



DOI: 10.24835/1607-0763-2017-2-36-52

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в дифференциальной диагностике опухолевых образований печени

Пеняева Э.И.^{1*}, Камалов Ю.Р.², Сенча А.Н.³, Патрунов Ю.Н.¹, Сенча Е.А.⁴

¹ НУЗ «ДКБ на ст. Ярославль ОАО «РЖД», Ярославль, Россия

² ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

³ ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ФГБУ № 9 Лечебно-диагностический центр Минобороны России, Москва, Россия

Value of Contrast-Enhanced Ultrasound in Differential Diagnosis of Focal Liver Lesions

Peniaeva E.I.^{1*}, Kamalov J.R.², Sencha A.N.³, Patrunov U.N.¹, Sencha E.A.⁴

¹ Yaroslavl Railway's Clinic, Yaroslavl, Russia

² The acad. B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery RAMS, Moscow, Russia

³ Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology Russian Ministry of Healthcare, Moscow, Russia

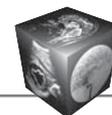
⁴ Federal Medical and Diagnostic Center of the Ministry of Defence of Russian Federation, Moscow, Russia

Цель исследования: оценить диагностические возможности применения ультразвукового исследования (УЗИ) с использованием контрастного препарата Соновью (Бракко Свисс СА, Швейцария) в дифференциальной диагностике опухолевых образований печени (ООП) в условиях многопрофильной клиники на территории Российской Федерации.

Материал и методы. Контраст-усиленное УЗИ (КУУЗИ) печени выполнялось с внутривенным болюсным введением 1,2 мл контрастного препарата Соновью (Бракко Свисс СА, Швейцария) и последующим введением 5 мл 0,9% раствора NaCl. Исследования проводили на сканерах Mindray DC-8 (Mindray, Китай), Logiq S8 (GE, США), Philips EPIQ 7 (Philips, Нидерланды), SonoScape S9 (SonoScape, Китай), Hitachi Ascendus (Hitachi, Япония) с использованием конвексных датчиков 3–5 МГц в специализированном режиме «контраст» с низким механическим индексом (МИ 0,08–0,1). Исследование проведено 73 пациентам в возрасте 18–84 лет (средний возраст 49 лет) с опухолевыми образованиями печени. Из них 22 пациента до КУУЗИ имели установленный диагноз, у остальных КУУЗИ выполнено до установления окончательного диагноза. Во всех случаях пациентам проведена МСКТ печени с внутривенным контрастированием. В 49 (67,12%) из 73

случаев проведено морфологическое исследование после прицельной толстоигольной биопсии или аутопсии. Произведена оценка качественных характеристик контрастного усиления очаговых образований печени.

Результаты. Выявлены качественные характеристики КУУЗИ, позволяющие проводить дифференциальную диагностику ООП. Основным дифференциально-диагностическим признаком доброкачественных и злокачественных ООП при КУУЗИ ($p \leq 0,01$) является появление гипоусиления ООП в портальную и позднюю венозную фазу в случае злокачественных ООП, и изоили гиперусиления в портальную и позднюю венозную фазы в случае доброкачественных ООП. Диффузное неоднородное контрастное усиление характерно для злокачественных ООП, а однородное контрастное усиление – для доброкачественных. Дополнительными дифференциально-диагностическими признаками ($p \leq 0,05$) различных ООП являются тип и характер контрастного усиления в артериальную фазу: неоднородное диффузное контрастное усиление для злокачественных ООП и однородное – для доброкачественных ООП, периферическое узловое центростремительное контрастное усиление – достоверный признак гемангиом печени, центробежное усиление с сосудистым рисунком по типу «спиц колеса» – фокально-нодулярной



гиперплазии и периферическое кольцевидное гиперусиление, раннее появление гипоусиления в начале портальной фазы–метастазов печени.

Выводы. Комплексная оценка качественных параметров КУУЗИ с ультразвуковым контрастным препаратом SonoVue имеет большой диагностический потенциал для дифференциальной диагностики различных ООП (чувствительность 92,85%, специфичность 91,3%, общая точность 92,15%) и может использоваться в повседневной практике врача ультразвуковой диагностики.

Ключевые слова: УЗИ с контрастным усилением, SonoVue, очаговые образования печени.

Ссылка для цитирования: Пеняева Э.И., Камалов Ю.Р., Сенча А.Н., Патрунов Ю.Н., Сенча Е.А. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в дифференциальной диагностике опухолевых образований печени. *Медицинская визуализация*. 2017; 21 (2): 36–52. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-2-36-52.

Purpose: to evaluate the diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) with SonoVue in differential diagnosis of focal liver lesions (FLL) in a multidisciplinary clinic in Russian Federation.

Materials and methods. Bolus intravenous administration of 1.2 ml of SonoVue (Bracco Swiss CA, Switzerland) followed with 5ml saline flush was used for liver CEUS. We utilized the scanners Mindray DC-8 (Mindray, China), Logiq S8 (GE, USA), Philips Epiq 7 (Philips, Holland), SonoScape S9 (SonoScape, China), Hitachi Ascendus (Hitachi, Japan) with 3.0–5.0 MHz convex probes in specialized “contrast” mode with low mechanic index (MI 0.08–0.1). The study conferred 73 patients in the age between 18 and 84 years (mean age 49 years) with FLL. CEUS was performed in 22 patients with previously verified diagnosis, while the rest of patients underwent CEUS before the final diagnosis. Contrast-enhanced liver CT was performed in all patients. In 49 (67.12%) of 73 cases, a pathology was performed after a targeted core-needle biopsy or autopsy. Qualitative features of US contrast enhancement of FLL were evaluated.

Results. Qualitative aspects of CEUS for differentiation of FLL were defined. The principal sign for diagnosis between benign and malignant masses with CEUS was hypoenhancement of malignant lesions in comparison to surrounding normal parenchyma in portal and late venous phase ($p < 0.01$). Alternatively, hyper- or iso-enhancement through-

out late venous phase was characteristic for benign FLL. Diffuse heterogeneous contrast enhancement was indicative of malignant FLL, and homogeneous – for benign. Additional diagnostic feature ($p < 0.05$) was the type of contrast enhancement in the arterial phase. Heterogeneous diffuse contrast enhancement was observed in malignant FLL, while homogeneous – in benign FLL. Peripheral nodular contrast enhancement with centripetal filling was characteristic for liver hemangioma, centrifugal filling with “spoke-wheel” vascular pattern – for FNH, and peripheral rim-like hyperenhancement with rapid achievement of hypoenhancement at the beginning of the portal phase – for liver metastasis.

Conclusion. Complex analysis of qualitative characteristics of CEUS with SonoVue is a promising option for differential diagnosis of FLL (sensitivity 92.85%, specificity 91.3%, diagnostic accuracy 92.15%) and can be utilized in daily practice.

Key words: CEUS, Focal liver lesions, FLL.

Recommended citation: Peniaeva E.I., Kamalov J.R., Sencha A.N., Patrunov U.N., Sencha E.A. Value of Contrast-Enhanced Ultrasound in Differential Diagnosis of Focal Liver Lesions. *Medical visualization*. 2017; 21 (2): 36–52. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-2-36-52.

Введение

Несмотря на широкое внедрение в повседневную практику большого спектра методов лучевой диагностики, прежде всего: МРТ, МСКТ, УЗИ, раннее выявление и дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных очаговых образований печени (ООП) по сей день являются важной проблемой онкологии [1, 2]. В большинстве случаев это связано с бессимптомным течением значительного числа заболеваний различного генеза и их случайным выявлением, быстрым и агрессивным течением процессов [3]. Независимо от локализации первичной опухоли метастазы в печени встречаются у каждого третьего онкологического больного, а при локализации опухоли в зонах, дренируемых воротной веной, частота метастазирования возрастает до 50% [4]. Забо-

Для корреспонденции*: Пеняева Элла Игоревна – 150000 Россия, Ярославль, Суздальское ш., 21. Тел.: +7-930-132-33-16. E-mail: EllaPenyaeva@yandex.ru

Пеняева Элла Игоревна – врач ультразвуковой диагностики НУЗ “ДКБ на ст. Ярославль ОАО «РЖД»”, Ярославль; **Камалов Юлий Рафаэльевич** – доктор мед. наук, профессор, заведующий лабораторией ультразвуковой диагностики РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, Москва; **Сенча Александр Николаевич** – доктор мед. наук, руководитель отдела визуальной диагностики ФГБУ “Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова” МЗ РФ, Москва; **Патрунов Юрий Николаевич** – канд. мед. наук, заведующий отделением ультразвуковой диагностики НУЗ “ДКБ на ст. Ярославль ОАО «РЖД»”, Ярославль; **Сенча Екатерина Александровна** – врач ультразвуковой диагностики ФГБУ № 9 Лечебно-диагностический центр Минобороны России, Москва.

Contact*: Ella I. Peniaeva – 150000 Russia, Yaroslavl, Suzdalskoye shosse, 21. Phone: +7-930-132-33-16. E-mail: EllaPenyaeva@yandex.ru

Ella I. Peniaeva – radiologist at Ultrasound Diagnostic Department of Yaroslavl Railway’s Clinic of Russian Railways, Yaroslavl; **Juliy R. Kamalov** – doct. of med. sci., professor, Head of Laboratory of Ultrasound diagnostic at The acad. B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery RAMS, Moscow; **Alexandr N. Sencha** – doct. of med. sci., Head of Visual Diagnostic Department at Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology Russian Ministry of Healthcare, Moscow, Russia; **Yuriy N. Patrunov** – Head of Ultrasound Diagnostic Department of Yaroslavl Railway’s Clinic of Russian Railways; **Ekaterina A. Sencha** – radiologist at Ultrasound department of Federal Medical and Diagnostic Center of the Ministry of Defence of Russian Federation, Moscow.



