

Ultrasound in Med. & Biol., Vol. 39, No. 2, pp. 187-210, 2013
Copyright © 2013 World Federation for Ultrasound in Medicine & Biology
Printed in the USA. All rights reserved
03015629/\$ – see front matter

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.09.002>

Рекомендации

Клинические рекомендации по ультразвуковому исследованию печени с применением контрастных препаратов. Пересмотр от 2012 г. Инициатива WFUMB–EFSUMB с представительством AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS и ICUS

Michel Claudon^{1}, Christoph F. Dietrich^{2*}, Byung Ihn Choi³,
David O. Cosgrove⁴, Masatoshi Kudo⁵, Christian P. Nolsoe⁶,
Fabio Piscaglia⁷, Stephanie R. Wilson⁸, Richard G. Barr⁹,
Maria C. Chammas¹⁰, Nitin G. Chaubal¹¹, Min-Hua Chen¹²,
Dirk Andre Clevert¹³, Jean Michel Correas¹⁴, Hong Ding¹⁵,
Flemming Forsberg¹⁶, J. Brian Fowlkes¹⁷, Robert N. Gibson¹⁸,
Barry B. Goldberg¹⁹, Nathalie Lassau²⁰, Edward L.S. Leen²¹,
Robert F. Mattrey²², Fuminori Moriyasu²³, Luigi Solbiati²⁴,
Hans-Peter Weskott²⁵, and Hui-Xiong Xu²⁶*

¹ Department of Pediatric Radiology, INSERM U947, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy and Universite de Lorraine, Vandoeuvre, France;

² Medizinische Klinik 2, Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim, Germany;

³ Department of Radiology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea;

⁴ Imaging Sciences Department, Imperial College, Hammersmith Hospital, London, United Kingdom;

⁵ Department of Gastroenterology and Hepatology, Kinki University School of Medicine, Osaka, Japan;

⁶ Ultrasound Section, Division of Surgery, Department of Gastroenterology, Herlev Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark;

⁷ Division of Internal Medicine, University of Bologna, Bologna, Italy;

⁸ Division of Gastroenterology, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada;

* – оба автора внесли равный вклад в подготовку статьи и рассматриваются как первые соавторы.

- ⁹ *Northeastern Ohio Medical University, Rootstown, Ohio, United States of America;*
- ¹⁰ *Institute of Radiology, School of Medicine, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil;*
- ¹¹ *Thane Ultrasound Centre, Jaslok Hospital, Mumbai, India;*
- ¹² *Peking University Cancer Hospital, Peking, China;*
- ¹³ *Interdisciplinary Ultrasound Center, Department of Clinical Radiology, University of Munich-Grosshadern Campus, Munich, Germany;*
- ¹⁴ *Servicede Radiologie Adultes, Hopital Necker, Universite Paris Descartes, Paris, France;*
- ¹⁵ *Department of Ultrasound, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, China;*
- ¹⁶ *Department of Radiology, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania, United States of America;*
- ¹⁷ *Department of Radiology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, United States of America;*
- ¹⁸ *Department of Radiology, Royal Melbourne Hospital, University of Melbourne, Melbourne, Australia;*
- ¹⁹ *Division of Diagnostic Ultrasound, Department of Radiology, Thomas Jefferson University Hospital, Philadelphia, Pennsylvania, United States of America;*
- ²⁰ *Integrated Research Cancer Institute in Villejuif, Gustave Roussy Institute, Villejuif, France;*
- ²¹ *Imaging Department, Imperial College, London, United Kingdom;*
- ²² *MRI Institute, University of California San Diego, San Diego, California, United States of America;*
- ²³ *Department of Gastroenterology and Hepatology, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan;*
- ²⁴ *Department of Interventional Oncologic Radiology, General Hospital of Busto Arsizio, Busto Arsizio, Italy;*
- ²⁵ *Central Ultrasound Department, Klinikum Siloah, Klinikum Region Hannover, Hannover, Germany; and*
- ²⁶ *Department of Medical Ultrasound, Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai, China.*

Изначально Рекомендации по применению ультразвуковых контрастных препаратов были опубликованы в 2004 г. и посвящены только исследованиям печени. Второе издание Рекомендаций 2008 г. отражало изменения в диапазоне доступных ультразвуковых контрастных препаратов и обновления рекомендаций по исследованию печени, а также по некоторым непеченочным применениям. С течением времени стала очевидной необходимость в международных рекомендациях по применению ультразвуковых контрастных препаратов для исследования печени. Настоящий документ представляет

собой третье издание Рекомендаций по ультразвуковому исследованию печени с контрастным усилением с применением специальных контрастных методик визуализации. Эта совместная инициатива WFUMB–EFSUMB привлекла экспертов из основных ультразвуковых ассоциаций в мире. Эти Рекомендации по ультразвуковому исследованию печени с контрастным усилением одновременно публикуются в официальных журналах обеих федераций (*Ultrasound in Medicine and Biology* – WFUMB, *Ultraschall in der Medizin* (European Journal of Ultrasound) – EFSUMB). Эти Рекомендации дают общие

советы по применению всех доступных в настоящее время ультразвуковых контрастных препаратов. Они предназначены для создания на международной основе стандартных протоколов по применению и назначению ультразвуковых контрастных препаратов при исследованиях печени и улучшению тактики ведения пациентов.

E-mail: Christoph.dietrich@ckbm.de

© 2013 World Federation for Ultrasound in Medicine & Biology.

Ключевые слова: диагностика, метастазы, гепатоцеллюлярный рак, очаговая узловая (нодулярная) гиперплазия, гемангиома, микропузырьки.

Key words: diagnosis, metastases, hepatocellular carcinoma, focal nodular hyperplasia, hemangioma, microbubbles.

Контактная информация: Prof. Dr. med. Christoph F. Dietrich, Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim, Med. Klinik 2, Uhlandstr. 7, 97980 Bad Mergentheim. E-mail: Christoph.dietrich@ckbm.de

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases

AFSUMB – Asian Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology

AIUM – American Institute of Ultrasound in Medicine

ASUM – Australasian Society for Ultrasound in Medicine

AUC – area under the curve (площадь под кривой)

AUWI – area under the wash in (площадь под кривой поступления)

AUWO – area under the wash out (площадь под кривой вымывания)

EFSUMB – European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology

EMA – European Medicines Agency

FLAUS – Latin-American Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology

ICUS – International Contrast Ultrasound Society

MTT – mean transit time (среднее время транзита, параметр TIC)

PI – peak intensity (пик интенсивности)

RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

SPIO – superparamagnetic iron oxide (суперпарамагнитный оксид железа)

SWI – slope of wash in (наклон кривой поступления, параметр TIC)

TIC – time–intensity curves (кривые время–интенсивность)

TPI – time to peak intensity (время до пика интенсивности, параметр TIC)

USA-FDA – United States of America Food and Drug Administration

WFUMB – World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology

ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

ДКУУЗИ – динамическое ультразвуковое исследование с контрастным усилением

ИОКУУЗИ – интраоперационное ультразвуковое исследование с контрастным усилением

ИОУЗИ – интраоперационное ультразвуковое исследование

КТ – компьютерная томография

КУУЗИ – ультразвуковое исследование с контрастным усилением

МИ – механический индекс

MPT – магнитно-резонансная томография

ОНГ – очаговая нодулярная (узловая) гиперплазия

ОПП – очаговое поражение печени

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗКП – ультразвуковой контрастный препарат

СОДЕРЖАНИЕ

Разделы	Ответственные лица
ВСТУПЛЕНИЕ	Michel Claudon Christian P. Nolsoe
1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ (ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)	David O. Cosgrove Barry B. Goldberg
2. УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ ДЛЯ ХАРАКТЕРИЗАЦИИ ОЧАГОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ	
2.1. Описание очаговых поражений в печени в отсутствие цирроза	Christoph F. Dietrich Fuminori Moriyasu
2.2. Описание очаговых поражений печени при циррозе	Fabio Piscaglia Masatoshi Kudo
2.3. Описание тромбоза воротной вены	Stephanie R. Wilson Hong Ding
2.4. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением для планирования биопсии при циррозе печени и в его отсутствие	Min Hua Chen
3. ВЫЯВЛЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОЧАГОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ: ТРАНСАБДОМИНАЛЬНЫЙ ДОСТУП	Hans-Peter Weskott Byung Ihn Choi
4. ИНТРАОПЕРАЦИОННОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ	Edward L. S. Leen J. Brian Fowlkes
5. МОНИТОРИНГ АБЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ	Luigi Solbiati Robert F. Mattrey
6. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ	Dirk Andre Clevert
7. КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА КОНТРАСТИРОВАНИЯ И МОНИТОРИНГ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ	Nathalie Lassau Flemming Forsberg

ВСТУПЛЕНИЕ

Настоящий документ представляет собой третье издание Рекомендаций по ультразвуковым исследованиям с контрастным усилением (КУУЗИ) с использованием специальных контрастных методик визуализации, что было внедрено в практику стран Европы и Канады десять лет назад.

Изначально Рекомендации по применению ультразвуковых контрастных препаратов (УЗКП) были опубликованы в 2004 г. в журнале *Ultraschall in der Medizin (European Journal of Ultrasound)* и посвящены только исследованиям печени [Albrecht et al., 2004]. Затем КУУЗИ было включено в другие важные рекомендации по стратегии диагностики очаговых поражений печени (ОПП) при циррозе, включая Рекомендации *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* [Bruix and Sherman, 2005], Согласованные рекомендации по гепатоцеллюлярному раку (ГЦР) *Asian Pacific Association for the Study of the*

Liver [Omata et al., 2010] и Рекомендации *Japan Society of Hepatology* [Kudo et al., 2011b]. Второе издание Рекомендаций 2008 г. отражало изменения в диапазоне доступности УЗКП и обновления рекомендаций по исследованиям печени [Claudon et al., 2008]. КУУЗИ также советуют применять по непеченочным показаниям в Рекомендациях, которые недавно были обновлены под эгидой *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB)* и известны как внепеченочные рекомендации [Piscaglia et al., 2011].

С течением времени стала очевидной необходимость в международных рекомендациях по применению КУУЗИ для исследования печени. *World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB)* и *EFSUMB* совместно с *Asian Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (AFSUMB)*, *American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM)*, *Austra-*

lasian Society for Ultrasound in Medicine (ASUM) и *International Contrast Ultrasound Society (ICUS)* продолжили в 2010 г. обсуждение в плане обновления Рекомендаций по печени 2008 г., признавая тот факт, что УЗКП в настоящее время разрешены к применению во многих регионах мира, включая Австралию, Бразилию, Канаду, Китай, Европу, Индию, Японию и Южную Корею.

Совместная работа *WFUMB* и *EFSUMB* привела к одновременной публикации Рекомендаций по применению КУУЗИ для исследований печени в официальных журналах ассоциаций, таких как *Ultrasound in Medicine and Biology* и *Ultraschall in der Medizin (European Journal of Ultrasound)*.

Для выработки новых рекомендаций по применению КУУЗИ для обследования печени в декабре 2010 г. в Чикаго была проведена конференция 36 европейских (Франция, Дания, Германия, Италия и Великобритания), североамериканских (Канада и США), азиатских (Китай, Индия, Япония и Южная Корея) и австралийских экспертов. В то время как основная часть работы была завершена в рамках конференции, группа продолжила работу посредством телефонных конференций и локальных встреч.

Как и раньше, эти рекомендации основываются на всестороннем изучении литературы, включая результаты проспективных клинических исследований. По темам, для которых нет статистически значимых результатов, доказательность базируется на отчетах экспертных комитетов или общей согласованной позиции экспертов в области УЗ-диагностики и КУУЗИ во время конференций по достижению консенсуса. Во время встречи экспертов в Чикаго обсуждалось множество дополнительных новых разработок, которые были включены в рекомендации. В отношении других была признана преждевременность их включения в настоящие рекомендации.

Эти документы дают общие рекомендации по применению УЗКП. Они предназначены для создания на международной основе стандартных протоколов по применению и назначению УЗКП при исследованиях печени и улучшению тактики ведения пациентов. Каждый конкретный случай следует вести, опираясь на все доступные клинические данные.

1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ (ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

1.1. Введение

Разработка микропузырьковых УЗКП преодолела некоторые ограничения традиционного В-режима и доплерографии для печени и позволила отображать сосуды паренхиматозной микроциркуляции [Claudon et al., 2008]. Характер контрастирования поражений может изучаться во время всех сосудистых фаз (артериальной, портальной, поздней и постваскулярной) так же, как и при компьютерной томографии (КТ) с контрастным усилением и магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением, но в режиме реального времени и под полным контролем врача УЗ-диагностики. УЗКП обладают другими фармакокинетическими свойствами, отличающимися от часто применяемых контрастных препаратов для КТ и МРТ. Большая часть контрастных препаратов для КТ и МРТ быстро вымывается из кровяного пула во внесосудистое пространство, тогда как УЗКП ограничены внутрисосудистым пространством [Dawson et al., 1999]. Кроме того, некоторые УЗКП обладают поздней или постваскулярной фазой, во время которой они задерживаются в печени (и селезенке) [Dawson et al., 1999].

Преимуществом КУУЗИ является возможность оценить результаты контрастирования в режиме реального времени с намного большим временным разрешением, чем это возможно при других визуализирующих методах, так что может быть изучена динамика контрастирования поражений. Нет необходимости заранее устанавливать временные точки сканирования или выполнять отслеживание болюса. Кроме того, превосходная переносимость и отсутствие осложнений при применении УЗКП позволяют вводить их повторно при необходимости в течение одного исследования. К сожалению, исследования с применением УЗКП имеют те же ограничения, что и другие типы УЗИ. Общим правилом является то, что, если исходное УЗИ неоптимально, то результаты КУУЗИ могут разочаровать.

Существуют следующие ограничения по применению КУУЗИ для обследования печени.

- Ограничения разрешающей способности КУУЗИ или особые условия сканирова-

ния означают, что наименьшими выявляемыми поражениями будут образования размерами в диапазоне 3–5 мм в диаметре [Leoni et al., 2010].

- Очень маленькие ОПП могут быть не обнаружены.

- Субдиафрагмальные поражения, особенно расположенные в VIII сегменте печени, могут быть недоступны для обычного УЗИ или КУУЗИ. Межреберное сканирование и укладка пациента в положение на левом боку могут помочь преодолеть это ограничение.

- Поскольку КУУЗИ имеет ограничение по глубине визуализации, особенно при стеатозе, глубоко расположенные поражения могут быть недоступны. И опять же, сканирование в положении на левом боку приводит к смещению печени вперед и ближе к датчику, что поможет преодолеть это ограничение; этот прием следует внедрять в повседневную практику.

