



*К.В. Козубова¹, Е.А. Бусько^{1,2}, С.С. Багненко^{1,3}, Р.А. Кадырлеев¹, Е.В. Костромина^{1,3},
 А.Б. Гончарова², И.А. Буровик^{1,2}, Д.В. Оконеchnikova¹, Э.С. Любимская¹, Р.А. Постаногов³*

Сравнительный анализ эффективности ультразвукового исследования с контрастным усилением и компьютерной томографии в дифференциальной диагностике очагового поражения печени у пациентов с отягощённым онкологическим анамнезом

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²СПбГУ, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

*K.V. Kozubova¹, E.A. Busko^{1,2}, S.S. Bagnenko^{1,3}, R.A. Kadyrleev¹, E.V. Kostromina^{1,3},
 A.B. Goncharova², I.A. Burovick^{1,2}, D.V. Okonechnikova¹, E.S. Lyubimskaya¹, R.A. Postanogov³*

Comparative Analysis of Contrast-Enhanced Ultrasound and Computed Tomography in the Differential Diagnosis of Focal Liver Lesions in Patients with a History of Advanced Cancer

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²Saint Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Цель. Проанализировать диагностическую эффективность мультипараметрического ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговых образований печени у онкопациентов и сравнить полученные данные с компьютерной томографией и гистологическим заключением.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ результатов исследований 123 пациентов с очаговыми изменениями печени, из них — 96 женщин (средний возраст $56,1 \pm 13,6$) и 27 мужчин (средний возраст $55,0 \pm 14,0$). Всем пациентам проводилось мультипараметрическое ультразвуковое исследование и компьютерная томография с контрастированием. При подозрении на злокачественный процесс выполнялась трепан-биопсия печени под ультразвуковым наведением. В случае выявления признаков, характерных для доброкачественных образований, пациент находился на динамическом контроле каждые 3 месяца в первый год наблюдения, отсутствие динамики через 6–12 месяцев свидетельствовало в пользу доброкачественного процесса. При увеличении размеров образования также выполнялась морфологическая верификация.

Результаты. Результаты для серошкального режима составили: чувствительность (Ч) — 58,1 %, специфичность (С) — 68,4 %, точность (Т) — 60,2 %, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) — 87,8 %, прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) — 29,5 %. Эффективность контрастно-усиленного ультразвукового исследования (КУУЗИ) значительно превышала исследование в традиционном серошкальном режиме и составила: Ч — 90,5 %, С — 84,2 %, Т — 89,2 %, ПЦПР — 95,7 %, ПЦОР — 69,6 %. Для компьютерной томографии с контрастным усилением (КТ с КУ) результаты были сопоставимы с КУУЗИ и составили: Ч — 83,6 %, С — 78,9 %, Т — 82,6 %, ПЦПР — 93,8 %, ПЦОР — 55,6 %.

Aim. To analyze the diagnostic efficiency of multiparametric contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of focal liver lesions in cancer patients and compare the obtained data with CT and histological findings.

Materials and methods. A retrospective analysis of 123 patients with focal liver lesions was conducted, including 96 females (mean age 56.1 ± 13.6) and 27 males (mean age 55.0 ± 14.0). All patients underwent multiparametric ultrasound examination and contrast-enhanced CT. In cases of suspected malignancy, ultrasound-guided liver biopsy was performed. For patients showing characteristics of benign formations, dynamic monitoring was conducted every 3 months during the first year of observation. The absence of dynamics after 6–12 months indicated a benign process. Morphological verification was performed with an increase in lesion size.

Results. Results for the B-mode ultrasound were as follows: sensitivity (Se) — 58.1 %, specificity (Sp) — 68.4 %, accuracy (Acc) — 60.2 %, positive predictive value (PPV) — 87.8 %, negative predictive value (NPV) — 29.5 %. Contrast enhanced ultrasound examination (CEUS) demonstrated significantly higher efficiency compared to traditional grayscale imaging: Se — 90.5 %, Sp — 84.2 %, Acc — 89.2 %, PPV — 95.7 %, NPV — 69.6 %. For contrast-enhanced computed tomography (CECT), the results were comparable with CEUS and amounted to: Se — 83.6 %, Sp — 78.9 %, Acc — 82.6 %, PPV — 93.8 %, NPV — 55.6 %. The values obtained confirm the high informativeness of CEUS in assessing focal liver lesions, making it a method of choice in certain cases (due to

Полученные нами значения подтверждают высокую информативность КУУЗИ в оценке очагового поражения печени, в связи с чем в ряде случаев (отсутствие технической возможности проведения или наличие противопоказаний к КТ с КУ, а также полученные неоднозначные результаты по другим методикам) может выступить в качестве метода выбора.

Заключение. Мультимодальная диагностика превосходит единый метод визуализации по чувствительности скрининга и точности диагностики. КТ с КУ и КУУЗИ дополняют друг друга при дифференциальной диагностике очагов в печени неясного генеза. Использование КТ с КУ в сочетании с КУУЗИ показывает клиническую ценность для пациентов, что особенно важно у лиц с отягощённым онкологическим анамнезом.

Ключевые слова: печень; ультразвуковое исследование; контрастная томография; очаговое поражение печени; контрастно-усиленное ультразвуковое исследование; метастаз; онкология

Для цитирования: Козубова К.В., Бусько Е.А., Багненко С.С., Кадырлеев Р.А., Костромина Е.В., Гончарова А.Б., Буровик И.А., Оконецникова Д.В., Любимская Э.С., Постаногов Р.А. Сравнительный анализ эффективности ультразвукового исследования с контрастным усилением и компьютерной томографии в дифференциальной диагностике очагового поражения печени у пациентов с отягощённым онкологическим анамнезом. Вопросы онкологии. 2023;69(5):897–907. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-897-907

✉ Контакты: Козубова Ксения Вячеславовна, dr.kozubova@yandex.ru

Введение

С каждым годом онкозаболеваемость неуклонно растёт и, по данным популяционного ракового регистра за 2021 г., только в России зарегистрировано более 580 тыс. случаев впервые выявленных злокачественных новообразований, что на 4,4 % больше по сравнению с 2020 г. [1]. По данным В.М. Мерабишвили, с 2010 по 2018 гг. заболеваемость злокачественными новообразованиями в среднем по России возросла в грубых показателях на 16,81 %, в стандартизованных показателях (мировой стандарт) — на 6,80 % [2].

Оценка распространённости опухолевого процесса является наиболее важным фактором, влияющим на прогноз онкологического заболевания и дальнейшую тактику ведения пациента.

Благодаря своему уникальному анатомическому строению, печень является высокотропным органом для метастатического поражения в большинстве случаев десиминированного опухолевого поражения, в частности рака органов желудочно-кишечного тракта, карциномы молочной железы, предстательной железы, а также меланомы и нейроэндокринных опухолей [3]. Кроме того, метастатические очаги в печени встречаются гораздо чаще, чем первичные опухоли и иногда протекают бессимптомно. Даже обширное метастазирование может не изменять функцию печени. В настоящее время истинная распространённость вторичного поражения печени неизвестна, но от 30 % до 70 %

technical limitations or contraindications for CT with CE, as well as ambiguous results from other methods).

