

На правах рукописи

**ПЕНЯЕВА ЭЛЛА ИГОРЕВНА**

**КОНТРАСТ-УСИЛЕННОЕ  
УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
ПРИ ОПУХОЛЕВЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ**

**14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Москва – 2021

Работа выполнена в Частном учреждении здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль» и Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»

**Научный руководитель:**

**Камалов Юлий Рафаэлевич** – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией ультразвуковой диагностики ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

**Официальные оппоненты:**

**Борсуков Алексей Васильевич** – доктор медицинских наук, профессор, директор Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Митина Лариса Анатольевна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач ультразвуковой диагностики, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г. в «\_\_\_» часов на заседании диссертационного совета Д 001.027.02 при ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» по адресу: 119991, Москва, Абрикосовский пер., д.2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» и на сайте: <http://www.med.ru/>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук

Годжелло Элина Алексеевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Распространенность злокачественных опухолевых поражений печени неуклонно возрастает, при этом почти в 80 % случаев диагноз первичного рака печени устанавливается уже на 3–4 стадии, что приводит к высокой летальности в течение года с момента установления диагноза (Каприн А. Д., 2020). В зависимости от локализации первичной опухоли метастатическое поражение печени (МПП) выявляется у 30–50 % онкологических пациентов (Колганова И. П. и соавт., 2008; Зогот С. Р., 2013). Тактика ведения пациентов как со злокачественными, так и с доброкачественными опухолями печени зависит от точной и своевременной диагностики. Таким образом, проблема своевременного выявления опухолевых образований печени (ООП) и их точной дифференциальной диагностики не теряет актуальности даже с учетом активного внедрения в медицинскую практику таких методов лучевой визуализации как ультразвуковое исследование (УЗИ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ). Стандартное УЗИ (В-режим, цветное и спектральное доплеровское исследование) имеет ограниченные возможности в дифференциальной диагностике ООП (Trillaud M. et al., 2009, Willits I. et al., 2015, Hu J. et al., 2020). Динамические МСКТ и МРТ, обладая возможностью оценки распространенности опухоли, сосудистой инвазии, поражения абдоминальных лимфоузлов и наличия отдаленных метастазов, имеют ряд серьезных ограничений. Появление контрастных препаратов (УЗКП) второго поколения позволило расширить диагностические возможности УЗИ в выявлении и дифференциальной диагностике ООП (Dietrich C. F. et al, 2020). Важным преимуществом УЗКП являются возможность циркуляции по всему сосудистому руслу, без выхода за его пределы, отсутствие токсических эффектов, низкая частота побочных реакций и возможность визуализации особенностей контрастирования ООП на протяжении всего исследования.

**Степень разработанности темы.** Большинство работ, посвященных возможностям контраст-усиленного УЗИ (КУ-УЗИ) при ООП, оценивают только качественные показатели контрастирования. Основными дифференциально-диагностическими критериями являются появление эффекта вымывания УЗКП в портальную и позднюю сосудистые фазы при злокачественных ООП (ЗООП) и сохранение изо- или гиперконтрастирования при доброкачественных ООП (ДООП) (Dietrich C. F. et al., 2020). Сложности возникают при диагностике высокодифференцированных гепатоцеллюлярных карцином (ГЦК), в ряде случаев не демонстрирующих вымывания УЗКП в позднюю фазу (Yang D. et al., 2018). Описаны специфичные паттерны контрастирования различных ООП: периферическое узловое («глобулярное») контрастирование (ПГК) при гемангиомах (ГА), рисунок «спицы колеса» при фокальной нодулярной гиперплазии (ФНГ), периферическое кольцевидное контрастирование (ПКК) с ранним выраженным вымыванием УЗКП при МПП. Отмечая высокий диагностический потенциал метода в дифференциальной диагностике различных ООП при выявлении типичных КУ-УЗИ признаков, авторы указывают на трудности дифференциальной диагностики при нетипично контрастируемых ООП, таких как гемангиомы (ГА) с высокой скоростью кровотока и гиалинизированные, а также гепатоцеллюлярные аденомы (ГЦА) и фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ), при регистрации эффекта вымывания в позднюю фазу (Dietrich C. F. et al., 2007; Trillaud H. et al., 2009; Sporea I. et al., 2014; Sirli R. et al., 2015). Непрерывающийся научный поиск, совершенствование технологий КУ-УЗИ, получение новых данных о возможностях применения метода приводят к необходимости периодического пересмотра «Рекомендаций по проведению и клиническому применению ультразвукового исследования печени с применением контрастных препаратов» Мировой и Европейской федераций специалистов ультразвуковой диагностики в медицине и биологии, в которых, однако, остается нерешенным вопрос диагностики ООП с отсутствием типичных признаков контрастирования (Dietrich C. F. et al., 2020). Также недостаточно изучен вопрос целесообразности

применения и диагностической значимости анализа количественных параметров КУ-УЗИ в дифференциальной диагностике ООП, встречающегося у немногих авторов (Oliviera P. B. et al., 2013; Shan Q. Y. et al., 2016; Shaible J. et al., 2019). Современные УЗКП на территории России были зарегистрированы только в 2014 г., поэтому в нашей стране КУ-УЗИ не получило широкого распространения. Отечественные работы по применению КУ-УЗИ для диагностики очаговой патологии печени немногочисленны, часто носят обзорный характер, большинство из них посвящены диагностике МПП, не определено место КУ-УЗИ в протоколе обследования пациентов с очаговой патологией печени, что явилось обоснованием для выполнения данного исследования.

**Цель исследования** – на основании анализа качественных и количественных параметров контраст-усиленного ультразвукового исследования печени установить его возможности в выявлении и дифференциальной диагностике опухолей печени.

#### **Задачи исследования**

1. Разработать и оценить при контраст-усиленном ультразвуковом исследовании типичные качественные характеристики в зависимости от фаз контрастирования и пороговые количественные показатели на основе кривых «время-интенсивность» различных типов опухолей печени, определить их дифференциально-диагностические возможности при разных опухолях печени.
2. Создать алгоритм и определить возможности контраст-усиленного ультразвукового исследования в выявлении метастазов печени.
3. Оценить диагностические возможности контраст-усиленного ультразвукового исследования в алгоритме применения различных методов лучевой диагностики для дифференциальной диагностики опухолевых поражений печени.