- Серповидная связка и окружающая жировая ткань могут быть ошибочно приняты за ОПП.

1.2. Имеющиеся в продаже УЗКП для печени

Используемые в настоящее время для диагностического УЗИ печени УЗКП – это микропузырьки, состоящие из газовых пузырьков, стабилизированных оболочкой [Claudon et al., 2008]. К наиболее часто применяемым в современной практике препаратам относятся следующие.

- Соновью (SonoVue®) (гексафторид серы с фосфолипидной оболочкой) производства Bracco SpA, Milan, Italy, который внедрен в практику в 2001 г. Разрешен к применению в Европе, Китае, Индии, Южной Корее, Гонконге, Новой Зеландии, Сингапуре и Бразилии.

- Definity®/Luminity® (октафторпропан (перфлутрен) с липидной оболочкой) производства Lantheus Medical, Billerica, MA, USA, который внедрен в практику в 2001 г. Разрешен к применению в Канаде и Австралии.

- Sonazoid® (перфторобутан с фосфолипидной оболочкой: гидрогенизированный яичный фосфатидил серин) производства Daiichi-Sankyo, GE Tokyo, Japan, который внедрен в практику в 2007 г. Разрешен к применению в Японии и Южной Корее.

Существует несколько других УЗКП, которые могут быть эффективны при исследовании печени, но либо не разрешены для исследования печени ни в одной из стран, либо, как в случае Левовиста (Bayer Schering AG, Germany), их производство прекращено.

Информацию о препарате в части применения, состава, упаковки, условий хранения, показаний и противопоказаний следует получить, связавшись с компанией-производителем.

1.3. Общие вопросы УЗКП и специфичные контрастные режимы

УЗКП значительно усиливают обратное рассеивание ультразвука независимо от того, перемещаются ли микропузырьки в потоке или находятся в покое. Низкая растворимость газов, содержащихся в разрешенных в настоящее время к применению УЗКП, улучшает их стабильность и обеспечивает хорошие резонирующие свойства при низком акустическом давлении. Это обеспечивает минимальное разрушение препарата в процессе контрастной визуализации и позволяет проводить эффективное исследование в течение нескольких минут для определения вариантов динамического усиления в режиме реального времени.

Поскольку физический размер микропузырьков сопоставим с размерами (или меньше) эритроцита, УЗКП действуют в сосудистом русле и позволяют отображать как крупные сосуды, так и сосуды микроциркуляции [Cosgrove and Harvey, 2009]. Несмотря на различия в физико-химическом составе, все УЗКП обладают сходным поведением при КУУЗИ, быстро контрастируя внутрисосудистое пространство после внутривенного введения и медленно исчезая в течение примерно 5 мин. Исключением является Sonazoid®, который отличается более длительной поздней фазой, называемой здесь постваскулярной фазой, в которой он в течение нескольких часов после исчезновения из кровяного пула сохраняется в печени и селезенке. Sonazoid® захватывается купферовскими клетками, и это обуславливает его накопление в печени. Эта постваскулярная фаза часто называется купферовской фазой [Yanagisawa et al., 2007].

Контраст-специфичные УЗ-режимы не основываются на линейных УЗ-сигналах от тканей, а используют нелинейный ответ от микропузырьков для построения изображений [Claudon et al., 2008]. Этот нелинейный ответ от микропузырьков возникает за счет двух разных механизмов.

- Стабильные нелинейные колебания при низком акустическом давлении, которые в настоящее время являются стандартным методом для большинства вариантов КУУЗИ.

- Разрушение при большем акустическом давлении для получения широкополосного нелинейного ответа.

Нелинейные гармонические УЗ-сигналы также возникают в самих тканях из-за искажения звуковых волн во время их распространения через ткани. Эти “тканевые гармоники” увеличиваются с повышением акустического давления, на которое приблизительно указывает механический индекс (МИ) (см. раздел 1.8) [Simpson et al., 1999; Tiemann et al., 1999; Averkiou et al., 2003; Szabo, 2004]. Однако низкий МИ обычно выбирают для непрерывной визуализации в режиме реального времени и минимизации разрушения микропузырьков. МИ рассматривается как “низкий”, когда он $\leq 0,3$, но большинство систем оптимально работает при МИ намного ниже 0,3 (на таком низком уровне, как 0,05).

Современная контрастная визуализация позволяет эффективно вычитать сигнал от тканей до получения почти чистого сигнала микропузырьков. Каждый производитель оборудования разрабатывает собственные методики для этого, а адекватное выключение сигнала тканей отображается в виде почти полного исчезновения изображения паренхиматозных структур печени (экран становится черным), хотя мощные отражатели, например, сосудистые структуры и купол диафрагмы, все же слегка просматриваются. Правильные настройки УЗ-аппарата и режима сканирования важны для того, чтобы избежать артефактов [Dietrich et al., 2011]. Несоответствующе высокие МИ и усиление являются двумя наиболее частыми причинами неправильного отображения сигналов от тканей.

1.4. Сравнение методик

Для описания характера ОПП варианты контрастирования, наблюдаемые в артериальную, портальную и позднюю фазы, обычно сходны при УЗИ, КТ и МРТ с контрастированием. Выполнение УЗИ в режиме реального времени позволяет описывать контрастирование в раннюю артериальную фазу, которая иногда пропускается при КТ и МРТ из-за более низкой частоты кадров. Расхождения также показаны в некоторых образованиях в портальную и позднюю фазы, когда контрастные препараты для КТ и МРТ диффундируют в интерстиций опухоли и могут маскировать процесс вымывания [Wilson et al., 2007]. С другой стороны, постваскулярная фаза визуализации с использованием Sonazoid® демонстрирует картину, схожую с таковой, которая имеет место при МРТ с суперпарамагнитным оксидом железа (SPIO) [Korenaga et al., 2009].

1.5. Оборудование и обнаружение контрастного сигнала

Ссылки и спецификации опубликованы на веб-сайтах компаний.

1.6. Подготовка врачей

Исследователям, желающим выполнять КУУЗИ, рекомендуется пройти обучение у экспертов в этой области. EFSUMB определяет три уровня подготовки в рамках своих минимальных требований к обучению [EFSUMB, 2006] и рекомендует проведение КУУЗИ специалистами с уровнем квалификации выше первого [EFSUMB, 2010: Appendix 14].

Они также должны быть уверены, что их оборудование оптимизировано для проведения КУУЗИ, обсудив это с производителем. Кроме того, достаточный объем и разнообразие наблюдаемой патологии имеют большое значение для получения и поддержания должного уровня квалификации. Практика КУУЗИ также требует компетенции во внутривенном введении контрастных препаратов, знания противопоказаний и наличия навыков действий при любых возможных побочных эффектах в рамках действующего законодательства и прочих медико-юридических условий в их стране.

1.7. Вопросы безопасности

В целом, УЗКП безопасны и имеют низкую частоту побочных эффектов. Они лишены кардио-, гепато- или нефротоксических эффектов. По этой причине нет необходимости выполнять лабораторные исследования для оценки состояния печени или почек перед их введением.

Частота случаев тяжелой гиперчувствительности или анафилактических реакций ниже, чем у современных рентгеноконтрастных препаратов, и сопоставима с таковой у МРТ-контрастных препаратов. Жизнеугрожающие анафилактические реакции при исследованиях органов брюшной полости регистрируют с частотой 0,001%, при этом в сериях наблюдений более 23 000 пациентов не было зафиксировано летальных исходов [Piscaglia and Bolondi, 2006]. Тем не менее врачи должны быть подготовлены к проведению реанимационных мероприятий и иметь соответствующее оборудование.

Среди пациентов в критическом состоянии, которым проведена эхокардиография с контрастированием, встречаются летальные исходы, но без доказательств причинной взаимосвязи [Main et al., 2009]. Противопоказания к применению Соновью были определены *European Medicines Agency (EMA)* в 2004 г. В 2007 г. *United States of America Food and Drug Administration (US FDA)* опубликовала противопоказания к применению Definity® и Optison® (GE Healthcare, разрешен к применению для исследований сердца) у пациентов с тяжелыми заболеваниями сердца и легких и обязала проводить эхокардиографический мониторинг в течение 30 мин после введения контрастного препарата (US-FDA Alert 10/2007). Уровень противопоказаний был снижен до предупреждений в мае 2008 г. после обзора исследований по реакциям на УЗКП, в том числе предоставленных производителями по запросу US-FDA [Exuzides et al., 2010]. В 2011 г. требование наблюдать пациента в течение 30 мин после введения контрастного препарата было снято. Многочисленные последующие испытания проводились для изучения нежелательных реакций на УЗКП при исследованиях сердца [Khawaja et al., 2010], и они продемонстрировали превосходные характеристики безопасности. В одном исследовании

[Kurt et al., 2009] продемонстрирован положительный эффект от применения УЗКП при исследованиях сердца, которые позволили избежать проведения дополнительных процедур или изменить терапию более чем у 35% пациентов. В другом крупном исследовании сообщали о лучшей выживаемости при острых заболеваниях сердца у пациентов, которым ЭхоКГ проводилась с применением УЗКП, в сравнении с пациентами без использования УЗКП [Main et al., 2008].

Хотя и существует теоретическая возможность, что взаимодействие диагностического ультразвука и УЗКП способно вызывать биологические эффекты, отсутствуют клинические данные о нежелательном их влиянии на печень человека. Клеточные эффекты, которые наблюдаются *in vitro*, включают сонопорацию, гемолиз и гибель клетки [Skyba et al., 1998]. Данные из экспериментов на мелких животных указывают, что разрыв капилляров возникает при инсонации микропузырьков [Skyba et al., 1998]. Таким образом, в целом низкий МИ предпочтительнее для КУУЗИ печени. Когда диагностическая информация может быть получена только с использованием высокого МИ, следует оценить преимущества процедуры в сравнении с рисками и выбрать режим, необходимый для пациента.

Имеются ограниченные данные по применению УЗКП при беременности, на фоне грудного вскармливания или в педиатрии [Piskunowicz et al., 2011]. Предполагаемые противопоказания в случае необходимости возможно отменить на основании клинического мнения и специального информированного согласия.

Все решения по введению и процедурам по применению УЗКП должны приниматься с учетом местных ограничительных законодательных актов.

Далее представлены некоторые общие рекомендации.

- Как и при всех диагностических УЗИ, врач должен помнить о целесообразности поддержания низкого МИ и избегании чрезмерно длительного воздействия.

- Следует соблюдать осторожность при использовании УЗКП у пациентов с тяжелой степенью ишемической болезни сердца.

- Как и при работе со всеми контрастными препаратами, должны быть доступны

все условия для проведения реанимационных мероприятий.

- Применения УЗКП следует избегать за 24 ч до экстракорпоральной ударно-волновой терапии.

1.8. Терминология

Появление поражения или зоны интереса в печени должно описываться в терминах степени и времени (фазы) контрастирования.

Степень контрастирования: описание области исследования в терминах васкуляризации (например, гипervasкулярная, гиповаскулярная) может быть некорректным с гистологической точки зрения, поэтому предпочтительнее описание степени контрастирования.

- **Контрастированием** называют интенсивность сигнала относительно интенсивности сигнала прилежащей паренхимы: одинаковая интенсивность – изоконтрастирование; большая – гиперконтрастирование; меньшая – гипоконтрастирование.

- **Устойчивым контрастированием** обычно называют сохранение контрастирования в зоне поражения в течение времени.

- **Полное отсутствие контрастирования** можно обозначить термином **неконтрастирование**. Когда область не контрастируется в постваскулярной фазе при использовании Sonazoid®, в клинической практике часто используют термин **дефект контрастирования**.

Фаза контрастирования

- Характер контрастирования следует описать отдельно для разных фаз, которые для печени включают артериальную, портальную, позднюю фазы и в случае препарата Sonazoid® – постваскулярную фазу. Традиционные, но неточные временные точки разделяют эти разные фазы (см. раздел 2.1.1).

- Термин *wash in* (поступление) используется как для качественного, так и количественного анализа, означая период прогрессирующего контрастирования (поступления УЗКП) исследуемой области от момента поступления микропузырьков в поле зрения до *пика контрастирования*. Термин *wash out* (вымывание) означает период сни-

жения контрастирования, который следует за пиком контрастирования.

МИ

Сокращение МИ используется для обозначения механического индекса УЗ-системы, используемого для оценки максимальной амплитуды импульса давления в тканях, отражающего мощность системы. Проще говоря, более высокий МИ склонен соответствовать более высокому акустическому давлению и, следовательно, более быстрому разрушению микропузырьков. МИ определяется по формуле:

$$MI = \frac{ПОД}{\sqrt{Ч_ц}},$$

где ПОД – пиковое отрицательное давление УЗ-волны (в МПа и снижено для смоделированного затухания), $Ч_ц$ – центральная частота УЗ-волны (МГц).

Типы данных

В исследованиях по КУУЗИ используют различные типы данных [Szabo, 2004].

- **Радиочастотные данные (RF data)** – радиочастотная информация о формирователе луча.

- **Сырые данные (raw data)** – данные после удаления фазовой информации из радиочастотных данных.

- **Линейные данные (linear data)** – радиочастотные данные или сырые данные перед сжатием.

- **Видеоданные (videodata)** – данные после логарифмического (или квазилогарифмического) сжатия для видеотображения.

2. КУУЗИ ДЛЯ ХАРАКТЕРИЗАЦИИ ОПП

КУУЗИ следует выполнять, используя данные всех предшествующих визуализирующих исследований, паспортных данных и анамнеза пациента точно так же, как и при обычном УЗИ. Это особенно важно для описания характеристик поражения, поскольку типы опухолей печени, пораженной и не пораженной циррозом, различаются между собой. Соответственно, в данных рекомендациях характеристики ОПП описываются отдельно на фоне цирроза и без него.

2.1. Описание ОПП в печени в отсутствие цирроза

2.1.1. Общие данные. Двойное кровоснабжение печени из печеночной артерии (25–30%) и воротной вены (70–75%) обуславливает наличие трех перекрывающихся фаз при КУУЗИ (табл. 1).

- **Артериальная фаза** дает информацию о степени и характере артериального кровоснабжения. В зависимости от индивидуального состояния кровообращения печеночная артериальная фаза обычно начинается в течение 20 с после введения и длится до 30–45 с. Эта фаза может проходить очень быстро, что требует записи; часто ее лучше наблюдать при медленном воспроизведении сохраненной кинопетли.

- **Портальная фаза** обычно длится до 2 мин после введения. Эти две ранние фазы очень похожи для различных УЗКП (Соновью, Definity®, Sonazoid®).

- **Поздняя фаза** длится до вымывания УЗКП из кровотока и ограничивается периодом в 4–6 мин.