Conclusion. Multimodal diagnostics surpass single imaging method in terms of sensitivity and diagnostic accuracy. CECT and CEUS complement each other in the differential diagnosis of unclear origin liver lesions. The combined use of CECT and CEUS demonstrates clinical value, particularly significant for patients with a complex oncological history.

Keywords: liver; ultrasound; computed tomography; focal liver lesion; contrast-enhanced ultrasound; metastasis; oncology

For citation: Kozubova KV, Busko EA, Bagnenko SS, Kadyrleev RA, Kostromina EV, Goncharova AB, Burovick IA, Okonechnikova DV, Lyubimskaya ES, Postanogov RA. Comparative analysis of contrast-enhanced ultrasound and computed tomography in the differential diagnosis of focal liver lesions in patients with a history of advanced cancer. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(5):897–907. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-897-907

пациентов, умирающих от рака, имеют метастазы печени [4].

Если рассматривать нозологии, наиболее часто сопровождающиеся метастатическим поражением печени, то, по данным литературы, при колоректальном раке более 20 % больных имеют вторичные очаги в печени на момент обращения, а у 60 % пациентов они появляются в течение 3–5 лет [5, 6]. В 20 % наблюдений при раке молочной железы определяются отдалённые метастазы, 50 % находятся в гепатобилиарной зоне. При раке желудка на момент установления диагноза в 35–41 % случаев имеются отдалённые метастазы, из них — в 14–17 % в печени [7]. При злокачественных новообразованиях поджелудочной железы вторичные очаги в исследуемом органе выявляются в более 70 % случаев [8]. Большинство метастазов проявляются в виде множественных очагов с большим вариативным рядом по форме и структуре в зависимости от различий кровоснабжения, клеточной дифференцировки, а также наличия участков фиброза, кровоизлияний и некроза [3, 4].

Учитывая неблагоприятные прогнозы выживаемости у пациентов, имеющих отдалённые метастазы, правильный диагностический алгоритм в каждом конкретном случае имеет первостепенное значение, позволяя избежать неблагоприятных последствий отсроченного лечения [5, 9, 10].

Наиболее важными факторами при выборе метода визуализации является способность обеспечить быструю и точную диагностику [9, 11].

Ультразвуковое исследование в серошкальном режиме (УЗИ) в настоящее время широко распространено и активно применяется специалистами в рутинной практике для скрининга, однако возможности классической сонографии в области визуализации метастазов часто ограничена. По данным литературы, чувствительность В-режима варьирует в пределах 53–77 % [10, 12].

Постоянное совершенствование методов визуализации привели к открытию контрастных препаратов, применяемых в ультразвуковой диагностике. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) впервые было апробировано в 2001 г. и в настоящее время активно внедряется в клиническую практику [5, 13]. Одним из наиболее часто используемых препаратов является микропузырьковое контрастное вещество (МКВ) второго поколения на основе гексафторида серы SonoVue (Bracco, Swiss). Этот препарат представляет собой суспензию микропузырьков диаметром 2,5 мкм, окруженных мембраной фосфолипидов и наполненных инертным газом. В отличие от препаратов для компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), контрастное вещество для ультразвукового исследования не проникает в межклеточное пространство, а остается в сосудистом русле и, таким образом, позволяет оценить перфузию органов с высоким разрешением в режиме реального времени [5, 12–15].

МКВ безопасны с точки зрения переносимости и крайне редко вызывают какие-либо побочные эффекты [13, 14]. В ходе клинических исследований данные препараты не оказывали нефро-, гепато- или кардиотоксических эффектов. Частота анафилактических реакций составляла 1/10 000 и была таким образом ниже, чем при применении контрастных веществ для КТ [12–15]. Несмотря на свои преимущества, использование КУУЗИ для визуализации очаговых образований печени имеет ряд ограничений. Трудность в диагностике могут вызывать очень маленькие очаги поражения, меньше 3–5 мм. Кроме того, образования в печени, расположенные в поддиафрагмальной части VIII сегмента, могут быть недоступны для сканирования. Глубина обзора при КУУЗИ ограничена, поэтому поражения у пациентов с метаболическим ожирением труднее визуализировать [15, 16, 17].

На данном этапе развития технологий в лучевой диагностике случайно выявленные образования в печени неопределенной нозологической принадлежности у онкопациентов создают трудности в определении тактики наблюдения или лечения как для клиницистов, так и для рентгенологов: требует ли каждое очаговое поражение

печени немедленного дальнейшего исследования с помощью дополнительных методов визуализации или биопсии для исключения злокачественности процесса? Стратегии диагностических алгоритмов пациентов являются предметом дискуссий с точки зрения принятия решения о том, какие из очагов можно просто контролировать с течением времени, а какие требуют инвазивных диагностических манипуляций [16, 18].

Цель исследования — проанализировать информативность мультипараметрического ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговых образований печени у пациентов с онкологическими заболеваниями путем сопоставления с данными компьютерной томографии и гистологическим заключением.

Материалы и методы

Исследование выполнялось на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2015 по 2019 гг. Проведён ретроспективный анализ результатов исследований 123 пациентов с различными очаговыми изменениями печени и наличием онкологического заболевания в анамнезе, из них — 96 женщин (средний возраст — $56,1 \pm 13,6$) и 27 мужчин (средний возраст — $55,0 \pm 14,0$). В табл. 1 представлено распределение пациентов по локализации онкологического заболевания.

Таблица 1. Распределение пациентов, включённых в исследование, по наличию онкологических заболеваний разных локализаций

Локализация	Количество больных абс./(%)
Кишечник (толстая кишка)	41 (33,3 %)
Органы малого таза (ж)	9 (7,3 %)
Молочная железа	34 (27,6 %)
Меланома	8 (6,5 %)
Мягкие ткани шеи	3 (2,4 %)
Желудок	9 (7,3 %)
Опухоли костей	3 (2,4 %)
Поджелудочная железа	4 (3,3 %)
Лёгкие	3 (2,4 %)
Мягкие ткани	4 (3,3 %)
Лимфопролиферативные заболевания	3 (2,4 %)
Яички	2 (1,6 %)

Всем пациентам из данной выборки было выполнено мультипараметрическое ультразвуковое исследование, а также компьютерная томография с контрастированием. Перед процедурами в обязательном порядке подписывался бланк информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство.

Ультразвуковое исследование выполнялось на сканерах Hitachi HI-VISION Ascendus, Hitachi HI-VISION Avius с использованием конвексного датчика с частотой сканирования

от 2 до 8 МГц с применением микропузырькового контрастного вещества (МКВ) второго поколения на основе гексафторида серы (SonoVue, Bracco Swiss). Для достижения оптимального контрастирования паренхимы печени дозировка МКВ составляла 2,4 мл. Контрастный препарат вводился в кубитальную вену через двухстороннюю венозную систему с последующим дополнением к инфузии 5 мл физиологического раствора натрия хлорида (NaCl 0,9 %).

Для корректной визуализации изменений при ультразвуковом исследовании использовался специальный режим получения изображения с низким механическим индексом.