леваемость первичным раком печени в мире также высока и составляет до 700 000 новых случаев в год [5]. От точности идентификации рака печени зависит эффективность хирургического вмешательства или нехирургического лечения, направленного на деструкцию опухоли. Важность выявления метастазов печени обусловлена тем, что полное удаление всех метастазов в печень позволяет улучшить прогноз излечения, особенно в случае колоректального рака [6]. Необходимо проводить дифференциальную диагностику и в группе доброкачественных ООП, так как гемангиомы и фокально-нодулярная гиперплазия (ФНГ) могут наблюдаться консервативно, тогда как в случае гепатоцеллюлярных аденом может потребоваться оперативное лечение, связанное с потенциальным риском их малигнизации и кровотечения [7]. Стандартное УЗИ в том числе с применением ЦДК, широко применяемое для выявления ООП, имеет ограниченные возможности для их дифференциальной диагностики: чувствительность 40%, специфичность 36,8%, точность 38,2%, так как при стандартном УЗИ оценка васкуляризации опухоли возможна лишь методами цветового доплеровского и энергетического картирования, имеющими недостаточную чувствительность в оценке микроваскуляризации опухоли [8]. РКТ и МСКТ-ангиография благодаря своей информативности в определенных случаях могут считаться методами выбора при поиске очаговых образований и планировании оперативного вмешательства на печени, однако метод РКТ связан с ионизирующим излучением, частично инвазивен, имеет риск развития аллергоподобных реакций и нефропатии, связанных с применением рентгеноконтрастных средств. МРТ с контрастированием по своей информативности близки к методикам РКТ, а в ряде случаев обладают рядом преимуществ: отсутствием ионизирующего излучения и возможностью получения томографических срезов зоны интереса в любой плоскости, к недостаткам метода следует отнести невозможность обследования пациентов, имеющих металлические клипсы после хирургических операций и пациентов с искусственными водителями ритма сердца [2]. К сожалению, технологии МРТ и РКТ часто недоступны для основной массы пациентов.

Высокая частота встречаемости и разнообразие очаговых поражений печени, недостаточная результативность, ограничения применения стандартных лучевых методов при данной патологии, необходимость повышения эффективности диагностики опухолевых поражений печени обуславливают актуальность разработки и внедрения новых методик и оценку их эффективности.

Метод УЗИ печени с применением контрастных препаратов давно получил признание в Европе, о чем свидетельствуют опубликованные EFSUMB “Рекомендации по проведению и клиническому применению контраст-усиленного ультразвукового исследования печени” в 2004 г. и пересмотренные в 2008 и 2012 гг., а также большое число научных работ [9–17].

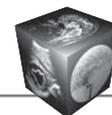
В начале 2000 г. в России проводили УЗИ с применением контрастного препарата Левовист (Schering, Германия), существенным недостатком которого являлся короткий период циркуляции микропузырьков в кровеносном русле [18–21]. В России контраст-усиленное УЗИ (КУУЗИ) не получило широкого распространения в результате длительного отсутствия зарегистрированных на территории РФ ультразвуковых контрастных препаратов (УЗКП). Работы, посвященные КУУЗИ с УЗКП второго поколения в выявлении и дифференциальной диагностике очаговой патологии печени в России единичны, чаще носят обзорный характер [22–26].

Цель исследования

Оценка диагностических возможностей УЗИ с использованием контрастного препарата Соновью (Бракко Свисс СА, Швейцария) в дифференциальной диагностике ООП.

Материал и методы

Данная работа была выполнена в период с ноября 2014 г. по декабрь 2016 г. на базе НУЗ “Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль ОАО «РЖД»”. Выполнение данной работы одобрено Этическим комитетом НУЗ “Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль ОАО «РЖД»”. Всего было обследовано 73 пациента (40 (54,79%) женщин и 33 (45,21%) мужчины) в возрасте 18–84 лет, средний возраст 49,26 года. Из них 22 (31,42%) пациента до КУУЗИ имели установленный диагноз, у остальных КУУЗИ выполнено до установления окончательного диагноза. Морфологическое исследование (прицельная биопсия) проведено в 21 (46,6%) случае доброкачественных образований печени (аденом – 6, гемангиом – 12, ФНГ – 3). Во всех остальных случаях доброкачественных ООП окончательный диагноз у пациентов с простыми кистами, ФНГ и гемангиомами установлен на основании динамического наблюдения, данных УЗИ и МСКТ-обследования. Во всех случаях злокачественных ООП (28 случаев) окончательный диагноз установлен на основании сочетанного использования лучевых методов диагностики (УЗИ и МСКТ) и морфологического исследования опухоли печени (гистологическое исследование



ткани опухоли, полученной при прицельной биопсии, – 19, аутопсии – 9). МСКТ проводили на 64-срезовом компьютерном томографе Definity AS (Siemens, Германия) с внутривенным введением 100 мл контрастного препарата Йопамиро (Бракко Свисс СА, Швейцария) по стандартной методике.

На основании комплексного исследования простые кисты диагностированы у 5 пациентов, гемангиомы – у 28, ФНГ – у 6, гепатоцеллюлярные аденомы (ГЦА) – у 6, метастазы печени – у 19 (из них метастазы колоректального рака – 10, метастазы рака желудка – 1, метастазы рака легкого – 3, метастазы нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы – 3, метастазы рака яичников – 2), гепатоцеллюлярные карциномы (ГЦК) – у 6, холангиоцеллюлярные карциномы – у 3.

КУУЗИ проводили на сканерах Mindray DC-8 (Mindray, Китай), Logiq S8 (GE, США), Philips EPIQ 7 (Philips, Нидерланды), SonoScape S9 (SonoScape, Китай), Hitachi Ascendus (Hitachi, Япония) с использованием конвексных мультислотных датчиков 3–5 МГц в специализированном режиме для исследований с применением контрастных препаратов (исследование в режиме реального времени с низким механическим индексом, МИ 0,08–0,12). В качестве контрастного препарата использовался ЭКП Соновью 1,2 мл (Бракко Свисс СА, Швейцария). На предварительном этапе выполнялось сканирование печени в В-режиме, определялось количество и расположение очагов, выбиралась оптимальная плоскость сканирования. УЗКП Соновью вводился внутривенно болюсно через периферический венозный катетер 20 G в кубитальную вену с последующим введением 5 мл 0,9% раствора NaCl. Одновременно с введением УЗКП начинался отсчет времени и запись кинопетли продолжительностью не менее 300 с. Во время проведения КУУЗИ полученное изображение отображалось в виде двойного экрана, в одной части которого демонстрировался В-режим, а в другой – режим УЗ-контрастных исследований. Полученное изображение анализировалось тремя независимыми специалистами первой и высшей категории.

Необходимыми условиями при проведении КУУЗИ были: хорошая визуализация ООП в зоне сканирования в течение всего времени исследования, отсутствие давления датчиком на брюшную стенку, расположение фокуса за зоной ООП.

В результате был проведен анализ качественных параметров КУУЗИ.

В соответствии с «Рекомендациями по проведению и клиническому применению контраст-усиленного ультразвукового исследования печени»

EFSUMB 2012 г. оценка качественных характеристик контрастного усиления производилась по отношению к неизменной паренхиме печени с учетом выделения трех сосудистых фаз, учитывающих «двойное» кровоснабжение печени печеночной артерией и портальной веной:

- артериальной фазы (начинается обычно через 10–20 с после внутривенного введения ЭКП и продолжается до 30–45 с);
- портальной фазы (с 30–45 до 120 с);
- поздней фазы (с 120 с до полного вымывания ЭКП).

По результатам качественной оценки характеристик КУУЗИ ООП были разделены на следующие группы:

1) по типу усиления экзогенности ОПП в артериальную фазу:

- с отсутствием контрастного усиления;
- с гипоусилением;
- с изоусилением;
- с гиперусилением;

2) по типу усиления экзогенности ОПП в портальную фазу:

- с отсутствием контрастного усиления;
- с гипоусилением;
- с изоусилением;
- с гиперусилением;

3) по типу усиления экзогенности ОПП в отсроченную (позднюю) фазу:

- с отсутствием контрастного усиления;
- с гипоусилением;
- с изоусилением;
- с гиперусилением;

4) по скорости наполнения ЭКП в артериальную фазу:

- быстрое (<20 с);
- более позднее (>20 с);

5) по особенности наполнения УЗКП в артериальную фазу:

- с центробежным (центрифугальным) заполнением образования;
- с центростремительным (центрипетальным) заполнением образования;
- с диффузным заполнением образования;

6) по однородности заполнения контрастом объема образования:

- однородное;
- неоднородное;

7) дополнительные признаки в артериальную фазу:

- с сосудистым рисунком по типу «спиц колеса»;
- с периферическим узловым заполнением;
- с периферическим кольцевидным гиперусилением;
- с сосудистым рисунком по типу «корзины».



Все включенные в исследования наблюдения были подвергнуты статистическому анализу исходя из окончательного диагноза, полученного по результатам дообследования. Полученные данные были представлены в виде таблиц, в строках которых перечисляются отдельные объекты исследования, а в столбцах – наблюдаемые признаки.

Дизайн статистического исследования.

1. Для описания качественных признаков все объекты исследования были разделены на подгруппы в соответствии со значениями любой из учитываемой переменной. При этом данные имели выражение через число объектов исследования с определенным значением качественного признака – абсолютную частоту. Помимо этого, использовалась относительная частота – отношение числа объектов с каким-либо значением признака к общему числу объектов.