Дополнительная *постваскулярная (или купферовская)* фаза для препарата Sonazoid® начинается через 10 мин после введения и длится 1 ч или более. Чтобы гарантировать отсутствие наложения поздней фазы, сканирование постваскулярной фазы не следует выполнять ранее 10-й минуты после введения.

Все эти временные характеристики могут укорачиваться при разрушении микропузырьков, если печень визуализируется непрерывно даже при низком МИ.

Поздняя и постваскулярная фазы дают важную информацию в отношении характера поражения, поскольку большая часть злокачественных новообразований гипоконтрастированы (гипоконтрастны), тогда как большинство солидных доброкачественных опухолей изоконтрастированы

или гиперконтрастированы (изоконтрастны или гиперконтрастны) [Wilson and Burns, 2006; Claudon et al., 2008; Strobel et al., 2008; Trillaud et al., 2009; Bernatik et al., 2010; Seitz et al., 2010; Seitz et al., 2011].

2.1.2. Процедура исследования. Контрастные технологии с низким МИ позволяют выполнить динамическую оценку трех сосудистых фаз для всех УЗКП, а также для постваскулярной фазы для препарата Sonazoid®.

- Любое исследование должно начинаться с традиционного В-режима и доплеровских методик.

- После идентификации поражения датчик удерживают на месте во время переключения УЗ-аппарата в режим контрастного исследования с низким МИ.

- Двойной формат экрана, демонстрирующий изображение в В-режиме с низким МИ вместе с контрастным изображением, помогает ориентироваться в анатомии. Это удобно при мелких поражениях, чтобы гарантировать, что зона интереса остается в поле зрения во время КУУЗИ. Сложность с методом разделенного экрана заключается в том, что низкий МИ используется для обоих изображений, а это означает, что серошкальное изображение отображается с большим количеством шумов, поэтому отображение мелких и низкоконтрастных поражений может быть затруднено. На некоторых сканерах обычное и контрастное изображения не разделяются на два экрана, а накладываются с использованием разных цветовых шкал.

- УЗКП вводят болюсно, затем катетер промывают 0,9%-м раствором хлорида натрия.

- В идеале диаметр венозного катетера должен быть не менее 20G во избежание разрушения микропузырьков во время вве-

Таблица 1. Сосудистые фазы КУУЗИ печени (время визуализации после введения)

Фаза	Начало (с)	Окончание (с)
Артериальная	10–20	30–45
Портальная	30–45	120
Поздняя	>120	Исчезновение пузырьков (приблизительно 4–6 мин)

Портальная и поздняя фазы начинаются после окончания предшествующей фазы. Индивидуальные гемодинамические и другие факторы (например, место введения) могут оказывать влияние на время поступления.

дения. Центральный венозный катетер и специальный порт могут использоваться при условии отсутствия в них фильтра, требующего введения под высоким давлением, однако время поступления УЗКП будет меньше.

- Секундомер следует включить в момент введения УЗКП.

- Из-за динамической природы КУУЗИ в режиме реального времени следует записывать клипы для каждой сосудистой фазы.

- Оценка артериальной и портальной фаз должна проводиться без перерыва. Для поздней фазы может использоваться прерывающееся сканирование до исчезновения УЗКП из капилляров печени. В определенных условиях, особенно при ГЦР, может потребоваться продолжить исследование до 5 мин, поскольку вымывание может быть отсроченным [Mork et al., 2007].

- Введение УЗКП можно повторить для изучения артериальной фазы очага, выявленного в портальной или в поздней/постваскулярной фазах, а также при множественных ОПП. Повторное введение должно быть отложено до момента, пока большая часть микропузырьков не исчезнет, а экран КУУЗИ вновь не станет почти черным, что ожидаемо через 6–10 мин при использовании Соновью и Definity®.

2.1.3. Интерпретация изображений и дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных поражений. КУУЗИ часто позволяет установить окончательный диагноз или помочь в принятии клинического решения о том, требуется ли дополнительное исследование выявленного с помощью УЗИ поражения печени.

2.1.4. Доброкачественные поражения печени. Постоянное контрастирование в портальной и поздней фазах обычно наблюдается почти при всех солидных доброкачественных поражениях печени. Они могут дополнительно характеризоваться по характеру контрастирования в артериальной фазе (например, контрастирование всего поражения (типично для очаговой нодулярной (узловой) гиперплазии (ОНГ)) или начальное периферическое нодулярное контрастирование (при гемангиомах)).

Варианты контрастирования обобщаются в табл. 2.

Гемангиома. КУУЗИ значительно улучшило точность диагностики гемангиом, которая в настоящее время возможна в 95% случаев [Strobel et al., 2008]. Типичные КУУЗИ-признаки гемангиомы – периферическое нодулярное контрастирование в артериальной фазе, прогрессирующее центростремительно до частичного или полного заполнения. Заполнение длится от нескольких секунд до минут и происходит быстрее в более мелких поражениях. Контрастирование поддерживается в течение поздней и постваскулярной фаз.

Гемангиомы с высоким кровотоком (или шунтом) демонстрируют быстрое однородное гиперконтрастирование в артериальной фазе и могут быть ошибочно приняты за ОНГ или редко за гепатоцеллюлярную аденому или рак. Тромбированные гемангиомы можно спутать со злокачественными новообразованиями ввиду отсутствия контрастирования в тромбированных частях, что может быть ошибочно интерпретировано как вымывание (wash out) [Dietrich et al., 2007b].

ОНГ. Это доброкачественное поражение печени, которое обычно обнаруживается случайно. Его можно вести консервативно у большинства пациентов. Цветокodированные доплерографические методики помогают визуализировать сосудистый рисунок в виде колеса со спицами, что является информативным признаком ОНГ [Dietrich et al., 2005; Piscaglia et al., 2010]. КУУЗИ более чувствительно для определения ОНГ, особенно при использовании методики проекции максимальной интенсивности. При КУУЗИ ОНГ обычно проявляется гиперконтрастированным однородным поражением во всех фазах. Гиперконтрастирование очевидно и обычно выражено в артериальной фазе с быстрым заполнением от центра наружу (70%) или с эксцентричным кровоснабжением (30%) [Dietrich et al., 2005]. В портальную и позднюю фазы ОНГ может оставаться слегка гиперконтрастированной или становиться изоконтрастированной [Piscaglia et al., 2010], может быть визуализирован центрально расположенный рубец, гипоконтрастированный в позднюю фазу. При мелких или глубоко расположенных поражениях может быть полезным переключение в режим цветокodированной доплерографической методики после КУУЗИ

Таблица 2. Признаки контрастирования доброкачественных очаговых поражений печени без цирроза и на фоне цирроза

Поражение	Артериальная фаза	Портальная фаза	Поздняя фаза
А. Печень без цирроза			
Гемангиома			
Типичные признаки	Периферическое нодулярное контрастирование	Частичное/полное центростремительное заполнение	Полное контрастирование
Дополнительные признаки	Мелкие поражения: полное, быстрое центростремительное контрастирование		Неконтрастированные участки
ОНГ			
Типичные признаки	Гиперконтрастирование от центра, полное, раннее	Гиперконтрастирование	Изоконтрастирование/гиперконтрастирование
Дополнительные признаки	Артерии в форме колеса со спицами Питающая артерия	Неконтрастированный центральный рубец	Неконтрастированный центральный рубец
Гепатоцеллюлярная аденома			
Типичные признаки	Гиперконтрастирование, полное	Изоконтрастирование	Изоконтрастирование
Дополнительные признаки	Неконтрастированные участки	Гиперконтрастирование Неконтрастированные участки	Легкое гипоконтрастирование Неконтрастированные участки
Очаговая жировая инфильтрация			
Типичные признаки	Изоконтрастирование	Изоконтрастирование	Изоконтрастирование
Участки неизменной паренхимы на фоне жировой инфильтрации			
Типичные признаки	Изоконтрастирование	Изоконтрастирование	Изоконтрастирование
Абсцесс			
Типичные признаки	Периферическое контрастирование без центрального контрастирования	Гиперконтрастированный/изоконтрастированный ободок, без центрального контрастирования	Гипоконтрастированный ободок, без центрального контрастирования
Дополнительные признаки	Контрастированные перегородки Гиперконтрастированный сегмент печени	Гипоконтрастированный ободок Контрастированные перегородки Гиперконтрастированный сегмент печени	
Простая киста			
Типичные признаки	Отсутствие контрастирования	Отсутствие контрастирования	Отсутствие контрастирования
В. Печень при циррозе			
Узел регенерации ($\pm$ дисплазия)			
Типичные признаки (не имеют диагностического значения)	Изоконтрастирование	Изоконтрастирование	Изоконтрастирование
Дополнительные признаки	Гипоконтрастирование		

Примечание: при простых кистах, гемангиомах и абсцессах на фоне цирроза печени определяется тот же характер контрастирования, что и в его отсутствие. Все остальные поражения редко обнаруживаются в печени, пораженной циррозом.

и использование оставшихся в кровотоке микропузырьков для усиления доплеровского сигнала с целью улучшения распознавания типичной картины колеса со спицами. Визуализация в постваскулярной фазе (Sonazoid®) демонстрирует изоконтрастирование или гиперконтрастирование [Hatanaka et al., 2008b].

Гепатоцеллюлярная аденома. Это доброкачественная эстроген-зависимая опухоль, которая часто обнаруживается случайно [Dietrich et al., 2005]. Гепатоцеллюлярная аденома является показанием к хирургическому вмешательству, особенно при размерах более 5 см (риск кровотечения и возможной злокачественной трансформации). При КУУЗИ гепатоцеллюлярная аденома демонстрирует артериальное гиперконтрастирование, обычно изначально периферическое, с последующим очень быстрым центростремительным заполнением в направлении, противоположном направлению, наблюдаемому при ОНГ. Однако эта картина артериального контрастирования также может отмечаться при ГЦР и гиперконтрастированных метастазах и не является патогномоничной для гепатоцеллюлярной аденомы. Переход от артериального гиперконтрастирования к изоконтрастированию происходит в начале портальной фазы обычно раньше, чем при ОНГ [Dietrich et al., 2005; Piscaglia et al., 2010]. В большинстве случаев характер контрастирования гепатоцеллюлярной аденомы может указывать на злокачественный процесс, когда вымывание возникает в поздней фазе, что является одной из немногих причин ложно-положительных результатов КУУЗИ.

Очаговые жировые изменения. Очаговые жировые изменения (как очаговая жировая инфильтрация, так и участки неизменной паренхимы печени на фоне жировой инфильтрации) могут имитировать объемные образования при исследовании в В-режиме. У пациентов с имеющимся злокачественным новообразованием или при атипичном расположении заподозренных очаговых жировых изменений необходима дифференциальная диагностика. Очаговые жировые изменения демонстрируют во всех фазах точно такой же характер контрастирования, что и неизменная паренхима печени [Hirche et al., 2007].

Инфекции. Флегмонозное воспаление вариабельно и иногда вызывает затруднения в интерпретации картины при КУУЗИ. Изменения по мере развития процесса включают гиперконтрастирование на ранней стадии, тогда как в поздней стадии появляются гипоконтрастированные очаги по мере прогрессирования гнойного расплавления.

Зрелый абсцесс обычно демонстрирует краевое контрастирование в артериальной фазе, иногда с контрастированием перегородок с последующим венозным гипоконтрастированием. Отсутствие контрастирования в расплавленных частях является наиболее выраженным признаком [Catalano et al., 2004; Catalano et al., 2007; Liu et al., 2008a].

Проявления гранулем и очагового туберкулеза при КУУЗИ вариабельны, но в большинстве случаев определяется периферическое контрастирование в артериальную фазу с вымыванием в портальную и позднюю фазы, в результате чего их затруднительно или вовсе невозможно отличить от злокачественных новообразований. Большое значение имеют данные анамнеза, а диагноз обычно устанавливается по данным гистологического или микробиологического исследования [Liu et al., 2008a; Cao et al., 2010].

Другие доброкачественные поражения. Активное кровотечение демонстрирует экстравазацию контрастного препарата (визуализацию контрастного препарата за пределами сосудистого русла), тогда как гематомы демонстрируют отсутствие контрастирования.

Кисты во всех случаях демонстрируют отсутствие контрастирования. КУУЗИ не требуется для диагностики простых кист, но эффективно для исследования осложненных или атипичных кист.

Воспалительные псевдоопухоли – редкое заболевание, окончательный диагноз обычно устанавливается только при хирургическом вмешательстве. Они могут демонстрировать контрастирование в артериальную фазу и гипоконтрастирование в позднюю фазу, ложно указывая на злокачественное новообразование [Dietrich et al., 2007b].

Ангиомиолинома печени – редкая доброкачественная мезенхимальная опухоль с неоднородной экоструктурой при исходном УЗИ. КУУЗИ демонстрирует артери-

альное гиперконтрастирование [Wang et al., 2010].

Холангиоцеллюлярная аденома (или аденома желчных протоков) – редкое поражение, обычно мелкого размера (90% меньше 1 см). КУУЗИ может демонстрировать выраженное артериальное контрастирование и раннее вымывание в портальную и позднюю фазы (они лишены портального компонента), ложно указывающее на злокачественное новообразование [Ignee et al., 2009].

2.1.5. Злокачественные поражения печени. Гипоконтрастирование солидных поражений в позднюю и постваскулярную фазы, соответствующее феномену вымывания, характеризует злокачественные новообразования. Почти все метастазы демонстрируют этот признак независимо от характера их контрастирования в артериальной фазе. Существует крайне мало исключений из этого правила, в основном это атипичный ГЦР (табл. 3).

ГЦР на фоне отсутствия цирроза. ГЦР обычно гиперконтрастируется в артериальную фазу с хаотичным сосудистым рисунком. В портальную и позднюю фазы ГЦР традиционно демонстрирует гипоконтрастирование в отличие от высокодифференцированного ГЦР, который может быть изоконтрастным. Гиперконтрастирование в артериальной фазе является однородным с наполнением от периферии. Однако эта информация основывается только на экспертном мнении. Фиброламеллярный вариант ГЦР характеризуется неспецифической картиной в В-режиме. Согласно мнению экспертов и одному описанию клинического случая, этот вариант опухоли демонстрирует быстрое неоднородное гиперконтрастирование в артериальную фазу и быстрое вымывание [Mandry et al., 2007].