Каждое исследование было записано и сохранено в формате видеопоследовательностей с высокой частотой кадров в формате jpeg и avi для повторной кадровой оценки накопления МКВ, а также при необходимости проведения экспертной оценки «second look» независимого врача-эксперта.

Оценка контрастирования зоны интереса осуществлялась в соответствии с утверждёнными мировыми рекомендациями, где выделяются следующие фазы контрастирования: артериальная фаза (10–20 сек. — 30–45 сек.), портальная фаза (30–45 сек. — 120 сек.), поздняя венозная фаза (больше 120 сек.) [13, 14].

Компьютерную томографию выполняли на мультисекторных компьютерных томографах с толщиной среза 1,5 мм по стандартной методике. Болюсное контрастирование осуществляли йодсодержащими контрастными препаратами в стандартной дозировке 1,5 мл/кг [9, 11, 18].

Критерием включения в данное исследование было наличие визуализируемых очаговых изменений гепатобилиарной зоны по одному из методов лучевой диагностики. Критерием исключения являлись противопоказания к проведению данных исследований, возраст до 18 лет, тяжёлые сердечно-сосудистые и легочные заболевания в стадии декомпенсации, отсутствие данных одного из исследуемых методов визуализации при первичном исследовании или при динамическом наблюдении за пациентом, а также осмотров врачей-онкологов с упоминанием в анамнезе заболевания динамики изменений в печени в течение последующего 1 года. Также в данную выборку не вошли пациенты с гистологически подтверждённым циррозом печени.

При подозрении на злокачественный процесс ($n = 72$) выполнялась трепан-биопсия печени под ультразвуковым наведением с последующим гистологическим и, при необходимости, иммуногистохимическим исследованием. В случае выявления, по данным визуализации признаков, характерных для доброкачественных образований, пациент находился на динамическом контроле каждые 3 мес. в первый год наблюдения, отсутствие динамики через 6–12 мес. свидетельствовало в пользу доброкачественного процесса. При увеличении размеров образования также выполнялась морфологическая верификация.

Полученные данные были занесены в электронную базу данных, на основании которой получено свидетельство о регистрации электронного ресурса в ФГНУ «Институт научной и педагогической информации» Российской академии образования ОФЭРНИО [19, 20]. База данных обрабатывалась с использованием статистического программного пакета Jamovi [21]. Зависимость входящих в базу характеристик от природы очагового поражения проводилась с помощью статистических методов (для количественных переменных непараметрических тестов Манна – Уитни и критерия Сиджела – Тьюки, для мультиномиальных переменных — теста Пирсона, для биномиальных переменных — теста Фишера). Эффективность методов диагностики оценивалась с помощью ROC-анализа.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол заседания № 17 от 28.10.2021).

Результаты

На основании выполненных лучевых исследований и проведения инвазивных манипуляций окончательный диагноз метастатического поражения печени был установлен в 60 случаях, а доброкачественные изменения выявлены у 63 пациентов. Распределение пациентов по наличию очагов печени различной природы на основании окончательного клинического диагноза представлено в табл. 2.

Таблица 2. Обобщённые данные по количеству пациентов, имеющих различные очаговые изменения в печени

Очаговое образование печени	Количество пациентов
Гемангиома	38
ФНГ	4
Аденома	2
Киста	9
Метастаз	60
Участок фокального стеатоза	9
Паразитарная киста	1

Оценка очагов по данным КТ с многофазным КУ. При анализе заключений КТ у 3 пациентов данных за очаговые изменения в печени получены не были (данные изменения визуализировались при выполнении КУУЗИ), у 69 пациентов очаги интерпретировались как метастатическое поражение и у 51 получены данные за доброкачественные очаги. Подробные данные представлены в табл. 3.

Таблица 3. Распределение пациентов по выявленным изменениям в печени по данным КТ с многофазным КУ

Диагноз по данным КТ	Количество пациентов абс. (%)
Оккультные очаги	3 (2,4 %)
Гемангиома	31 (25,0 %)
Участок жирового гепатоза	6 (4,9 %)
Фокально-нодулярная гиперплазия	3 (2,4 %)
Киста	10 (8,1 %)
Аденома	1 (0,8 %)
Метастаз	67 (54,5 %)

Типичные картины нативного КТ сканирования и характерные паттерны усиления наиболее часто встречающихся групп очагов, выявленные в ходе нашего исследования, представлены на рис. 1–4.

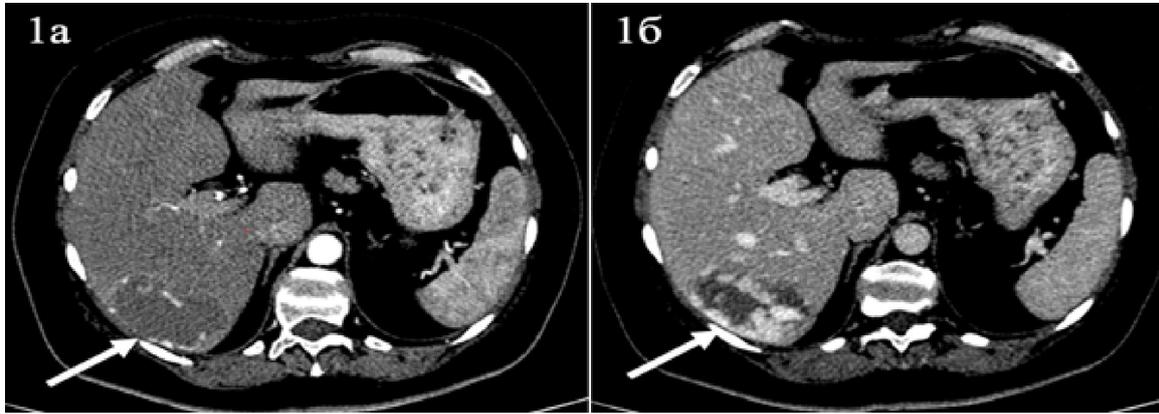


Рис. 1. Компьютерные томограммы (КТ). Гемангиома в правой доле печени (стрелка): а — артериальная фаза контрастирования, образование характеризуется лакунарным накоплением контрастного вещества от периферии к центру; б — портальная фаза, дальнейшее заполнение лакун контрастным веществом