2. После этого было произведено сопоставление исследуемых групп на наличие возможных различий. Достоверными считались различия, если полученное значение p для данного критерия (теста) ниже критического уровня значимости $\alpha = 0,05$:

а) первичное статистическое сравнение достоверности различий между доброкачественными и злокачественными ООП, включенными в исследование;

б) детализация поиска различий по учитываемым параметрам внутри группы доброкачественных новообразований;

с) детализация поиска различий по учитываемым параметрам внутри группы злокачественных новообразований.

3. Расчет операционных характеристик КУУЗИ в дифференциальной диагностике различных ООП.

Для ответа на вопросы о степени уверенности (достоверности), что различия между генеральными совокупностями действительно существуют, использован подход проверки статистических гипотез. При этом метод сравнения определялся несколькими факторами:

- числом сопоставляемых групп;
- зависимостью или независимостью выборок.

Статистическую обработку исследования произвели на IBMPC совместимом компьютере с помощью программ Statistica (Data analysis of software system, StatSoft, Inc. 2014) версия 12.5, Med Calc Statistical Software версия 15.8 (Med Calc Software bvba, Ostend, Бельгия) в среде Windows.

Результаты

Необходимо отметить хорошую переносимость УЗКП Соновью. В ходе проведения нашего исследования побочных эффектов, аллергических реакций у пациентов (в том числе с сопутствующей

патологией, например с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, хроническим панкреатитом, сахарным диабетом и т.д.) не отмечено. В большинстве научных публикаций встречается использование дозировки 2,4 мл контрастного препарата для диагностики ООП, но некоторые авторы в своих работах допускают использование 1,2 мл Соновью [27, 28]. В нашем исследовании при использовании дозировки 1,2 мл Соновью во всех случаях отмечено удовлетворительное контрастное усиление паренхимы печени и ООП.

Во всех проведенных исследованиях неизменная паренхима печени демонстрировала однородное контрастное усиление, которое наступало в артериальную фазу (чаще после 20 с), с равномерным нарастанием контрастного усиления в портальную фазу и медленным равномерным снижением контрастного усиления в позднюю венозную фазу.

Кисты печени во все фазы контрастного усиления не имели и при КУУЗИ были представлены анэхогенными образованиями с четкими ровными контурами.

ГЦК в артериальную фазу характеризовались поздним (после 20 с) неоднородным гиперусилением, сменяющимся изо- или гипоусилением в портальную фазу и гипоусилением в позднюю фазу. Однако в 1 случае ГЦК отмечено однородное гиперусиление в артериальную фазу, изоусиление в портальную фазу и позднюю венозную фазу, гипоусиление в этом случае отмечено только после 5 мин после введения ЭКП. В 1 случае ГЦК в артериальную фазу отмечено неоднородное гипоусиление в артериальную фазу с последующим неоднородным снижением контрастного усиления на протяжении портальной и поздней венозной фаз, в этом случае отчетливо наблюдался сосудистый рисунок по типу “корзины”.

Метастазы печени при проведении КУУЗИ имели различную УЗ-картину. В 8 случаях (метастазы рака легкого – 3, метастазы нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы – 3, метастазы рака яичников – 2) в артериальную фазу ООП демонстрировали неоднородное хаотичное гипоусиление, которое прогрессивно снижалось к концу артериальной – началу портальной фазы, на протяжении портальной и поздней венозной фаз сохранялось гипоусиление по отношению к неизменной паренхиме. В 3 случаях по периферии образований отмечалось кратковременное неравномерное гиперусиление в виде кольца в артериальную фазу. В 11 случаях (метастазы колоректального рака – 10, метастаз рака желудка – 1) наблюдали диффузное гиперусиле-



ние в артериальную фазу, которое в 10 случаях уже к началу портальной фазы сменялось гипоусилением, однако в 1 случае метастазов колоректального рака на протяжении портальной фазы отмечено изоусиление ООП, гипоусиление в этом случае отмечено в начале поздней фазы. В 9 из 11 случаев гиперусиливающих метастазов в артериальную фазу отмечено периферическое кольцевидное гиперусиление.

Холангиокарциномы в артериальную фазу характеризовались поздним (после 20 с) диффузным гипоусилением в 1 случае и изоусилением в 2 случаях с последующим снижением усиления на протяжении портальной фазы и в позднюю фазу демонстрировали гипоусиление во всех случаях.

Гемангиомы печени в артериальную фазу в 12 случаях характеризовались гипоусилением основного объема образования с периферическим узловым контрастным гиперусилением, в результате чего ООП выглядели гипоусиленными на фоне окружающей паренхимы, в портальную фазу наблюдали постепенное центростремительное заполнение объема образования – полное в 7 случаях и неполное в 4 случаях с сохранением изо- или гиперусиления на протяжении портальной и поздней венозной фаз в 11 случаях; гемангиома демонстрировала гипоусиление по отношению к паренхиме печени на протяжении всего времени исследования в 1 случае. В 16 случаях в артериальную фазу отмечено гиперусиление с сохранением изо- или гиперусиления на протяжении портальной и поздней венозной фаз, из них в 11 случаях наблюдали центростремительное контрастное усиление образования, диффузный характер заполнения отмечен в 5 случаях.

Во всех случаях очаговой узловой гиперплазии печени отмечалось быстрое (до 20 с) гиперусиление в артериальную фазу с сохранением гиперусиления на протяжении портальной фазы в 5 случаях, еще в 1 случае наблюдали изоусиление. В позднюю фазу в 4 случаях отмечено гиперусиление и в 2 случаях – изоусиление ООП. Характерным признаком ФНГ явилось появление контрастного усиления из центра образования с центробежным заполнением образования и рисунком по типу “спиц колеса” в 4 случаях, чего не встречалось в случае других типов ООП. Только в 1 случае ФНГ наблюдали “центральный рубец”. ГЦА, как и ФНГ, во всех случаях характеризовались быстрым гиперусилением эхосигнала в артериальную фазу, однако в отличие от ФНГ характер заполнения был диффузным в 4 случаях или центростремительным в 2 случаях. В портальную и позднюю фазы в большинстве случаев образования были изоэхогенны и плохо дифференциро-

вались на фоне окружающей паренхимы, однако в 2 случаях в позднюю фазу (после 4 мин) наблюдалось гипоусиление.

Распределение доброкачественных и злокачественных ООП по типам контрастного усиления в различные фазы представлено на рис. 1, по скорости заполнения образования контрастным препаратом, по особенностям заполнения ООП в артериальную фазу и по степени однородности контрастного усиления – на рис. 2.

После проведения процедуры статистического анализа получены статистически значимые различия ($p \leq 0,01$) типа контрастного усиления доброкачественных и злокачественных ООП по отношению к неизменной паренхиме в портальную и позднюю венозную фазы. Злокачественные ООП в подавляющем большинстве случаев демонстрировали гипоусиление в портальную (78,5% случаев) и позднюю венозную (96,4% случаев) фазы, а в случае доброкачественных ООП гипоусиление наблюдалось только в 5% случаев в портальную фазу и 7,5% случаев в позднюю венозную фазу.

Тип и скорость контрастного усиления в артериальную фазу в группе доброкачественных и злокачественных ООП по отдельности незначимы: в артериальную фазу гиперусиление демонстрировали 70% доброкачественных и 54% злокачественных ООП. Однако при оценке характера заполнения доброкачественных и злокачественных ООП контрастным препаратом выявлены достоверные различия ($p \leq 0,05$): диффузное заполнение объема образования УЗКП встречалось в 92,5% злокачественных ООП и только в 27,5% доброкачественных ООП, центростремительное заполнение отмечено только в 7,1% случаев злокачественных ООП и в 62,5% доброкачественных ООП; в 75,5% случаев доброкачественных ООП отмечено однородное контрастное усиление, в 68,86% случаев злокачественных ООП – неоднородное.

Результаты статистического сравнения доброкачественных и злокачественных ООП представлены в табл. 1.

На рис. 3 и 4 представлено распределение абсолютных частот различных доброкачественных и злокачественных ООП в зависимости от исследуемых качественных характеристик КУУЗИ.

В группе злокачественных ООП метастазы достоверно отличались ($p \leq 0,05$) от других типов ООП гипоусилением в портальную фазу, в 94,7% случаев гипоусиление отмечено уже в конце артериальной – начале портальной фазы. Еще одним важным дифференциально-диагностическим признаком явилось периферическое кольцевидное контрастное усиление в артериальную фазу, не отмеченное в случае других типов ООП ($p \leq 0,01$).