Холангиокарцинома (внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак). Внутрипеченочные холангиокарциномы демонстрируют различный характер контрастирования в артериальную фазу, но во всех случаях определяется вымывание в позднюю фазу, в отличие от контрастирования в позднюю фазу при КТ или МРТ с контрастированием [Xu et al., 2006b; Chen et al., 2008; Chen et al., 2010]. Типичная картина злокачественного новообразования лучше видна при КУУЗИ по сравнению с другими модальностями (КТ или МРТ с контрасти-

рованием). Периферическая холангиокарцинома также может быть заподозрена при исходном УЗИ, поскольку поверхностное втяжение является для нее характерным признаком.

Метастазы. Метастазы в печени могут выявляться и достоверно диагностироваться как гипоконтрастированные поражения в портальную и позднюю фазы с крайне немногочисленными исключениями. Вымывание начинается рано, обычно в портальную фазу, и носит выраженный характер. Таким образом, они имеют вид четко очерченных черных очагов на фоне однородно контрастированной нормальной печени. Более крупные пересекающие сосуды иногда могут быть видны как контрастированные линии в образовании, но они не являются опухолевой тканью и обладают гемодинамикой неизмененного сосудистого дерева. Их изображение исчезает вместе с изображением основных сосудов печени, в отличие от нормальной паренхимы. В позднюю фазу могут быть выявлены очень мелкие метастазы и поражения, не диагностированные при исследовании в В-режиме [Dietrich et al., 2006].

Метастазы обычно демонстрируют как минимум некоторое контрастирование в артериальную фазу, иногда это контрастирование выражено, часто – хаотично. Часто наблюдается контрастирование в виде ободка или хало. Имели место немногочисленные ложно-положительные результаты, связанные с абсцессами или некрозом, старой фиброзированной ОНГ, гранулемами и воспалительными псевдоопухолями [Ding et al., 2005; Schuessler et al., 2006; Dietrich et al., 2008].

Доброкачественные поражения, например, кисты, кальцификаты, гемангиомы, ОНГ и аденомы, обнаруживаются с той же частотой (5–20%) в пораженной метастазами печени, что и среди здоровых лиц. Таким образом, следует помнить о возможности доброкачественных ОПП, когда определяют стадию состояния печени после установления диагноза “рак”, особенно при поражениях менее 2 см.

Лимфома. Лимфома демонстрирует переменное артериальное контрастирование, но характерное вымывание в портальную и позднюю фазы предполагает злокачественное новообразование [Foschi et al., 2010].

Таблица 3. Признаки контрастирования злокачественных очаговых поражений печени без цирроза и на фоне цирроза

Поражение	Артериальная фаза	Портальная фаза	Поздняя фаза
А. Печень без цирроза			
Метастазы			
Типичные признаки	Краевое контрастирование	Гипоконтрастирование	Гипоконтрастирование/ отсутствие контрастирования
Дополнительные признаки	Полное контрастирование Гиперконтрастирование Неконтрастированные участки	Неконтрастированные участки	Неконтрастированные участки
ГЦР			
Типичные признаки	Гиперконтрастирование	Изоконтрастирование	Гипоконтрастирование/ отсутствие контрастирования
Дополнительные признаки	Неконтрастированные участки	Неконтрастированные участки	Неконтрастированные участки
Холангиокарцинома			
Типичные признаки	Похожее на краевое гиперконтрастирование, центральное гипоконтрастирование	Гипоконтрастирование	Отсутствие контрастирования
Дополнительные признаки	Неконтрастированные участки Неоднородность Гиперконтрастирование	Неконтрастированные участки	Неконтрастированные участки
В. Печень при циррозе			
ГЦР			
Типичные признаки	Гиперконтрастирование, полное	Изоконтрастирование	Гипоконтрастирование (легкое или средней степени выраженности)
Дополнительные признаки	Неконтрастированные участки (если крупный) Корзинчатый вид, хаотичное расположение сосудов Контрастированный опухолевый тромб Гипоконтрастирование/отсутствие контрастирования	Неконтрастированные участки Отсутствие контрастирования	Изоконтрастирование Отсутствие контрастирования

Примечание: другие злокачественные новообразования при циррозе имеют тот же характер, что и в печени без цирроза.

2.1.6. Рекомендованные применения и показания. КУУЗИ следует выполнять и интерпретировать с учетом анамнеза и результатов других исследований. При типичном характере контрастирования (при соответствующей клинической картине) возможна достоверная диагностика гемангиом, ОНГ,

очаговых изменений жировой ткани и злокачественных новообразований. Случаи ОПП с атипичным характером контрастирования или субоптимальные технически исследования при ОПП требуют привлечения дополнительных модальностей, главным образом КТ и/или МРТ с контрастированием.

КУУЗИ показано для описания поражений в следующих клинических ситуациях:

- Случайное обнаружение при рутинном УЗИ.

- Поражение(я) или подозрение на наличие поражения(й), которое выявляется или возникает при УЗИ у пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе; при этом КУУЗИ применяется как альтернатива КТ или МРТ.

- Противопоказания для проведения КТ и МРТ с контрастированием.

- Неоднозначные результаты МРТ/КТ.

- Неоднозначные результаты цитологического/гистологического исследования.

Специфичность и чувствительность КУУЗИ снижаются при умеренном или выраженном жировом гепатозе и при глубоко расположенных поражениях.

2.2. Описание ОПП при циррозе

2.2.1. Общие данные. Типы ОПП при циррозе печени. ОПП, возникающие в печени на фоне цирроза, – это гепатоцеллюлярные поражения (свыше 95% случаев), периферический холангиоцеллюлярный рак, лимфомы и гемангиомы. Могут рассматриваться и другие диагнозы, но по неизвестным причинам они крайне редки.

Исследование в В-режиме способно выявить признаки злокачественного новообразования (например, инфильтрацию прилежащих структур, включая сосуды), но эти признаки обычно наблюдаются только в крупных узлах (более 5 см) и не встречаются в мелких.

Механизм канцерогенеза при ГЦР. Считается, что в своем развитии в 90% случаев ГЦР проходит многоэтапный путь в следующей последовательности [International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia, 2009].

- Крупный регенераторный узел.

- Узел дисплазии низкой или высокой степени.

- Диспластический узел с очагом ГЦР.

- Высокодифференцированный ГЦР.

- Средне- или низкодифференцированный ГЦР.

Прогрессирование по этому пути сопровождается снижением нормального артериального и портального кровотока и сопутствующим исчезновением нормальных интранодулярных сосудов [Matsui, 2005].

Одновременно с этим снижением нормальной васкуляризации отмечается прогрессирующее увеличение артериального кровотока во вновь образованных опухолевых сосудах (неоангиогенез). Таким образом, гиперконтрастирование в артериальной фазе может наблюдаться при ГЦР на всех стадиях дифференцировки [Matsui, 2005]. Эти изменения являются ключевыми элементами для описания гепатоцеллюлярных узлов при циррозе в сосудистых фазах контрастирования.

Кроме сосудистых изменений для узлов ГЦР типично отсутствие ретикулоэндотелиальных (купферовских) клеток, особенно при прогрессирующем переходе от высокой к средней и низкой дифференцировке. Это приобретает особую важность с появлением контрастных препаратов, имеющих постваскулярную фазу, при которых ГЦР проявляется дефектом контрастирования.

Вероятность ГЦР увеличивается с размером узла. Узлы менее 1 см крайне редко являются злокачественными, а УЗ-наблюдение (с интервалом в 3 мес) является достаточной профилактической мерой согласно рекомендациям AASLD [Bruix and Sherman, 2011]. Дополнительные исследования следует начинать, когда узлы увеличиваются свыше 1 см. Частота ГЦР составляет 66% при узлах размером 1–2 см [Fornier et al., 2008; Iavarone et al., 2010], увеличиваясь до примерно 80% при узлах размером 2–3 см [Bolondi et al., 2005] и выше 92–95% при узлах крупнее 3 см. Наиболее сложной ситуацией для визуализирующих методов, таким образом, является диагностика при узлах 1–3 см в диаметре.

2.2.2. Процедура исследования. Общие рекомендации по исследованию ОПП обобщаются выше (см. раздел 2.1.2). Кроме того, если печень поражена циррозом, следует помнить о следующих моментах.

Поскольку артериальная фаза является наиболее важной в условиях цирроза, желательна хорошая визуализация узлов при нормальном дыхании. Если это невозможно, важно поработать с пациентом таким образом, чтобы узел можно было визуализировать при задержке дыхания: лучше всего задержать дыхание через 10 с после введения УЗКП и не дышать в течение 15–30 с.

Поскольку пузырьки разрушаются, невзирая на низкий МИ, излучаемую мощ-

ность следует уменьшить до наименьшего возможного уровня, одновременно поддерживая достаточную интенсивность сигнала, чтобы позволить контрастированию сохраняться до крайне поздней фазы (более 3–4 мин), что часто крайне важно для диагностики ГЦР. Кроме того, когда артериальная фаза окончена, очаг следует сканировать периодически, а не постоянно, чтобы минимизировать разрушение пузырьков, которое может вызвать затруднения при интерпретации едва заметного вымывания.

2.2.3. Интерпретация и оценка изображений. Картина КУУЗИ и диагностика ГЦР (см. табл. 3). Ключевым признаком для диагностики ГЦР при циррозе печени является гиперконтрастирование в артериальной фазе с последующим вымыванием в позднюю фазу [Bruix and Sherman, 2011]. Эта картина соответствует ГЦР более чем в 97% случаев [Fan et al., 2006; Foschi et al., 2010; Vilana et al., 2010; Boozari et al., 2011]. Однако такая картина также отмечается при периферическом холангиоцеллюлярном раке и лимфоме печени (оставшиеся 1–3% случаев). Время и интенсивность вымывания в последних случаях пока не имеют детального описания [Fan et al., 2006; Foschi et al., 2010; Vilana et al., 2010; Boozari et al., 2011].

Артериальное гиперконтрастирование обычно носит однородный и интенсивный характер при ГЦР, но может быть неоднородным при более крупных узлах (свыше 5 см), содержащих участки некроза. Контрастирование по периферии (ободок) нетипично для ГЦР.

Вымывание наблюдается примерно в половине случаев ГЦР. Оно выявляется реже при очень маленьких узелках (20–30% – 1–2 см, 40–60% – 2–3 см) [Forner et al., 2008; Leoni et al., 2010; Sangiovanni et al., 2010]. Вымывание наблюдается чаще при менее дифференцированном ГЦР, чем при высокодифференцированном, последний может характеризоваться изоконтрастированием в позднюю фазу [Fan et al., 2006; Jang et al., 2007; Iavarone et al., 2010; Boozari et al., 2011].

Гипоконтрастирование в позднюю фазу обычно менее выражено при ГЦР, чем при других первичных опухолях или метастазах в печени. Кроме того, при ГЦР вымывание имеет тенденцию начинаться позднее,

обычно не ранее 60-й секунды после введения УЗКП. До 25% случаев характеризуются вымыванием, которое начинается только после 180-й секунды [Chen et al., 2006a; Boozari et al., 2011]. Следовательно, важно наблюдать узлы при циррозе очень долго (>4 мин) для увеличения чувствительности диагностики ГЦР. Раннее вымывание (<60 с) характерно для низкодифференцированного ГЦР или указывает на негепатоцеллюлярное происхождение злокачественного новообразования [Chen et al., 2006a; Fan et al., 2006; Jang et al., 2007; Boozari et al., 2011]. Наиболее часто это периферический холангиоцеллюлярный рак. Вымывание при ГЦР наблюдается реже при КУУЗИ в сравнении с МРТ или КТ ввиду разной фармакокинетики применяемых контрастных препаратов [Strobel et al., 2005; Forner et al., 2008; Leoni et al., 2010; Sangiovanni et al., 2010].

Гиперконтрастирование в артериальную фазу без последующего вымывания также крайне подозрительно в отношении ГЦР, главным образом при высокодифференцированных типах, но не является определяющим [Bolondi et al., 2005; Fan et al., 2006; Jang et al., 2007; Iavarone et al., 2010; Boozari et al., 2011].

Неоднозначная картина КУУЗИ не исключает злокачественных новообразований и должна быть основанием для незамедлительного выполнения других визуализирующих исследований (КТ или МРТ), а если и они дают неоднозначные результаты, требуется биопсия. Если результат отрицателен, узел следует исследовать каждые 3 мес (как минимум в первые 2 года). Если он увеличивается или изменяется характер контрастирования, следует повторить диагностический алгоритм. Если артериальное контрастирование имеет место при любом визуализирующем исследовании, проведение повторной биопсии должно быть рассмотрено даже в случаях отсутствия изменений размера или контрастирования.

Гемангиома показывает ту же картину КУУЗИ при циррозе, что и в не пораженной циррозом печени, но дополнительное МР-исследование предпочтительнее для подтверждения диагноза в данных клинических условиях. Абсцессы могут возникать на фоне цирроза, обычно как осложнение после интервенционных процедур. КУУЗИ