**Научная новизна исследования.** Впервые в России на большом клиническом материале стандартизирована методология выполнения качественного и количественного КУ-УЗИ при ООП. Доказана высокая диагностическая точность качественного КУ-УЗИ и определены дополнительные качественные критерии для дифференциальной диагностики

различных типов ООП. Установлена высокая диагностическая точность количественного КУ-УЗИ для дифференциальной диагностики ООП в случаях сомнительных результатов качественного КУ-УЗИ, выделены информативные количественные показатели КУ-УЗИ и определены их пороговые значения, предложен диагностический алгоритм оценки количественных показателей КУ-УЗИ. Определена оптимальная дозировка контрастного препарата для различных групп пациентов. Проведено сравнение возможностей УЗИ, КУ-УЗИ и динамической МСКТ в выявлении метастазов в печени.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Результаты проведенного исследования расширяют диагностические возможности УЗИ в выявлении опухолевых образований в печени и позволяют сократить количество исследований с воздействием ионизирующего излучения и нефротоксичных контрастных препаратов, проводить дифференциальную диагностику ООП и поиск метастазов в печени у пациентов с противопоказаниями или техническими ограничениями к проведению МСКТ и МРТ с внутривенным контрастированием. Результаты проведенной работы могут быть использованы в профессиональной деятельности врачей УЗД, онкологов при обследовании пациентов с опухолевыми поражениями печени.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Применение контрастных препаратов значительно повышает возможности УЗИ в выявлении и дифференциальной диагностике опухолевых образований печени.
2. Анализ количественных параметров КУ-УЗИ при ООП является полезным дополнением к качественному КУ-УЗИ, способствуя повышению информативности этих исследований.
3. КУ-УЗИ может использоваться для выявления метастазов в печени в качестве первоначального метода инструментального обследования.
4. Оптимальная дозировка контрастного вещества зависит от класса, используемого УЗ-сканера и в большинстве случаев для пациентов без диффузных заболеваний печени составляет 1,2 мл; для пациентов с диффузными заболеваниями печени (стеатоз, выраженный фиброз или цирроз печени) – 2,4 мл.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования.**

Обеспечиваются научной постановкой цели и задач, достаточным числом наблюдений (114 ООП у 105 пациентов), выбором методов исследования: комплексного обследования лучевыми методами диагностики, включающего традиционное УЗИ, КУ-УЗИ с анализом качественных и количественных параметров, МСКТ или МРТ с в/в контрастированием, результатами гистологического исследования и динамического наблюдения. Разработка дизайна исследования осуществлялась с поэтапным расчетом необходимого размера выборки, способного обеспечить мощность исследования, достаточную для обоснования заключений.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на VII Съезде Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине, XII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2018», научно-практической конференции «Редкие наблюдения и ошибки инструментальной диагностики» (Звенигород, 2017), I Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия», II Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия», VIII Съезде Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ).

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделения ультразвуковой диагностики ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Ярославль» и лаборатории ультразвуковой диагностики ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского».

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 4 в рецензируемых научных медицинских изданиях, рекомендуемых ВАК РФ, и 2 монографии.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 129 страницах и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций списка сокращений и приложения. Работа содержит 29 таблиц и иллюстрирована 48

рисунками. Список литературы включает 211 источников, из которых 62 публикации на русском и 149 публикаций на английском языке.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материал и методы исследования.** Работа основана на анализе результатов ретро- и проспективного сопоставления данных КУ-УЗИ и комплексного обследования 105 пациентов (49 мужчин и 56 женщин) в возрасте 18–89 лет (средний возраст  $52,94 \pm 15,4$  лет) с исследованными 114 опухолевыми образованиями печени. Размеры образований составили от 5 до 167 мм, средний размер образований –  $38,01 \pm 31,51$  мм. Всем пациентам выполнялось стандартное ультразвуковое исследование печени в В-режиме с применением доплеровских методик, КУ-УЗИ с УЗКП «Соновью», а также МСКТ или МРТ печени с в/в контрастированием. Окончательный диагноз во всех случаях установлен на основании данных УЗИ, МСКТ или МРТ с контрастным усилением и динамического наблюдения, а также по результатам морфологической верификации в случае 43 (93,4 %) ЗООП и 22 (32,35 %) ДООП. У 22 пациентов окончательный диагноз был установлен до проведения КУ-УЗИ. Распределение ООП в соответствии с гистологическим типом по результатам комплексного обследования и этапом КУ-УЗИ представлено в Таблице 1. Группу исследования ретроспективной оценки возможностей КУ-УЗИ в выявлении метастазов в печени составили 22 пациента в возрасте 35–81 года (средний возраст  $55,13 \pm 14,8$  лет). Перед выполнением КУ-УЗИ всем пациентам проводилось стандартное УЗИ печени с оценкой условий сканирования, состояния паренхимы печени, наличия ООП, их количества и расположения, экоструктуры и васкуляризации. Все пациенты перед проведением процедуры дали добровольное информированное согласие. Для проведения УЗИ и КУ-УЗИ печени использовали УЗ-сканеры DC-8 (Mindray, Китай), S9 (Sonoscape, Китай), Logiq S8 (GE, США), EPIQ 7 (Philips, Нидерланды), Ascendus (Hitachi, Япония) с конвексными мультисекторными датчиками частотой 3–5 МГц. КУ-УЗИ проводили в режиме для исследований с применением УЗКП (с низким

механическим индексом, МИ 0,08–0,12). Инъекция УЗКП «Соновью» (Bracco Suisse SA, Швейцария) выполнялась с использованием периферического венозного катетера диаметром 20 G. Разовая доза УЗКП при исследовании на приборах высокого класса на фоне неизменной паренхимы печени (107 исследований) составила 1,2 мл с последующим введением 5 мл раствора NaCl 0,9 %, а в случаях диффузных изменений паренхимы печени или при исследовании на приборах среднего класса – 2,4 мл с последующим введением 10 мл раствора NaCl 0,9 % (11 исследований). Во всех случаях производилось непрерывное сканирование с началом отсчета времени и записью видеопетли с момента введения УЗКП до 240–300 секунд, либо до регистрации выраженного вымывания контрастного препарата из ООП, после появления которого проводилось сканирование всей печени для выявления дополнительных ООП.