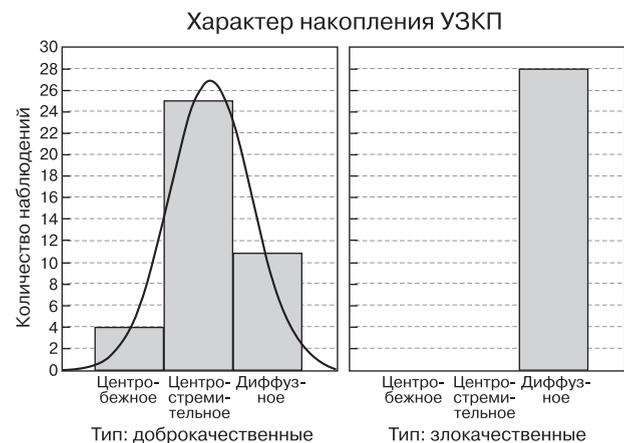
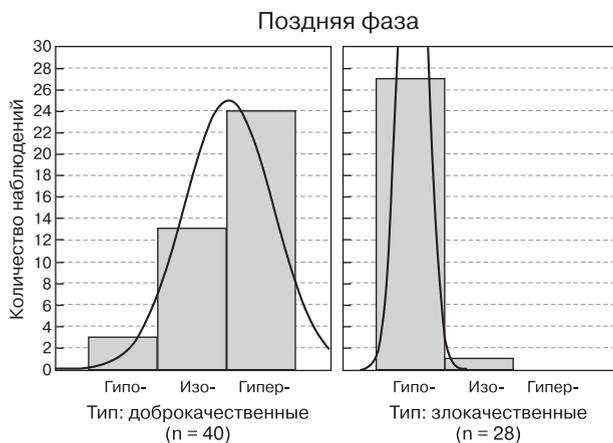
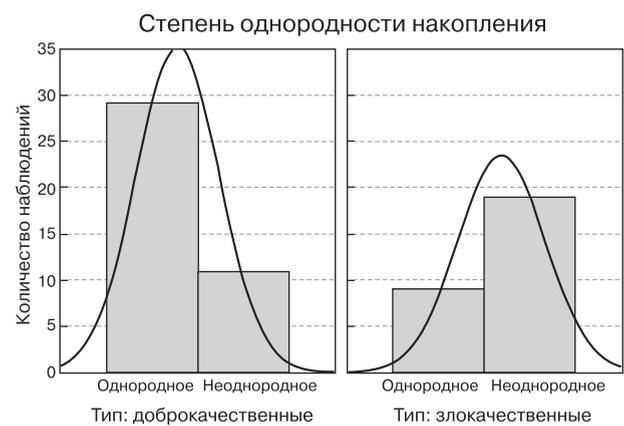
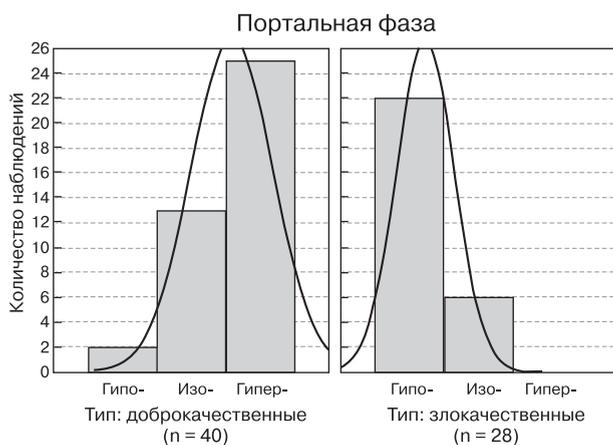
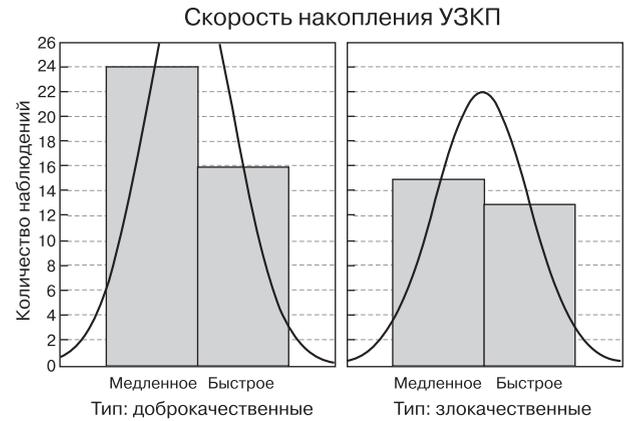
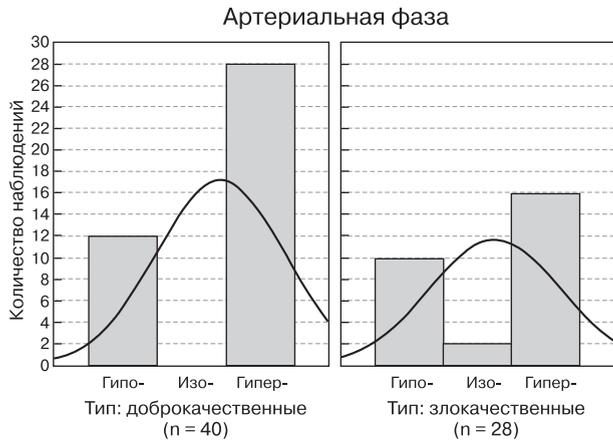


Рис. 1. Распределение абсолютных частот доброкачественных и злокачественных ООП в различные фазы контрастного усиления в зависимости от типа контрастного усиления.

Рис. 2. Распределение абсолютных частот доброкачественных и злокачественных ООП в зависимости от скорости заполнения образования контрастным препаратом, по степени однородности контрастного усиления, по характеру заполнения ООП в артериальную фазу.



Таблица 1. Результаты сравнения доброкачественных и злокачественных ООП по исследуемым качественным параметрам

Переменная	Показатель	Доброкачественные/ злокачественные ООП
Тип усиления в артериальную фазу	Гипоусиление Изоусиление Гиперусиление	Различия не выявлены Различия не выявлены Различия не выявлены
Тип усиления в портальную фазу	Гипоусиление Изоусиление Гиперусиление	$p \leq 0,01$ $p \leq 0,01$ $p \leq 0,01$
Тип усиления в позднюю фазу	Гипоусиление Изоусиление Гиперусиление	$p \leq 0,01$ $p \leq 0,01$ $p \leq 0,01$
Скорость накопления	Быстрое Медленное	Различия не выявлены Различия не выявлены
Однородность накопления	Однородное Неоднородное	$p \leq 0,05$ $p \leq 0,05$
Тип заполнения ООП	Центробежное Центростремительное Диффузное	$p \leq 0,01$ $p \leq 0,01$ $p \leq 0,01$

Таблица 2. Результаты сравнения различных типов доброкачественных и злокачественных ООП по исследуемым качественным параметрам

Переменная	Показатель	Сравнение в группе доброкачественных ООП			Сравнение в группе злокачественных ООП		
		гемангиомы/ ФНГ	гемангиомы/ аденомы	аденомы/ ФНГ	ГЦК/ метастазы	ГЦК/ холангио- карциномы	метастазы/ холангио- карциномы
Тип усиления в артериальную фазу	Гипоусиление	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,05$	-	-	-	-
	Изоусиление	-	-	-	-	-	-
	Гиперусиление	-	-	-	-	-	-
Тип усиления в портальную фазу	Гипоусиление	-	-	-	$p \leq 0,05$	-	-
	Изоусиление	-	-	-	$p \leq 0,05$	-	-
	Гиперусиление	-	-	-	-	-	-
Тип усиления в позднюю фазу	Гипоусиление	-	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,05$	-	-	-
	Изоусиление	-	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,05$	-	-	-
	Гиперусиление	-	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,05$	-	-	-
Скорость накопления	Быстрое	-	-	$p \geq 0,05$	-	-	-
	Медленное	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,01$	$p \geq 0,05$	-	-	-
Однородность накопления	Однородное	-	-	-	-	-	-
	Неоднородное	-	-	-	-	-	-
Тип заполнения ООП	Центробежное	$p \leq 0,05$	-	$p \leq 0,05$	-	-	-
	Центростремительное	$p \leq 0,05$	-	$p \leq 0,05$	-	-	-
	Диффузное	-	-	-	-	-	-
Периферическое узловое контрастное усиление		$p \leq 0,01$	$p \leq 0,01$	-	-	-	-
Кольцеобразное – контрастное усиление		-	-	-	$p \leq 0,01$	-	$p \leq 0,01$
По типу “спиц колеса”		$p \leq 0,01$	-	$p \leq 0,01$	-	-	-