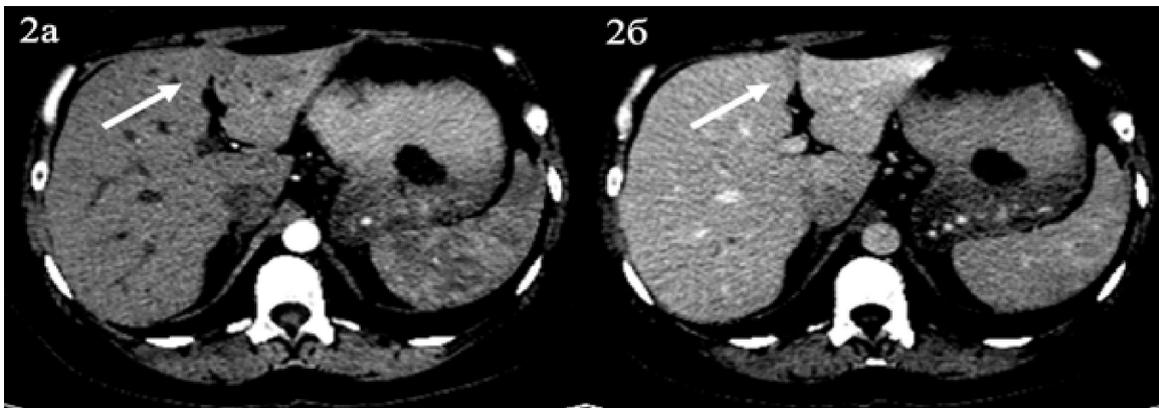


Рис. 2. КТ. Участок фокального стеатоза в S4b, рядом с серповидной связкой, указан стрелкой: а — артериальная фаза контрастирования, участок слабо гипointенсивен по сравнению с неизменной паренхимой печени; б — портальная фаза, умеренная гипointенсивность участка, по сравнению с остальной паренхимой печени, сохраняется

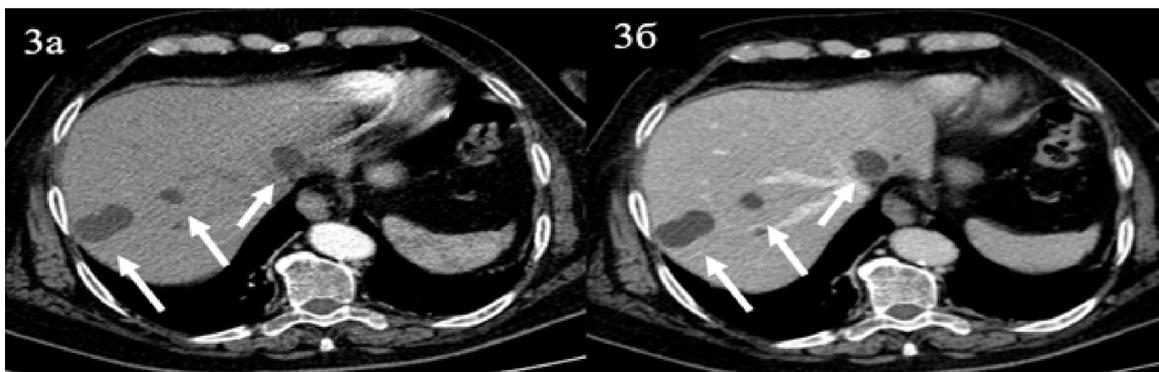


Рис. 3. КТ. Кисты печени (стрелки): а — артериальная фаза контрастирования, б — портальная фаза. Накопление контраста очаговыми образованиями не отмечается

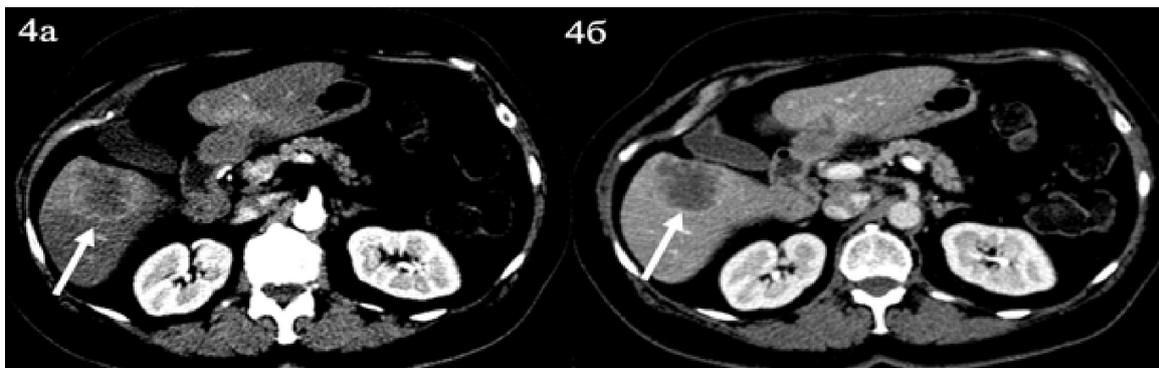


Рис. 4. КТ. Метастаз в правой доле печени (стрелки): а — артериальная фаза контрастирования, очаг неравномерно накапливает контрастный препарат по периферии в виде ободка; б — портальная фаза, образование неоднородно накапливает контрастное вещество преимущественно по периферии

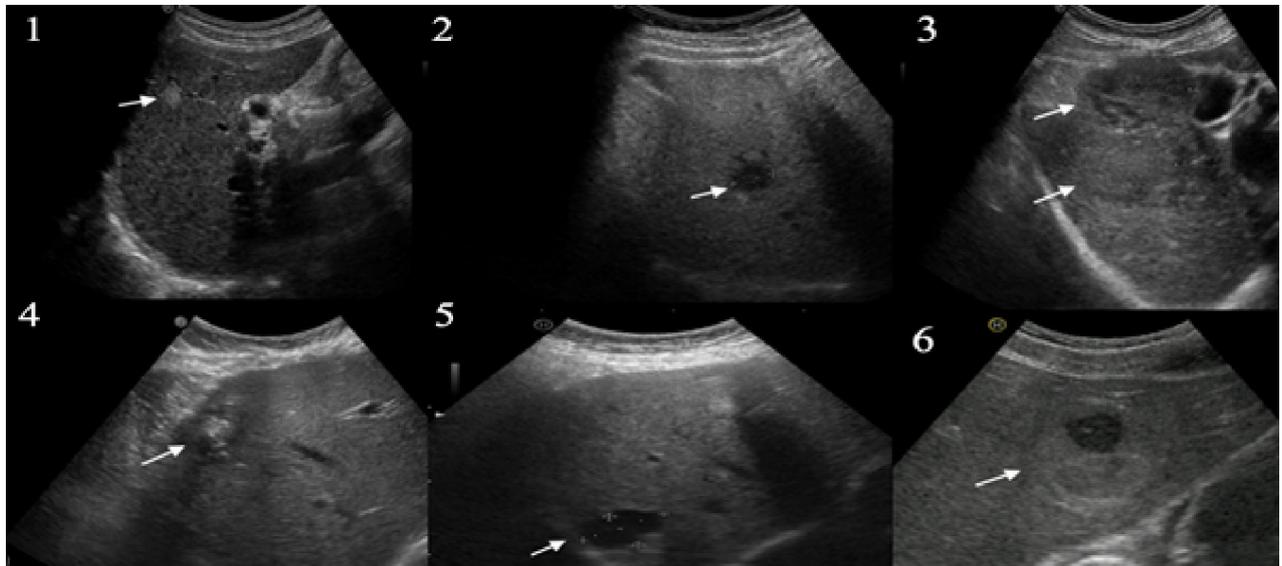


Рис. 5. УЗИ. Очаги в печени (стрелки) различной эхогенности: 1 — гиперэхогенный, 2 — гипозэхогенный, 3 — изоэхогенный, 4 — эхогенность по типу «мишени», 5 — анэхогенный, 6 — эхогенность по типу «бычьего глаза»

