследования в диагностике новообразований печени / А. Н. Катрич, Е. П. Фисенко. С. В. Польшиков // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 3; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30889> (дата обращения: 21.06.2021). Текст электронный.

ПАТЕНТЫ

13. Пат. 2408308 Российская федерация, МПК А61В17/22. Устройство для эндоскопической катетеризации деформированных протоковых структур: № 20091144041; заявл. 13.04.2009; опубл. 10.01.2011 / Н. Н. Карякин, А. В. Оноприев, М. И. Быков, В. И. Закусило, **А. Н. Катрич**, А. В. Ушаков; – 4 с.: ил. Текст непосредственный.

14. Пат. 2459641 Российская федерация, МПК А61В5/2015. Устройство для эндоскопической катетеризации и контрастирования деформированных желчных протоков при выполнении чреспапиллярных рентгендиагностических и лечебных вмешательств / № 2011125221/14; заявл. 17.06.2011; опубл. 27.08.2012 / М. И. Быков, **А. Н. Катрич**, С. А. Габриель, А. М. Ли, В. В. Щава, В. И. Закусило; заявитель и патентообладатель Быков М.И., **Катрич А.Н.**, Габриель С.А., Ли А.М., Щава В.В., Закусило В.И. – 4 с.: ил. Текст непосредственный.

РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

15. Оноприев, А. В. Лапароскопическая ультрасонография гепатопанкреатодуоденальной зоны / А. В. Оноприев, С. В. Новиков, **А. Н. Катрич** // Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с международ. участием «Физиологические науки – клинической гастроэнтерологии». – Ессентуки, 2001. – С. 106.
16. **Катрич, А. Н.** Интраоперационная сонография при лапароскопических вмешательствах на органах гепатопанкреатодуоденальной зоны / Материалы X Юбил. межд. конф. и дискуссионный клуб «Новые информационные технологии в медицине» – Ялта; Гурзуф, – 2002. – С. 146.
17. **Катрич, А. Н.** Лапароскопическое ультразвуковое исследование в гастроэнтерологической практике / **А. Н. Катрич**, С. В. Новиков, А. В. Оноприев // Материалы 18 Всерос. науч.-практ. конф. с международ. участием «Физиология и патология пищеварения». – Геленджик, 2002. – С. 77–78.
18. **Катрич, А. Н.** Лапароскопическая ультразвуковая диапевтика / **А. Н. Катрич**, С. В. Новиков, А. В. Оноприев // Материалы международ. науч.-практ. конф., посвящ. 10-летию кафедры ультразвуковой диагностики РМАПО МЗ РФ. – Москва, 2002. – С. 201–202.
19. Новиков, С. В. Возможности интраоперационной сонографии в хирургии органов брюшной полости и забрюшинного пространства / С. В. Новиков, **А. Н. Катрич**, А. В. Оноприев // Материалы международ. науч.-практ. конф., посвящ. 10-летию кафедры ультразвуковой диагностики РМАПО МЗ РФ. – Москва, 2002. – С. 208–209.
20. Новиков, С. В. Инвазивная сонография в современной гастроэнтерологии / С. В. Новиков, **А. Н. Катрич**, В. И. Оноприев, Ф. А. Малышева // Материалы Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 200-летию Кавказских Минеральных Вод. – Кисловодск, 2003. – С. 91–92.
21. **Катрич, А. Н.** Лапароскопическая ультразвуковая диагностика заболеваний печени и желчных протоков / **А. Н. Катрич**, С. В. Новиков, А. В. Оноприев // Материалы 9-й Российской конференции «Гепатология сегодня» // Российский

журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. – Т. 12, № 1. – С. 56.

22. Новиков, С. В. Алгоритмы инвазивной сонографии / С. В. Новиков, **А. Н. Катрич**, Н. Н. Хандюкова [и др.] // Материалы 19 Всерос. науч.-практ. конф. с международ. участием «Физиология и патология пищеварения». – Сочи, 2004. – С. 125.

23. Быков, М. И. Лапароскопическое ультразвуковое исследование печени и желчных протоков: учеб.-метод. пособие для врачей-эндоскопистов, курсантов, клинич. интернов и ординаторов / М. И. Быков, А. В. Оноприев, **А. Н. Катрич**. – Краснодар, 2008. – 17 с.