Таблица 1 – Распределение ООП в соответствии с их гистологическим типом и этапом КУ-УЗИ

Тип ЗООП	Анализ качественных характеристик	Анализ количественных характеристик
Гепатоцеллюлярные карциномы	12	9
Холангиоцеллюлярные карциномы	4	-
Метастазы в печень	30	14
Кисты печени	10	5
Гемангиомы	36	12
Фокально-нодулярная гиперплазия	12	8
Аденомы печени	10	9
Всего	114	57

Качественные характеристики КУ-УЗИ оценивали по сравнению с неизменной паренхимой в артериальную (от 10–20 до 30–45 с после введения УЗКП), портальную (45–120 с) и позднюю (после 120 с) сосудистые фазы. По результатам КУ-УЗИ ООП подразделяли по следующим параметрам:

1. Интенсивность контрастирования ОПП в артериальную, портальную, позднюю фазы (отсутствие, гипо-, изо- или гиперконтрастирование);
2. Скорость заполнения образования УЗКП в артериальную фазу (быстрое, медленное);

3. Тип заполнения образования УЗКП в артериальную фазу (центробежное, центростремительное, диффузное);

4. Однородность заполнения образования УЗКП (однородное, неоднородное);

5. Наличие дополнительных признаков контрастирования ОПП в артериальную фазу (рисунок «спицы колеса», ПГК, ПКК).

Количественный анализ КУ-УЗИ выполнялся с использованием встроенного программного обеспечения ContrastQA УЗ-сканера DC-8 (Mindray, Китай) в режиме постобработки. Окно опроса (ROI) располагалось на ООП, захватывая максимум его площади и смещаясь синхронно с ООП. Построение и анализ кривой «время-интенсивность» производились автоматически. Анализ проводился по следующим параметрам (Рисунок 1):

- 1) время появления контрастного усиления (АТ, с);
- 2) скорость подъема кривой (AS, дБ/с);
- 3) время до пика интенсивности (ТТР, с);
- 4) пиковая интенсивность (PI, дБ);
- 5) время полувыведения (DT/2, с);
- 6) скорость снижения кривой (DS, дБ/с).

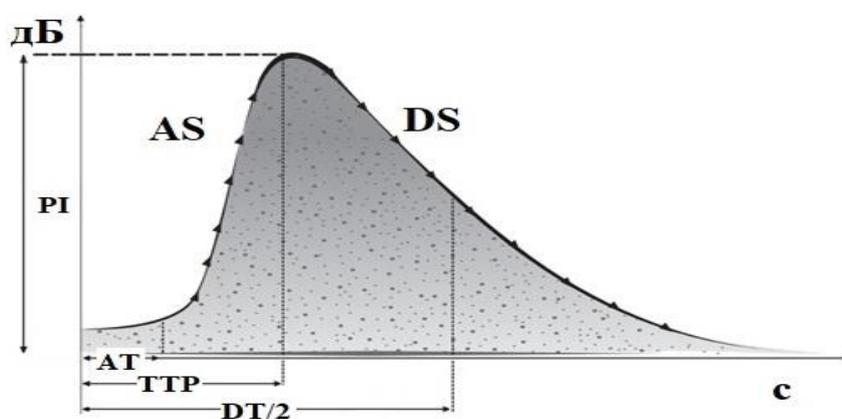


Рисунок 1 – Схематичное изображение кривой «время-интенсивность» с основными количественными параметрами

Последовательное сканирование каждого сегмента печени с одновременной видеофиксацией полученного изображения выполнялось для выявления дополнительных ОПП после регистрации эффекта вымывания в «целевом» образовании. В режиме постобработки записанный видеоклип повторно анализировался, количество и расположение ООП, выявленных при

КУ-УЗИ, сравнивались с результатами УЗИ без контрастного усиления и МСКТ с в/в контрастированием.

Статистическую обработку данных произвели с помощью программ STATISTICA (Data analysis software system, StatSoft, Inc. 2014), версия 12.5, MedCalc Statistical Software, версия 15.8 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) для Windows. В зависимости от типа данных использовались параметрические и непараметрические тесты и критерии. Степень диагностической информативности каждого признака оценивалась процедурой ROC-анализа. Оценка диагностической ценности метода в целом и каждого из параметров отдельно производилась путем расчета чувствительности, специфичности, общей точности, положительного предсказательного значения (ППЗ) и отрицательного предсказательного значения (ОПЗ).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Во всех проведенных исследованиях в артериальную фазу паренхима печени характеризовалась однородным контрастным усилением с равномерным его нарастанием в портальную фазу и медленным снижением в позднюю фазу.

Простые кисты печени ( $n=10$ ) достоверно отличались ( $p \leq 0,001$ ) от всех других типов ООП отсутствием контрастирования во все фазы, вследствие чего они были представлены неконтрастированными участками с четкими контурами, идентичными по локализации, форме и размеру изображения в В-режиме. В Таблице 2 представлено распределение 104 ООП по группам и типам в соответствии с анализируемыми качественными параметрами КУ-УЗИ.

Выявлены достоверные отличия ДООП и ЗООП ( $p \leq 0,001$ ) по типу контрастирования ООП в портальную и позднюю фазу, однородности и типу заполнения ООП УЗКП ( $p \leq 0,05$ ). В портальную и позднюю фазы ЗООП характеризовались гипоконтрастированием, а ДООП – изо- или гиперконтрастированием.

Таблица 2 – Распределение групп и типов ООП в соответствии с анализируемыми качественными параметрами контрастирования