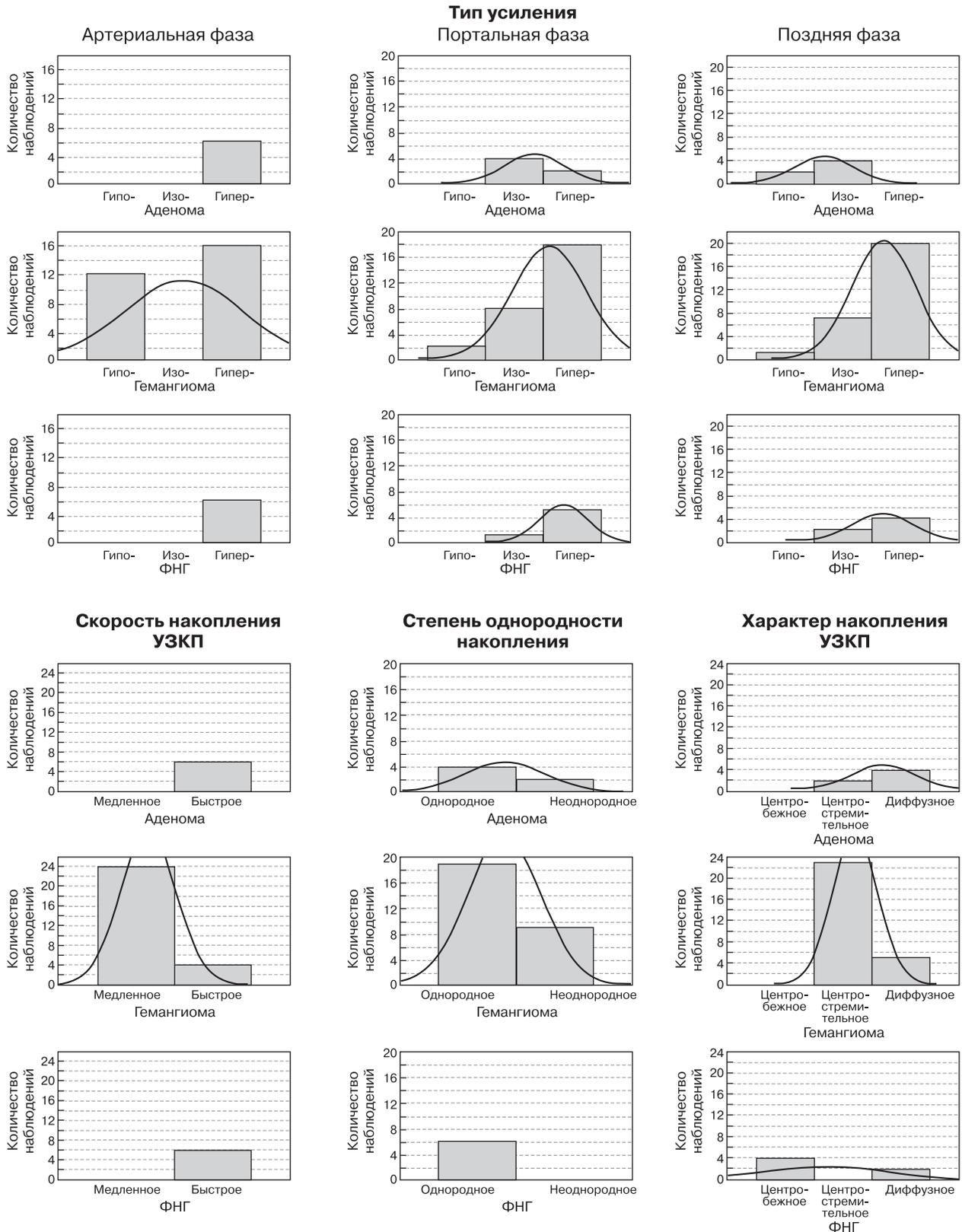


Рис. 3. Распределение абсолютных частот различных доброкачественных ООП в зависимости от типа контрастного усиления в артериальную, портальную и позднюю фазы, скорости заполнения образования контрастным препаратом, по степени однородности контрастного усиления, по характеру накопления контрастного препарата в ООП в артериальную фазу.

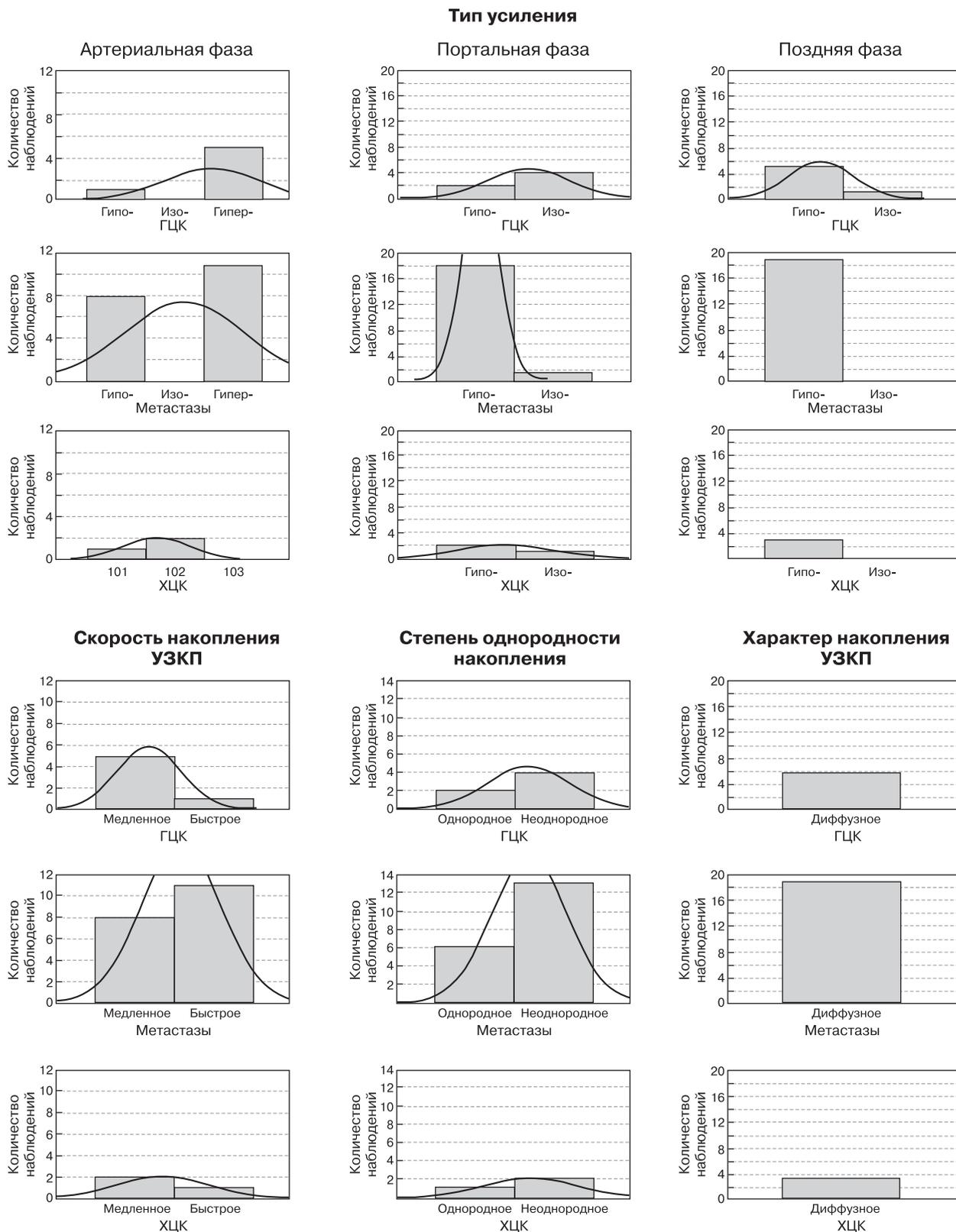
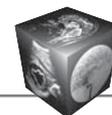
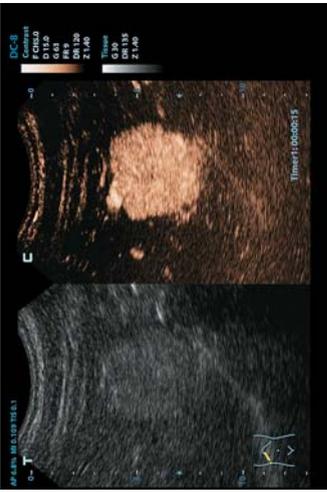
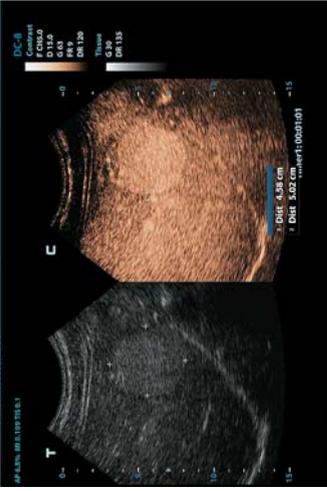
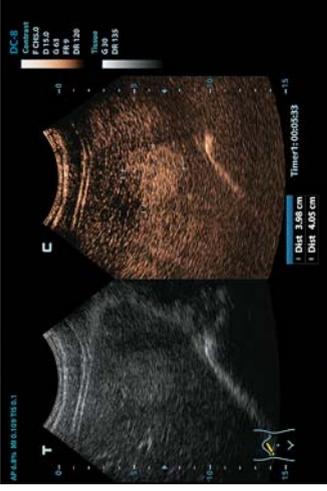
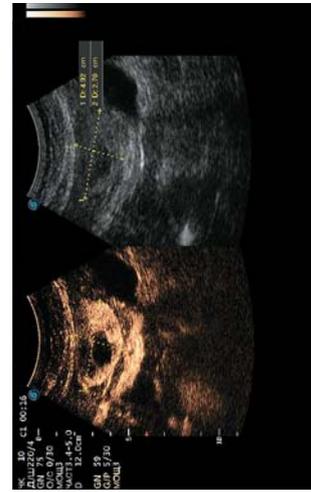
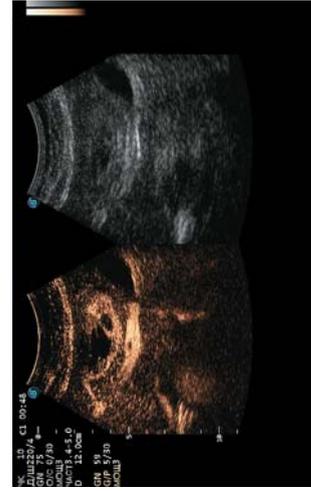
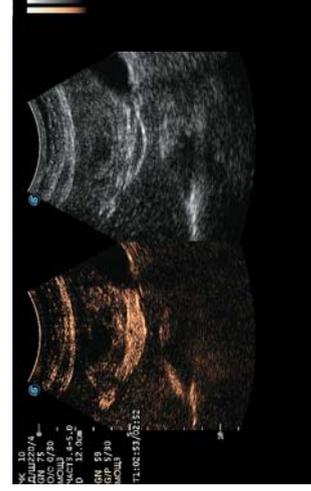


Рис. 4. Распределение абсолютных частот различных злокачественных ООП в зависимости от типа контрастного усиления в артериальную, портальную, позднюю фазы, скорости заполнения образования контрастным препаратом, по степени однородности контрастного усиления, по характеру накопления контрастного препарата в ООП в артериальную фазу.