24. **Катрич, А. Н.** Первый опыт динамического ультразвукового исследования пациентов после ортотопической пересадки трупной печени / **А. Н. Катрич**, К. А. Шамахян, М. П. Ефремова [и др.] // Материалы 2-го съезда лучевых диагностов ЮФО // Вестник муниципального здравоохранения. – 2010. – Т. 5. – № 11. – С. 53.

25. Быков, М. И. Транспапиллярное желчеотделение при обструктивной желтухе различной этиологии / М. И. Быков, А. А. Завражнов, **А. Н. Катрич** [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2011. – № 3. – С. 75.

26. **Катрич, А. Н.** Тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндосонографии в диагностике заболеваний панкреатобилиарной зоны / **А. Н. Катрич**, М. И. Быков, А. А. Завражнов // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2011. – № 3. – С. 75.

27. Попов, А. Ю. Место чрескожных антеградных вмешательств в лечении больных с синдромом механической желтухи / А. Ю. Попов, А. Н. Лищенко, **А. Н. Катрич** [и др.] // Материалы IV Конгресса московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь». – Москва, 2011. – С. 252–253.

28. Квасова, А. А. Значение ультразвуковой диагностики в выявлении послеоперационных осложнений у пациентов после ортотопической пересадки трупной печени / А. А. Квасова, **А. Н. Катрич**, К. А. Шамахян [и др.] // Материалы II съезда РОХГ. Вестник хирургической гастроэнтерологии (приложение). – 2012. – С. 85.

29. Быков, М. И. Транспапиллярное желчеотделение при обструктивной желтухе различной этиологии / М. И. Быков, А. А. Завражнов, **А. Н. Катрич** [и др.] // Материалы 1-го Рос. конгр. с междунар. участием «Неотложная эндоскопия». – М., 2012. – С. 48.
30. Попов, А. Ю. Осложнения малоинвазивных антеградных вмешательств у больных с синдромом механической желтухи / А. Ю. Попов, В. Я. Лицишин, **А. Н. Катрич**, К. А. Шамахян [и др.] // Материалы II съезда РОХГ. Вестник хирургической гастроэнтерологии (приложение). – 2012. – С. 85.
31. Попов, А. Ю. Осложнения чрескожных методов декомпрессии у пациентов с обтурационной желтухой / А. Ю. Попов, В. Я. Лицишин, **А. Н. Катрич** [и др.] // Материалы XIV Съезда Российского общества эндоскопических хирургов. Эндоскопическая хирургия. – 2013. – № 1. – С. 314–315.
32. Балалыкин, А. С. О спорных и нерешенных вопросах эндоскопической чреспапиллярной хирургии / А. С. Балалыкин, Х. С. Мунцуров, **А. Н. Катрич** [и др.] // 4-ая Всерос. науч.-практ. конф. «Эндоскопия в диагностике и лечении заболеваний панкреато-билиарной зоны и кишечника»: тез. – СПб., 2013. – С. 27–28.
33. Квасова, А. А. Значение ультразвуковой диагностики в выявлении послеоперационных билиарных осложнений у пациентов после ортотопической пересадки трупной печени / А. А. Квасова, **А. Н. Катрич**, К. А. Шамахян // Материалы VII Всероссийского Национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология–2013» Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 99.
34. Быков, М. И. Транспапиллярное ретроградное желчеотделение в лечении механической желтухи различной этиологии / М. И. Быков, А. А. Завражнов, **А. Н. Катрич** // Материалы XIV Съезда Российского общества эндоскопических хирургов. Эндоскопическая хирургия. – 2013. – № 1. – С. 59–65.
35. Попов, А. Ю. Анализ осложнений после трансплантации печени / А. Ю. Попов, А. Н. Лищенко, **А. Н. Катрич** [и др.] // Материалы науч.-практ. конф. пленума правл.

РОЭХ «Осложнения в хирургии заболеваний и травм живота». – Краснодар; Анапа. – 2014. – С. 237–239.