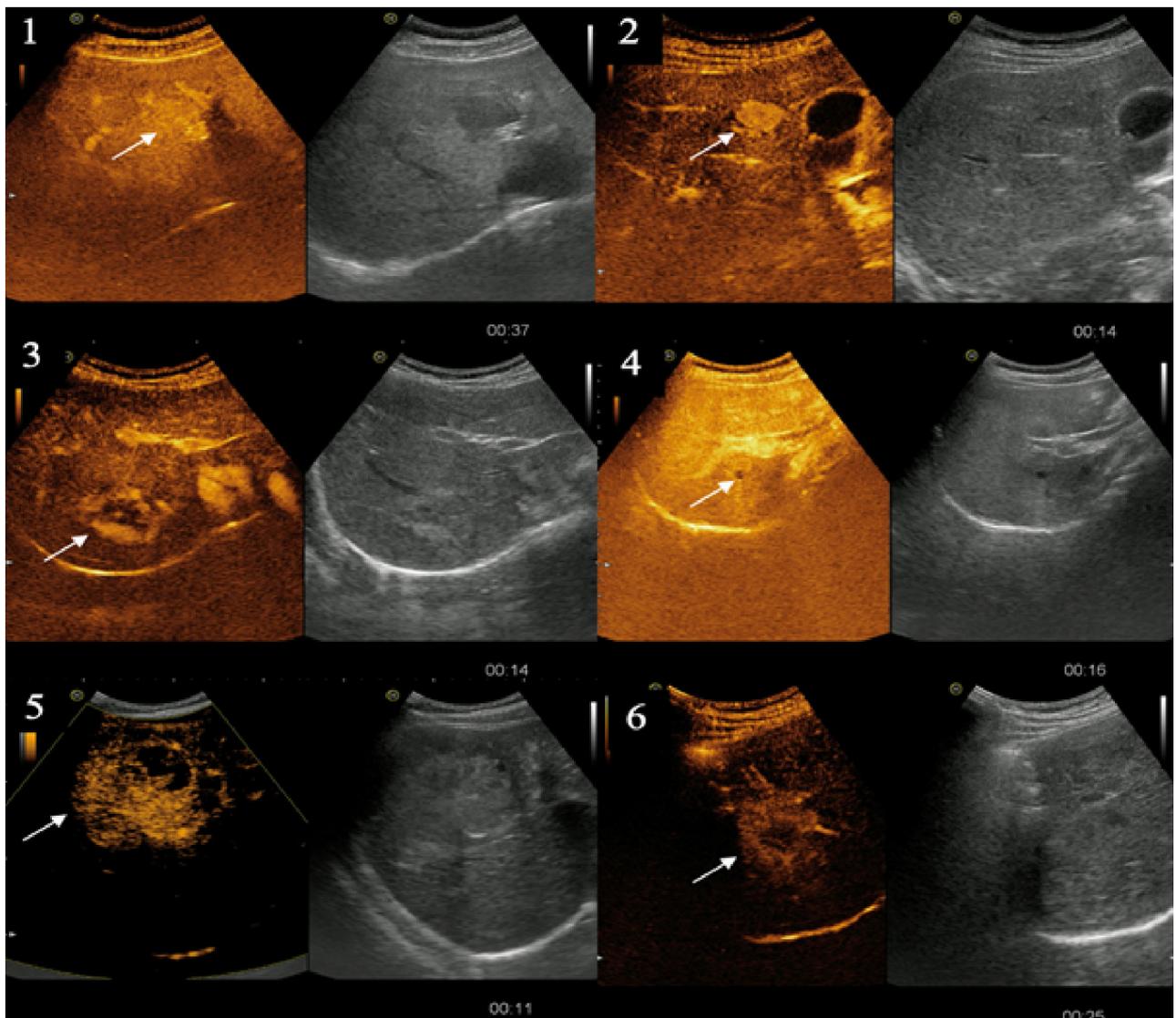


Рис. 6. УЗИ. Паттерны контрастирования очагов (стрелки) в артериальную фазу: 1 — изоконтрастирование, 2 — однородное гиперконтрастирование, 3 — глобулярное периферическое, 4 — аконтрастирование, 5 — неоднородное гиперконтрастирование, 6 — гиперконтрастный ареол по периферии

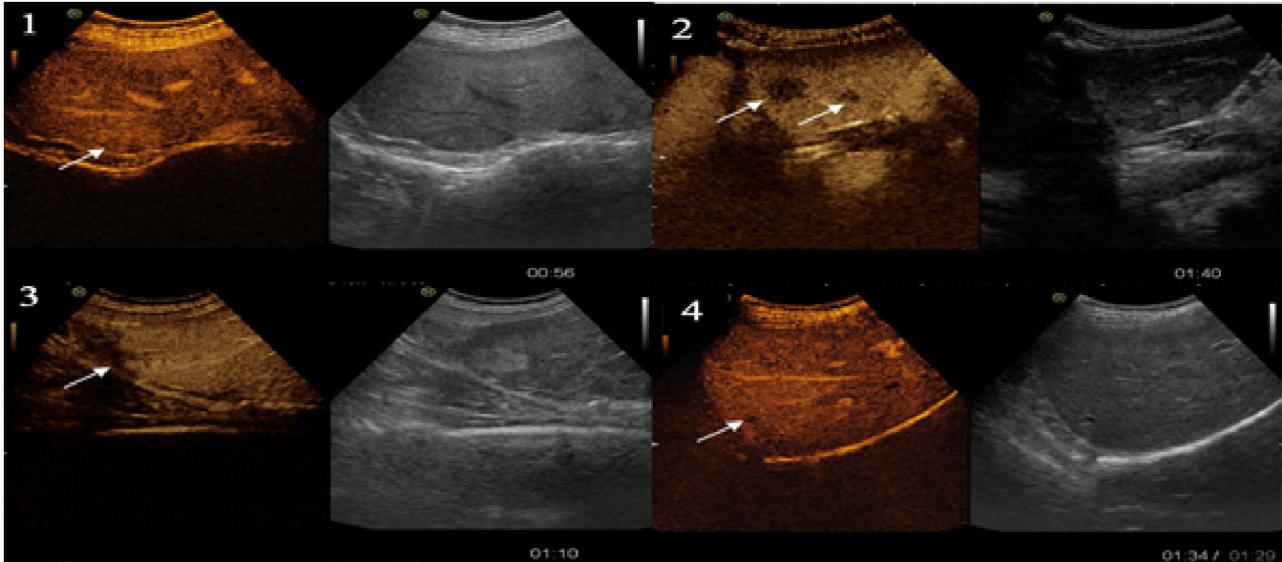


Рис. 7. УЗИ. Очаги в печени (стрелки). Наиболее часто встречающиеся варианты контрастирования очагов в портальную фазу: 1 — изо-контрастирование, 2 — гипоконтрастирование, 3 — глобулярное периферическое, 4 — аконтрастирование