Таблица 3. Характерные рисунки контрастного усиления различных опухолевых образований печени в зависимости от сосудистых фаз

Тип образования	Артериальная фаза	Портальная фаза	Поздняя фаза
Гемангиомы печени	 <p>DC-4 Сканирование F-СМОД G-140° PR-10° DR-120° DR-135° G-70° DR-135° Таймер:1:00:00:39</p>	 <p>DC-4 Сканирование F-СМОД G-140° PR-10° DR-120° DR-135° G-70° DR-135° Таймер:1:00:01:25 Dist: 3.28 cm Dist: 3.06 cm</p>	 <p>DC-4 Сканирование F-СМОД G-140° PR-10° DR-120° DR-135° G-70° DR-135° Таймер:1:00:02:32 Dist: 3.24 cm Dist: 2.96 cm</p>
Фокально-нодулярная гиперплазия	 <p>DC-4 Сканирование F-СМОД G-140° PR-10° DR-120° DR-135° G-70° DR-135° Таймер:1:00:00:15</p>	 <p>DC-4 Сканирование F-СМОД G-140° PR-10° DR-120° DR-135° G-70° DR-135° Таймер:1:00:01:01 Dist: 4.58 cm Dist: 5.02 cm</p>	 <p>DC-4 Сканирование F-СМОД G-140° PR-10° DR-120° DR-135° G-70° DR-135° Таймер:1:00:03:33 Dist: 3.48 cm Dist: 4.05 cm</p>
Гепато-целлюлярные аденомы	 <p>DC-4 Сканирование F-СМОД G-140° PR-10° DR-120° DR-135° G-70° DR-135° Таймер:1:00:00:15 Dist: 1.02 cm Dist: 2.07 cm</p>	 <p>DC-4 Сканирование F-СМОД G-140° PR-10° DR-120° DR-135° G-70° DR-135° Таймер:1:00:01:32 Dist: 1.79 cm Dist: 1.95 cm</p>	 <p>DC-4 Сканирование F-СМОД G-140° PR-10° DR-120° DR-135° G-70° DR-135° Таймер:1:00:03:32 Dist: 1.79 cm Dist: 1.95 cm</p>



В группе доброкачественных ООП выявлены различия с уровнем значимости ($p \leq 0,05$) по скорости накопления УЗКП в образовании. ГЦА и ФНГ в 100% случаев характеризовались быстрым контрастным усилением, среди гемангиом печени быстрое контрастное усиление отмечено в 14,3% случаев, более позднее – в 85,7% случаев. Гипоусиление в артериальную фазу в группе доброкачественных ООП характерно для гемангиом печени ($p \leq 0,05$), что отмечено в 42,80% случаев и не отмечено в случае ГЦА и ФНГ. Характерным признаком гемангиом в этом случае является накопление УЗКП на протяжении портальной и поздней фаз, в результате чего в портальную и позднюю венозную фазы они становятся изо- или гиперусиленными. Дополнительными признаками, позволяющими дифференцировать гемангиомы печени от других доброкачественных ООП ($p \leq 0,01$), явилось периферическое узловое контрастное усиление с центростремительным заполнением образования контрастом, что отмечено в 82,1% случаев гемангиом печени и не отмечено в случае других ООП. Центробежное заполнение отмечено только в случае ФНГ с характерным сосудистым рисунком по типу “спиц колеса”, однако выявление такого типа заполнения потребовало дополнительного просмотра кинопетли в замедленном режиме.

Результаты сравнений различных типов доброкачественных и злокачественных ООП между собой представлены в табл. 2.

Типичные рисунки контрастного усиления различных типов ООП в зависимости от фаз контрастного усиления представлены в табл. 3.

В результате проведенного исследования диагностическая значимость КУУЗИ печени в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований печени составляет: чувствительность 92,85%, специфичность

91,3%, общая точность 92,15%. Показатели диагностической значимости КУУЗИ печени в дифференциальной диагностике различных ООП представлены в табл. 4.

Обсуждение

При проведении дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных ООП мы, в первую очередь, оценивали тип контрастного усиления в портальную и позднюю венозную фазы. Согласно Европейским “Рекомендациям по проведению и клиническому применению контраст-усиленного ультразвукового исследования печени” (2012) гипоусиление в портальную и позднюю венозную фазы характерно для злокачественных ООП [13]. Однако появление гипоусиления в поздней фазе может зависеть от размеров ООП: оно менее характерно для образований диаметром 1–2 см (20–30% случаев) и для узлов 2–3 см (40–60% случаев), а также от степени дифференцировки опухоли: более быстрое и частое “вымывание” встречается в случае низкодифференцированных опухолей, в то время как высокодифференцированные ГЦК в поздней фазе обычно изоэхогенны [29–31]. В нашем исследовании в случае ложноотрицательной диагностики ГЦК образование правой доли печени диаметром 3,36 см демонстрировало достаточно однородное быстрое гиперусиление в артериальную фазу с сохранением изоусиления на протяжении портальной и поздней венозной фаз, в результате чего было принято за ГЦА, по результатам ТАПБ это ООП являлось высокодифференцированной ГЦК. В нашем исследовании диагностическая значимость в диагностике ГЦК составила: чувствительность 83,3%, специфичность 97,7%, общая точность 96,1%, что несколько превышает аналогичные показатели зарубежных авторов (88,8, 89,2 и 91,3% соответственно) [32]. Это может быть

Таблица 4. Показатели диагностической значимости КУУЗИ с УЗКП Соновью в дифференциальной диагностике различных доброкачественных и злокачественных ООП

Группа ООП	Чувствительность, %	Специфичность, %	Общая точность, %	Положительное предсказательное значение, %	Отрицательное предсказательное значение, %
Злокачественные/доброкачественные ООП	92,85	91,3	92,15	92,85	91,3
Гемангиомы	85,7	97,2	94,1	92,3	94,7
Гепатоцеллюлярные аденомы	75	97,8	96,1	75	97,8
Фокально-нодулярная гиперплазия	80	95,6	94,1	66,6	97,7
Гепатоцеллюлярные карциномы	83,3	97,7	96,1	83,3	97,7
Холангиокарциномы	66,6	100%	98%	100	97,9
Метастазы	94,4	93,7	94,11	90	96,7



связано с малым количеством наблюдений ГЦК и их размерами (2,15–8,96 см), так как отмечено что возможность диагностики зависит от размера ООП, чувствительность составляет 69–80% для ООП 1,0–2,0 см, 97% для ООП 2,1–3,0 см и 100% для 3,1–5,0 см, общая точность 82–87, 97 и 100% соответственно [33–35].

Метастазы в процессе КУУЗИ могут демонстрировать как гипоусиление, так и гиперусиление, для гиперваскулярных метастазов характерно появление контрастного усиления в начале артериальной фазы, изо- или гиперэхогенность по отношению к окружающей паренхиме печени, многие метастазы гиповаскулярны и накапливают УЗКП только в течение краткого промежутка времени, часто только по периферии очага (кольцеобразное усиление). Таким образом, васкуляризацию опухоли лучше всего изучать в артериальную фазу, когда контрастное усиление окружающей паренхимы еще незначительно. В портальной фазе контрастное усиление быстро спадает и опухоль становится гипоусиленной [13, 14, 36, 37]. В 1 случае ложноположительной диагностики метастазов печени ООП на протяжении всего времени исследования оставалось гипоусиленным по отношению к неизменной паренхиме, четко определить характер заполнения образования не удалось, по данным ТАПБ это образование являлось гемангиомой печени. Еще в 1 случае холангиоцеллюлярная карцинома была ошибочно принята за метастаз печени, учитывая гипоусиление в артериальной фазе и прогрессивное снижение контрастного усиления уже в портальной фазе. Показатели диагностической значимости КУУЗИ в диагностике метастатического поражения печени составили: чувствительность 94,4%, специфичность 93,7%, общая точность 94,11%, что не противоречит данным других авторов [14, 36, 37].

ГЦА являются редкими доброкачественными опухолями печени, однако диагностика их очень важна исходя из серьезности их осложнений – разрыв опухоли с кровотечением, потенциальный риск малигнизации при мутации гена белка бета-катенина [38]. При КУУЗИ для аденом характерно быстрое гиперусиление в артериальной фазе, часто начинающееся на периферии опухоли и распространяющееся по направлению к центру. В 1 случае ГЦА была ошибочно принята нами за ГЦК в связи с неоднородным гиперусилением в артериальную фазу и гипоусилением в позднюю фазу. На трудности дифференциальной диагностики ГЦА, ФНГ со злокачественными ООП указывают С.Ф. Dietrich и соавт. (2005) [39], Н.-Р. Weskott (2014) [14]. По мнению ряда авторов, это связано

с отсутствием притока крови из системы портальной вены в случае ГЦА и дегенеративными изменениями ФНГ, обуславливающими их гипоусиление в поздней фазе [36–41]. Для ФНГ при КУУЗИ характерна сильная гиперперфузия в артериальной фазе, в портальной и поздней фазах ООП чаще гипер- или изоэхогенно [42]. Также характерным для ФНГ является контрастное усиление в виде “колеса со спицами”, такие ООП часто имеют центральный рубец. В нашем исследовании центральный рубец отмечен только в 1 случае, что может быть связано с малым количеством наблюдений. Чувствительность, специфичность и общая точность проведенного исследования составили 75, 97,8 и 96% для диагностики ГЦА и 80, 95,6 и 94,1% для диагностики ФНГ.