36. Быков, М. И. Синдром механической желтухи: оказание медицинской помощи больным в условиях Краснодарского края (региональные методические рекомендации) / М. И. Быков, А. А. Завражнов, **А. Н. Катрич** [и др.]. – Краснодар. – 2016. – 42с. Доступно на <http://xn----9sdbdejx7bdduahou3a5d.xn--p1ai/stranica-pravlenija/nauchnye-razrabotki/sindrom-mehanicheskoi-zheltuhiokazanie-medicinskoj-pomoschi-bolnym-v-uslovijah-krasnodarskogo-krajaregionalnye-metodicheskie-rekomendaci.html>

37. **Катрич, А. Н.** Контрастусиленное ультразвуковое исследование в дифференциальной диагностике очаговых образований печени / **А. Н. Катрич**, О. Н. Понкина // Материалы V съезда специалистов ультразвуковой диагностики Юга России. Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2016. – № 4. – С. 94.

38. **Катрич, А. Н.** Ультразвуковая эластография сдвиговой волной (SWE) в диагностике стадии фиброза печени / **А. Н. Катрич**, О. Н. Понкина, К. А. Шамахян [и др.] // Материалы V съезда специалистов ультразвуковой диагностики Юга России. Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2016. – №. 4. – С. 95.

39. **Katrich A.** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) impact on results of shear wave elastography for hepatic fibrosis / A. Katrich, A. Okhotina, O. Ponkina [et al.] // United European Gastroenterology Journal. – 2017. – Vol. 5 (1). – P. 180.

40. **Катрич, А. Н.** Исследование качественных характеристик контрастирования узлов гепатоцеллюлярной карциномы / **А. Н. Катрич**, С. В. Польшиков, К. А. Шамахян [и др.] // Материалы VI съезда специалистов ультразвуковой диагностики Юга России. Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2018. – № 3. – С. 71.

41. **Катрич, А. Н.** Исследование динамики ультразвукового контрастного препарата в печени у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой на фоне цирроза и без него / **А. Н. Катрич**, С. В. Польшиков, Н. С. Рябин [и др.] // Материалы VI съезда специалистов ультразвуковой диагностики Юга России. Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2018. – № 3. – С. 71.

42. **Катрич, А. Н.** Контраст-усиленное ультразвуковое исследование в диагностике гепатоцеллюлярной карциномы / **А. Н. Катрич**, Н. С. Рябин, О. Н. Понкина [и др.] // Невский радиологический форум – 2019. Сборник трудов. Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – № 1. – С. 14–147.
43. **Катрич, А. Н.** Диагностика гепатоцеллюлярной карциномы с помощью ультразвукового исследования с контрастным усилением в группах пациентов с циррозом печени и без него / **А. Н. Катрич**, Н. С. Рябин, О. Н. Понкина [и др.] // Материалы VIII съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) с международным участием. Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2019. – № 2. – С. 38.
44. **Катрич, А. Н.** Оценка эффективности применения системы Contrast-enhanced ultrasound – Liver Imaging Reporting and Data System® v2017 в дифференциальной диагностике новообразований печени / **А. Н. Катрич**, В. А. Порханов, Н. С. Рябин // Материалы III Всероссийского научно-образовательного конгресса с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия. – 2020. – С. 20.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АФ – артериальная фаза
ГЦА – гепатоцеллюлярная аденома
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
КУУЗИ – контраст-усиленное ультразвуковое исследование
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
МТС – метастазы
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
УЗИ – ультразвуковое исследование
УЗД – ультразвуковая диагностика
УЗКП – ультразвуковые контрастные препараты
УЗСВЭ – ультразвуковая сдвиговолновая эластография

ФНГ – фокальная нодулярная гиперплазия

ХДЗП – хронические диффузные заболевания печени

ЦДК – цветное доплеровское картирование

CEUS – контраст-усиленное ультразвуковое исследование

СТ – компьютерная томография

LI-RADS[®] – система данных, изображений и отчетов по исследованию печени

MRI – магнитно-резонансная томография

WASH-OUT – феномен вымывания контрастного препарата

2D-SWE – двумерная эластография сдвиговой волной