

# Применение количественного анализа ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике опухолевых образований печени

Э.И. Пеняева<sup>1</sup>, Ю.Р. Камалов<sup>2</sup>, А.Н. Сенча<sup>3</sup>, Ю.Н. Патрунов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НУЗ “Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «Российские железные дороги»”, г. Ярославль

<sup>2</sup> ФГБНУ “Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского”, г. Москва

<sup>3</sup> ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Ультразвуковое исследование печени с контрастным усилением (внутривенное болюсное введение 1,2 мл ультразвукового контрастного препарата Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария) с последующим введением 5 мл 0,9%-го раствора NaCl) выполнено 57 пациентам в возрасте от 25 до 72 лет с опухолевыми образованиями печени (доброкачественных было 34, злокачественных – 23). Во всех случаях пациентам проведена мультиспиральная компьютерная томография печени с внутривенным контрастированием. В 34 (11 + 23) случаях проведено морфологическое исследование после прицельной биопсии или ауто-

псии. Исследования проводили на сканере DC-8 (Mindray, Китай) с использованием конвексного датчика 3–5 МГц в специализированном режиме с низким механическим индексом (0,08–0,12). Количественный анализ осуществлялся в режиме постобработки при помощи программного обеспечения ContrastQA, для оценки использовался сегмент кинопетли от момента введения УЗКП до 300-й секунды. Анализ проводился по следующим параметрам: 1) время появления контрастного усиления (AT), 2) наклон при подъеме (AS или SWI), 3) время до пика интенсивности (TPI или TTP), 4) пик интенсивности

Э.И. Пеняева – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики центра лучевой диагностики НУЗ “Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «Российские железные дороги»”, г. Ярославль. Ю.Р. Камалов – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией ультразвуковой диагностики отдела клинической физиологии, инструментальной и лучевой диагностики ФГБНУ “Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского”, г. Москва. А.Н. Сенча – д.м.н., заведующий отделом визуальной диагностики ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Ю.Н. Патрунов – к.м.н., заведующий отделением ультразвуковой диагностики центра лучевой диагностики НУЗ “Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «Российские железные дороги»”, г. Ярославль.

**Контактная информация:** 150000 г. Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21, ДКБ, отделение ультразвуковой диагностики. Пеняева Элла Игоревна. Тел.: +7 (930) 132-33-16. E-mail: ellapenyayeva@yandex.ru

(PI), 5) время полувыведения (DT/2), 6) наклон при спуске (DS). Для дифференциальной диагностики злокачественных образований предложены следующие показатели:  $DT/2 \leq 147,970$  с (чувствительность – 100,0%, специфичность – 93,1%, AUC – 0,997),  $DS \leq -0,060$  дБ/с (чувствительность – 95,7%, специфичность – 96,6%, AUC – 0,996). Для дифференциальной диагностики метастазов в печени в группе злокачественных образований предложены следующие показатели:  $DT/2 \leq 82,340$  с (чувствительность – 100,0%, специфичность – 100,0%, AUC – 1,000),  $DS < -0,090$  дБ/с (чувствительность – 94,7%, специфичность – 100,0%, AUC – 0,992). Для дифференциальной диагностики гемангиом в группе доброкачественных образований предложены следующие показатели:  $TPI \geq 32,620$  с (чувствительность – 97,5%, специфичность – 100,0%, AUC – 0,998),  $AS < 0,670$  дБ/с (чувствительность – 77,5%, специфичность – 100,0%, AUC – 0,934). Для дифференциальной диагностики очаговой узловой (фокальной нодулярной) гиперплазии в группе доброкачественных образований предложен показатель  $PI \geq 36,280$  дБ (чувствительность – 81,80%, специфичность – 87,50%, AUC – 0,895). На основании проведенного количественного анализа ультразвукового исследования с контрастным усилением был предложен пошаговый алгоритм дифференциальной диагностики различных типов объемных образований печени.

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование с контрастным усилением (КУУЗИ), количественный анализ КУУЗИ, Соновью, очаговые образования печени, гемангиома, очаговая узловая гиперплазия, метастаз.

**Цитирование:** Пеняева Э.И., Камалов Ю.Р., Сенча А.Н., Патрунов Ю.Н. Применение количественного анализа ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике опухолевых образований печени // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2018. № 1. С. 13–29.

## ВВЕДЕНИЕ

Дифференциальная диагностика опухолевых образований печени (ООП) является важной проблемой онкологии [1]. Наряду с такими известными и широко применяемыми методами, как мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием, магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием, на территории Российской Федерации с 2014 г. начало применяться ультразвуковое исследование печени с ультразвуковым контрастным препаратом (УЗКП) Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария) [2–6]. За рубежом УЗКП Соновью применяется с 2001 г., и ультразвуковое исследование с контрастным усилением (КУУЗИ) зарекомендовало себя как высокоинформативный метод дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных ООП, диагностическая точность которого сопоставима с МРТ и МСКТ с внутривенным контрастированием [7–15]. Однако подавляющее большинство этих работ оценивают только качественные характеристики КУУЗИ, такие как характер заполнения ООП УЗКП, характер и динамика его накопления, динамика его вымывания на протяжении трех сосудистых фаз – артериальной, портальной и поздней [10–13]. Однако не всегда при проведении качественного анализа наблюдаются типичные для различных ООП признаки КУУЗИ, позволяющие однозначно судить о типе ООП, а также отмечена недостаточно высокая межэкспертная согласованность [14, 16–18]. В предыдущей нашей работе, посвященной возможностям применения качественных параметров КУУЗИ в дифференциальной диагностике ООП, мы также столкнулись со сложностями дифференциальной диагностики [6]. Актуальной проблемой является поиск решений, направленных на снижение субъективности оценки проведенного КУУЗИ в дифференциальной диагностике ООП. На возможности применения количественного анализа как метода второй линии оценки при проведении КУУЗИ указывают многие авторы, отмечая большую надежность, объективность и воспроизводимость результатов [16–20]. В России на сегодняшний день работ, посвященных количественному анализу контрастного усиления различных типов ООП, нами не найдено.

Цель исследования – выявление наиболее информативных количественных показателей КУУЗИ для дифференциальной диагностики различных видов ООП.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

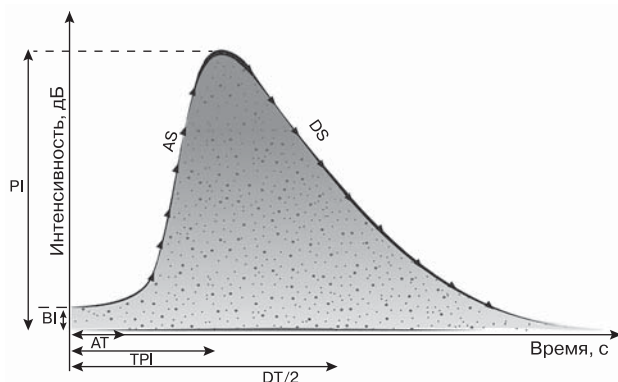
Данная работа была выполнена в период с ноября 2014 по ноябрь 2017 г. на базе НУЗ “Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «Российские железные дороги»” (г. Ярославль). Выполнение данной работы одобрено Этическим комитетом НУЗ “Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «Российские железные дороги»” (г. Ярославль). Всего было обследовано 57 пациентов с ООП (32 (56,1%) женщины и 25 (43,9%) мужчин) в возрасте 25–72 лет. Из них 11 (19,3%) пациентов до КУУЗИ имели установленный диагноз, у остальных КУУЗИ выполнено до установления окончательного диагноза. Морфологическое исследование (прицельная биопсия) проведено в 11 (32,35%) случаях доброкачественных образований печени (гепатоцеллюлярная аденома (ГЦА) – 3, гемангиома – 6, очаговая узловая (фокальная нодулярная) гиперплазия (ФНГ) – 2). Всего доброкачественных образований 34 (59,6%). Во всех остальных случаях доброкачественных ООП (23) окончательный диагноз у пациентов с простыми кистами, ФНГ, ГЦА и гемангиомами установлен на основании МСКТ с контрастированием. Во всех случаях злокачественных ООП (23 случая – 40,4%) окончательный диагноз установлен на основании МСКТ с контрастированием и морфологического исследования опухоли печени (гистологическое исследование ткани опухоли при прицельной биопсии – 15, аутопсии – 8). МСКТ проводили на 64-срезовом компьютерном томографе Definity AS (Siemens, Германия) с внутривенным введением 100 мл контрастного препарата Йопамиро (Bracco Swiss S.A., Швейцария) по стандартной методике.

Таким образом, простая киста диагностирована у 5 пациентов, гемангиома – у 12, ФНГ – у 8, ГЦА – у 9, метастаз в печени – у 14 (из них метастаз колоректального рака – у 10, рака желудка – у 1, рака легкого – у 2, рака яичников – у 1), гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – у 9. Необходимо

отметить, что у ряда пациентов ООП были множественными. Это касается пациентов с гемангиомами (у 3 пациентов выявлены 2 гемангиомы в разных сегментах печени, у одного пациента – 3 гемангиомы) и метастазами в печени (у 2 пациентов – 2 образования, у 3 пациентов – 4–5 образований, у 3 пациентов – множественные образования).