По данным литературы, характерным признаком гемангиомы печени при КУУЗИ является периферическое узловое заполнение в артериальной фазе (74%) и полное или частичное центростремительное заполнение в портальной и поздней венозной фазах (78 и 22% соответственно) [43]. При использовании данного признака в качестве дифференциально-диагностического критерия правильный диагноз был установлен в 100% случаев (все ООП, при которых отмечался данный признак, являлись гемангиомами). Сложности возникали с гемангиомами размерами до 1,5 см с быстрым однородным гиперусилением в артериальную фазу, в результате чего они были приняты за ФНГ. На подобные сложности указывает в своих работах С.Ф. Dietrich (2007), характерные для небольших или крупных гемангиом с высокой скоростью кровотока [44], иногда содержащих множественные анастомозы между артериями и ветвями воротной вены. Также нехарактерное контрастное усиление было отмечено в случае крупной гемангиомы правой доли печени (диаметром 136 мм), при которой контрастное усиление наступило в артериальную фазу в виде тонкого ободка по периферии образования, на протяжении портальной фазы такой характер усиления сохранялся, и только в позднюю венозную фазу (после 3-й минуты) образование полностью заполнилось контрастом. Выше описан случай ложноотрицательной диагностики гемангиомы печени, когда она была ошибочно принята за метастаз печени вследствие гипоусиления ООП на протяжении всего исследования. Чувствительность, специфичность и общая точность проведенного исследования составили 85,7, 97,2 и 94,1% для диагностики гемангиом, что не противоречит данным других авторов [43–45].

Таким образом, наши данные и опыт зарубежных исследователей указывают на большой диаг-



ностический потенциал КУУЗИ в дифференциальной диагностике ООП.

Выводы

1. При проведении КУУЗИ основным диагностическим критерием, позволяющими дифференцировать злокачественные ООП от доброкачественных, является тип усиления в портальную и позднюю венозную фазы, появление гипоусиления в этом случае достоверно указывает на злокачественность ООП, а сохранение изо- или гиперусиления – на его доброкачественный характер.

2. Дополнительным дифференциально-диагностическим признаком, указывающим на злокачественность ООП, является неоднородное диффузное контрастное усиление в артериальную фазу.

3. Периферическое кольцевидное контрастное усиление в артериальную фазу и раннее появление гипоусиления в начале портальной фазы позволяют дифференцировать метастазы от других злокачественных образований печени.

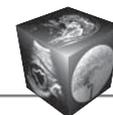
4. Периферическое узловое контрастное усиление в сочетании с центростремительным заполнением ООП является достоверным диагностическим признаком гемангиом печени.

5. Быстрое центробежное контрастное усиление с характерным рисунком по типу “спиц колеса” позволяет дифференцировать ФНГ от других доброкачественных образований печени.

6. УЗИ с применением ЭКП может использоваться для дифференциальной диагностики различных доброкачественных и злокачественных ООП (чувствительность 92,85%, специфичность 91,3% и общая точность 92,15%).

Список литературы / References

1. Зубарев А.В. Методы медицинской визуализации – УЗИ, КТ, МРТ – в диагностике опухолей и кист печени. М.: Видар, 1995: 10–14.
Zubarev A.V. Methods of medical visualization – Ultrasound, CT, MRI – in diagnosis liver tumors and cysts. M.: Vidar, 1995: 10–14. (In Russian)
2. Бондаревский И.Я., Бордуновский В.Н., Кинзерский А.Ю. Возможности ультразвуковой диагностики в выявлении очаговых образований печени. *Медицинская визуализация*. 2011; 5: 19–24.
Bondarevsky I.Ya., Bordunovsky V.N., Kinzersky A.Yu. Possibilities of Ultrasound Diagnostics in Revealing of Focal Formations of Liver. *Medical Visualization*. 2011; 5: 19–24. (In Russian)
3. Колганова И.П., Осипова Н.Ю., Сидорова Е.Е., Шипулева И.В., Кармазановский Г.Г. Очаговые образования печени. Вопросы лучевой диагностики. Классика. Будущее. *Медицинская визуализация*. 2008; 5: 131–134.
Kolganova I.P., Osipova N.Yu., Sidorova E.E., Shipuleva I.V., Karmazanovsky G.G. Focal Lesions of liver. The Questions of Diagnostic Imaging. Routine and Future. *Medical Visualization*. 2008; 5: 131–134. (In Russian)
4. Зогот С.Р., Акберов Р.Ф. Частота, лучевая семиотика метастазов в печень опухолей различной локализации по результатам комплексного лучевого исследования. *Практическая медицина*. 2013; 2 (67): 119–122.
Zogot S.R., Akberov R.F. Frequency and x-ray semiotics of liver metastasis of various location tumors on the results of a comprehensive radiologic study. *Practicheskaya meditsina*. 2013; 2 (67): 119–122. (In Russian)
5. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*. 2015; 136 (5): 359–386. DOI: 10.1002/ijc.29210.
6. Palmucci S. Focal liver lesions detection and characterization: The advantages of gadoteric acid-enhanced liver MRI. *Wld J. Hepatol*. 2014; 6 (7): 477–485. DOI: 10.4254/wjh.v6.i7.477.
7. Roche V., Pigneur F., Tselikas L., Roux M., Baranes L., Djabbari M., Costentin C., Calderaro J., Laurent A., Rahmouni A., Luciani A. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenomas with low-mechanical index contrast-enhanced sonography (CEUS): effects of size on diagnostic confidence. *Eur. Radiol*. 2015; 25 (1): 186–195. DOI: 10.1007/s00330-014-3363-y.
8. Trillaud M., Bruel J.M., Valette P.J., Vilgrain V., Schmutz G., Oyen R., Jakubowski W., Danes J., Valek V., Greis C. Characterization of focal liver lesions with SonoVue-enhanced sonography: international multicenter-study in comparison to CT and MRI. *Wld J. Gastroenterol*. 2009; 15 (30): 3748–3756. DOI: 10.3748/wjg.15.3748.
9. Ophir J., Parker K.J. Contrast agents in diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med. Biol*. 1989; 15 (4): 319–333. PMID: 2669297.
10. Solbiati L., Martegani A., Leen E., Correas J.M., Burns P.N., Becker D. Contrast-Enhanced Ultrasound of Liver Diseases. Italia: Springer-Verlag, 2003. 123 p.
11. Albrecht T., Blomley M., Bolondi L., Claudon M., Correas J.M., Cosgrove D., Greiner L., Jäger K., Jong N.D., Leen E., Lencioni R., Lindsell D., Martegani A., Solbiati L., Thorelius L., Tranquart F., Weskott H.P., Whittingham T.; EFSUMB Study Group. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. January 2004. *Ultraschall Med*. 2004; 25: 249–256. DOI: 10.1055/s-2004-813245.
12. Claudon M., Cosgrove D., Albrecht T., Bolondi L., Bosio M., Calliada F., Correas J.M., Darge K., Dietrich C.F., D’Onofrio M., Evans D.H., Filice C., Greiner L., Jäger K., Jong N.D., Leen E., Lencioni R., Lindsell D., Martegani A., Meairs S., Nolsoe C., Piscaglia F., Ricci P., Seidel G., Skjoldbye B., Solbiati L., Thorelius L., Tranquart F., Weskott H.P., Whittingham T. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) – update 2008. *Ultraschall Med*. 2008; 29: 28–44. DOI: 10.1055/s-2007-963785.
13. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I., Cosgrove D.O., Kudo M., Nolsoe C.P., Piscaglia F., Wilson S.R., Barr R.G., Chammas M.C., Chaubal N.G., Chen M.H., Clevert D.A., Correas J.M., Ding H., Forsberg F., Fowlkes J.B., Gibson R.N., Goldberg B.B., Lassau N., Leen E.L., Mattrey R.F., Moriyasu F., Solbiati L., Weskott H.P., Xu H.X. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver – Update 2012. *Ultraschall Med*. 2013; 34: 11–29. DOI: 10.1055/s-0032-1325499.
14. Weskott H.-P. Контрастная сонография. Бремен: UNI-MED, 2014. 284 с.