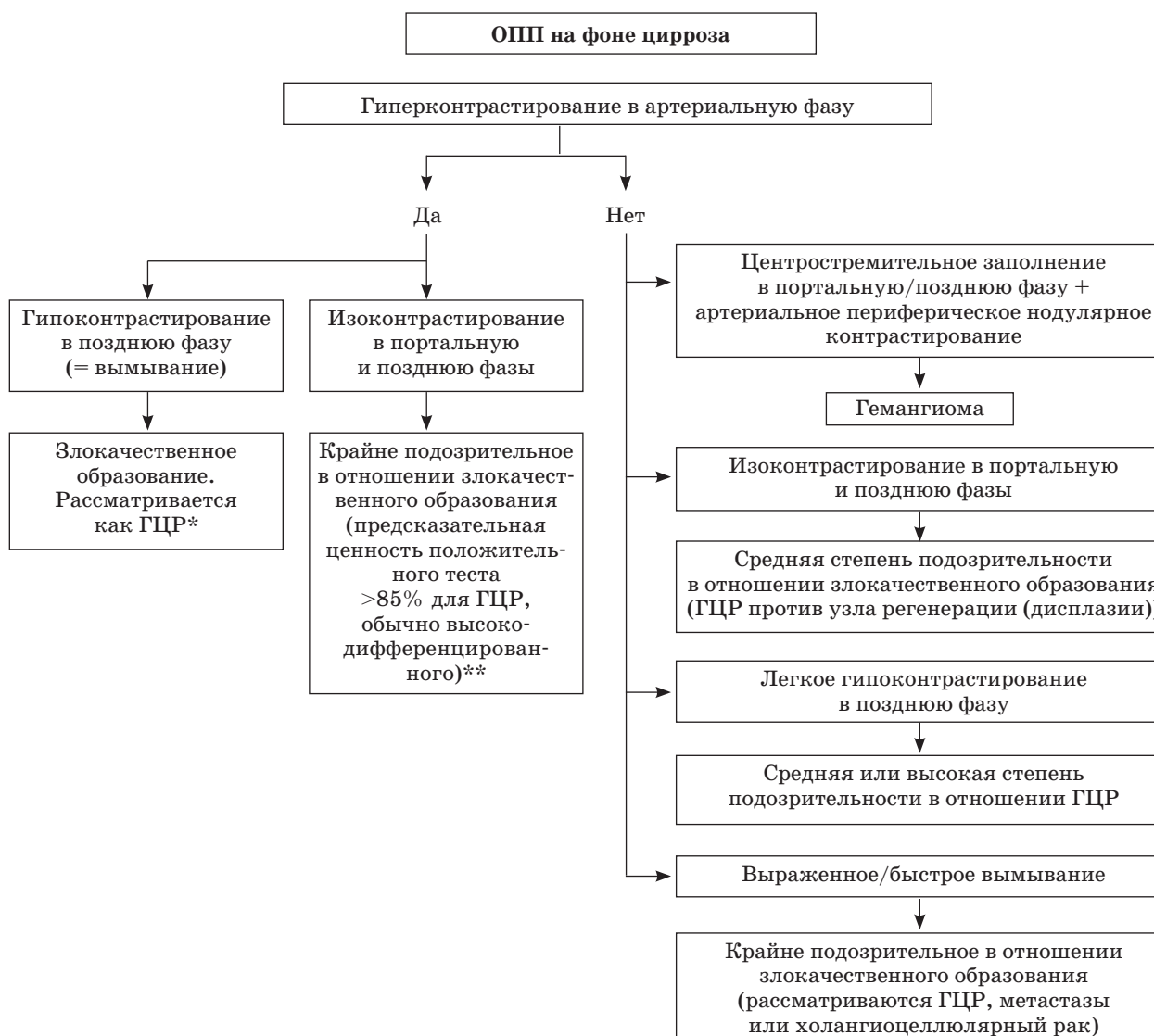


Рис. 1. *В случаях с выраженным и быстрым вымыванием в портальной/поздней фазе рассматривают возможность периферической холангиокарциномы (особенно если картина МРТ или КТ не подтверждает позднее вымывание) или (в исключительных случаях) метастазов или лимфомы. Для установления диагноза «злокачественное новообразование» при очагах размером >1 см с типичной картиной достаточно КУУЗИ, однако для установления стадии заболевания перед лечением требуются панорамные методы визуализации (КТ или МРТ). **Когда применяется препарат Sonazoid®, постваскулярная фаза может позволить установить диагноз «злокачественное новообразование», если поражение становится гипоконтрастированным в постваскулярной фазе, даже если оно изоконтрастированное в портальной/поздней фазе.

демонстрирует типичные признаки злокачественного новообразования при холангиоцеллюлярном раке, тогда как характер контрастирования при МРТ и КТ может быть неоднозначным [Vilana et al., 2010].

Определение стадии у пациентов с циррозом и ГЦР и роль КУУЗИ. Исследование всей печени в артериальную фазу для поиска гиперконтрастированных очагов затруд-

нительно или невозможно при КУУЗИ, поэтому для определения стадии у пациентов с ГЦР должна применяться КТ или МРТ с контрастированием [Bruix and Sherman, 2011]. Применение препарата Sonazoid® с его постваскулярной фазой может улучшить стадирование процесса.

Алгоритм КУУЗИ узлов при циррозе представлен на рис. 1.

2.2.4. Рекомендации по применению, показания и ограничения.

КУУЗИ рекомендуется в следующих ситуациях.

- Описание характеристик всех очаговых образований, обнаруживаемых при обследовании и рутинном УЗИ.

- Описание характеристик узлов при циррозе и установление диагноза “ГЦР”. Среди специалистов сложилось мнение, что КУУЗИ крайне эффективно для быстрого установления диагноза, особенно когда выполняется сразу после выявления узла. Однако для установления стадии заболевания перед принятием решения о стратегии лечения требуется проведение КТ или МРТ (кроме случаев с наличием противопоказаний к ним).

- В отношении того, играет ли КУУЗИ роль первоочередного метода исследования на том же уровне, что КТ или МРТ, в национальных и международных рекомендациях существуют различные мнения. Например, КУУЗИ является частью японских рекомендаций по ГЦР [Kudo and Okano, 2007; Kudo et al., 2011b], но оно удалено из американских рекомендаций [Bruix and Sherman, 2011]. Это отчасти объясняется тем фактом, что ни один УЗКП не разрешен к применению для исследований печени в США, а также из-за риска ошибочного диагноза “холангиоцеллюлярный рак” при ГЦР при использовании только КУУЗИ (1–2%). На практике вероятность ошибочного диагноза минимальна, когда КУУЗИ выполняется опытными врачами [Barreiros et al., 2012].

- В случае неоднозначного результата КТ или МРТ, особенно когда биопсия образований затруднительна или невозможна.

- Выбор образований(я) для биопсии, когда они являются множественными или имеют разный характер контрастирования.

- Наблюдение изменений размера образования и характера его контрастирования с течением времени, когда узел не имеет диагностических признаков ГЦР и пациент находится под наблюдением.

- После неоднозначного результата гистологического исследования.

2.2.5. КУУЗИ с применением УЗКП с постваскулярной фазой при ОПП на фоне цирроза. Технические аспекты и диагностические характеристики. Sonazoid®

отличается от других УЗКП, находящихся в кровотоке, тем, что дополнительно к артериальной, портальной и поздней фазам обладает постваскулярной фазой, начинающейся через 10 мин после введения. Sonazoid® захватывается ретикулоэндотелиальными клетками, в частности купферовскими клетками, аналогично контрастным препаратам для МРТ, подобным суперпарамагнитному оксиду железа (SPIO) [Korenga et al., 2009]. Микропузырьки могут выявляться, даже когда находятся внутри клеток.

Мезенхимальная сеть, пораженная злокачественным процессом, не несет ретикулоэндотелиальных (купферовских) клеток, чем отличается от нормальной паренхимы, паренхимы при циррозе печени и от большей части солидных доброкачественных поражений. Отсутствие купферовских клеток вызывает появление дефекта накопления Sonazoid® в постваскулярной фазе [Hatanaka et al., 2008b; Inoue et al., 2008], что является, таким образом, методом молекулярной визуализации. Диагностические возможности КУУЗИ с Sonazoid® в постваскулярной фазе аналогичны МРТ с суперпарамагнитным оксидом железа (SPIO) [Korenaga et al., 2009]; эта методика включена в японские рекомендации по ведению больных ГЦР [Kudo et al., 2011b].

Процедуры исследования, специфичные для УЗКП с постваскулярной фазой.

- После внутривенного введения препарата Sonazoid® постоянное сканирование в течение 30–60 с рекомендуется для оценки артериальной и портальной фаз.

- Поздняя сосудистая фаза японскими авторами считается менее значимой, поскольку она сменяется постваскулярной фазой. Для оценки постваскулярной (купферовской) фазы сканирование начинают не ранее 10-й минуты после введения Sonazoid®, чтобы позволить контрастному препарату уйти из кровеносного русла [Kudo et al., 2010].

- После окончания портальной фазы сканирование печени прекращают, чтобы ограничить акустическое разрушение микропузырьков перед постваскулярной фазой.

- Постваскулярная фаза продолжается, пока микропузырьки не исчезнут. Таким образом, обычно имеется достаточно времени для тщательной оценки всей печени

Таблица 4. Признаки контрастирования ОПП при циррозе печени в постваскулярной (купферовской) фазе с препаратом Sonazoid®

Поражение	Постваскулярная (купферовская) фаза
Киста	Отсутствие контрастирования
Гемангиома	Отсутствие контрастирования
ОНГ	От изоконтрастирования до гиперконтрастирования
Узел регенерации	
Типичные признаки (но не имеющие диагностического значения)	Изоконтрастирование
Дополнительные признаки (но не имеющие диагностического значения)	Легкое гипоконтрастирование или гиперконтрастирование
Узел дисплазии	Изоконтрастирование
ГЦР	
Типичные признаки	Отсутствие контрастирования или гипоконтрастирование
Дополнительные признаки	Изоконтрастирование (высокодифференцированный ГЦР)
Холангиокарцинома	
Типичные признаки	Отсутствие контрастирования или гипоконтрастирование
Дополнительные признаки	Не описаны
Метастазы	
Типичные признаки	Отсутствие контрастирования или гипоконтрастирование
Дополнительные признаки	Не описаны

Примечание: артериальная и портальная фазы такие же, как и для других препаратов. Холангиокарцинома может имитировать метастазы и низкодифференцированный ГЦР. Метастазы могут имитировать холангиокарциному и низкодифференцированный ГЦР.

с целью выявления дефектов контрастирования, указывающих на наличие злокачественных узлов.

• Когда дефект контрастирования выявлен в постваскулярной фазе, можно выполнить повторное введение контрастного препарата для наложения на исходное контрастирование с целью оценки артериальной фазы в этой области. Эта процедура называется “реперфузионной визуализацией дефекта” или “методикой повторной инъекции для оценки дефекта” [Kudo et al., 2010].

Интерпретация изображений. Интерпретация постваскулярной фазы с препаратом Sonazoid® представлена в табл. 4. Дефект контрастирования, соответствующий гипоконтрастированию в постваскулярной фазе, следует рассматривать как указывающий с высокой степенью достоверности на злокачественное новообразование в условиях очагов при циррозе [Hatanaka et al., 2008b]. Высокодифференцированный ГЦР на ранней стадии характеризуется изоконтрастированием как

в артериальной, так и в постваскулярной фазах примерно в 70% случаев [Arita et al., 2011]. Описание характеристик очагов не может выполняться только по результатам оценки постваскулярной фазы. Краеугольным камнем для диагностики остается оценка артериальной фазы.

Холангиокарцинома может имитировать метастазы и низкодифференцированный ГЦР. Метастазы могут имитировать холангиокарциному и низкодифференцированный ГЦР.

Рекомендации по применению и показания. КУУЗИ с препаратом Sonazoid® рекомендуется в следующих ситуациях.

• Для описания очагов при циррозе, что позволяет оценить как сосудистые, так и постваскулярную фазу. КУУЗИ включено в японские рекомендации по ведению пациентов с ГЦР [Kudo and Okanoue, 2007; Kudo, 2010; Kudo et al., 2011b] для поиска очагов, визуализируемых при КТ или МРТ, но не идентифицируемых при исследовании в В-режиме.

- Для скрининга ГЦР на фоне цирроза печени [Kudo et al., 2011a]. Однако в настоящее время отсутствуют данные об экономической эффективности процедуры.

- Для определения стадии ГЦР на фоне удовлетворительных результатов УЗИ печени. Однако в настоящее время нет данных, что КУУЗИ может заменить КТ или МРТ.

2.2.6. Советы по применению всех УЗКП.

- Когда очаг располагается слишком глубоко (>8 см) и субоптимально визуализируется при исследовании в В-режиме, достоверность его оценки становится еще ниже при КУУЗИ из-за затухания сигнала от микропузырьков. Использование больших количеств контрастного препарата увеличивает сигнал как от образований, так и от поверхностных тканей, обычно не позволяя улучшить или даже ухудшая оценку образования. Независимо от используемого контрастного препарата следует избегать высоких доз, поскольку они ограничивают эффективность КУУЗИ во всех фазах.

- Если паренхима печени имеет выраженную неоднородность при исследовании в В-режиме, это ограничивает выявление мелких очагов, что затрудняет выбор области сканирования во время КУУЗИ в артериальной фазе.

- В случае ОПП у пациентов с полным тромбозом воротной вены перфузия паренхимы зависит от артериального кровоснабжения. Снижение дозы контрастного препарата (половина или меньше обычной дозы) может уменьшить насыщение сигнала и улучшить видимость опухоли.

2.3. Описание тромбоза воротной вены

2.3.1. Определение. Тромбозом воротной вены называют появление солидного компонента в просвете любого из участков воротной вены. Тромбы могут быть окклюзирующими или неокклюзирующими и могут поражать как всю систему воротной вены, так и любой ее сегмент. Существует два основных вида тромбоза [Piscaglia et al., 2010].

- Апозиционным тромбозом называют наличие простого сгустка крови в вене. Часто он не проявляет себя и может клинически не определяться.

- Опухолевый тромбоз практически всегда возникает как осложнение ГЦР. Его

диагностика имеет прогностическое значение; он отрицательно влияет на возможности лечения и повышает стадию заболевания.

2.3.2. Визуализация тромбоза воротной вены. В-режим и доплеровские технологии. Тромбированная воротная вена может выглядеть нормальной и при этом быть уже заполненной тромбом. Однако чаще тромб имеет различную экзогенность, делая просвет скорее гипоехогенным, чем анэхогенным. УЗИ должно включать цветовую и спектральную доплерографию воротной вены. Полный тромбоз демонстрирует отсутствие кровотока в воротной вене даже при оптимизации методики для выявления медленного кровотока. Присутствие внутри тромба сигнала с артериальным спектром кровотока при спектральной доплерографии является высокоспецифичным признаком злокачественного новообразования, но его чувствительность носит умеренный характер.

КУУЗИ. Апозиционный тромб лишен сосудов и визуализируется как дефект в контрастированной печени во всех фазах КУУЗИ, но лучше всего определяется в портальную фазу. Опухолевый тромб имеет те же характеристики контрастирования, что и опухоль, из которой он происходит, включая быстрое гиперконтрастирование в артериальную фазу [Rossi et al., 2006; Sorrentino et al., 2009; Piscaglia et al., 2010]. Иногда может наблюдаться медленное и слабое портальное вымывание, обычно последнее носит более быстрый характер.

Поскольку васкуляризация опухолевого тромба происходит одновременно с поступлением микропузырьков в печеночную артерию, исследование необходимо выполнять в период поступления УЗКП. Сканирование печени в сагиттальной и аксиальной плоскостях в портальной фазе часто позволяет оптимально визуализировать опухоль, теряющую контраст, в ветвях воротной вены.

Источник опухолевого тромба воротной вены может визуализироваться, а может оставаться невидимым даже при КУУЗИ. Сканирование печени в артериальной и портальной фазах контрастирования может прояснить ситуацию. Участки печени, потерявшие контраст, следует подвергнуть

исследованию с повторным введением контрастного препарата, чтобы оценить их контрастирование в артериальную фазу. Подозрительный сгусток в воротной вене может быть подвергнут биопсии под УЗ-наведением. Когда это возможно, мишенью должны быть участки контрастирования в тромбе [Sorrentino et al., 2009].