КУУЗИ проводили на сканере DC-8 (Mindray, Китай) с использованием конвексного мультисекторного датчика 3–5 МГц в специализированном режиме для исследований с применением УЗКП (исследование в режиме реального времени с низким механическим индексом (МИ) – 0,08–0,12). В качестве УЗКП использовался препарат Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария) в дозировке 1,2 мл. В качестве предварительного этапа выполнялось сканирование печени в В-режиме, определялись количество и расположение очагов, выбиралась оптимальная плоскость сканирования одного из очагов, при которой образование хорошо визуализировалось без существенного смещения в течение всего времени сканирования, отсутствовали артефакты. В случаях, когда у пациента определялось более одного образования в печени, выбиралось наиболее удобное для сканирования образование; в случае подозрения на метастатическое поражение – образование, планирующееся к пункционной биопсии. Соновью вводился внутривенно болюсно через периферический венозный катетер 20G в кубитальную вену с последующим введением 5 мл 0,9%-го раствора NaCl. Одновременно с введением УЗКП начинались отсчет времени и запись кинопетли до полного вымывания Соновью из образования или не менее 300 с в случае отсутствия вымывания. Во время проведения КУУЗИ полученное изображение отображалось в виде двойного экрана, в одной части которого демонстрировался В-режим, в другой – режим КУУЗИ. 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.

Полученное изображение анализировалось тремя независимыми специалистами высшей категории со стажем работы по спе-



**Рис. 1.** Кривая “время–интенсивность”. Графическое отображение количественных параметров контрастного усиления. Пояснение в тексте. BI (*base intensity*) – фоновая интенсивность в отсутствие контрастного вещества (параметр не участвовал в анализе).

циальности 9, 18 и 25 лет. На этапе постобработки выполнен количественный анализ с помощью программного обеспечения ультразвукового сканера ContrastQA. К анализу были приняты сегменты кинопетли от момента введения УЗКП в венозное русло до момента полного вымывания УЗКП из образования либо длительностью не менее 300 с в случае, если вымывание не наблюдалось (ООП находилось в зоне сканирования все время проведения исследования). Окно опроса (ROI) располагалось на ООП, захватывая максимум его площади. Функция отслеживания движения позволяла окну опроса смещаться синхронно с ООП при дыхательных движениях пациента. Результат оценки был представлен кривой “время–интенсивность”, где по оси абсцисс откладывается время в секундах (с) от момента введения УЗКП, а по оси ординат – интенсивность отраженного эхосигнала в окне опроса в децибелах (дБ) (рис. 1). Результаты количественного анализа кривой “время–интенсивность” автоматически представляются в таблице на экране ультразвукового сканера.

Анализ проводился по следующим параметрам.

1) Время появления контрастного усиления (AT (*arrival time*)) (с) – момент времени, когда начинает расти интенсивность контрастного усиления.

2) Наклон при подъеме или скорость нарастания контрастного усиления (AS (*ascending slope*) или SWI (*slope of wash*

*in*)) (дБ/с) – скорость нарастания интенсивности контрастного усиления, наклон на участке между начальной точкой перфузии и максимумом.

3) Время до пика интенсивности (TPI (*time to peak intensity*) или TTP (*time to peak*)) (с) – момент времени, когда интенсивность контрастного усиления достигает максимального значения.

4) Пик интенсивности (PI (*peak intensity*)) (дБ) – максимальная интенсивность контрастного усиления.

5) Время полувыведения (DT/2 (*descending time/2*)) (с) – время, за которое интенсивность контрастного усиления снижается до половины максимального значения.

6) Наклон при спуске или скорость снижения контрастного усиления (DS (*descending slope*)) (дБ/с) – скорость снижения интенсивности контрастного усиления, наклон кривой при снижении интенсивности контрастного усиления.

Статистическую обработку исследования производили с помощью программ Statistica 12.5, MedCalc 15.8. Принимая во внимание совокупный объем выборки, а также число наблюдений и количество сравниваемых групп, для проверки статистических гипотез применялся непараметрический анализ вариаций по Крускалу–Уоллису. Различия считали достоверными при  $P \leq 0,05$ . Также в процессе работы был проведен ROC-анализ с представлением пороговых значений наиболее информативных количественных параметров в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных ООП, а также различных видов ООП внутри указанных групп.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кисты печени ( $n = 5$ ) во все фазы контрастного усиления не имели, и при КУУЗИ кривая “время–интенсивность” была представлена ровной линией, без периодов накопления и вымывания УЗКП, количественные показатели в таблице на экране прибора не отображались.

Кривые “время–интенсивность” и количественные показатели КУУЗИ для различных типов ООП представлены на рис. 2. Количественные параметры КУУЗИ по различным типам ООП (кроме кист) представлены в табл. 1–8.

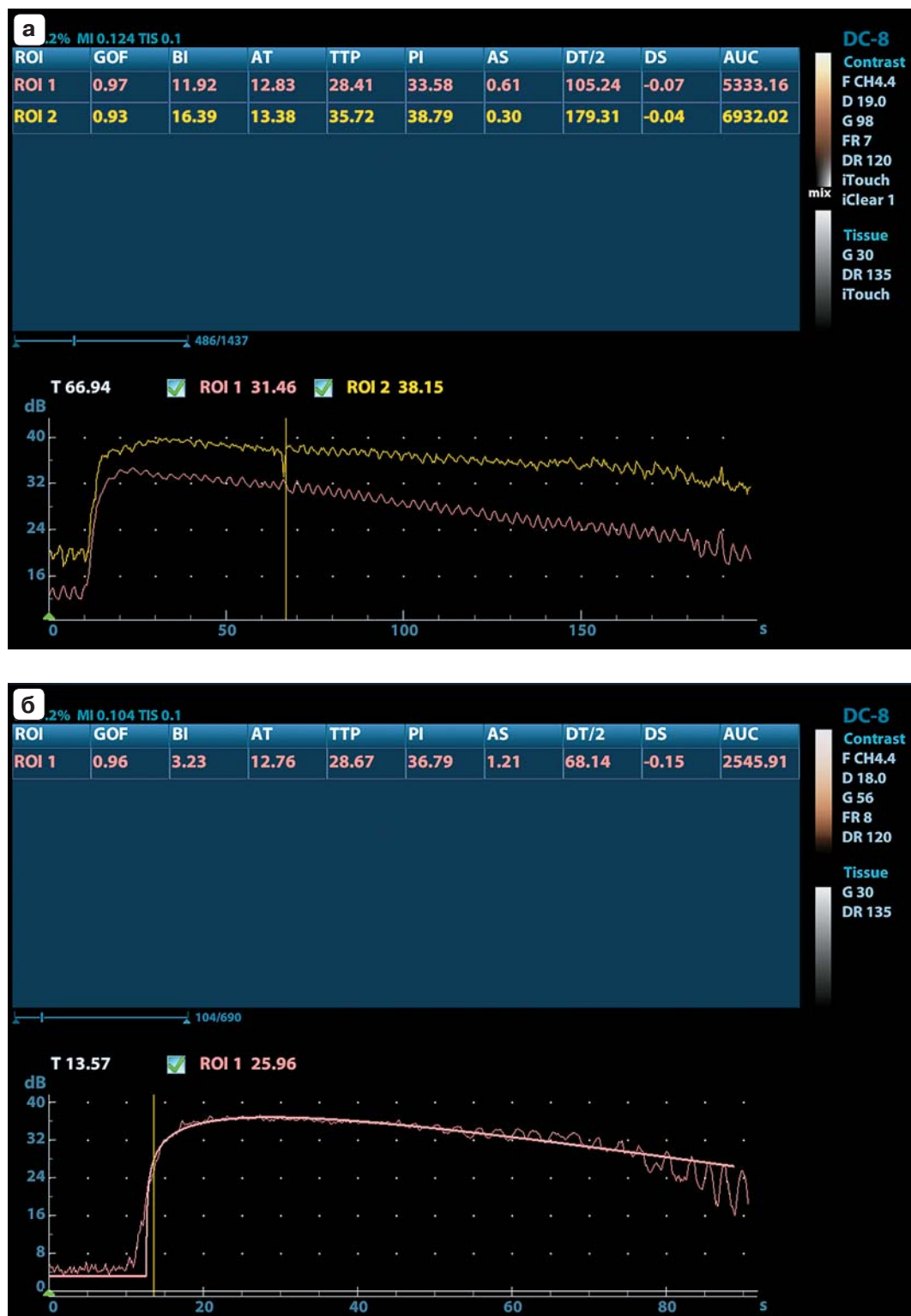


Рис. 2. Кривые “время–интенсивность” и количественные показатели КУУЗИ для различных типов ООП. а – ГЦК (одно окно опроса (ROI1) расположено в проекции ГЦК, второе (ROI2) – в эхографически неизменной паренхиме печени). б – метастаз (ROI1 расположено в проекции метастаза).