Параметр	Тип ООП					
	Доброкачественные n=58			Злокачественные n=46		
	ГА	ФНГ	ГЦА	МПП	ГЦК	ХЦК
	n=36	n=12	n=10	n=30	n= 12	n=4
Интенсивность контрастирования ОПП в артериальную фазу						
Гипо -	18(31%)			17 (37%)		
	18 (50%)	-	-	15 (50%)	1 (8,3 %)	1(25%)
Изо-	1 (1,7%)			4 (8,7%)		
	1 (2,8%)	-	-	-	2 (16,7%)	2(50%)
Гипер-	39 (67,3%)			25 (54,3%)		
	17 (47,2%)	12 (100%)	10 (100%)	15(50%)	9 (75 %)	1(25%)
Интенсивность контрастирования ОПП в портальную фазу						
Гипо -	3 (5,2%)			36 (78,3%)		
	3 (8,3%)	-	-	28 (93,3%)	4 (33,3%)	4 (100%)
Изо-	24 (41,4%)			10 (21,7%)		
	15 (41,7%)	6 (50%)	3 (30%)	2 (6,7%)	8 (66,7%)	
Гипер-	31 (53,4%)			-		
	18 (50%)	6 (50%)	7 (70%)	-	-	-
Тип контрастирования ОПП в позднюю фазу						
Гипо -	5 (8,6 %)			44 (95,6%)		
	3 (5,5%)	-	2 (20%)	30 (100%)	10 (83,3%)	4 (100%)
Изо-	30 (51,7%)			2 (4,4%)		
	14 (38,9%)	8 (66,7%)	8 (80%)	-	2 (16,7%)	-
Гипер-	23 (32,7%)			-		
	19 (52,7%)	4 (33,3%)	-	-	-	-
Тип заполнения ООП контрастом						
Центробежное	8 (13,8%)			-		
	-	8(66,7%)	-	-	-	-
Центростремит.	30 (51,2%)			-		
	30 (83,3%)	-	-	-	-	-
Диффузное	20 (34,5%)			46 (100%)		
	6 (16,7%)	4 (33,3%)	10 (100%)	30 (100%)	12 (100%)	4 (100%)
Накопление УЗКП						
Быстрое	31 (53,4%)			29 (63,0%)		
	9 (25%)	12 (100%)	10(100%)	25 (16,7%)	4 (33,3%)	-
Медленное	27 (46,6%)			17 (37,0%)		
	27 (75%)	-	-	5 (83,3%)	8 (66,7%)	4 (100%)
Однородность накопления						
Однородное	44 (75,9%)			13 (28,3%)		
	25 (69,4%)	11 (91,7%)	8 (80%)	7 (23,3%)	4 (33,3%)	2 (50%)
Неоднородное	14 (24,1%)			33 (71,7%)		
	11 (30,6%)	1 (8,3%)	2 (20%)	23 (76,7%)	8 (66,7%)	2 (50%)
Дополнительные признаки						
Спицы колеса	-	3 (25%)	-	-	-	-
ПГК	28 (77,8%)	-	-	-	-	-
ПКК	-	-	-	19(63,3%)	-	-

Наилучшие показатели чувствительности, специфичности, точности, ППЗ и ОПЗ выявлены для теста «Гипоконтрастирование в позднюю фазу – ЗООП» и составляют 95,65 %, 91,37 %, 93,26 %, 89,79 % и 96,36 %, соответственно. Также для дифференциальной диагностики ООП чрезвычайно важно было установить, являлось ли гипоконтрастирование следствием недостаточного накопления УЗКП или его вымывания, т. е. снижения контрастного усиления, следующего за пиком контрастирования, даже если в момент пика образование было гипоконтрастированным по отношению к окружающей паренхиме. С использованием теста «Вымывание УЗКП в позднюю фазу – ЗООП» чувствительность, специфичность, точность, ППЗ и ОПЗ составили 95,65 %, 94,82 %, 95,19 %, 93,61 % и 96,49 %, соответственно.

Также ЗООП характеризовались неоднородным диффузным контрастированием, но данные признаки обладают невысокой диагностической точностью. Чувствительность, специфичность, точность, ППЗ и ОПЗ теста «Диффузное заполнение ООП контрастом – ЗООП» составили 100 %, 65,10 %, 80,76 %, 69,69 % и 100 %, а теста «Неоднородное контрастирование – ЗООП» – 71,73 %, 75,86 %, 74,04 %, 70,21 % и 77,19 %, соответственно.

Осуществлен поиск различий между типами ООП. В группе ЗООП гепатоцеллюлярные карциномы характеризовались более поздним и менее выраженным вымыванием УЗКП ( $p \leq 0,01$ ), гипоконтрастирование отмечалось в позднюю фазу (всегда спустя 80–120 секунд после введения УЗКП), в портальную фазу чаще наблюдалось изоконтрастирование. Данные признаки были объединены в тест «Мягкое позднее вымывание УЗКП – ГЦК», который характеризовался чувствительностью – 83,33 %, специфичностью – 95,65 %, точностью – 94,23 %, ППЗ – 71,42 %, ОПЗ – 97,77 %. Подобный тип вымывания был отмечен в двух случаях ГЦА, что затруднило их дифференциальную диагностику с ГЦК. Также ГЦК достоверно отличались от МПП, ФНГ и ГЦА медленным заполнением образования УЗКП ( $p \leq 0,05$ ), но данные признаки характеризовались низкими показателями диагностической информативности, поэтому они не могут использоваться в качестве дифференциально-

диагностических критериев. Сложности диагностики возникли, когда ГЦК остались в позднюю фазу изоконтрастированными (два случая), их размеры составили 3,36 и 5,4 см, в этих случаях была выявлена высокая степень дифференцировки опухоли. Таким образом, КУ-УЗИ демонстрирует высокую специфичность и точность в диагностике ГЦК при недостаточно высокой чувствительности за счет высокодифференцированных карцином, что требует поиска дополнительных диагностических критериев.

Вне зависимости от характера контрастирования в артериальную фазу метастазы в печени достоверно отличались от ДООП и ГЦК выраженным гипоконтрастированием в портальную и позднюю фазы ( $p \leq 0,001$ ). Эффект вымывания наблюдался в конце артериальной либо в начале портальной фазы, обычно ранее 60 сек, в результате чего образования визуализировались как дефекты перфузии с неровными контурами на фоне хорошо контрастированной паренхимы печени. Тест «Раннее выраженное вымывание УЗКП – МПП» характеризовался чувствительностью – 93,33 %, специфичностью – 94,59 %, точностью – 94,23 %, ППЗ – 87,50 %, ОПЗ – 97,22 %. Отсутствие эффекта вымывания в портальную фазу отмечено нами только в двух случаях метастазов размерами до 2 см. В этих случаях гипоконтрастирование отмечено только в начале поздней фазы, но отличалось большей выраженностью, чем при ГЦК. Диффузный тип контрастирования достоверно отличал МПП от гемангиом и ФНГ ( $p \leq 0,002$ ). Периферическое кольцевидное контрастирование в артериальную фазу отмечено только в случае МПП, что достоверно отличало их от других типов ООП ( $p \leq 0,001$ ), чувствительность – 63,33 %, специфичность – 100 %, точность – 93,26 %, ППЗ – 100 %, ОПЗ – 87,05 %.