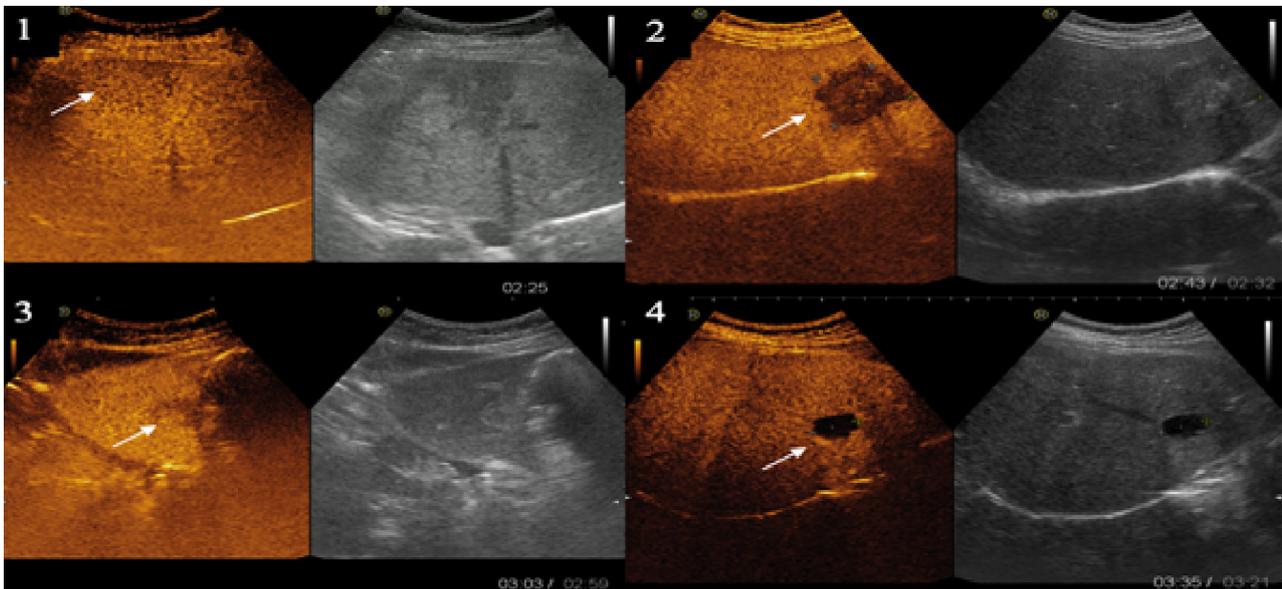


Рис. 8. УЗИ. Очаги в печени (стрелки). Наиболее часто встречающиеся паттерны контрастирования очагов в позднюю венозную фазу: 1 — изо-контрастирование, 2 — гипоконтрастирование, 3 — глобулярное периферическое, 4 — аконтрастирование

Оценка изменений при серошкальном УЗИ.
 В первую очередь, при сканировании в стандартных плоскостях оценивалось наличие визуализируемых изменений: у 105 исследуемых очаг визуализировался, у 18 при прицельном осмотре всех сегментов печени изменения не были выявлены (данные изменения визуализировались по КТ с КУ или при КУУЗИ). В табл. 5 представлено распределение пациентов по предварительному клиническому диагнозу, по данным серошкального В-режима.

При оценке формы очага наиболее часто встречалась неправильная (n = 73), реже — округлая (n = 26) и всего в 6 случаях форма интерпретировалась как овальная.

Таблица 4. Ранжирование пациентов по выявленной очаговой патологии печени в В-режиме

Очаг в печени данным нативного УЗИ	Количество пациентов абс. (%)
Окультированные очаги	18 (14,6 %)
Гемангиома	42 (34,1 %)
Участок жирового гепатоза	8 (6,5 %)
Фокально-нодулярная гиперплазия	2 (1,6 %)
Киста	9 (7,3 %)
Аденома	3 (2,4 %)
Метастаз	41 (33,3 %)

Контур варьировался при различной природе очага, нами были выделены основные подгруппы: чёткий, неровный (n = 50); нечёткий, неровный (n = 32); чёткий, ровный (n = 17) и нечеткий бугристый (n = 6).

По эхогенности было выделено 6 подгрупп (рис. 1): гиперэхогенная (n = 31), гипозэхогенная (n = 23), изоэхогенная (n = 27), гиперэхогенный + гипозэхогенный ободок («мишень») (n = 13), анэхогенная (n = 7), изоэхогенный + анэхогенный центр («бычий глаз») (n = 4). По внутренней структуре было получено следующее распределение: в 57 случаях — однородная и в 48 — неоднородная.

Оценка очагов при КУУЗИ. При использовании данной методики у 116 пациентов очаги были интерпретированы, в 7 случаях при использовании контрастного усиления во всех фазах контрастирования очаги не визуализировались (в данных случаях очаги определялись по КТ). При выполнении КУУЗИ в соответствии

с мировыми рекомендациями по использованию МКВ оценивали характер накопления контраста в очаге во все фазы контрастирования паренхимы печени. В зависимости от временного интервала после введения МКВ у очагов различной природы наблюдались отличительные паттерны контрастирования. Данные представлены в приведённой ниже табл. 6.

На рис. 6–8 наглядно продемонстрированы наиболее часто встречающиеся в данном исследовании характерные особенности накопления МКВ очагами печени в различные фазы контрастирования.

При оценке паттернов контрастирования при КУУЗИ был выставлен предварительный клинический диагноз, который требовал правильной интерпретации данных на онкологическом консилиуме для определения дальнейшей тактики ведения каждого пациента. Все заключения на основании данных КУУЗИ были распределены по группам, результаты представлены в табл. 6.

Таблица 5. Паттерны контрастирования очагов в различные фазы

Паттерн контрастирования	Количество очагов в различные фазы		
	Артериальная фаза	Портальная фаза	Поздняя венозная фаза
Изоконтрастирование	14	39	41
Гипоконтрастирование	0	56	55
Однородное гиперконтрастирование	14	0	0
Глобулярное периферическое	17	0	0
Лакунарное центростремительное	0	10	7
Гиперконтрастирование по типу «колесо со спицами»	3	0	0
Неконтрастируемый центральный рубец	0	3	4
Отсутствие контрастирования	7	8	9
Неоднородное гиперконтрастирование	29	0	0
Периферическое контрастирование	33	0	0

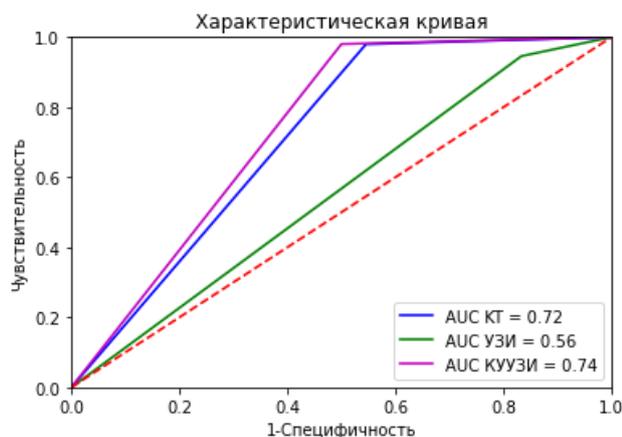


Рис. 9. ROC-анализ диагностической эффективности методики серошкального УЗИ, КТ с КУ и КУУЗИ в дифференциальной диагностике очаговых образований печени