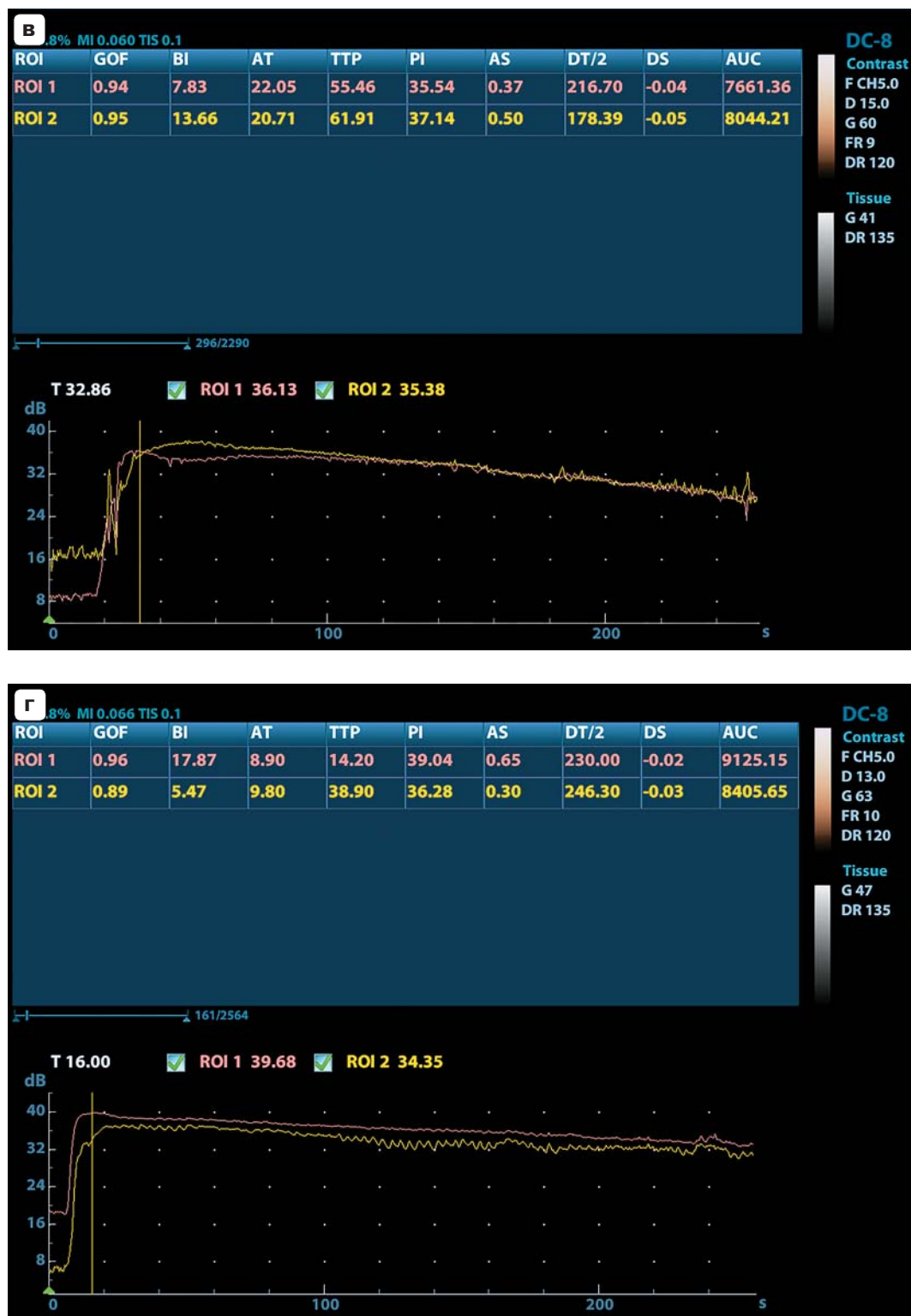
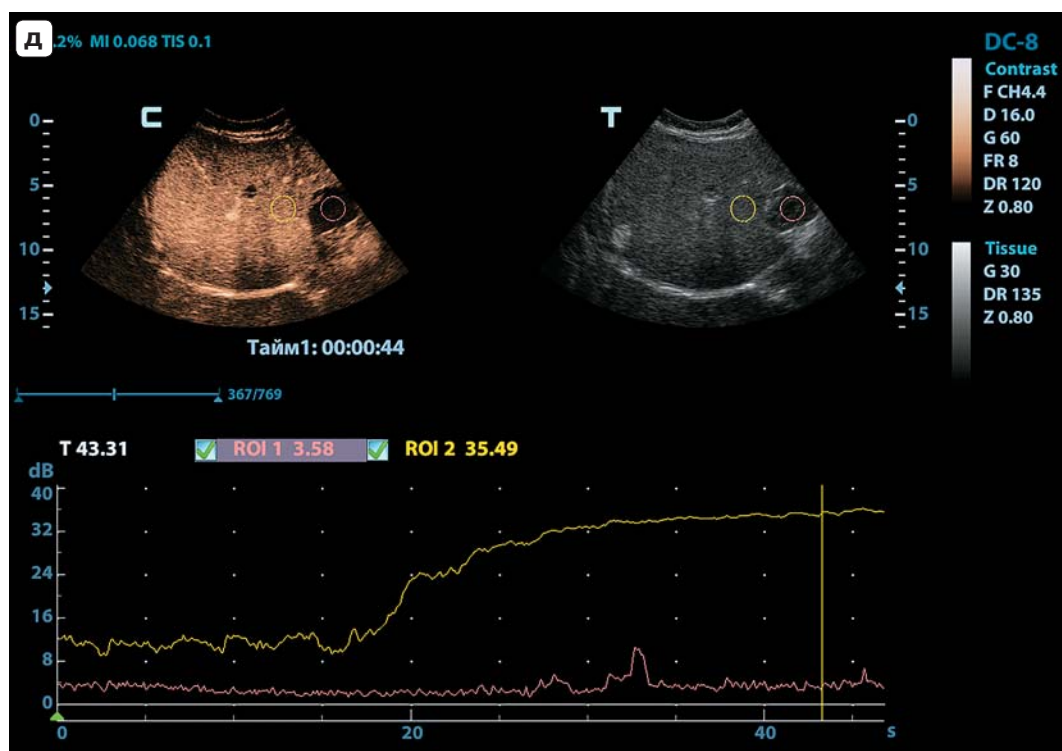


Рис. 2 (продолжение). в – гемангиома (ROI1 расположено в проекции гемангиомы, ROI2 – в эхографически неизменной паренхиме печени). г – ФНГ (ROI1 расположено в проекции ФНГ, ROI2 – в эхографически неизменной паренхиме печени).



**Рис. 2 (окончание).** д – киста (ROI1 расположено в проекции кисты, ROI2 – в эхографически неизменной паренхиме печени). GOF (*goodness of fit*) – критерий соответствия (диапазон: 0–1, где 1 означает, что кривая точно соответствует исходным данным) (параметр не участвовал в анализе). AUC (*area under curve*) – площадь под кривой “время–интенсивность” (параметр не участвовал в анализе).

**Таблица 1.** Описательные статистики по количественным параметрам КУУЗИ доброкачественных ООП (n = 29)

| Параметры | Медиана | Стандартное отклонение | Среднее значение | Минимум | Максимум | 25–75-й проценти | 2,5–97,5-й проценти |
|-----------|---------|------------------------|------------------|---------|----------|------------------|---------------------|
| АТ, с     | 12,450  | 3,148                  | 12,320           | 6,600   | 22,500   | 10,160–14,280    | 6,820–21,150        |
| ТPI, с    | 26,100  | 17,867                 | 35,910           | 14,200  | 69,500   | 22,230–49,340    | 15,170–69,250       |
| PI, дБ    | 35,570  | 3,555                  | 35,110           | 22,900  | 39,250   | 33,790–36,600    | 24,250–39,200       |
| AS, дБ/с  | 0,650   | 0,363                  | 0,710            | 0,180   | 1,380    | 0,420–0,890      | 0,189–1,370         |
| DT/2, с   | 182,360 | 24,448                 | 180,200          | 124,970 | 231,000  | 163,970–194,360  | 127,440–230,770     |
| DS, дБ/с  | –0,020  | 0,011                  | –0,023           | –0,060  | –0,010   | –0,030––0,010    | –0,040––0,010       |

**Таблица 2.** Описательные статистики по количественным параметрам КУУЗИ злокачественных ООП (n = 23)

| Параметры | Медиана | Стандартное отклонение | Среднее значение | Минимум | Максимум | 25–75-й проценти | 2,5–97,5-й проценти |
|-----------|---------|------------------------|------------------|---------|----------|------------------|---------------------|
| АТ, с     | 13,250  | 2,955                  | 12,680           | 7,200   | 19,310   | 10,640–14,130    | 7,270–19,180        |
| ТPI, с    | 25,490  | 5,676                  | 24,320           | 13,000  | 37,400   | 20,830–27,790    | 5,150–37,040        |
| PI, дБ    | 34,430  | 2,573                  | 33,380           | 27,120  | 36,640   | 31,680–34,870    | 27,210–36,630       |
| AS, дБ/с  | 0,840   | 0,386                  | 0,950            | 0,350   | 1,970    | 0,730–1,180      | 0,350–1,940         |
| DT/2, с   | 65,330  | 25,846                 | 79,760           | 50,560  | 147,970  | 61,190–101,300   | 50,690–145,300      |
| DS, дБ/с  | –0,110  | 0,064                  | –0,128           | –0,320  | –0,040   | –0,178––0,080    | –0,312––0,042       |