Как и в случае других злокачественных ООП, холангиокарциномы в портальную и позднюю фазы характеризовались гипоконтрастированием, сходным с МПП. По-видимому, из-за малого количества наблюдений ХЦК достоверные их отличия при КУ-УЗИ от других типов ЗООП не выявлены.

Достоверным дифференциально диагностическим признаком гемангиом печени от всех других типов ООП являлось периферическое узловое

(«глобулярное» или глыбчатое) контрастное усиление с центростремительным заполнением ООП ( $p \leq 0,001$ ), что в сочетании с характерным для ДООП устойчивым контрастированием в портальную и позднюю фазы являлось надежным критерием диагностики гемангиом печени: чувствительность – 80,55 %, специфичность – 100 %, точность – 93,26 %, ППЗ – 100 %, ОПЗ – 90,66 %. В группе ДООП выявлены также достоверные отличия по скорости ( $p \leq 0,001$ ) и типу ( $p \leq 0,01$ ) контрастирования ООП в артериальную фазу, однако диагностическая информативность данных признаков недостаточна для использования их в качестве дифференциально-диагностических критериев. Образование считали гипоконтрастированным в случаях, когда контрастное усиление его большей части на протяжении артериальной фазы не сравнивалось или не превысило интенсивность контрастирования паренхимы печени. Сложности возникли при дифференциальной диагностике гемангиом с быстрым диффузным заполнением УЗКП (6 случаев), что не позволило дифференцировать их от ФНГ и ГЦА, а также в двух случаях, когда характерного центростремительного заполнения ООП не происходило и на протяжении всех сосудистых фаз ГА были гипоконтрастированы, но, в отличие от МПП, вымывание УЗКП в периферических отделах ОПП не определялось. Указанные ограничения требовали продолжения исследования, направленного на повышение диагностической точности КУ-УЗИ в случае отсутствия типичных признаков контрастирования гемангиом печени.

ФНГ достоверно отличались ( $p \leq 0,01$ ) от ГЦК и ГА быстрым контрастированием в артериальную фазу, в большинстве случаев полное заполнение образования УЗКП наступало еще до начала контрастирования паренхимы печени. Кроме того, ФНГ достоверно отличались от всех типов ООП по типу заполнения УЗКП ( $p \leq 0,01$ ). Тест «Центростремительное заполнение УЗКП – ФНГ» характеризуется чувствительностью – 66,66 %, специфичностью – 100 %, точностью – 96,15 %, ППЗ – 100 %, ОПЗ – 95,83 %.

Сложности дифференциальной диагностики ФНГ с ГЦА и быстро контрастируемых ГА были связаны с высокой скоростью контрастирования этих

образований, что требовало покадрового анализа видеопетли, а в четырех случаях точно установить центробежный характер заполнения не удалось.

Гепатоцеллюлярные аденомы отличались от других ДООП типом заполнения ООП контрастом ( $p \leq 0,05$ ). Тест «Быстрое диффузное заполнение ООП – ГЦА» в группе ДООП характеризовался чувствительностью – 100 %, специфичностью – 79,16 %, точностью – 82,75 %, ППЗ – 50 %, ОПЗ – 100 %. Однако данный признак не позволил дифференцировать ГЦА от ЗООП, при которых также определяется диффузное заполнение ООП контрастом. Как и другие ДООП, ГЦА отличались от ЗООП изоконтрастированием в поздней фазе ( $p \leq 0,002$ ), а также однородностью контрастирования ( $p \leq 0,05$ ), однако диагностическая информативность последнего признака недостаточна для использования его в качестве самостоятельного диагностического критерия. Умеренно выраженное гипоконтрастирование в поздней фазе было выявлено в двух случаях ГЦА, поэтому дифференциальная диагностика ГЦК в этих случаях с использованием только качественных параметров КУ-УЗИ была невозможна.

Выявлена высокая специфичность качественных параметров КУ-УЗИ в дифференциальной диагностике различных типов ООП, примеры контрастирования которых представлены в таблице 3. Более низкие показатели чувствительности обусловлены нетипично контрастируемыми ООП, что требует поиска дополнительных надежных и объективных дифференциально-диагностических критериев.

При анализе количественных параметров КУ-УЗИ отсутствие контрастного усиления кист печени ( $n=5$ ) подтверждалось кривой «время-интенсивность» без периодов накопления и вымывания УЗКП, поэтому из дальнейшего анализа эти пациенты были исключены.

Выделены характерные для различных типов ООП количественные показатели КУ-УЗИ (таблица 4), значения показателя DS представлены в виде модуля. В дифференциальной диагностике ЗООП и ДООП высокую диагностическую информативность демонстрируют показатели, характеризующие интенсивность вымывания УЗКП  $DT/2$  и DS ( $p \leq 0,01$ ): при пороговом значении  $DT/2 \leq 112,50$  с чувствительность и специфичность в

диагностике ЗООП составили 95,7 и 100,0 % (AUC – 0,997), а при  $DS \geq 0,06$  дБ/с – 95,7 и 96,6 % (AUC – 0,996), соответственно.

Таблица 3 – Примеры контрастирования различных типов ООП в различные сосудистые фазы