- Weskott H.-P. Contrast-enhanced sonography. Bremen. UNI-MED, 2014. 284 p. (In Russian)
15. D'Onofrio M., Crosara S., de Robertis R., Canestrini S., Cantisani V., Morana G., Pozzi Mucelli R. Malignant focal liver lesions at contrast-enhanced ultrasonography and magnetic resonance with hepatospecific contrast agent. *Ultrasound*. 2014; 22 (2): 91–98. DOI: 10.1177/1742271X13513888.
 16. Cantisani V., David E., Meloni F.M., Dietrich C.F., Badea R., Messineo D., D'Ambrosio F., Pisgaglia F. Recall strategies for patients found to have a nodule in cirrhosis: is there still a role for CEUS? *Med Ultrason*. 2015; 17 (4): 515–520. DOI: 10.11152/mu.2013.2066.174.rsp.
 17. Wang W., Liu J.-Y., Yang Z., Wang Y.-F., Shen S.-L., Yi F.-L., Huang Y., Xu E.-J., Xie X.-Y., Lu M.-D., Wang Z., Chen L.-D. Hepatocellular adenoma: comparison between real-time contrast-enhanced ultrasound and dynamic computed tomography. *Springerplus*. 2016; 5 (1): 951. DOI: 10.1186/s40064-016-2406-z.
 18. Зубарев А.В. Трехмерная и эхоконтрастная ангиография. *Медицинская визуализация*. 1997; 4: 3–8
Zubarev A.V. 3-dimensional and contrast-enhanced angiography. *Medical Visualization*. 1997; 4: 3–8. (In Russian)
 19. Камалов Ю.Р., Сандриков В.А., Гаврилов А.В. Использование ультразвукового контраста Levovist при обследовании больных опухолью печени, портальной гипертензией и при ортотопической трансплантации печени. Клиническая физиология. Диагностика – новые методы; Под ред. Сандрикова В.А. М.: Аир-Арт, 1998: 144–149.
Kamalov Yu.R., Sandrikov V.A., Gavrillov A.V. The use of ultrasound contrast Levovist when examine patients with tumors of the liver portal hypertension and orthotopic liver transplantation. *Klinicheskaya fiziologiya. Diagnostica – novye metody*. Ed. Sandrikov V.A. M.: Air-Art, 1998: 144–149. (In Russian)
 20. ЩербакOVA С.В., Кунцевич Г.И., Чебышева Э.Н., Журенкова Т.В. Оценка результатов исследования кровотока у больных хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы с помощью Левовиста. Диагностика – новые методы; Под ред. Сандрикова В.А. М.: Аир-Арт, 1998: 149–150.
Scherbakova S.V., Kuncевич G.I., Chebysheva E.N., Zhurenkova T.V. Evaluation results of the study of blood flow in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer using Levovist. *Diagnostica – novyemetody*. Ed. Sandrikov V.A. M.: Air-Art, 1998: 149–150. (In Russian)
 21. Гаждонова В.Е., Зубарев А.В., Кислякова М.В. Эхоконтрастная ангиография предстательной железы с Левовистом для улучшения визуализации кровотока. Диагностика – новые методы; Под ред. Сандрикова В.А. М.: Аир-Арт, 1998: 151–156.
Gazhonova V.E., Zubarev A.V., Kislyakova M.V. Contrast-enhanced angiography with Levovist of prostate. *Diagnostica – novye metody*. Ed. Sandrikov A.V. M.: Air-Art, 1998: 151–156. (In Russian)
 22. Сенча А.Н., Могутов М.С., Патрунов Ю.Н., Пеняева Э.И., Кашманова А.В., Сенча Е.А. Ультразвуковое исследование с использованием контрастных препаратов. М.: ВИДАР, 2015. 144 с.
Sencha A.N., Mogutov M.S., Patrunov Yu.N., Peniaeva E.I., Kashmanova A.V., Sencha E.A. Contrast-enhanced ultrasound. M.: Vidar, 2015. 144 p. (In Russian)
 23. Аскерова Н.Н., Кармазановский Г.Г. Контрастное усиление изображения препаратом SonoVue®: пути усовершенствования ультразвуковой диагностики очаговой патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространств. *Медицинская визуализация*. 2015; 1: 115–125.
Askerova N.N., Karmazanovsky G.G. Contrast-enhanced imaging with Utilisation of SonoVue: Ways of improvement of ultrasonic diagnosis of focal liver lesions in parenchymal organs and retroperitoneal. *Medical Visualization*. 2015; 1: 115–125. (In Russian)
 24. Феоктистова Е.В., Белякова Л.А., Варфоломеева С.Р. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением у детей – возможности применения в онкологической практике. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2016; 5: 22–32.
Feoktistova E.V., Belyakova L.A., Varfolomeeva S.R. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in pediatric oncology (literature review). *Ultrasound and functional diagnostic*. 2016; 5: 22–32. (In Russian)
 25. Агеев А.С., Чекалова М.А., Патютко Ю.И., Поляков А.Н., Маргарян А.Г. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике метастатического поражения печени. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2016; 2: 9–16.
Ageev A.S., Chekalova M.A., Patutko Yu.I., Polyakov A.N., Margaryan A.G. Contrast-enhanced ultrasound in liver metastases diagnosis. *Ultrasound and functional diagnostic*. 2016; 2: 9–16. (In Russian)
 26. Ветшева Н.Н., Фисенко Е.П., Степанова Ю.А., Камалов Ю.Р., Тимина И.Е., Киселева Т.Н., Жестовская С.И. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением: терминология, технические и методологические аспекты. *Медицинская визуализация*. 2016; 4: 132–140.
Vetsheva N.N., Fisenko E.P., Stepanova Yu.A., Kamalov Yu.R. Contrast-enhanced ultrasound: terminology, technical and methodological aspects. *Medical Visualization*. 2016; 4: 132–140. (In Russian)
 27. Bernatik T., Seitz K., Blank W., Schuler A., Dietrich C.F., Strobel D. Unclear Focal Liver Lesions in Contrast-Enhanced Ultrasonography – Lessons to be Learned from the DEGUM Multicenter Study for the Characterization of Liver Tumors. *Ultraschall Med*. 2010; 31 (6): 577–581. DOI: 10.1055/s-2008-1027806.
 28. Von Herbay A., Westendorff J., Gregor M. Contrast-enhanced ultrasound with SonoVue: Differentiation between benign and malignant focal liver lesions in 317 patients. *J. Clin. Ultrasound*. 2010; 38 (1): 1–9. DOI: 10.1055/s-0042-120272.
 29. Quaiа E., Calliada F., Bertolotto M., Rossi S., Garioni L., Rosa L., Pozzi-Mucelli R. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology*. 2004; 232 (2): 420–430. DOI: 10.1148/radiol.2322031401.
 30. Fan Z.H., Chen M.H., Dai Y., Wang Y.B., Yan K., Wu W., Yang W., Yin S.S. Evaluation of Primary Malignancies of the Liver Using Contrast-Enhanced Sonography: Correlation With Pathology. *Am. J. Roentgenol*. 2006; 186: 1512–1519. DOI: 10.2214/AJR.05.0943.
 31. Iavarone M., Sangiovanni A., Forzenigo L.V., Schiff E.R., Maddrey W.C., Sorrell M.F. Diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhosis by dynamic contrast imaging: the



- importance of tumor cell differentiation. *Hepatology*. 2010; 52 (5): 1723–1730. DOI: 10.1002/hep.23903.
32. Xu H.X., Liu G.J., Lu M.D., Xie X.Y., Xu Z.F., Zheng Y.L., Liang J.Y. Characterization of focal liver lesions using contrast-enhanced sonography with a low mechanical index mode and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent. *Clin. Ultrasound*. 2006; 34 (6): 261–272. DOI: 10.1002/jcu.20234.
 33. Xu H.X., Liu G.J., Lu M.D., Xie X.Y., Xu Z.F., Zheng Y.L., Liang J.Y. Characterization of small focal liver lesions using real-time contrast-enhanced sonography: diagnostic performance analysis in 200 patients. *J. Ultrasound Med*. 2006; 25 (3): 349–361.
 34. Xu H.X., Xie X.Y., Lu M.D., Liu G.J., Xu Z.F., Zheng Y.L., Liang J.Y., Chen L.D. Contrast-enhanced sonography in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma < or = 2 cm. *J. Clin. Ultrasound*. 2008; 36 (5): 257–266. DOI: 10.1002/jcu.20433.
 35. Xu X.H., Lu M.D., Liu L.N., Zhang Y.F., Guo L.H., Xu J.M., Liu C. Discrimination between neoplastic and non-neoplastic lesions in cirrhotic liver using contrast-enhanced ultrasound. *Br. J. Radiol*. 2012; 85: 1376–1384. DOI: 10.1259/bjr/19932596.
 36. Wilson S.R., Kim T.K., Jang H.J., Burns P.N. Enhancement Patterns of Focal Liver Masses: Discordance Between Contrast-Enhanced Sonography and Contrast-Enhanced CT and MRI. *Am. J. Roentgenol*. 2007; 189: W7–W12. DOI: 10.2214/AJR.06.1060.
 37. Burns P.N., Wilson S.R. Focal Liver Masses: Enhancement Patterns on Contrast-enhanced Images – Concordance of US Scans with CT Scans and MR Images. *Radiology*. 2007; 242 (1): 162–174. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2421051006>.
 38. Grazioli L., Federle M.P., Brancatelli G., Ichikawa T., Olivetti L., Blachar A. Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiographics*. 2001; 21: 877–892. DOI: 10.1148/radiographics.21.4.g01j104877.
 39. Dietrich C.F., Schuessler G., Trojan J., Fellbaum C., Ignee A. Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma by contrast-enhanced ultrasound. *Br. J. Radiol*. 2005; 78: 704–707. DOI: 10.1259/bjr/88181612.
 40. Seitz K., Strobel D., Bernatik T., Blank W., Friedrich-Rust M., Herbay A.V., Dietrich C.F., Strunk H., Kratzer W., Schuler A. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions – prospective comparison in clinical practice: CEUS vs CT (DEGUM multicenter trial). Parts of this manuscript were presented at the Ultrasound Dreiländertreffen 2008, Davos. *Ultraschall Med*. 2009; 30 (4):383–389. DOI: 10.1055/s-0028-1109673.
 41. Strobel D., Seitz K., Blank W., Schuler A., Dietrich C.F., von Herbay A, Friedrich-Rust M., Bernatik T. Tumor specific vascularization pattern of liver metastasis, hepatocellular carcinoma, hemangioma and focal-nodular hyperplasia in the differential diagnosis of 1349 liver lesions in contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Ultraschall Med*. 2009; 30 (4): 376–382. DOI: 10.1055/s-0028-1109672.
 42. Piscaglia F., Venturi A., Mancini M., Giangregorio F., Vidili G., Magnolfi F, Mirarchi M., Fornari F, Bolondi L. Diagnostic features of real-time contrast-enhanced ultrasound in focal nodular hyperplasia of the liver. *Ultraschall Med*. 2010; 31 (3): 276–282. DOI: 10.1055/s-0028-1109852.
 43. Matsui O. Detection and Characterization of Hepatocellular Carcinoma by Imaging. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2005; 3 (2): S136–S140. DOI: 10.1016/S1542-3565(05)00707-X.
 44. Dietrich C.F., Mertens J.C., Braden B., Schuessler G., Ott M., Ignee A. Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven liver hemangiomas. *Hepatology*. 2007; 45 (5): 1139–1145. DOI: 10.3748/wjg.v22.i19.4741.
 45. Xu H.X., Lu M.D. The current status of contrast-enhanced ultrasound in China. *J. Med. Ultrason (2001)*. 2010; 37 (3): 97–106. DOI: 10.1007/s10396-010-0264-9.

Поступила в редакцию 20.01.2017.
Принята к печати 2.03.2017.

Received on 20.01.2017.
Accepted for publication on 2.03.2017.