Таблица 3. Описательные статистики различных ООП по времени появления контрастного усиления (АТ, с)

| ООП        | Число наблюдений | Медиана | Стандартное отклонение | Среднее значение | Минимум | Максимум | 25–75-й проценти | 10–90-й проценти |
|------------|------------------|---------|------------------------|------------------|---------|----------|------------------|------------------|
| Гемангиома | 12               | 13,835  | 3,498                  | 13,799           | 7,570   | 22,500   | 11,850–14,750    | 10,146–17,600    |
| ФНГ        | 8                | 11,365  | 2,534                  | 10,888           | 6,600   | 13,560   | 9,075–13,030     | 7,290–13,460     |
| ГЦА        | 9                | 11,200  | 2,530                  | 11,640           | 8,340   | 16,510   | 10,010–12,609    | 8,810–15,710     |
| ГЦК        | 9                | 13,700  | 3,104                  | 14,405           | 8,500   | 19,310   | 13,247–16,617    | 10,396–18,630    |
| Метастаз   | 14               | 11,970  | 2,340                  | 11,577           | 7,200   | 14,400   | 9,870–13,470     | 8,064–14,290     |

Таблица 4. Описательные статистики различных ООП по времени достижения пика интенсивности (ТРІ, с)

| ООП        | Число наблюдений | Медиана | Стандартное отклонение | Среднее значение | Минимум | Максимум | 25–75-й проценти | 10–90-й проценти |
|------------|------------------|---------|------------------------|------------------|---------|----------|------------------|------------------|
| Гемангиома | 12               | 56,940  | 12,053                 | 54,615           | 34,220  | 69,500   | 44,980–64,630    | 37,818–68,750    |
| ФНГ        | 8                | 24,450  | 4,300                  | 10,888           | 14,200  | 27,600   | 21,915–26,425    | 16,396–27,525    |
| ГЦА        | 9                | 22,000  | 2,280                  | 11,640           | 18,540  | 26,100   | 20,945–23,072    | 18,956–25,408    |
| ГЦК        | 9                | 27,590  | 3,410                  | 27,200           | 20,270  | 32,620   | 25,467–28,670    | 22,322–31,580    |
| Метастаз   | 14               | 23,860  | 6,369                  | 23,184           | 11,000  | 37,400   | 18,340–26,320    | 15,680–29,246    |

Таблица 5. Описательные статистики различных ООП по пику интенсивности контрастного усиления (РІ, дБ)

| ООП        | Число наблюдений | Медиана | Стандартное отклонение | Среднее значение | Минимум | Максимум | 25–75-й проценти | 10–90-й проценти |
|------------|------------------|---------|------------------------|------------------|---------|----------|------------------|------------------|
| Гемангиома | 12               | 33,450  | 4,174                  | 32,940           | 22,900  | 37,900   | 31,040–35,885    | 27,107–37,543    |
| ФНГ        | 8                | 38,475  | 1,707                  | 37,774           | 34,300  | 39,250   | 36,835–39,010    | 34,936–39,187    |
| ГЦА        | 9                | 35,232  | 1,786                  | 37,647           | 32,750  | 38,440   | 34,517–36,978    | 33,370–38,068    |
| ГЦК        | 9                | 34,220  | 1,935                  | 33,754           | 31,420  | 36,580   | 31,883–34,975    | 31,488–36,460    |
| Метастаз   | 14               | 34,510  | 2,957                  | 33,152           | 27,120  | 36,640   | 31,520–34,900    | 28,272–36,199    |

Таблица 6. Описательные статистики различных ООП по скорости нарастания контрастного усиления (AS, дБ/с)

| ООП        | Число наблюдений | Медиана | Стандартное отклонение | Среднее значение | Минимум | Максимум | 25–75-й проценти | 10–90-й проценти |
|------------|------------------|---------|------------------------|------------------|---------|----------|------------------|------------------|
| Гемангиома | 12               | 0,420   | 0,163                  | 0,413            | 0,180   | 0,670    | 0,275–0,540      | 0,208–0,656      |
| ФНГ        | 8                | 0,775   | 0,276                  | 0,848            | 0,560   | 1,280    | 0,635–1,060      | 0,578–1,271      |
| ГЦА        | 9                | 0,980   | 0,357                  | 0,976            | 0,350   | 1,380    | 0,742–1,345      | 0,498–1,372      |
| ГЦК        | 9                | 0,720   | 0,176                  | 0,672            | 0,350   | 0,840    | 0,565–0,812      | 0,394–0,840      |
| Метастаз   | 14               | 1,070   | 0,380                  | 1,131            | 0,520   | 1,970    | 0,890–1,320      | 0,736–1,655      |

Таблица 7. Описательные статистики различных ООП по времени полувыведения УЗКП (DT/2, с)

| ООП        | Число наблюдений | Медиана | Стандартное отклонение | Среднее значение | Минимум | Максимум | 25–75-й проценти | 10–90-й проценти |
|------------|------------------|---------|------------------------|------------------|---------|----------|------------------|------------------|
| Гемангиома | 12               | 190,750 | 20,117                 | 188,423          | 135,970 | 215,700  | 184,180–199,600  | 161,610–209,570  |
| ФНГ        | 8                | 170,340 | 28,953                 | 186,406          | 162,800 | 231,000  | 166,110–212,270  | 163,220–230,700  |
| ГЦА        | 9                | 163,200 | 18,913                 | 163,745          | 124,970 | 188,490  | 153,760–176,300  | 135,910–186,110  |
| ГЦК        | 9                | 106,490 | 17,383                 | 107,366          | 90,320  | 147,970  | 94,490–112,430   | 90,540–133,760   |
| Метастаз   | 14               | 61,805  | 8,830                  | 62,019           | 50,560  | 82,340   | 54,800–65,250    | 52,150–76,710    |

Таблица 8. Описательные статистики различных ООП по скорости снижения интенсивности контрастного усиления (DS, дБ/с)

| ООП        | Число наблюдений | Медиана | Стандартное отклонение | Среднее значение | Минимум | Максимум | 25–75-й проценти | 10–90-й проценти |
|------------|------------------|---------|------------------------|------------------|---------|----------|------------------|------------------|
| Гемангиома | 12               | –0,020  | 0,009                  | –0,019           | –0,040  | –0,010   | –0,020–0,010     | –0,033–0,010     |
| ФНГ        | 8                | –0,020  | 0,008                  | –0,019           | –0,040  | –0,010   | –0,025–0,010     | –0,035–0,010     |
| ГЦА        | 9                | –0,030  | 0,016                  | –0,031           | –0,060  | –0,010   | –0,040–0,020     | –0,052–0,014     |
| ГЦК        | 9                | –0,080  | 0,016                  | –0,073           | –0,090  | –0,040   | –0,083–0,068     | –0,090–0,048     |
| Метастаз   | 14               | –0,165  | 0,059                  | –0,163           | –0,320  | –0,090   | –0,180–0,120     | –0,221–0,099     |

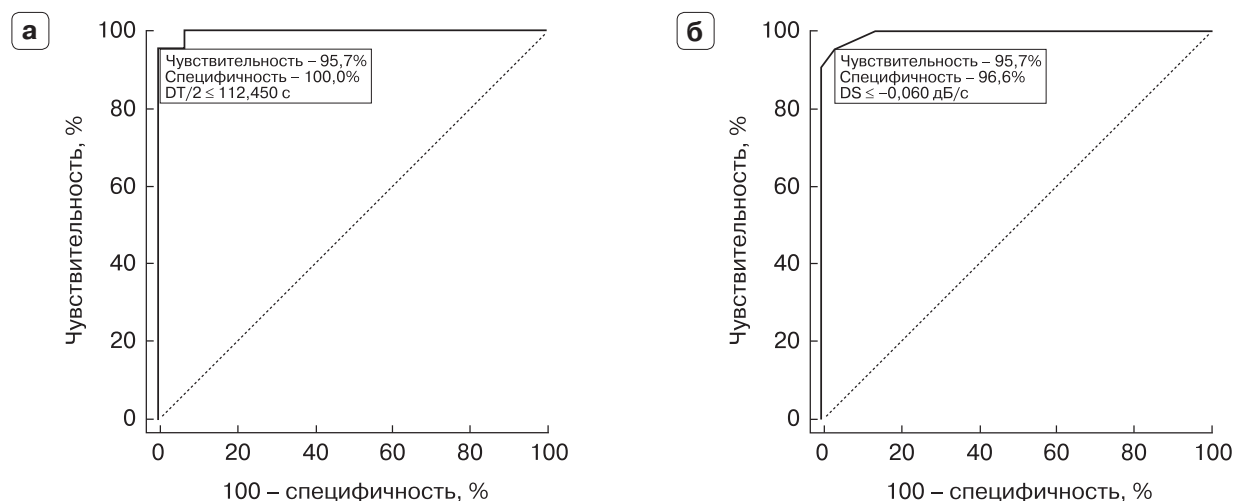


Рис. 3. ROC-кривые по параметрам  $DT/2$  (а) и  $DS$  (б) для диагностики злокачественных ООП.