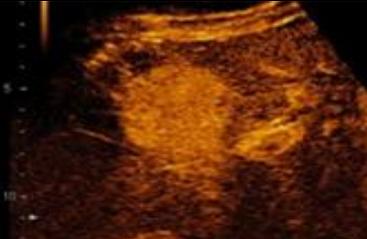
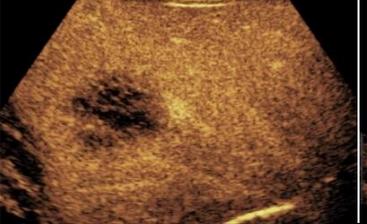
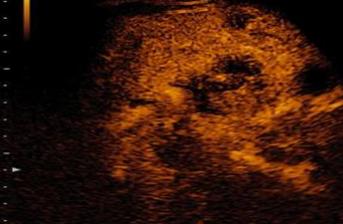
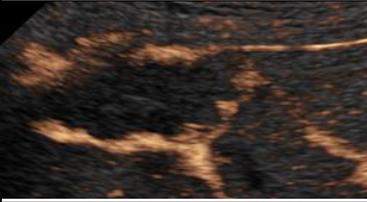
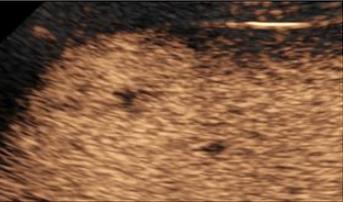
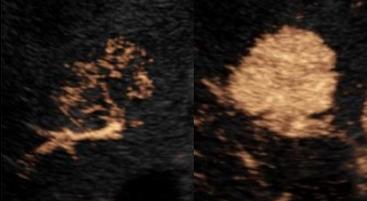
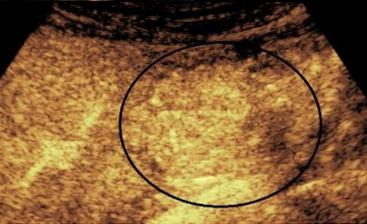
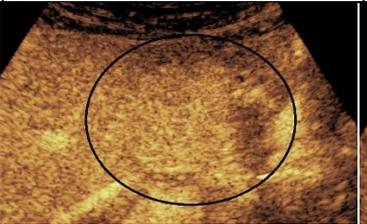
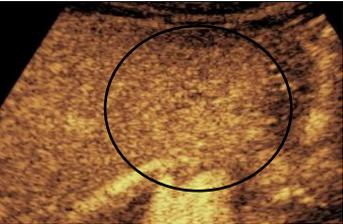
Тип ООП	Артериальная фаза	Портальная фаза	Поздняя фаза
ГЦК			
ГЦК			
Метастаз			
ХЦК			
Гемангиома			
ФНГ			
ГЦА			

Таблица 4 – Значения количественных показателей КУ-УЗИ по группам и типам ООП, представлены в виде Медианы и 5-95 перцентилей для ДООП и ЗООП, и Медианы и 10-90 перцентилей для каждого из типов ООП

Показатель	ЗООП (n=23)	ДООП (n=29)	ГЦК (n=9)	МПП (n=15)	ГА (n=12)	ФНГ (n=8)	ГЦА (n=9)
АТ, с	13,25 7,8-18,2	12,45 7,5-16,8	13,70 10,4-18,6	11,97 8,1-14,3	13,83 10,2-17,6	11,36 7,3-13,5	11,20 8,8-15,7
ТТР, с	25,49 14,4-34,3	26,10 18,3-68,5	27,59 22,3-31,6	23,86 15,7-29,2	56,94 37,8-68,7	24,45 16,4-27,5	22,00 19,0-25,4
PI, дБ	34,43 27,9-36,6	35,57 28,6-39,1	34,22 31,5-36,4	34,51 28,3-36,2	33,45 27,1-37,5	38,47 34,9-39,2	35,23 33,4-38,1
AS, дБ/с	0,84 0,35-1,94	0,65 0,22-1,36	0,72 0,39-0,84	1,07 0,73-1,65	0,42 0,20-0,67	0,77 0,58-1,27	0,98 0,50-1,37
DT/2, с	65,33 51,7-124,9	182,36 135,4-230,1	106,49 90,5-133,8	61,80 52,2-76,7	190,75 161,6-209,6	170,34 163,2-230,7	163,2 135,9-186,1
DS, дБ/с	0,11 0,04-0,31	0,02 0,01-0,04	0,08 0,05-0,09	0,17 0,10-0,22	0,02 0,01-0,03	0,02 0,01-0,04	0,03 0,01-0,05

Учитывая важность выявления злокачественных ООП, было решено повысить чувствительность до 100 %, установив пороговое значение параметра  $DT/2 \leq 147,97$ , таким образом, специфичность его снизилась до 93,1 %. Выявлены достоверные отличия показателей PI и AS между группами ДООП и ЗООП ( $p \leq 0,05$ ), однако их информативность в диагностике ЗООП оказалась достаточно низкой: при  $PI \geq 34,9$  дБ чувствительность – 78,3 %, специфичность – 58,6 % (AUC – 0,699), при  $AS > 0,77$  дБ/с – 69,6 и 69,0 %, соответственно (AUC – 0,696). В диагностике МПП показатели чувствительности и специфичности при  $DT/2 \leq 82,34$  с составили по 100,0 % (AUC – 1,000); при  $DS \geq 0,09$  дБ/с – 94,7 и 100,0 % (AUC – 0,992) соответственно. При ГА значение ТТР было достоверно выше, а AS – достоверно ниже, чем при всех других типах ООП ( $p \leq 0,01$ ). При  $TTR \geq 32,620$  с чувствительность в диагностике ГА составила – 97,5 %, специфичность – 100,0 %, AUC – 0,998, а при  $AS < 0,670$  дБ/с чувствительность – 77,5 %, специфичность – 100,0 %, AUC – 0,934. Также гемангиомы печени отличаются от ФНГ и ГЦА более поздним временем появления контраста в ООП (АТ, с), меньшей пиковой интенсивностью (PI, дБ) и большим временем полувыведения УЗКП (DT/2, дБ/с), однако диагностическая информативность этих показателей оказалась достаточно низкой.

В результате проведенного исследования нами предложен следующий диагностический алгоритм (рисунок 2). Первым этапом с учетом DT/2 и DS дифференцируются ДООП и ЗООП. Затем с учетом TTP, AS и PI дифференцируются различные типы ДООП и с учетом DT/2 и DS – типы ЗООП.