2.4. КУУЗИ для планирования биопсии при циррозе печени и в его отсутствие

КУУЗИ перед процедурой биопсии может повысить диагностическую эффективность на 10% и снизить частоту ложноотрицательных результатов, особенно при крупных опухолях с участками некроза. КУУЗИ может помочь более точно выбрать зоны для биопсии путем выявления участков васкуляризированной жизнеспособной опухоли и избежать участков некроза [Wu et al., 2006]. Эти две составляющие нельзя различить посредством УЗИ без контрастирования. КУУЗИ также может определить положение поражений, не визуализируемых при неконтрастном УЗИ [Schlottmann et al., 2004].

3. ВЫЯВЛЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПП: ТРАНСАБДОМИНАЛЬНЫЙ ДОСТУП

3.1. Общие данные

Рутинное УЗИ – наиболее часто используемый метод для первичной визуализации органов брюшной полости, включая печень, но он является менее чувствительным в выявлении поражений печени, чем КТ или МРТ с контрастированием или интраоперационное УЗИ (ИОУЗИ). Основной причиной этого являются сложности в выявлении мелких и изоэхогенных образований, особенно при их глубоком или сложном анатомическом расположении.

Опубликованная литература [Dietrich et al., 2006; Quaa et al., 2006; Konopke et al., 2007; Larsen et al., 2007; Piscaglia et al., 2007; Chami et al., 2008; Inoue et al., 2008; Cantisani et al., 2010] предлагает веские доказательства того, что КУУЗИ существенно улучшает выявление метастазов

по сравнению с обычным УЗИ. Наиболее важным признаком КУУЗИ в диагностике злокачественных поражений печени является идентификация очагов вымывания, возникающих уже в поздней артериальной фазе, но, главным образом, в течение портальной и поздней или постваскулярной фаз.

3.2. Процедуры исследования

Процедура исследования аналогична процедуре исследования, описанной в разделе 2.1.2, при этом необходимо помнить о следующих моментах.

- Для всех контрастных препаратов выявление поражения требует проведения исследования продолжительностью как минимум 3–4 мин, то есть равную длительности эффективного сохранения большей части микропузырьков.

- При использовании препаратов, проявляющихся в постваскулярной фазе (Sonazoid®), возможно выявить поражения с крайне поздним (отсроченным) эффектом вымывания [Hatanaka et al., 2008b; Moriyasu and Itoh, 2009].

- Повторное введение УЗКП может использоваться для подтверждения метастатической природы любого выявляемого дефекта контрастирования путем демонстрации контрастирования в артериальную фазу после вымывания (см. раздел 2.2.6).

3.3. Выявление метастатических поражений

Типичная и почти неизменная картина метастазов – очаговое гипоконтрастирование в портальной, поздней и постваскулярной фазах. Характер контрастирования, наблюдающийся в течение артериальной фазы, вариателен и помогает описать поражения, но его ценность для диагностики минимальна (см. раздел 2.1.3).

При использовании УЗКП, проявляющихся в сосудистой фазе (SonoVue, Definity®), в нескольких исследованиях показано, что точность выявления метастазов в печени сопоставима с таковой при КТ и МРТ с контрастированием, когда условия сканирования позволяют выполнить исследование всех сегментов печени [Larsen et al., 2007].

3.4. Выявление ГЦР и холангиоцеллюлярного рака

При использовании всех УЗКП (Соновью, Definity®, Sonazoid®) большая часть ГЦР демонстрирует усиление контрастирования в артериальную фазу. Однако короткая продолжительность этой фазы делает адекватную оценку всей печени невозможной, как минимум в условиях современных технологий. Поздняя фаза длится достаточно долго для тщательного исследования, но картина ГЦР вариабельна (раздел 2.2.3), и, что важно, не при всех вариантах ГЦР происходит вымывание в позднюю фазу, ограничивая чувствительность КУУЗИ в диагностике ГЦР. Следовательно, рутинное применение УЗКП, проявляющихся в сосудистой фазе, в диагностике ГЦР ограничено.

С препаратами, проявляющимися в постваскулярную фазу (Sonazoid®), сканирование всей печени через 10 мин или позже после введения помогает выявить злокачественные узлы, поскольку ГЦР демонстрирует дефект контрастирования [Hatanaka et al., 2008a; Maruyama et al., 2009; Moriyasu and Itoh, 2009]. Однако постваскулярные дефекты являются неспецифичной находкой, а необходимость визуализации однородного артериального контрастирования для подтверждения диагноза ГЦР требует повторного введения Sonazoid®. Кроме того, примерно половина высокодифференцированных ГЦР не выявляют дефектов контрастирования в постваскулярную фазу [Arita et al., 2011].

Выявление локального рецидива опухоли и остаточной опухоли после абляции с использованием только В-режима затруднительно. При использовании УЗКП, проявляющихся в сосудистой фазе, сканирование в артериальной фазе с повторными введениями демонстрирует зоны гиперваскуляризации при рецидиве, которые обычно прилежат к ранее подвергнутой абляции опухоли. Та же методика эффективна для выявления нового ГЦР. В обоих случаях КУУЗИ помогает идентифицировать мишень и выбрать тактику лечения (см. раздел 5.1).

Холангиокарциномы ведут себя так же, как метастазы, показывая быстрое вымывание и проявляясь дефектами в поздней

фазе, независимо от картины в артериальной фазе [Xu et al., 2006a]. Эта картина может облегчить выявление сателлитных узлов, прилежащих к более крупному поражению, которое не визуализируется при обычном УЗИ.

3.5. Рекомендации по применению, показания и ограничения

Применение КУУЗИ рекомендуется по следующим показаниям.

- Для характеристики неопределенных (обычно мелких) поражений, обнаруженных при КТ или МРТ с контрастированием.

- Для исключения диагноза “метастазы” или “абсцессы”, если рутинное УЗИ демонстрирует типичные признаки.

- Для планирования лечения: в отдельных случаях для оценки числа и локализации метастазов в печени как в качестве самостоятельного исследования, так и в сочетании с КТ и/или МРТ с контрастированием.

- Наблюдение онкологических пациентов в случаях, когда КУУЗИ было эффективно ранее. Рекомендуется заменять УЗИ без контрастирования на КУУЗИ для диагностики колоректальных метастазов в печени после химиотерапии [Konopke et al., 2008].

- КУУЗИ с препаратами, проявляющимися в сосудистой фазе, не показано для диагностики и определения стадии ГЦР. При использовании препарата Sonazoid®, проявляющегося в постваскулярной фазе, КУУЗИ может применяться для установления стадии ГЦР при удовлетворительной визуализации печени. Однако в настоящее время данные о том, что КУУЗИ позволяет заменить КТ или МРТ, отсутствуют.

- Потенциальным подводным камнем является то, что небольшие кисты, которые не были видны при УЗИ без контрастирования, иногда обнаруживаются в поздней или постваскулярной фазе. Тщательное повторное обследование с помощью обычного УЗИ может помочь продемонстрировать их кистозную природу. В сомнительных ситуациях рекомендуется повторно ввести контрастный препарат в поисках признаков контрастирования в артериальной фазе, что указывает на наличие жизнеспособной опухолевой ткани.

4. ИНТРАОПЕРАЦИОННОЕ КУУЗИ (ИОКУУЗИ)

4.1. Общие данные

Информативность стандартной предоперационной визуализации остается недостаточной в группе пациентов, у которых хирургическое вмешательство на печени может быть эффективным [Ellsmere et al., 2007; Mazzoni et al., 2008]. ИОУЗИ считается золотым стандартом, который в конечном счете определяет хирургическое лечение у пациентов, подвергаемых резекции [Charnley et al., 1991; Cervone et al., 2000; Jarnagin et al., 2001; Conlon et al., 2003]. Пациентам с ранней стадией ГЦР предлагают трансплантацию или резекцию [Bruix et al., 2001], которые могут приводить к излечению. Аналогично у пациентов с метастазами колоректального рака резекция является наиболее предпочтительным методом лечения с 5-летней выживаемостью, достигающей 60% [Scheele et al., 1995; Fong, 2000]. Однако у 75% пациентов, которые подвергаются резекции, развиваются рецидивы (50% в печени). Большинство рецидивов возникают в течение двух лет [Finlay et al., 1988; Scheele et al., 1995; Adam et al., 1997]. По этой причине требуется более точная визуализация.

Последние работы по ИОКУУЗИ с различными контрастными препаратами показали, что метод более чувствителен, специфичен и точен, чем ИОУЗИ, КТ или МРТ, в оценке целесообразности резекции опухоли (метастазов или ГЦР). Кроме того, тактика хирургического лечения изменяется в 30% случаев [Torzilli et al., 2005; Leen et al., 2006; Torzilli et al., 2007; Fioole et al., 2008; Nakano et al., 2008; Qiang et al., 2008]. В настоящее время признается, что ИОКУУЗИ больше влияет на исход при применении более агрессивных хирургических методов [Leen et al., 2006].

4.2. Методика ИОКУУЗИ

Требуются специализированные высокочастотные интраоперационные датчики, поддерживающие возможность исследования с УЗКП. Стерильность гарантируется надеванием на датчик и кабель длинного стерильного презерватива, содержащего контактный звукопроводящий гель, и закрытием панели управления специальной стерильной пленкой. Некоторые УЗ-системы

снабжаются интраоперационными датчиками, которые могут стерилизоваться газом и, таким образом, не требуют закрывания их.

Во время операции все пациенты подвергаются исследованию брюшной полости и малого таза на предмет внепеченочного поражения с последующей мобилизацией печени от диафрагмы для улучшения УЗ-доступа. Затем выполняют бимануальную пальпацию печени с последующим систематическим ИОУЗИ всей печени, при котором ищут ранее диагностированные и новые поражения, а также оценивают вовлечение крупных сосудов или желчных протоков.

КУУЗИ с внутрисосудистыми УЗКП используется при выполнении трансабдоминального доступа (см. раздел 2.1.2). Продолжительность контрастирования в здоровой печени в поздней фазе короче, чем при чрескожном УЗИ. Инъекции можно повторять для глобальной оценки или для оценки контрастирования в артериальную фазу ранее выявленных поражений. Независимо от используемого контрастного препарата, следует избегать высоких доз, поскольку они ограничивают проникновение ультразвука во всех фазах.

С препаратами постваскулярной фазы (Sonazoid®) выявление злокачественных ОПП начинается через 10 мин после введения препарата [Hatanaka et al., 2008b; Moriyasu and Itoh, 2009]. Второе введение может использоваться для подтверждения метастатической природы демонстрацией артериального контрастирования (см. раздел 2.1.6).

4.3. Интерпретация изображений

Интерпретация изображения аналогична интерпретации при трансабдоминальном доступе, описываемом в разделе 2.1.5.

4.4. Рекомендации по применению и ограничения

ИОКУУЗИ рекомендуется в следующих ситуациях.

- Выявление метастазов в печени у всех пациентов, направляемых на резекцию печени.

- Описание ОПП у пациентов с циррозом, подвергающихся резекции печени по поводу ГЦР; особенно новых очагов, выявленных при ИОУЗИ [Torzilli et al., 2007].

- Определение местоположения скрытых образований для абляционной терапии у пациентов, подвергающихся комбинации резекции печени и абляционной терапии.

Более короткое время контрастирования является ограничением при проведении ИОКУУЗИ.

5. МОНИТОРИНГ АБЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

5.1. Мониторинг локальной абляционной терапии

5.1.1. Общие данные. Локорегиональная терапия, которая традиционно включает абляцию независимо от используемой методики и трансартериальную химио/радиоэмболизацию, играет ключевую роль в лечении пациентов со злокачественными опухолями печени, такими как ГЦР и метастазы [Livragi et al., 2000; Gillams and Lees, 2009].

УЗИ без контрастирования часто используется для наведения при абляции. Этот метод легко использовать, он широко доступен, однако даже при комбинации с доплерографией не дает необходимой информации об объеме абляции. Оценка перфузии тканей является ключевым фактором для дифференцирования некротизированной и жизнеспособной остаточной опухоли.

Добавление КУУЗИ может дать важную информацию при каждой из следующих процедур [Choi et al., 2003; Minami et al., 2007].

- Оценка очагов, планируемых к абляции (число, размер, однородность контрастирования поражений и наличие питающих сосудов), используется для определения пригодности пациента к лечению и выработки наилучшей стратегии абляции.

- Обнаружение ранее не выявленных образований с помощью фьюжен-технологий для наведения иглы/зонда.

- Выявление жизнеспособной опухоли после локорегиональной терапии (абляции или химио/радиоэмболизации).

5.1.2. Процедура исследования (см. также раздел 2.1.2)

КУУЗИ перед лечением. Оценка размера метастазов должна включать гиперваскулярный ободок вокруг поражения с наличием вымывания. Границы опухоли лучше выявляются с помощью КУУЗИ, чем

при УЗИ без контрастирования [Chen et al., 2007], поскольку определение ее взаимоотношений с окружающими структурами улучшается. Таким образом, КУУЗИ помогает разработать соответствующую стратегию лечения и уменьшить риск осложнений [Chen et al., 2006b; Chen et al., 2007].

Точное планирование до лечения может быть улучшено сопоставлением изображений КУУЗИ с КТ, МРТ (фьюжен-технологии), что обеспечивает точное волнометрическое картирование опухоли, а также графически отображает число и локализацию зон абляции, которые необходимы для покрытия всей опухоли и достижения адекватных «безопасных границ» вокруг поражения [Chen et al., 2004; Liu et al., 2005].

КУУЗИ перед лечением крайне полезно для сравнения картины до и после лечения.

Глубина поля, выбранная плоскость сканирования, акустическое усиление и МИ, используемые для КУУЗИ перед лечением каждого поражения, должны быть определены заранее. Изображения и/или видеоролики должны храниться для точного сравнения при постабляционных исследованиях.

Расположение абляционного устройства. Абляционное устройство вводят, когда мишень оптимально определена. Когда наведение на образование особенно затруднительно (например, маленький размер поражения, сложная локализация), могут помочь фьюжен-технологии (КУУЗИ с КТ/МРТ) [Crocetti et al., 2008]. Отображение “виртуальной иглы” во время КУУЗИ, обеспечиваемое фьюжен-технологией, может облегчить выполнение процедуры.

5.1.3. Интерпретация изображений – оценка полного ответа на терапию

Рекомендации по критериям оценки *RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)* [Therasse et al., 2000] более не рассматриваются как адекватные для локорегионального лечения из-за слабой взаимосвязи между некрозом и размером опухоли. После термоабляции полностью некротизированные опухоли не меняются в размере, тогда как опухоли, которые уменьшаются в размере, могут оставаться частично жизнеспособными.