Таблица 6. Распределение пациентов по предварительному клиническому диагнозу при выполнении КУУЗИ

Заключение по КУУЗИ	Количество пациентов абс.(%)
Оккультные очаги	7 (5,7 %)
Гемангиома	37 (30,1 %)
Участок жирового гепатоза	8 (6,5 %)
Фокально-нодулярная гиперплазия	5 (4,1 %)
Киста	6 (4,9 %)
Аденома	3 (2,4 %)
Метастаз	57 (46,3 %)

Таблица 7. Сравнение данных, полученных в ходе мультимодальной визуализации, с окончательным клиническим диагнозом

Категория	В-режим	КУУЗИ	КТ	Окончательный клинический диагноз
Доброкачественные изменения	82	66	54	63
Метастаз	41	57	69	60

В табл. 7 представлены результаты сравнительного анализа полученных данных УЗИ в серошкальном режиме, КУУЗИ и КТ в соответствии с заключительным клиническим диагнозом. Окончательный диагноз выставлялся врачом-онкологом, при подозрении на злокачественный очаг выполнялась трепан-биопсия с гистологическим исследованием. При определении доброкачественных признаков очага в соответствии с рекомендациями Европейского сообщества по ультразвуковой диагностике в медицине и биологии (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology — EFSUMB) и европейской ассоциации по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver — EASL) проводилось динамическое наблюдение в краткие временные промежутки (1 раз в 3 мес.) с последующим увеличением временного интервала диагностических процедур при отсутствии динамики (1 раз в 6 мес.).

Нами была оценена диагностическая эффективность различных методик в дифференциальной диагностике очаговых образований печени. Результаты для серошкального режима составили: чувствительность (Ч) — 58,1 %, специфичность (С) — 68,4 %, точность (Т) — 60,2 %, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) — 87,8 %, прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) — 29,5 %. Эффективность КУУЗИ значительно превышала исследование в традиционном серошкальном режиме и составила: Ч — 90,5 %, С — 84,2 %, Т — 89,2 %, ПЦПР — 95,7 %, ПЦОР — 69,6 %. Для КТ результаты были сопоставимы с КУУЗИ и составили: Ч — 83,6 %, С — 78,9 %, Т — 82,6 %, ПЦПР — 93,8 %, ПЦОР — 55,6 %.

На основании полученных данных проведён ROC-анализ (рис. 9), по результатам которого была получена объективная оценка качества метода путём измерения значения площади под каждой кривой: AUC КТ = 0,72, AUC КУУЗИ = 0,74 (соответствует очень хорошему качеству метода); AUC УЗИ (В-режим) = 0,56 (неудовлетворительное качество метода).

Обсуждение

Полученные собственные результаты свидетельствуют об относительно невысокой эффек-

тивности традиционного УЗИ в серошкальном режиме в дифференциальной диагностике очаговых изменений печени и подтверждают высказывание о том, что УЗИ в В-режиме должно применяться, прежде всего, для первичной диагностики в рамках скрининга у пациентов без отягощённого онкологического анамнеза, либо использоваться в совокупности с другими лучевыми методами диагностики.

Напротив, КУУЗИ показало высокую диагностическую точность, коррелирующую с КТ с КУ в дифференциальной диагностике как злокачественных новообразований, так и доброкачественных очагов. В нашем исследовании высокие данные диагностической эффективности КУУЗИ, сопоставимые с КТ с КУ доказывают, что мультипараметрическое ультразвуковое исследование может являться альтернативой при наличии противопоказаний к КТ, а также выступать в качестве уточняющей методики при неоднозначной картине по иным методам визуализации, рассматриваемым в данной статье. Данные, полученные в научной работе, коррелируют с одним из самых крупных многоцентровых исследований, проведённым в Германии, включавшим 1 349 пациентов с очаговыми поражениями печени [22].

Если говорить об ограничениях методики, то Jia-lian Liu в своей публикации подчеркнул, что КУУЗИ не должно выступать в качестве единственного метода при планировании оперативного вмешательства на печени, поскольку в зону сканирования одномоментно не может попасть весь орган целиком, а потому оценить паттерны контрастирования в нескольких зонах интереса (при наличии множественных очагов) в ходе одного исследования не представляется возможным. Кроме того, точность КТ с КУ в дифференциальной диагностике очаговых образований печени в данном исследовании составила 78,6 %, а при сочетании методик — 91,4 % ($p = 0,03$) [23].

КУУЗИ — это малоинвазивный метод исследования, без лучевой нагрузки и противопоказаний. Наше исследование продемонстрировало его высокую диагностическую эффективность, сопоставимую с КТ (AUC = 0,74 при КУУЗИ, против 0,72 при КТ), поэтому в ряде случаев (отсутствие технической возможности проведения, наличие противопоказаний, а также не-

однозначные результаты по данным других модальностей) применение его в качестве метода выбора может быть оправдано.