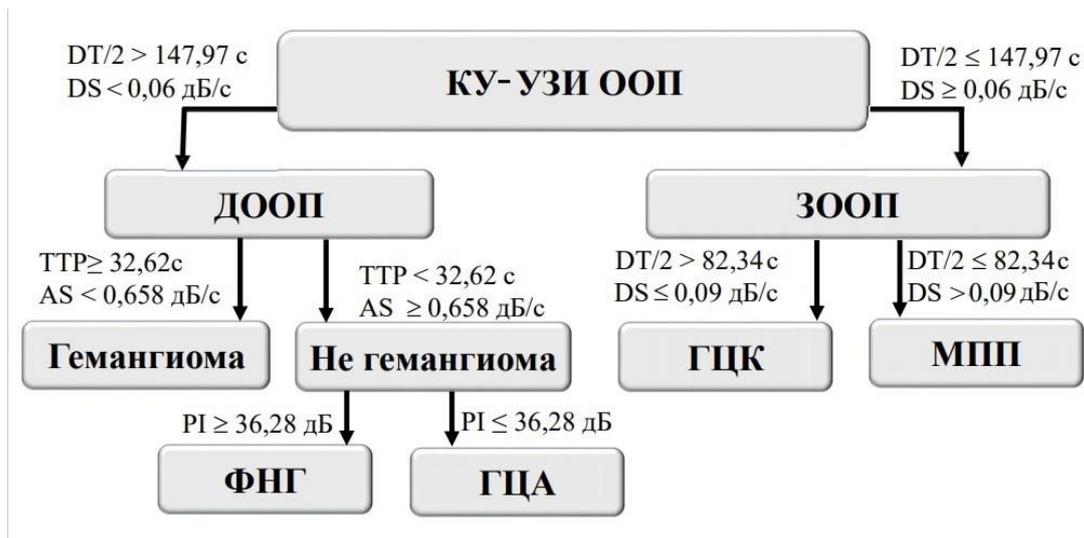


Рисунок 2 – Алгоритм дифференциальной диагностики ООП с использованием количественного анализа КУ-УЗИ

Минимальный диаметр образований, выявленных при КУ-УЗИ, – 5 мм, МСКТ – 5 мм, УЗИ – 8 мм. Количество очагов при МПП, выявленных различными методами лучевой визуализации, представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Количество выявленных образований у пациентов с МПП при использовании различных методов визуализации

Метод	Размер				Всего
	<1 см	1-2 см	2-5 см	>5 см	
УЗИ	49	56	39	5	148
КУ-УЗИ	69	69	39	5	182
МСКТ	72	70	39	5	186

Наибольшие различия в количестве выявленных образований наблюдаются в группе ООП  $\geq 1$  см и в основном встречались при множественном характере образований. Применение УЗКП позволило повысить чувствительность УЗИ в выявлении МПП с 79,56 до 97,84 %, в группе МПП размерами <1 см – с 64,47 до

95,83 %, в группе размерами 1–2 см – с 80 до 98,57 %, при использовании МСКТ с контрастным усилением в качестве референсного метода.

Выявлены высокие коэффициенты согласованности КУ-УЗИ и МСКТ даже при размерах образований менее 1 см (таблица 6). Коэффициенты межисследовательской согласованности УЗИ с МСКТ и КУ-УЗИ возрастают по мере увеличения размера образований.

Таблица 6 – Показатели межисследовательской согласованности КУ-УЗИ, МСКТ и УЗИ в выявлении метастазов в печени

Метод	Размер				
	<1 см	1-2 см	2-5 см	>5 см	Все
УЗИ/КУ-УЗИ	0,625 [0,264-0,985]	0,730 [0,345-1,000]	1,000	1,000	0,792 [0,551-1,000]
УЗИ/ МСКТ	0,540 [0,180-0,901]	0,705 [0,333-1,000]	1,000	1,000	0,746 [0,499-0,992]
КУ-УЗИ/МСКТ	0,913 [0,818-1,000]	0,972 [0,915-1,000]	1,000	1,000	0,957 [0,913-1,000]

## ВЫВОДЫ

1. Анализ качественных характеристик контраст-усиленного ультразвукового исследования позволяет достоверно дифференцировать злокачественные и доброкачественные опухолевые поражения печени: эффект вымывания достоверно указывает на злокачественность опухолевого поражения печени, а отсутствие этого эффекта – на его доброкачественность (чувствительность – 95,6 %, специфичность – 93,1 %, точность – 94,23 %, предсказательное положительное значение – 91,66 %, отрицательное предсказательное значение – 96,42 %). Количественный анализ контраст-усиленного ультразвукового исследования на основе анализа кривых «время-интенсивность» позволяет повысить его диагностическую точность в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолевых поражений печени.

2. Тип накопления ультразвукового контрастного препарата опухолевым поражением печени в артериальной фазе позволяет выполнять достоверное дифференцирование внутри групп доброкачественных и злокачественных опухолей печени. Также при количественном контраст-усиленном ультразвуковом исследовании установлено, что для злокачественных опухолевых поражений печени период полувыведения ультразвукового контрастного препарата равен  $(DT/2) \leq 147,97$  с (чувствительность – 100 %, специфичность – 93,1 %, AUC – 0,9975), а скорость снижения кривой  $(DS) \geq 0,06$  дБ/с (чувствительность – 95,65 % специфичность – 96,55 % AUC – 0,996). Для метастатического поражения печени характерными являются время полувыведения ультразвукового контрастного препарата  $(DT/2) \leq 82,34$  с (чувствительность – 100 %, специфичность – 100,0 % AUC – 1,000) и скорость снижения кривой  $(DS) > 0,09$  дБ/с (чувствительность – 94,7 %, специфичность – 100,0 % AUC – 0,992). В группе доброкачественных опухолей печени для гемангиом характерно время до пика интенсивности (TTP)  $\geq 32,62$  с (чувствительность – 97,5 %, специфичность – 100,0 %, AUC – 0,998), а скорость подъема кривой  $(AS) \leq 0,67$  дБ/с (чувствительность – 77,5 %, специфичность – 100,0 %, AUC – 0,934); для фокальной нодулярной гиперплазии характерно значение пиковой интенсивности контрастного усиления (PI)  $\geq 36,28$  дБ (чувствительность 81,80 %, специфичность – 87,50 % AUC – 0,895).

3. Применение контраст-усиленного ультразвукового исследования позволяет существенно повысить диагностическую точность скринингового ультразвукового исследования в выявлении метастатического поражения печени с 79,56 до 97,84 %.

4. Применение контраст-усиленного ультразвукового исследования оправданно для характеристики опухолевого поражения печени после его выявления при первичном стандартном ультразвуковом исследовании, а также при сомнительных результатах других лучевых методов исследования.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с впервые выявленным при стандартном ультразвуковом исследовании опухолевым поражением печени целесообразно включить в алгоритм диагностического инструментального обследования контраст-усиленное ультразвуковое исследование для ускорения дифференциальной диагностики, выбора тактики дальнейшего обследования и лечения.