В результате проведенного статистического анализа был осуществлен поиск различий между учитываемыми количественными параметрами КУУЗИ в группах злокачественных ( $n = 23$ ) и доброкачественных ( $n = 29$ ) ООП, который позволил выявить статистически значимые различия по параметрам  $DT/2$  и  $DS$  при  $P \leq 0,01$  и по параметрам  $PI$  и  $AS$  при  $P \leq 0,05$ .

Однако при проведении ROC-анализа  $PI$  и  $AS$  демонстрируют недостаточно высокие показатели информативности: при пороговом значении  $PI \leq 34,900$  дБ чувствительность в диагностике злокачественных ООП составила 78,3%, специфичность – 58,6%,  $AUC = 0,699$ ; при пороговом значении  $AS > 0,770$  дБ/с – 69,6%, 69,0%, 0,696 соответственно.

Показатели  $DT/2$  и  $DS$ , напротив, демонстрируют превосходную диагностическую информативность: при пороговом значении  $DT/2 \leq 112,450$  с чувствительность и специфичность в диагностике злокачественных ООП составили 95,7 и 100,0% ( $AUC = 0,997$ ), а при  $DS \leq -0,060$  дБ/с – 95,7 и 96,6% ( $AUC = 0,996$ ) соответственно (рис. 3). При повышении чувствительности до 100,0% специфичность параметра  $DT/2$  при пороговом значении  $\leq 147,970$  с несколько снизилась (93,1%).

При оценке количественных показателей КУУЗИ с учетом типа образования в группах злокачественной и доброкачественной патологии при проведении ROC-анализа были выявлены следующие пороговые значения  $TPI$  и  $AS$  для диагностики гемангиомы печени:  $TPI \geq 32,620$  с (чувствительность – 97,5%, специфичность – 100,0%,  $AUC = 0,998$ );  $AS < 0,670$  дБ/с (чувствительность – 77,5%, специфичность – 100,0%,  $AUC = 0,934$ ) (рис. 4). Для диагностики ФНГ при пороговом значении  $PI \geq 36,280$  дБ чувствительность составила 81,80%, специфичность – 87,50%,  $AUC = 0,895$  (рис. 5). Для диагностики метастазов при пороговом значении  $DT/2 \leq 82,340$  с чувствительность и специфичность составили по 100,0% ( $AUC = 1,000$ );  $DS < -0,090$  дБ/с – 94,7 и 100,0% ( $AUC = 0,992$ ) соответственно (рис. 6).

В результате проведенного исследования нами предложена следующая схема принятия решения (рис. 7). На первом этапе ООП дифференцируются на доброкачественные и злокачественные с учетом  $DT/2$  и  $DS$ . На втором этапе дифференцируются различные типы доброкачественных (с учетом  $TPI$ ,  $AS$  и  $PI$ ) и злокачественных (с учетом  $DT/2$  и  $DS$ ) ООП.

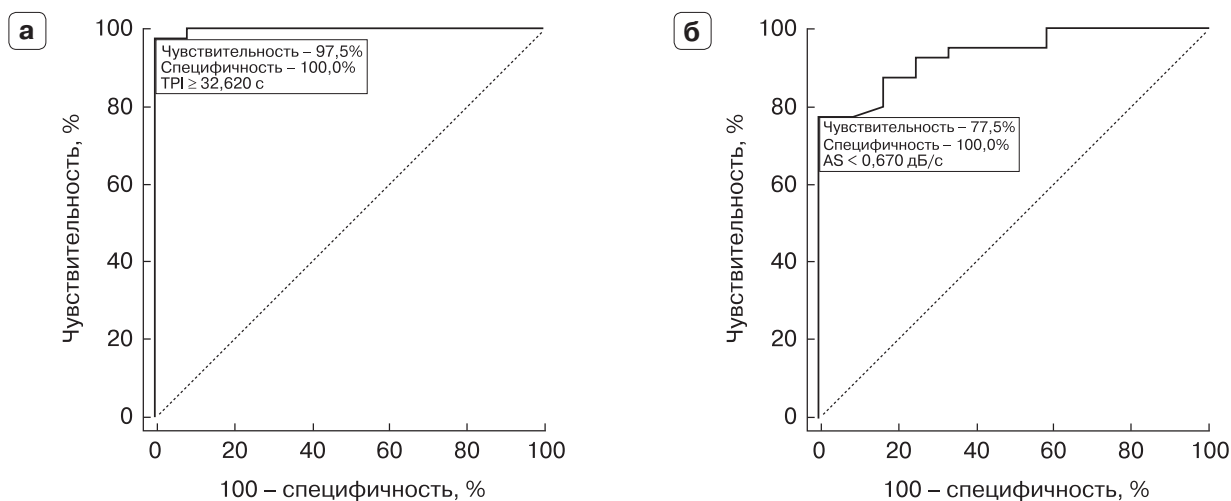


Рис. 4. ROC-кривые по параметрам TPI (а) и AS (б) для диагностики гемангиом печени.

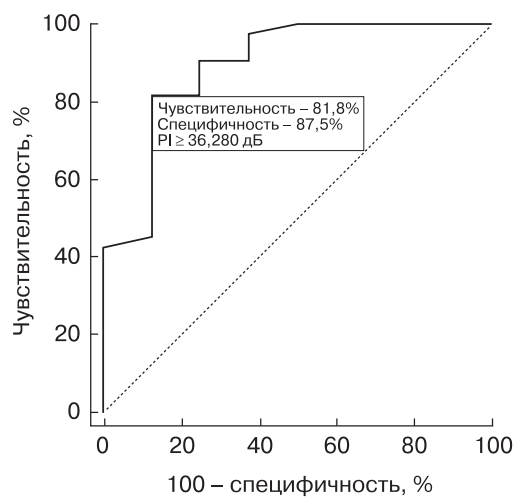


Рис. 5. ROC-кривые по параметру PI для диагностики ФНГ.

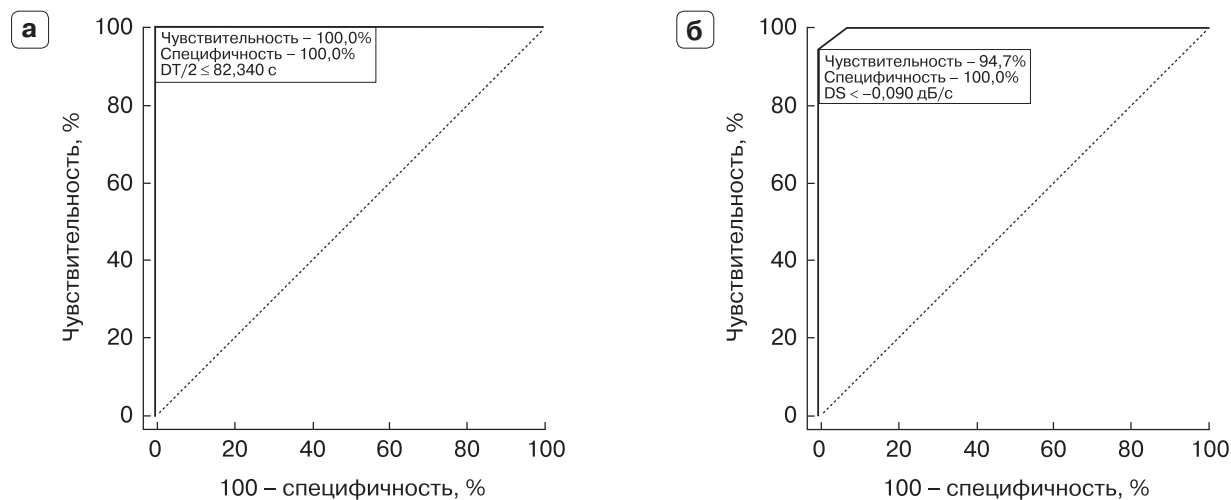


Рис. 6. ROC-кривые по параметрам DT/2 (а) и DS (б) для диагностики метастазов в печени.