Соответственно, критерии *RECIST* были исправлены как минимум для ГЦР [Lencioni and Llovet, 2010], чтобы подчеркнуть,

что визуальным показателем полной абляции является полное исчезновение ранее определявшегося контрастирования при КУУЗИ внутри поражения. Этот показатель следует оценивать по всему объему каждой опухоли, подвергнутой абляции [Choi et al., 2003; Shiozawa et al., 2008]. Объем достигнутого некроза должен быть сопоставлен с объемом опухоли(ей) до лечения. Одновременное (двойное) представление тканей В-режиме и контрастирования имеет особое значение для динамического наблюдения за подвергнутыми терапии очагами. Объем достигнутого некроза может сравниваться с объемом до лечения того же поражения на КТ или МРТ с контрастированием с использованием фьюжен-технологий в режиме реального времени [Kisaka et al., 2006].

Полноту лечения гипоконтрастных образований (главным образом, метастазов в печени) можно оценить путем сравнения объема и локализации поражений до лечения с областью абляции. При этом также оценивается адекватность “безопасных границ” абляции вокруг поражения. Частое возникновение сателлитных очагов вокруг мелких ГЦР (5–10 мм от основной опухоли [Sasaki et al., 2005]) диктует, чтобы толщина “безопасных границ” после абляции оценивалась не только для метастазов в печени, но также и для ГЦР.

5.2. Оценка ответа на терапию во время процедуры

УЗИ без контрастирования используют для наблюдения за уменьшением гиперэхогенного “облака” газа, образованного нагреванием сразу после абляции. Обычно для его исчезновения требуется 5–15 мин.

Для оценки каждого подвергнутого лечению образования необходимо использовать те же системные настройки и плоскости сканирования, что и для исследования перед абляцией. Изображения и/или видеоролики должны храниться для сравнения с ранее сохраненными изображениями до абляции. Если выполняется введение дополнительного зонда/иглы, можно ввести повторные дозы УЗКП.

5.2.1. Динамическое наблюдение для оценки рецидива опухоли. Часто бывает сложно выявить локальный рецидив опу-

холи после абляции, используя только В-режим. В этом случае сканирование в поздней или постваскулярной фазе с последующим повторным введением УЗКП для подтверждения контрастирования опухоли на любом подозрительном участке эффективно для выявления жизнеспособной опухоли, прилежащей к подвергнутому абляции объему. Метод можно использовать для направленной биопсии и дополнительного лечения. В то время как КУУЗИ может быть крайне эффективным для диагностики локального рецидива в подвергнутом лечению узле, КТ и МРТ обеспечивают лучший обзор печени для выявления отдаленных внутри- и внепеченочных опухолей и не могут заменяться КУУЗИ.

При раннем обследовании после абляции (в первые 30 дней) тонкий, однородный ободок контрастирования может быть видим по периферии некротизированного участка аналогично картине, наблюдаемой при КТ с контрастированием. Ошибочной интерпретации этого гиперемического ободка вокруг поражения как остаточной жизнеспособной опухоли можно избежать путем сравнения постабляционных изображений с изображениями до абляции.

5.2.2. Рекомендации по применению и ограничения

- Как дополнение к КТ и/или МРТ с контрастированием для определения стадии и оценки васкуляризации образования перед лечением.

- Упрощение позиционирования иглы в случаях неполного или плохого отображения границ поражения при УЗИ без контрастирования.

- Оценка раннего эффекта лечения после абляции и ориентирование для срочного повторного лечения остаточной, не подвергшейся абляции, опухоли. При использовании этой стратегии частота неполной абляции после первой попытки снижается с 16 до 6% [Chen et al., 2004].

- Оценка локального прогрессирования опухоли, когда КТ или МРТ с контрастированием противопоказаны или не позволяют сделать окончательных выводов. КУУЗИ может использоваться в протоколах наблюдения дополнительно к КТ и/или МРТ с контрастированием.

6. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

6.1. Общие данные

Трансплантация печени в настоящее время рассматривается как первоочередной метод лечения пациентов с терминальной стадией острых или хронических заболеваний печени, но послеоперационные осложнения могут ограничивать ее долгосрочную эффективность, а их раннее выявление крайне важно для выживания трансплантата и пациента. Тромбоз печеночной артерии, который является наиболее распространенным и тяжелым сосудистым осложнением, возникает в 3–8% случаев трансплантации у взрослых [Jain et al., 2000; Shaw et al., 2003]. Острый тромбоз печеночной артерии почти неизменно приводит к гибели трансплантата из-за инфаркта и формирования в конечном итоге абсцесса. Стеноз печеночной артерии может привести к тромбозу и, если не будет быстро устранен, может вызвать ишемию печени и повреждение желчных протоков. Несмотря на то что тромбозы воротной, печеночных или нижней полой вены возникают реже, они также являются тяжелыми осложнениями, которые могут привести к утрате трансплантата [Langnas et al., 1991]. Клинические признаки сосудистых осложнений часто неспецифичны, а диагноз, который лучше всего установить на досимптомной стадии, зависит от визуализации. УЗИ обычно используется как первый метод для выявления сосудистых осложнений и долгосрочного наблюдения [Flint et al., 1988; Langnas et al., 1991; Dodd et al., 1994].

Хотя доплерография эффективна, она может быть недостаточно чувствительна, чтобы отобразить медленный кровоток в проходимой печеночной артерии, особенно у пациентов с послеоперационным отеком, невизуализируемой печеночной артерией или неспособных выполнить указания [Sidhu et al., 2003]. При невозможности идентификации кровотока в печеночной артерии для получения окончательной картины происходящего ранее применялись КТ с контрастированием или ангиография с их сопутствующими рисками; теперь вместо них может применяться КУУЗИ, которое часто способно преодолеть ограничения доплерографии.

6.2. Процедура исследования

Процедура выполняется согласно описанию в разделе 2.1.2. Внутривенное артериальное дерево хорошо визуализируется во время контрастирования в ранней артериальной фазе до поступления микропузырьков УЗКП в систему воротной вены. Правая печеночная артерия обычно видна спереди по ходу правой ветви воротной вены при сканировании через межреберье справа, а левая печеночная артерия в проекции бифуркации левой ветви воротной вены оптимально видна при использовании эпигастрального доступа в положении лежа на спине. Воротная вена и ее ветви визуализируются в портальную фазу, после которой контрастирование паренхимы может быть исследовано на предмет инфарктов, которые определяются в виде неконтрастируемых участков. Последними заполняются печеночные вены, после чего можно изучать и их. Когда изучается только один сосуд, уменьшенное количество вводимого УЗКП способно улучшить визуализацию путем предотвращения насыщения сигнала.

6.3. Интерпретация изображений

Отсутствие визуализации артериального дерева, которое ожидают увидеть перед контрастированием воротной вены, указывает на полный артериальный тромбоз с крайне высокой положительной прогностической ценностью [Sidhu et al., 2004; Berstad et al., 2009; Clevert et al., 2009; Lu et al., 2012]. Идентификация артериальных ветвей при неэффективности обычной доплерографии [Sidhu et al., 2004] может создать условия для прицельной доплерографической оценки впоследствии, которая требуется для дифференциации тромбоза от медленного кровотока, вызванного вазоконстрикцией или синдромом обкрадывания селезеночной артерией из-за посттромботической/стенотической реканализации, то есть задач, которые нельзя решить только с помощью КУУЗИ. Когда основной ствол печеночной артерии виден, КУУЗИ дает возможность оценить форму просвета и ход сосуда, а также дает возможность идентифицировать стенозы, которые обычно возникают в месте хирургического анастомоза [Zheng et al., 2010].

КУУЗИ также может позволить оценить форму и проходимость кавальных и портальных анастомозов.

6.4. Рекомендации по применению и ограничения

6.4.1. Показания. Перед трансплантацией печени КУУЗИ показано для диагностики тромбоза воротной вены и описания очаговых поражений печени при циррозе. После трансплантации печени КУУЗИ может выполняться у постели больного или в отделении интенсивной терапии, что позволяет избежать большей части рисков, сопровождающих КТ с контрастированием или ангиографию [Huang et al., 2008; Berstad et al., 2009; Clevert et al., 2009; Luo et al., 2009; Zheng et al., 2010]. КУУЗИ показано для:

- Подтверждение окклюзии внутрипеченочных артерий, воротной, печеночных или нижней полой вены после неоднозначного результата доплерографии сосудов печени. Внепеченочное артериальное дерево не всегда может быть обследовано на всем протяжении, а полная проходимость не может быть подтверждена с уверенностью без добавления данных прослеживания нормального кровотока по внутрипеченочным артериям по результатам доплерографии. В поздней фазе В-режим можно переключить на режим доплерографии для использования оставшихся микропузырьков с целью усиления доплеровских сигналов и изучения мелких сосудов, пропущенных без УЗКП.

- Подтверждение наличия и оценка природы скоплений жидкости и, в случае недавней гематомы, поиск активного кровотока.

- Исключение дефектов перфузии при подозрении на инфаркт.

- Мониторинг успешного тромболиза в отделении интенсивной терапии после вмешательства по поводу окклюзии печеночной артерии.

6.4.2. Ограничения

- В раннем послеоперационном периоде раны и повязки или подкожная эмфизема могут ограничивать окна для исследования.

- У пациентов с трансплантацией расщепленной печени или после трансплантации от живого донора осмотр может быть затруднен из-за сложной анатомии.

- Визуализации предпеченочных частей печеночной артерии и воротной вены могут препятствовать хирургическая рана или кишечные газы.

6.4.3. Советы и подсказки.

- При использовании кавального анастомоза “бок в бок” (*piggyback*) дистальная часть донорской нижней полой вены может тромбироваться и симулировать небольшую субкапсулярную гематому.

- Асцитическая жидкость может скапливаться по ходу круглой связки и симулировать сложную кисту при динамическом наблюдении.

- Знание деталей хирургической операции и состояния донорской печени может помочь в интерпретации.

- В то время как КУУЗИ позволяет оценить просвет сосуда, для подтверждения гемодинамически значимого стеноза требуется интеграция с доплерографическим режимом.

7. КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА КОНТРАСТИРОВАНИЯ И МОНИТОРИНГ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

7.1. Общие данные

Неоваскуляризация – ключевая стадия в росте злокачественных новообразований объемом свыше 2–3 мм³. Этот неоангиогенез является важной мишенью новых методов противоопухолевой терапии и множества новых антиангиогенных или антивазкулярных методов лечения, нацеленных на разрушение или ограничение роста опухолевых сосудов [Ferrara and Kerbel, 2005; Kessler et al., 2010]. Новая эра клинического применения динамического КУУЗИ (ДКУУЗИ) началась с мониторинга ответа на эти препараты. Изначально такой мониторинг полагался только на качественный анализ. Позднее были разработаны более надежные количественные характеристики. Для достижения успешных результатов требуется стандартизация и строгий контроль настроек УЗ-аппарата [Dietrich et al., 2012].

7.2. Методология и оборудование для количественной оценки

7.2.1. Получение данных. Контрастная визуализация используется для разделе-

ния сигналов от микропузырьков и тканей. Наилучшее временное и пространственное разрешение обеспечивается нелинейными серошкальными режимами (см. раздел 1.3). Традиционная доплерография не может визуализировать сосуды размером меньше примерно 100 мкм, но КУУЗИ способно выявить сигналы от сосудов до 40 мкм [Forsberg et al., 2008] и, таким образом, обеспечивает улучшенную оценку распространенности ангиогенеза.

7.2.2. Программное обеспечение для количественной оценки. Вначале количественная оценка кинетики контрастных препаратов (то есть кривые время–интенсивность (*time–intensity curves, TIC*)) выполнялась с использованием видеоданных, поскольку они были легко доступны. Было необходимо вычитание фона для компенсации эффектов затухания [Bos et al., 1995] и получения надежных временных параметров, таких как время до пика интенсивности, среднее время транзита и т.д. Однако нелинейное сжатие, приложенное к исходным сигналам (требуется для представления их на видеомониторах), искажает амплитудные характеристики *TIC* (например, пик интенсивности и площадь под кривой) [Peronneau et al., 2010].

В большинстве публикаций используются несжатые данные, полученные после формирования луча (радиочастотные данные не требуются, поскольку фазовая информация не обязательна). *TIC* основывается на серии сырых данных, позволяющих точно оценить характеристики, зависящие как от времени, так и от амплитуды. Все производители, которые имеют пакеты встроенных программ для анализа на своих сканерах, используют этот тип данных, при этом также доступны пакеты программного обеспечения для работы *off-line* [Cosgrove and Lassau, 2010].

7.3. Введение УЗКП

и количественный анализ

7.3.1. Болюсное введение. Функциональные ультразвуковые исследования базируются на измерении временных последовательностей усиленных сигналов, обычно в первые 1–3 мин после внутривенного болюсного введения, оценивая большой район интереса, такой как опухоль в целом, или анализируя пиксел за пикселем. Резуль-

тирующие *TIC* соответствуют поступлению и вымыванию УЗКП, а характеристики, связанные с кровотоком и объемом крови, могут быть получены из них. Количественный анализ *TIC* может быть выполнен для определения функциональных характеристик. Могут быть изучены некоторые функциональные характеристики [Lassau et al., 2010a]:

- Связанные с фракционным объемом крови: пик интенсивности (*peak intensity, PI*); площадь под кривой (*area under the curve, AUC*) [Clevett et al., 2009]; площадь под кривой поступления (*area under the wash in, AUWI*); площадь под кривой вымывания (*area under the wash out, AUWO*).

- Связанные с кровотоком: время до пика интенсивности (*time to peak intensity, TPI*); наклон кривой поступления (*slope of wash in, SWI*).

- Связанные со временем транзита: среднее время транзита (*mean transit time, MTT*).

Также возможно картирование изменений характеристик *TIC* с течением времени и их демонстрация в виде цветовых функциональных изображений.

7.3.2. Метод разрушения–восполнения или реперфузии. При этом методе, изначально описанном для сердца [Wei et al., 1998], на срез тканей, заполненный микропузырьками вследствие болюсного или инфузионного введения УЗКП, передаются высокоинтенсивные диагностические серии импульсов для разрушения пузырьков. Затем сканер переключают на работу с низким МИ, и повторное заполнение среза микропузырьками отслеживают в контраст-специфичных режимах визуализации. Заполнение принимает форму возрастающей экспоненциальной кривой, наклон (β) которой отражает скорость притока крови, в то время как максимальное усиление (A) связано с фракционным объемом крови. Их производное обеспечивает оценку перфузии тканей [Guibal et al., 2010].

Преимущество инфузии УЗКП заключается в том, что может быть достигнута равновесная концентрация, что упрощает прямое сопоставление различных тканей [Liu et al., 2008b; Su et al., 2009]. При методе разрушения–восполнения (реперфузии) может оцениваться только фаза поступления, что может ограничивать его применение.