2. У пациентов со злокачественными новообразованиями вне печени и подозрением на ее метастатическое поражение контраст-усиленное ультразвуковое исследование – альтернатива контраст-усиленным МРТ/МСКТ, особенно при наличии противопоказаний к их выполнению, для выявления очаговых поражений печени и, по показаниям, динамического наблюдения.

3. Для стандартизации контраст-усиленного ультразвукового исследования следует использовать следующие методологические приемы:

3.1 При первичном ультразвуковом исследовании в В-режиме необходимо оценить количество и расположение опухолей печени, произвести поиск оптимального для визуализации объекта интереса. Оптимальным объектом является такая опухоль печени, при которой возможна ее адекватная непрерывная визуализация при неглубоком дыхании пациента без наличия артефактов и фонового шума.

3.2 При использовании ультразвуковых сканеров высокого и экспертного классов для исследования опухолей печени на фоне неизменной паренхимы печени достаточно внутривенного введения 1,2 мл ультразвукового контрастного препарата, но при использовании ультразвуковых сканеров среднего класса, а также на фоне диффузных изменений печени (стеатоз печени, выраженный фиброз и/или цирроз печени) может потребоваться увеличение дозы до 2,4 мл.

4. Выполнение контраст-усиленного ультразвукового исследования возможно в двух вариантах (в обоих случаях необходима видеозапись):

а. «прерывный» вариант – опухолевое поражение печени сканируется от момента введения ультразвукового контрастного препарата в течение 120 с, а затем – с промежутками (20–30 с) до полного снижения контрастного усиления опухолевого поражения печени и ее паренхимы;

б. «непрерывный» вариант – сканирование опухолевого поражения печени осуществляется с момента введения УЗКП до его вымывания; этот

вариант следует использовать при нечеткой визуализации опухолевого поражения печени на серошкальной части экрана и в случае, если планируется проведение количественного анализа контраст-усиленного ультразвукового исследования (0–240 с).

5. На первом этапе выполнения контраст-усиленного ультразвукового исследования производится анализ качественных параметров контрастирования. При выявлении высокоспецифичных признаков опухолевого поражения печени исследование может быть ограничено только этим этапом анализа характеристик контрастирования.

6. В случае сомнительных результатов первого этапа или отсутствия типичных качественных признаков ультразвукового контрастирования следует проводить в качестве второго этапа количественный анализ контраст-усиленного ультразвукового исследования.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Пеняева, Э.И. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в дифференциальной диагностике опухолевых образований печени / Э.И. Пеняева, Ю.Р. Камалов, А.Н. Сенча [и др.] // Медицинская визуализация. – 2017. – Т.21. – №2. – С. 36-52.**
2. **Пеняева, Э.И. Применение количественного анализа ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике опухолевых образований печени / Э.И. Пеняева, Ю.Р. Камалов, А.Н. Сенча [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2018. – №1. – С. 13-29.**
3. **Сенча, А.Н. Ультразвуковые контрасты в эхографии / А.Н. Сенча, Е.А. Сенча, Э.И. Пеняева [и др.] // Практическая медицина. – 2018. – №1 (112). – С. 74-80.**
4. **Пеняева, Э. И. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговых поражений печени: возможности, методология, артефакты (обзор литературы) / Э.И. Пеняева, Ю.Р. Камалов, А.Н. Сенча // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2018. – №3. – С. 12-31.**
5. **Ультразвуковое исследование с использованием контрастных препаратов / А.Н. Сенча, М.С. Могутов, Э.И. Пеняева [и др.] / Под общ. ред. А. Н. Сенча. – Москва: ВИДАР-М. – 2015. – 144 стр.**
6. **Сенча, А.Н. Ультразвуковое исследование с использованием контрастных препаратов в дифференциальной диагностике опухолей различных локализаций// А.Н. Сенча, М.С. Могутов, Ю.Н. Патрунов, Э.И. Пеняева [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 5S. – С. 158b.**

7. Сенча, А.Н. Ультразвуковое исследование с использованием контрастных препаратов в диагностике опухолей различных локализаций / А.Н. Сенча, **Э.И. Пеняева**, М.С. Могутов [и др.] // XVII Всероссийский образовательный форум «Мать и Дитя» 27-30 сентября 2016г. г. Москва. Сборник научных работ. – Москва, 2016. – С. 241.
8. **Пеняева Э.И.**, Сенча Е.А. Возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговых образований печени //Тезисы IV Уральского Съезда специалистов ультразвуковой диагностики. (Челябинск, 10–12 ноября 2016 года) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2016. – №5. – стр. 92
9. **Пеняева, Э.И.** Возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением в выявлении опухолевых образований печени / Тезисы VIII Съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) (с международным участием) (2-5 октября 2019 года, г. Москва) Часть II // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2019. – № 3. – С. 65-122.
10. **Пеняева, Э.И.** Печень / **Э.И. Пеняева**, Ю. Р. Камалов // Ультразвуковое исследование с применением контрастных препаратов. От простого к сложному Под общ. ред. А. Н. Сенча. – М.: МЕДпресс-информ. – 2021. – 296 с.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ГА** – гемангиомы
- ГЦА** – гепатоцеллюлярные аденомы
- ГЦК** – гепатоцеллюлярные карциномы
- ДООП** – доброкачественные опухолевые образования печени
- ЗООП** – злокачественные опухолевые образования печени
- КУ-УЗИ** – контраст-усиленное ультразвуковое исследование
- МПП** – метастатическое поражение печени
- МРТ** – магнитно-резонансная томография
- МСКТ** – мультиспиральная компьютерная томография
- ООП** – опухолевые образования печени
- ОПЗ** – отрицательное предсказательное значение
- ППЗ** – положительное предсказательное значение
- ПГК** – периферическое глобулярное контрастирование
- ПКК** – периферическое кольцевидное контрастирование
- УЗИ** – ультразвуковое исследование
- УЗКП** – ультразвуковой контрастный препарат
- ФНГ** – фокальная нодулярная гиперплазия
- ХЦК** – холангиокарциномы
- АТ** – время появления контрастного усиления
- AS** – скорость подъема кривой, скорость нарастания контрастного усиления
- ТТР** – время до пика интенсивности
- PI** – пик интенсивности
- DT/2** – время полувыведения УЗКП
- DS** – скорость снижения кривой