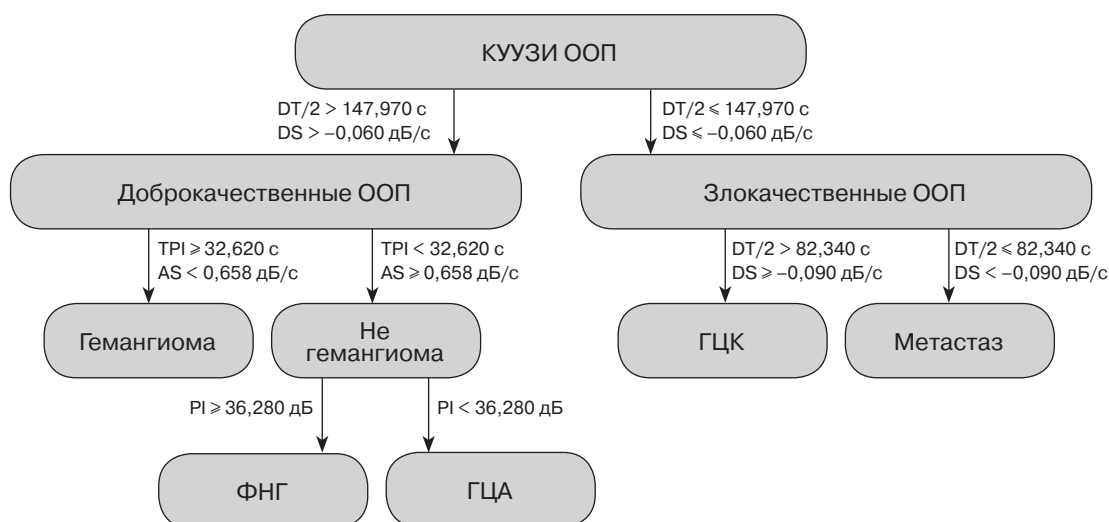


Рис. 7. Алгоритм дифференциальной диагностики различных видов доброкачественных и злокачественных ООП.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Уже доказано, что применение УЗКП повышает диагностическую точность ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике ООП [21–23]. Визуальная оценка качественных характеристик контрастного усиления является простейшим и достаточно точным методом диагностики ООП, однако, по данным некоторых авторов, метод обладает низкими межэкспертной согласованностью и воспроизводимостью [24, 25]. Количественный анализ контрастного усиления усложняет процедуру, однако имеются данные, что он обеспечивает более объективные, надежные и воспроизводимые результаты [16–20].

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что с помощью анализа только качественных характеристик КУУЗИ не всегда возможно дифференцировать ГЦК от ГЦА и ФНГ за счет того, что характерным признаком злокачественности ООП является гипоконтрастирование в портальную и позднюю фазы, которое зависит от степени дифференцировки ГЦК. Более быстрое вымывание встречается в случае низкодифференцированных опухолей, в то время как высокодифференцированные ГЦК в поздней фазе обычно изоконтрастны окружающей паренхиме печени. Также наличие эффекта вымывания УЗКП при ГЦК зависит от размеров ООП: он выявляется реже в небольших образованиях (20–30%

узлов диаметром 1–2 см, 40–60% – 2–3 см) [13]. В случае ФНГ и ГЦА иногда может наблюдаться эффект вымывания, связанный с отсутствием притока крови из системы портальной вены при ГЦА и дегенеративными изменениями при ФНГ вследствие облитерации небольших ветвей воротной вены и окклюзии небольших артерий в опухоли [13, 14, 26–28].

По результатам проведенного исследования ранний характер вымывания УЗКП из злокачественных ООП подтверждается количественными параметрами  $DT/2$  и  $DS$ , которые также позволяют дифференцировать ГЦК от метастазов в печени. В метастазах процесс вымывания протекает более интенсивно, в результате чего скорость снижения контрастного усиления ( $DS$ ) в метастазах максимальна (при использовании модуля параметра), а время полувыведения УЗКП ( $DT/2$ ) – минимально. Эти данные косвенно подтверждаются алгоритмом CEUS LI-RADS, в котором в отдельную группу LR-M (злокачественное ООП, не ГЦК) выделяются новообразования, в которых эффект вымывания наступает до 60-й секунды после введения УЗКП [29]. Количественные данные демонстрируют более быстрое вымывание УЗКП при ГЦК по сравнению с доброкачественными ООП. Таким образом, показатели  $DS$  и  $DT/2$  позволяют достоверно дифференцировать доброкачественные и злокачественные ООП,

а также дифференцировать различные типы злокачественных ООП. На возможности использования количественного анализа в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных ООП указывают Q.Y. Shan et al. (2016) [30]. В этом исследовании злокачественным ООП соответствовало более быстрое время вымывания УЗКП ( $65,11 \pm 36,70$  с) ( $M \pm \sigma$ ) по сравнению с доброкачественными ООП ( $87,04 \pm 36,08$  с). В исследовании [30] злокачественные ООП характеризовались более высокими значениями максимальной интенсивности контрастного усиления, а в нашем исследовании наибольшие показатели PI встречались в случае ФНГ.

В ряде случаев возникают сложности в дифференциальной диагностике различных типов ООП в группе доброкачественных процессов, когда типичный для этих ООП характер заполнения в артериальную фазу не прослеживается, чаще это характерно для небольших или крупных гемангиом с высокой скоростью кровотока, иногда содержащих множественные анастомозы между артериями и ветвями воротной вены [13, 14, 21].

В исследовании L.P. Beyer et al. (2014) [31] злокачественные ООП демонстрировали достоверно более низкий пик интенсивности контрастного усиления по сравнению с доброкачественными, при пороговом значении  $PI < 33,34$  дБ чувствительность в диагностике злокачественных ООП составила 92%, специфичность – 100%, AUC – 0,980. В нашем исследовании также выявлены достоверные различия по этому параметру между группами доброкачественных и злокачественных ООП. Однако несмотря на близкое пороговое значение PI ( $\leq 34,900$  дБ) тест характеризовался более низкими показателями информативности (чувствительность в диагностике злокачественных ООП составила 78,3%, специфичность – 58,6%, AUC – 0,699). Поэтому для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных ООП мы ориентируемся на показатели DT/2 и DS, демонстрирующие более высокую диагностическую значимость.

X.Q. Pei et al. (2013) [32] при сравнении ФНГ и ГЦР выявили более высокие значения максимума интенсивности (IMAX (*maximum of intensity*)) – процентное отно-

шение максимальной интенсивности в поражении к максимальной интенсивности в неизменной паренхиме) при ФНГ ( $P < 0,014$ ), однако при пороговом значении  $IMAX > 103,55\%$  чувствительность составила 90,9%, специфичность – 43,5%, AUC – 0,680. В нашем исследовании подобный показатель (PI) предложен к использованию в алгоритме дифференциации доброкачественных ООП. Для диагностики ФНГ при пороговом значении  $PI \geq 36,280$  дБ чувствительность составила 81,80%, специфичность – 87,50%, AUC – 0,895.

L.P. Beyer et al. (2014) [31] отмечают отсутствие достоверных различий злокачественных и доброкачественных ООП по ТТР. Наше исследование подтверждает эти данные и доказывает, что параметры ТТР и AS имеют диагностическую значимость только при дифференциальной диагностике гемангиом печени от всех других типов ООП ( $TPI \geq 32,620$  с (чувствительность – 97,5%, специфичность – 100,0%, AUC – 0,998),  $AS < 0,670$  дБ/с (чувствительность – 77,5%, специфичность – 100,0%, AUC – 0,934)).

В случае кист печени применение количественного анализа позволяет достоверно определить отсутствие накопления УЗКП в зоне опроса.

Учитывая высокие показатели информативности, полученные в нашей работе, необходимы дальнейшие исследования на более многочисленных группах пациентов с акцентированием внимания на пациентах, у которых типичные для различных типов ООП ультразвуковые признаки (в том числе качественные параметры КУУЗИ) не определяются.

## ВЫВОДЫ

1) Количественный анализ КУУЗИ может использоваться в дополнение к анализу качественных характеристик для дифференциальной диагностики различных типов ООП.

2) Для дифференциальной диагностики злокачественных ООП предложены следующие показатели:  $DT/2 \leq 147,970$  с (чувствительность – 100,0%, специфичность – 93,1%, AUC – 0,997),  $DS \leq -0,060$  дБ/с (чувствительность – 95,7%, специфичность – 96,6%, AUC – 0,996).

3) Для дифференциальной диагностики метастазов в печени в группе злокачественных ООП предложены следующие показатели:  $DT/2 \leq 82,340$  с (чувствительность – 100,0%, специфичность – 100,0%, AUC – 1,000),  $DS < -0,090$  дБ/с (чувствительность – 94,7%, специфичность – 100,0%, AUC – 0,992).

4) Для дифференциальной диагностики гемангиом в группе доброкачественных ООП предложены следующие показатели:  $TRI \geq 32,620$  с (чувствительность – 97,5%, специфичность – 100,0%, AUC – 0,998),  $AS < 0,670$  дБ/с (чувствительность – 77,5%, специфичность – 100,0%, AUC – 0,934).

5) Для дифференциальной диагностики ФНГ в группе доброкачественных ООП предложен показатель  $PI \geq 36,280$  дБ (чувствительность – 81,80%, специфичность – 87,50%, AUC – 0,895).