Заключение

Мультимодальная диагностика превосходит по чувствительности скрининга и точности диагностики отдельные методы визуализации. КТ с КУ и КУУЗИ эффективно дополняют друг друга, в т. ч. при дифференциальной диагностике очагов в печени неясного генеза. Сочетание рассмотренных методик демонстрирует наибольшую клиническую ценность у пациентов с отягощённым онкологически анамнезом.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онко-логической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022;239 [Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. The state of oncological care for the population of Russia in 2021. Ed. by AD Kaprina, VV Starinsky, AO Shakhzadova. M.: MSROI P.A. Gertsen, FSBI «NMRC of Radiology» MH of Russia. 2022;239 (In Russ.)].
- Мерабишвили В.М. Эпидемиология и выживаемость больных со злокачественными новообразованиями в России. Формулы Фармации. 2021;3(1S):32-35 [Merabishvili VM. Epidemiology and survival rates of patients with malignant tumors in the Russian Federation. Pharmacy Formulas. 2021;3(1S):32-35 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/phf71766>.
- Clark AM, Ma B, Taylor DL, et al. Liver metastases: Microenvironments and ex-vivo models. *Experimental biology and medicine*. 2016;241(15):1639-52. <https://doi.org/10.1177/1535370216658144>.
- Freitas PS, Janicas C, Veiga J, et al. Imaging evaluation of the liver in oncology patients: A comparison of techniques. *World Journal of Hepatology*. 2021;13(12):1936-55. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i12.1936>.
- Бусько Е.А., Козубова К.В., Багненко, С.С. и др. Сравнительный анализ эффективности КТ и контрастно-усиленного УЗИ в диагностике метастазов колоректального рака в печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2022;27(1):22-32 [Busko EA, Kozubova KV, Bagnenko SS, et al. Comparative assessment of diagnostic value of computed tomography and contrast-enhanced ultrasound in colorectal cancer liver metastases diagnosis. *Annals of HPB surgery*. 2022;27(1):22-32 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-1-22-32>.
- Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, et al. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Scientific reports*. 2016;6:29765. <https://doi.org/10.1038/srep29765>.
- Джуряев Ф.М., Гуторов С.Л., Борисова Е.И. и др. Хирургия и метастазы рака желудка в печени. *Медицинский алфавит*. 2020;(29):21-24 [Dzhuraev FM, Gutorov SL, Borisova EI, et al. Surgery and metastases of stomach cancer in liver. *Medical alphabet*. 2020;(29):21-24 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-21-24>.
- Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(22):2140-1. <https://doi.org/10.1056/NEJMcl142266>.
- Буровик И.А., Локшина А.А., Кулева С.А. Оптимизация методики мультиспиральной компьютерной томографии при динамическом наблюдении онкологических больных. *Медицинская визуализация*. 2015;(2):129-134 [Burovik IA, Lokshina AA, Kulyeva SA. Multislice computed tomography optimization for monitoring patients with oncology. *Medical Visualization*. 2015;(2):129-134 (In Russ.)].
- Багненко С.С., Ефимцев А.Ю., Железняк И.С., и др. Практическая ультразвуковая диагностика: Руководство для врачей в 5 томах. Том 1. М.: ГЭОТАР-Мед. 2016;240 [Bagnenko SS, Efimtsev AYU, Zheleznyak IS, et al. Practical ultrasound diagnostics: A guide for physicians. In 5 volumes. Vol 1. Moscow:GEOTAR-Media. 216;240 (In Russ.)].
- Акиев Р.М., Атаев А.Г., Багненко С.С., и др. Лучевая диагностика: учебник Санкт-Петербург. ГЭОТАР-Медиа. 2015. илл.:496 [Akiev RM, Ataev AG, Bagnenko SS, et al. Radiation diagnostics: text-book. St. Petersburg:GEOTAR-Media. 2015;(ill.):496 (In Russ.)].
- Vernuccio F, Cannella R, Bartolotta TV, et al. Advances in liver US, CT, and MRI: moving toward the future. *European radiology experimental*. 2021;7(5):52. <https://doi.org/10.1186/s41747-021-00250-0>.
- Борсуков А.В. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование печени: эволюция оценок мировых экспертов с 2012 по 2020 г. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2021;4(1):20-30 [Borsukov AV. Contrast-enhanced ultrasound of the liver: Evolution of the world experts opinions from 2012 to 2020. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2021;4(1):20-30 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2021-4-1-20-30>.
- Dietrich CF, Nolsøe CP, Barr RG, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver –Update 2020-WFUMB in cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM and FLAUS. *Ultraschall. Med*. 2020;41(5):562-85. <https://doi.org/10.1055/a-1177-0530>.
- Dietrich CF, Averkiou M, Nielsen MB, et al. How to perform Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS). *Ultrasound International Open*. 2018;4(1):E2-E15. <https://doi.org/10.1055/s-0043-123931>.
- Durot I, Wilson SR, Willmann JK. Contrast-enhanced ultrasound of malignant liver lesions. *Abdominal Radiology (NY)*. 2018;43(4):819-847. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1360-8>.
- Кадырлеев Р.А., Багненко С.С., Бусько Е.А., и др. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование с контрастным усилением солидных образований почки в сопоставлении с методом компьютерной томографии. *Лучевая диагностика и терапия*. 2022;12(4):74-82 [Kadyrleev RA, Bagnenko SS, Busko EA, et al. Contrast enhanced multiparametric ultrasound of solid kidney lesions in comparison with the computed tomography. *Diagnostic*

- Radiology and Radiotherapy. 2022;12(4):74-82 (In Russ.]. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2021-12-4-74-82>.
18. Буровик И.А., Мищенко А.В., Кулева С.А., и др. Характеристики контрастного усиления при различных методах мультиспиральной компьютерной томографии. Вопросы онкологии. 2016;62(3):460-464 [Burovik IA, Mishchenko AV, Kulyeva SA, et al. Features of contrast enhancement in different methods of multislice computed tomography. *Voprosy Onkologii*. 2016;62(3):460-464 (In Russ.)].
 19. Бусько Е.А., Козубова К.В., Курганская И.Х. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением, компьютерная томография и магнитнорезонансная томография в дифференциальной диагностике очагового поражения печени. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022622041 от 15.08.2022 [Busko EA, Kozubova KV, Kurganskaya IKh. Contrast-enhanced ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of focal liver lesions. Certificate of state registration of the database №. 2022622041 dated 15.08.2022 (In Russ.)].
 20. Бусько Е.А., Гончарова А.Б., Бучина Д.А., и др. Использование статистического метода псевдорандомизации в сравнительной оценке диагностической эффективности методов медицинской визуализации на примере магнитнорезонансной томографии и контрастно-усиленного ультразвукового исследования. Опухоли женской репродуктивной системы. 2021;17(3):37-43 [Busko EA, Goncharova AB, Buchina DA, et al. Comparative assessment of the diagnostic efficiency of medical imaging methods, as exemplified by magnetic resonance imaging and contrast-enhanced ultrasound examination, based on propensity score matching. *Tumors of Female Reproductive System*. 2021;17(3):37-43 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-3-37-43>.
 21. The jamovi project [Internet]. jamovi. (Version 2.3) [Computer Software]; 2022 [cited 2022]. Available from: <https://www.jamovi.org>.
 22. Seitz K, Strobel D, Bernatik T, et al. 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 in der Medizin*. 2009;30(4):383-9. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1109673>.
 23. Huang M, Zhao Q, Chen F, et al. Atypical appearance of hepatic hemangiomas with contrast-enhanced ultrasound. *Oncotarget*. 2018;9(16):12662-12670. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24185>.
 24. Liu JL, Bao D, Xu ZL, et al. Clinical value of contrast-enhanced computed tomography (CECT) combined with contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for characterization and diagnosis of small nodular lesions in liver. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2021;37(7):1843-1848. <https://doi.org/10.12669/pjms.37.7.4306>.
- Поступила в редакцию 04.04.2023
Прошла рецензирование 15.05.2023
Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

Козубова Ксения Вячеславовна / Kozubova Kseniia Viacheslavovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9611-0439>, SPIN-код: 4834-3728, эл. почта: dr.kozubova@yandex.ru.

Бусько Екатерина Александровна / Busko Ekaterina Aleksandrovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0940-6491>, SPIN-код: 7323-1083.

Багненко Сергей Сергеевич / Bagnenko Sergei Sergeevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>, SPIN-код: 4389-9374.

Кадырлеев Роман Андреевич / Kadyrleev Roman Andreevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6576-1087>, SPIN-код: 7360-4884.

Костромина Екатерина Викторовна / Kostromina Ekaterina Viktorovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4245-687X>, SPIN-код: 4865-8479.

Гончарова Анастасия Борисовна / Goncharova Anastasiia Borisovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7980-1657>, SPIN-код: 7469-7779.

Буровик Илья Александрович / Burovik Iliia Aleksandrovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4714-1228>, SPIN-код: 1923-6457.

Оконечникова Дарья Викторовна / Okonechnikova Daria Viktorovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9364-9332>, SPIN-код: 2804-7854.

Любимская Эльвира Сергеевна / Liubimskaja Elvira Sergeevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2038-3964>, SPIN-код: 9755-2866.

Постаногов Роман Анатольевич / Postanogov Roman Anatolevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0523-9411>, SPIN-код: 8686-1597.