6) На основании проведенного количественного анализа КУУЗИ был предложен пошаговый алгоритм дифференциальной диагностики различных типов ООП.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зубарев А.В. Методы медицинской визуализации – УЗИ, КТ, МРТ – в диагностике опухолей и кист печени. М.: Видар, 1995. С. 10–14.
2. Вишневский В.А., Корняк Б.С., Щеголев А.И., Калинин А.Ю., Колганова И.П., Тинькова И.О., Яковлева О.В., Кармазановский Г.Г. Кистозные опухоли печени // Медицинская визуализация. 2004. № 4. С. 35–42.
3. Аскерова Н.Н., Кармазановский Г.Г. Контрастное усиление изображения препаратом SonoVue: пути совершенствования ультразвуковой диагностики очаговой патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства // Медицинская визуализация. 2015. № 1. С. 115–125.
4. 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-М, 2015. 144 р.
5. Агева З.А., Авхадов Т.С., Горбов Л.В., Карнадзе Е.Н. Опыт применения контрастной сонографии в дифференциальной диагностике опухолевых образований печени // Медицинская визуализация. 2017. № 1. С. 13–19.
6. 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. № 2. С. 36–52.
7. 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 // World J. Gastroenterol. 2009. V. 15. No. 30. P. 3748–3756.
8. 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. V. 5. No. 1. P. 951. Doi: 10.1186/s40064-016-2406-z.
9. Ophir J., Parker K.J. Contrast agents in diagnostic ultrasound // Ultrasound Med. Biol. 1990. V. 16. No. 2. P. 209.
10. Solbiati L., Martegani A., Leen E., Correas J.M., Burns P.N., Becker D. Contrast-Enhanced Ultrasound of Liver Diseases. Milan: Springer-Verlag, 2003. 131 p.
11. Albrecht T., Blomley M., Bolondi L., Claudon M., Correas J.M., Cosgrove D., Greiner L., Jager 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. V. 25. No. 4. P. 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., D'Onofrio M., Evans D.H., Filice C., Greiner L., Jager K., Jong N., 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. V. 29. No. 1. P. 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: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS // Ultraschall Med. 2013. V. 34. No. 1. P. 11–29. Doi: 10.1055/s-0032-1325499.
14. Weskott H.-P. Contrast Sonography. 2<sup>nd</sup> ed. Bremen: UNI-MED Science, 2013. 240 p.
15. Cantisani V., David E., Meloni F.M., Dietrich C.F., Badaea R., Messineo D., D'Ambrosio F., Piscaglia F. Recall strategies for patients found to have a nodule in cirrhosis: is there still a role for CEUS? // Med. Ultrason. 2015. V. 17. No. 4. P. 515–520. Doi: 10.11152/mu.2013.2066.174.rsp.
16. Quaiia E., Palumbo A., Rossi S., Degobbis F., Cernic S., Tona G., Cova M. Comparison of visual and quantitative analysis for characterization of

- insonated liver tumors after microbubble contrast injection // *Am. J. Roentgenol.* 2006. V. 186. No. 6. P. 1560–1570. Doi: 10.2214/AJR.05.0527.
17. Huang-Wei C., Bleuzen A., Bourlier P., Roumy J., Bouakaz A., Pourcelot L., Tranquart F. Differential diagnosis of focal nodular hyperplasia with quantitative parametric analysis in contrast-enhanced sonography // *Invest. Radiol.* 2006. V. 41. No. 3. P. 363–368. Doi: 10.1097/01.rli.0000195835.56589.55.
  18. Pei X.Q., Liu L.Z., Zheng W., Cai M.Y., Han F., He J.H., Li A.H., Chen M.S. Contrast-enhanced ultrasonography of hepatocellular carcinoma: correlation between quantitative parameters and arteries in neoangiogenesis or sinusoidal capillarization // *Eur. J. Radiol.* 2012. V. 81. No. 3. P. e182–e188. Doi: 10.1016/j.ejrad.2011.01.083.
  19. Dill-Macky M., Burns P., Khalili K., Wilson S.R. Focal hepatic masses: enhancement patterns with SH U 508A and pulse-inversion US // *Radiology.* 2002. V. 222. No. 1. P. 95–102. Doi: 10.1148/radiol.2221010092.
  20. Wen Y.L., Kudo M., Zheng R.Q., Ding H., Zhou P., Minami Y., Chung H., Kitano M., Kawasaki T., Maekawa K. Characterization of hepatic tumors: value of contrast-enhanced coded phase-inversion harmonic angio // *AJR.* 2004. V. 182. No. 4. P. 1019–1026. Doi: 10.2214/ajr.182.4.1821019.
  21. Dietrich C.F., Mertens J.C., Braden B., Schuessler G., Ott M., Ignee A. Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven liver hemangiomas // *Hepatology.* 2007. V. 45. No. 5. P. 1139–1145. Doi: 10.1002/hep.21615.
  22. Matsui O. Detection and characterization of hepatocellular carcinoma by imaging // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. V. 3. No. 10. Suppl. 2. P. S136–S140.
  23. Xu H.X., Lu M.D. The current status of contrast-enhanced ultrasound in China // *J. Med. Ultrason.* (2001). 2010. V. 37. No. 3. P. 97–106. Doi: 10.1007/s10396-010-0264-9.
  24. Klein D., Jenett M., Gassel H.J., Sandstede J., Hahn D. Quantitative dynamic contrast-enhanced sonography of hepatic tumors // *Eur. Radiol.* 2004. V. 14. No. 6. P. 1082–1091.
  25. Koda M., Matsunaga Y., Ueki M., Maeda Y., Mimura K., Okamoto K., Hosho K., Murawaki Y. Qualitative assessment of tumor vascularity in hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced coded ultrasound: comparison with arterial phase of dynamic CT and conventional color/power Doppler ultrasound // *Eur. Radiol.* 2004. V. 14. No. 6. P. 1100–1108.
  26. Quaia 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. V. 232. No. 2. P. 420–430. Doi: 10.1148/radiol.2322031401.
  27. 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. V. 38. No. 1. P. 1–9. Doi: 10.1002/jcu.20626.
  28. 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 // *AJR.* 2006. V. 186. No. 6. P. 1512–1519. Doi: 10.2214/AJR.05.0943.
  29. Wilson S.R., Lyshchik A., Piscaglia F., Cosgrove D., Jang H.J., Sirlin C., Dietrich C.F., Kim T.K., Willmann J.K., Kono Y. CEUS LI-RADS: algorithm, implementation, and key differences from CT/MRI // *Abdom. Radiol. (NY).* 2018. V. 43. No. 1. P. 127–142. Doi: 10.1007/s00261-017-1250-0.
  30. Shan Q.Y., Chen L.D., Zhou L.Y., Wang Z., Liu G.J., Huang Y., Li W., Liu J.Y., Xie X.Y., Lu M.D., Liu J., Wang W. Focal lesions in fatty liver: if quantitative analysis facilitates the differentiation of atypical benign from malignant lesions // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 18640. Doi: 10.1038/srep18640.
  31. Beyer L.P., Pregler B., Wiesinger I., Stroszczynski C., Wiggermann P., Jung E.M. Continuous dynamic registration of microvascularization of liver tumors with contrast-enhanced ultrasound // *Radiol. Res. Pract.* 2014. 2015: 347416. Doi: 10.1155/2014/347416.
  32. Pei X.Q., Liu L.Z., Xiong Y.H., Zou R.H., Chen M.S., Li A.N., Cai M.Y. Quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasonography: differentiating focal nodular hyperplasia from hepatocellular carcinoma // *Br. J. Radiol.* 2013. V. 86. No. 1023. P. 20120536. Doi: 10.1259/bjr.20120536.

## REFERENCES

1. Zubarev A.V. US, CT, and MRI in Diagnosis of Liver Lesions. Moscow: Vidar, 1995. P. 10–14. (Book in Russian)
2. Vishnevsky V.A., Korniak B.S., Shchegolev A.I., Kalinichenko A.Y., Kolganova I.P., Tinkova I.O., Yakovleva O.V., Karmazanovsky G.G. Cystic tumors of the liver // *Medical Visualization.* 2004. No. 4. P. 35–42. (Article in Russian)
3. Askerova N.N., Karmazanovsky G.G. Contrast-enhanced imaging with utilization of SonoVue: ways of improvement of ultrasonic diagnosis of focal lesions in parenchymal organs of abdominal cavity and retroperitoneal // *Medical Visualization.* 2015. No. 1. P. 115–125. (Article in Russian)
4. 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. (Book in Russian)
5. Agaeva Z.A., Avhadov T.S., Gorbov L.V., Karandze E.N. The practice of using contrast sonography for the differential diagnosis of liver neoplasms // *Medical Visualization.* 2017. No. 1. P. 13–19. (Article in Russian)
6. 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. V. 21. No. 2. P. 36–52. (Article in Russian)
7. 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 // *World J. Gastroenterol.* 2009. V. 15. No. 30. P. 3748–3756.
8. 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. V. 5. No. 1. P. 951. Doi: 10.1186/s40064-016-2406-z.
  9. Ophir J., Parker K.J. Contrast agents in diagnostic ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.* 1990. V. 16. No. 2. P. 209.
  10. Solbiati L., Martegani A., Leen E., Correas J.M., Burns P.N., Becker D. Contrast-Enhanced Ultrasound of Liver Diseases. Milan: Springer-Verlag, 2003. 131 p.
  11. Albrecht T., Blomley M., Bolondi L., Claudon M., Correas J.M., Cosgrove D., Greiner L., Jager 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. V. 25. No. 4. P. 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., D'Onofrio M., Evans D.H., Filice C., Greiner L., Jager K., Jong N., 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. V. 29. No. 1. P. 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: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS // *Ultraschall Med.* 2013. V. 34. No. 1. P. 11–29. Doi: 10.1055/s-0032-1325499.
  14. Weskott H.-P. Contrast Sonography. 2<sup>nd</sup> ed. Bremen: UNI-MED Science, 2013. 240 p.
  15. Cantisani V., David E., Meloni F.M., Dietrich C.F., Badea R., Messineo D., D'Ambrosio F., Piscaglia F. Recall strategies for patients found to have a nodule in cirrhosis: is there still a role for CEUS? // *Med. Ultrason.* 2015. V. 17. No. 4. P. 515–520. Doi: 10.11152/mu.2013.2066.174.rsp.
  16. Quaia E., Palumbo A., Rossi S., Degobbi F., Cernic S., Tona G., Cova M. Comparison of visual and quantitative analysis for characterization of insonated liver tumors after microbubble contrast injection // *Am. J. Roentgenol.* 2006. V. 186. No. 6. P. 1560–1570. Doi: 10.2214/AJR.05.0527.
  17. Huang-Wei C., Bleuzen A., Bourlier P., Roumy J., Bouakaz A., Pourcelot L., Tranquart F. Differential diagnosis of focal nodular hyperplasia with quantitative parametric analysis in contrast-enhanced sonography // *Invest. Radiol.* 2006. V. 41. No. 3. P. 363–368. Doi: 10.1097/01.rli.0000195835.56589.55.
  18. Pei X.Q., Liu L.Z., Zheng W., Cai M.Y., Han F., He J.H., Li A.H., Chen M.S. Contrast-enhanced ultrasonography of hepatocellular carcinoma: correlation between quantitative parameters and arteries in neoangiogenesis or sinusoidal capillarization // *Eur. J. Radiol.* 2012. V. 81. No. 3. P. e182–e188. Doi: 10.1016/j.ejrad.2011.01.083.
  19. Dill-Mackay M., Burns P., Khalili K., Wilson S.R. Focal hepatic masses: enhancement patterns with SH U 508A and pulse-inversion US // *Radiology.* 2002. V. 222. No. 1. P. 95–102. Doi: 10.1148/radiol.2221010092.
  20. Wen Y.L., Kudo M., Zheng R.Q., Ding H., Zhou P., Minami Y., Chung H., Kitano M., Kawasaki T., Maekawa K. Characterization of hepatic tumors: value of contrast-enhanced coded phase-inversion harmonic angio // *AJR.* 2004. V. 182. No. 4. P. 1019–1026. Doi: 10.2214/ajr.182.4.1821019.
  21. Dietrich C.F., Mertens J.C., Braden B., Schuessler G., Ott M., Ignee A. Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven liver hemangiomas // *Hepatology.* 2007. V. 45. No. 5. P. 1139–1145. Doi: 10.1002/hep.21615.
  22. Matsui O. Detection and characterization of hepatocellular carcinoma by imaging // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. V. 3. No. 10. Suppl. 2. P. S136–S140.
  23. Xu H.X., Lu M.D. The current status of contrast-enhanced ultrasound in China // *J. Med. Ultrason.* (2001). 2010. V. 37. No. 3. P. 97–106. Doi: 10.1007/s10396-010-0264-9.
  24. Klein D., Jenett M., Gassel H.J., Sandstede J., Hahn D. Quantitative dynamic contrast-enhanced sonography of hepatic tumors // *Eur. Radiol.* 2004. V. 14. No. 6. P. 1082–1091.
  25. Koda M., Matsunaga Y., Ueki M., Maeda Y., Mimura K., Okamoto K., Hosho K., Murawaki Y. Qualitative assessment of tumor vascularity in hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced coded ultrasound: comparison with arterial phase of dynamic CT and conventional color/power Doppler ultrasound // *Eur. Radiol.* 2004. V. 14. No. 6. P. 1100–1108.
  26. Quaia 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. V. 232. No. 2. P. 420–430. Doi: 10.1148/radiol.2322031401.
  27. 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. V. 38. No. 1. P. 1–9. Doi: 10.1002/jcu.20626.

28. 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 // *AJR*. 2006. V. 186. No. 6. P. 1512–1519. Doi: 10.2214/AJR.05.0943.
29. Wilson S.R., Lyshchik A., Piscaglia F., Cosgrove D., Jang H.J., Sirlin C., Dietrich C.F., Kim T.K., Willmann J.K., Kono Y. CEUS LI-RADS: algorithm, implementation, and key differences from CT/MRI // *Abdom. Radiol. (NY)*. 2018. V. 43. No. 1. P. 127–142. Doi: 10.1007/s00261-017-1250-0.
30. Shan Q.Y., Chen L.D., Zhou L.Y., Wang Z., Liu G.J., Huang Y., Li W., Liu J.Y., Xie X.Y., Lu M.D., Liu J., Wang W. Focal lesions in fatty liver: if quantitative analysis facilitates the differentiation of atypical benign from malignant lesions // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 18640. Doi: 10.1038/srep18640.
31. Beyer L.P., Pregler B., Wiesinger I., Stroszczynski C., Wiggermann P., Jung E.M. Continuous dynamic registration of microvascularization of liver tumors with contrast-enhanced ultrasound // *Radiol. Res. Pract.* 2014. 2015: 347416. Doi: 10.1155/2014/347416.
32. Pei X.Q., Liu L.Z., Xiong Y.H., Zou R.H., Chen M.S., Li A.N., Cai M.Y. Quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasonography: differentiating focal nodular hyperplasia from hepatocellular carcinoma // *Br. J. Radiol.* 2013. V. 86. No. 1023. P. 20120536. Doi: 10.1259/bjr.20120536.

## **Value of quantitative contrast-enhanced ultrasound in differential diagnosis of focal liver lesions**

E.I. Peniaeva<sup>1</sup>, J.R. Kamalov<sup>2</sup>, A.N. Sencha<sup>3</sup>, U.N. Patrunov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Yaroslavl Railway's Clinic, Yaroslavl

<sup>2</sup> B.V. Petrovsky Russian Research Surgery Center, Moscow

<sup>3</sup> National Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

*E.I. Peniaeva – M.D., Ultrasound Diagnostics Department, Yaroslavl Railway's Clinic, Yaroslavl. J.R. Kamalov – M.D., Ph.D., Professor, Head of Ultrasound Diagnostics Department, B.V. Petrovsky Russian Research Surgery Center, Moscow. A.N. Sencha – M.D., Ph.D., Head of Radiology Division, National Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow. U.N. Patrunov – M.D., Ph.D., Head of Ultrasound Diagnostics Department Yaroslavl Railway's Clinic, Yaroslavl.*

*Contrast-enhanced ultrasound (bolus intravenous injection of 1.2 ml of SonoVue (Bracco Swiss SA, Switzerland) followed with 5 ml saline flush) was performed in 57 patients aged 25–72 years old with focal liver lesions (34 benign lesions and 23 malignant). All patients underwent contrast-enhanced liver computed tomography. In 34 (11 + 23) of 57 cases, a morphological evaluation was performed after a targeted biopsy or autopsy. The studies utilized DC-8 scanner (Mindray, China) with a 3–5 MHz convex transducer, in specialized Contrast mode with a low mechanical index (0.08–0.12). The quantitative analysis was performed in post-processing mode with built in ContrastQA software. Cine-loop from the moment of the introduction of the ultrasound contrast agent up to complete washout of ultrasound contrast agent from the lesion or up 300 s in the cases of absence of wash out was analysed. Quantitative parameters of CEUS (1) arrival time (AT), 2) ascending slope (AS) or slope of wash in (SWI), 3) time to the peak intensity (TPI) or time to peak (TTP), 4) peak intensity (PI), 5) half of descending time (DT/2), 6) descending slope (DS)) were analysed. The following parameters were proposed for the differential diagnosis of malignant lesions:  $DT/2 \leq 147.970$  s (sensitivity – 100.0%, specificity – 93.1%, AUC – 0.997),  $DS \leq -0.060$  dB/s (sensitivity – 95.7%, specificity – 96.6%, AUC – 0.996). For the differential diagnosis of liver metastases were proposed  $DT/2 \leq 82.340$  s (sensitivity – 100.0%, specificity – 100.0%, AUC – 1.000),  $DS < -0.090$  dB/s (sensitivity – 94.7%, specificity – 100.0%, AUC – 0.992). For haemangiomas in the group of benign lesions  $TPI \geq 32.620$  s (sensitivity – 97.5%, specificity – 100.0%, AUC – 0.998),  $AS \leq 0.670$  dB/s (sensitivity – 77.5%, specificity – 100.0%, AUC – 0.934). For focal nodular hyperplasia in the group of benign lesions  $PI \geq 36.280$  dB (sensitivity – 81.80%, specificity – 87.50%, AUC – 0.895). Quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasound based diagnostic algorithm was suggested for differential diagnosis of different types focal liver lesions.*

**Key words:** contrast-enhanced ultrasound (CEUS), quantitative CEUS, SonoVue, focal liver lesion, haemangioma, focal nodular hyperplasia, metastasis.

**Citation:** Peniaeva E.I., Kamalov J.R., Sencha A.N., Patrunov U.N. Value of quantitative contrast-enhanced ultrasound in differential diagnosis of focal liver lesions // *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2018. No. 1. P. 13–29. (Article in Russian)