7.3.3. Время транзита через печеночные вены. Время поступления болюса УЗКП в печеночную артерию, воротную вену и печеночные вены может быть измерено, на основе этого возможен расчет времени транзита. Сокращение времени транзита между печеночной артерией/воротной веной и печеночными венами возникает в присутствии злокачественных опухолей печени, предположительно из-за внутрипеченочного шунтирования. Однако это также происходит при циррозе печени [Lim et al., 2005; Li et al., 2010], снижая специфичность, что ограничивает применение метода при злокачественных новообразованиях печени. Применение метода для стадирования хронического гепатита является также ограниченным из-за существенного перекрытия между различными стадиями, несмотря на статистически значимые различия между группами [Ridolfi et al., 2007].

7.4. Оценка терапии антиангиогенными препаратами

Поскольку антиангиогенная терапия часто вызывает некроз без уменьшения размера опухоли, методики функциональной

визуализации особенно значимы для ранней оценки ответа. Для решения этой задачи критерии размера опухоли *RECIST* и Всемирной организации здравоохранения [World Health Organisation Offset Publication, 1979; Therasse et al., 2000] являются неудовлетворительными [Lencioni and Llovet, 2010].

Исследования по различным типам опухолей, пролеченных антиангиогенными препаратами, подтвердили, что ДКУУЗИ может быть пригодно для раннего прогнозирования ответа на лечение [De Giorgi et al., 2005; Lamuraglia et al., 2006; Lassau et al., 2006; Lassau et al., 2010b; Lassau et al., 2011; Lassau et al., 2012].

Благодарности

Авторы благодарят за образовательный вклад следующие компании: Bracco; GE Healthcare; Hitachi Medical Systems; Lantheus Medical Imaging; Medison; Philips Medical Systems; Siemens Healthcare; Toshiba Medical Systems и Supersonic Imagine. Авторы выражают искреннюю благодарность Glynis Harvey (WFUMB) за ее эффективное руководство.

REFERENCES

- Adam R, Bismuth H, Castaing D, Waechter F, Navarro F, Abascal A, Majno P, Engerran L. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:51–60. discussion -2.
- Albrecht T, Blomley M, Bolondi L, Claudon M, Correas JM, Cosgrove D, Greiner L, Jager K, Jong ND, Leen E, Lencioni R, Lindsell D, Martegani A, Solbiati L, Thorelius L, Tranquart F, Weskott HP, Whittingham T. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. January 2004. *Ultraschall Med* 2004;25:249–256.
- Arita J, Hasegawa K, Takahashi M, Hata S, Shindoh J, Sugawara Y, Kokudo N. Correlation between contrast-enhanced intraoperative ultrasound using Sonazoid and histologic grade of resected hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:1314–1321.
- Averkiou M, Powers J, Skyba D, Bruce M, Jensen S. Ultrasound contrast imaging research. *Ultrasound Q* 2003;19:27–37.
- Barreiros AP, Piscaglia F, Dietrich CF. Contrast enhanced ultrasound for the diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC): Comments on AASLD guidelines. *J Hepatol* 2012;57:930–932.
- Bernatik T, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich CF, Strobel D. Unclear focal liver lesions in contrast-enhanced ultrasonography-lessons to be learned from the DEGUM multicenter study for the characterization of liver tumors. *Ultraschall Med* 2010;31:577–581.
- Berstad AE, Brabrand K, Foss A. Clinical utility of microbubble contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatic artery occlusion after liver transplantation. *Transpl Int* 2009;22:954–960.
- Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni WF, Leoni S, Venturi AM, Piscaglia F. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:27–34.
- Boozari B, Soudah B, Rifai K, Schneidewind S, Vogel A, Hecker H, Hahn A, Schlue J, Dietrich CF, Bahr MJ, Kubicka S, Manns MP, Gebel M. Grading of hypervascular hepatocellular carcinoma using late phase of contrast enhanced sonography – a prospective study. *Dig Liver Dis* 2011;43:484–190.
- Bos LJ, Piek JJ, Spaan JA. Background subtraction from time-intensity curves in videodensitometry: a pitfall in flow assessment using contrast echocardiography. *Ultrasound Med Biol* 1995;21:1211–1218.
- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208–1236.
- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020–1022.

- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodes J. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421–130.
- Cantisani V, Ricci P, Erturk M, Pagliara E, Drudi F, Calliada F, Morteale K, D'Ambrosio U, Marigliano C, Catalano C, Marin D, Di Seri M, Longo F, Passariello R. Detection of hepatic metastases from colorectal cancer: prospective evaluation of gray scale US versus SonoVue(R) low mechanical index real time-enhanced US as compared with multidetector-CTor Gd-BOPTA-MRI. *Ultraschall Med* 2010;31:500–505.
- Cao BS, Li XL, Li N, Wang ZY. The nodular form of hepatic tuberculosis: contrast-enhanced ultrasonographic findings with pathologic correlation. *J Ultrasound Med* 2010;29:881–888.
- Catalano O, Sandomenico F, Nunziata A, Raso MM, Vallone P, Siani A. Transient hepatic echogenicity difference on contrast-enhanced ultrasonography: sonographic sign and pitfall. *J Ultrasound Med* 2007;26:337–345.
- Catalano O, Sandomenico F, Raso MM, Siani A. Low mechanical index contrast-enhanced sonographic findings of pyogenic hepatic abscesses. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:447–450.
- Cervone A, Sardi A, Conaway GL. Intraoperative ultrasound (IOUS) is essential in the management of metastatic colorectal liver lesions. *Am Surg* 2000;66:611–615.
- Chami L, Lassau N, Malka D, Ducreux M, Bidault S, Roche A, Elias D. Benefits of contrast-enhanced sonography for the detection of liver lesions: comparison with histologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:683–690.
- Charnley RM, Morris DL, Dennison AR, Amar SS, Hardcastle JD. Detection of colorectal liver metastases using intraoperative ultrasonography. *Br J Surg* 1991;78:45–48.
- Chen LD, Xu HX, Xie XY, Lu MD, Xu ZF, Liu GJ, Liang JY, Lin MX. Enhancement patterns of intrahepatic cholangiocarcinoma: comparison between contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced CT. *Br J Radiol* 2008;81:881–889.
- Chen LD, Xu HX, Xie XY, Xie XH, Xu ZF, Liu GJ, Wang Z, Lin MX, Lu MD. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma: differential diagnosis with contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol* 2010;20:743–753.
- Chen MH, Dai Y, Yan K, Fan ZH, Yin SS, Yang W, Wu W, Wang YB, Li JY. The role of contrast-enhanced ultrasound on the diagnosis of small hepatocellular carcinoma (≤ 3 cm) in patients with cirrhosis. *Hepatol Res* 2006a;35:281–288.
- Chen MH, Wei Y, Yan K, Gao W, Dai Y, Huo L, Yin SS, Zhang H, Poon RT. Treatment strategy to optimize radiofrequency ablation for liver malignancies. *J Vasc Interv Radiol* 2006b;17:671–683.
- Chen MH, Yang W, Yan K, Dai Y, Wu W, Fan ZH, Callstrom MR, Charboneau JW. The role of contrast-enhanced ultrasound in planning treatment protocols for hepatocellular carcinoma before radio-frequency ablation. *Clin Radiol* 2007;62:752–760.
- Chen MH, Yang W, Yan K, Zou MW, Solbiati L, Liu JB, Dai Y. Large liver tumors: protocol for radiofrequency ablation and its clinical application in 110 patients – mathematic model, overlapping mode, and electrode placement process. *Radiology* 2004;232:260–271.
- Choi D, Lim HK, Lee WJ, Kim SH, Kim YH, Kim SH, Lim JH. Early assessment of the therapeutic response to radio frequency ablation for hepatocellular carcinoma: utility of gray scale harmonic ultrasonography with a microbubble contrast agent. *J Ultrasound Med* 2003;22:1163–1172.
- Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliada F, Correas JM, Darge K, Dietrich C, D'Onofrio M, Evans DH, Filice C, Greiner L, Jager K, Jong N, Leen E, Lencioni R, Lindell D, Martegani A, Meairs S, Nolsoe C, Piscaglia F, Ricci P, Seidel G, Skjoldbye B, Solbiati L, Thorelius L, Tranquart F, Weskott HP, Whittingham T. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) – update 2008. *Ultraschall Med* 2008;29:28–44.
- Clevert DA, Stickel M, Minaifar N, Lohe F, Graeb C, Jauch KW, Reiser M. Contrast-enhanced ultrasound in liver transplant: first results and potential for complications in the postoperative period. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009;43:83–94.
- Conlon R, Jacobs M, Dasgupta D, Lodge JP. The value of intraoperative ultrasound during hepatic resection compared with improved preoperative magnetic resonance imaging. *Eur J Ultrasound* 2003;16:211–216.
- Cosgrove D, Harvey C. Clinical uses of microbubbles in diagnosis and treatment. *Med Biol Eng Comput* 2009;47:813–826.
- Cosgrove D, Lassau N. Imaging of perfusion using ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(Suppl 1):S65–S85.
- Crocetti L, Lencioni R, Debeni S, See TC, Pina CD, Bartolozzi C. Targeting liver lesions for radiofrequency ablation: an experimental feasibility study using a CT-US fusion imaging system. *Invest Radiol* 2008;43:33–39.
- Dawson P, Cosgrove D, Grainger R. Textbook of contrast media. Oxford: ISIS Medical Media; 1999.
- De Giorgi U, Aliberti C, Benea G, Conti M, Marangolo M. Effect of angiosonography to monitor response during imatinib treatment in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2005;11:6171–6176.
- Dietrich CF, Averkioui MA, Correas JM, Lassau N, Leen E, Piscaglia F. An EFSUMB introduction into dynamic contrast-enhanced ultrasound (DCE-US) for quantification of tumour perfusion. *Ultraschall Med* 2012;33:344–351.
- Dietrich CF, Braden B, Hocke M, Ott M, Ignee A. Improved characterisation of solitary solid pancreatic tumours using contrast enhanced transabdomi-

- nal ultrasound. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134:635–643.
- Dietrich CF, Ignee A, Hocke M, Schreiber-Dietrich D, Greis C. Pitfalls and artefacts using contrast enhanced ultrasound. *Z Gastroenterol* 2011;49: 350–356.
- Dietrich CF, Kratzer W, Strobe D, Danse E, Fessl R, Bunk A, Vossas U, Hauenstein K, Koch W, Blank W, Oudkerk M, Hahn D, Greis C. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2006;12:1699–1705.
- Dietrich CF, Mertens JC, Braden B, Schuessler G, Ott M, Ignee A. Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven liver hemangiomas. *Hepatology* 2007b;45:1139–1145.
- Dietrich CF, Schuessler G, Trojan J, Fellbaum C, Ignee A. Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma by contrast-enhanced ultrasound. *Br J Radiol* 2005;78:704–707.
- Ding H, Wang WP, Huang BJ, Wei RX, He NA, Qi Q, Li CL. Imaging of focal liver lesions: low-mechanical-index real-time ultrasonography with SonoVue. *J Ultrasound Med* 2005;24:285–297.
- Dodd GD 3rd, Memel DS, Zajko AB, Baron RL, Santaguida LA. Hepatic artery stenosis and thrombosis in transplant recipients: Doppler diagnosis with resistive index and systolic acceleration time. *Radiology* 1994;192:657–661.
- EFSUMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology). Minimum training recommendations for the practice of medical ultrasound. *Ultraschall in Med* 2006;27: 79–105.
- EFSUMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology). Minimum training requirements for the practice of Medical Ultrasound in Europe. *Ultraschall Med* 2010; 31:426–427.
- Ellsmere J, Kane R, Grinbaum R, Edwards M, Schneider B, Jones D. Intraoperative ultrasonography during planned liver resections: why are we still performing it? *Surg Endosc* 2007;21:1280–1283.
- Exuzides A, Main ML, Colby C, Grayburn PA, Feinstein SB, Goldman JH. A retrospective comparison of mortality in critically ill hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:578–585.
- Fan ZH, Chen MH, Dai Y, Wang YB, Yan K, Wu W, Yang W, Yin SS. Evaluation of primary malignancies of the liver using contrast-enhanced sonography: correlation with pathology. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:1512–1519.
- Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* 2005;438:967–974.
- Finlay IG, Meek D, Brunton F, McArdle CS. Growth rate of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1988;75:641–644.
- Fioole B, de Haas RJ, Wicherts DA, Elias SG, Schefers JM, van Hillegersberg R, van Leeuwen MS, Borel Rinkes IH. Additional value of contrast enhanced intraoperative ultrasound for colorectal liver metastases. *Eur J Radiol* 2008;67:169–176.
- Flint EW, Sumkin JH, Zajko AB, Bowen A. Duplex sonography of hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 151:481–183.
- Fong Y. Hepatic colorectal metastasis: current surgical therapy, selection criteria for hepatectomy, and role for adjuvant therapy. *Adv Surg* 2000;34:351–381.
- Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, Boix L, Sala M, Varela M, Llovet JM, Bru C, Bruix J. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97–104.
- Forsberg F, Kuruvilla B, Pascua MB, Chaudhari MH, Merton DA, Palazzo JP, Goldberg BB. Comparing contrast-enhanced color low imaging and pathological measures of breast lesion vascularity. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:1365–1372.
- Foschi FG, Dall'Aglia AC, Marano G, Lanzi A, Savini P, Piscaglia F, Serra C, Cursaro C, Bernardi M, Andreone P, Stefanini GF. Role of contrast-enhanced ultrasonography in primary hepatic lymphoma. *J Ultrasound Med* 2010;29:1353–1356.
- Gillams AR, Lees WR. Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *Eur Radiol* 2009;19: 1206–1213.
- Guibal A, Taillade L, Mule S, Comperat E, Badachi Y, Golmard JL, Le Guillou-Buffello D, Rixe O, Bridal SL, Lucidarme O. Noninvasive contrast-enhanced US quantitative assessment of tumor microcirculation in a murine model: effect of discontinuing anti-VEGF therapy. *Radiology* 2010; 254:420–429.
- Hatanaka K, Kudo M, Minami Y, Maekawa K. Sonazoid-enhanced ultrasonography for diagnosis of hepatic malignancies: comparison with contrast-enhanced CT. *Oncology* 2008a;75(Suppl 1):42–47.
- Hatanaka K, Kudo M, Minami Y, Ueda T, Tatsumi C, Kitai S, Takahashi S, Inoue T, Hagiwara S, Chung H, Ueshima K, Maekawa K. Differential diagnosis of hepatic tumors: value of contrast-enhanced harmonic sonography using the newly developed contrast agent. Sonazoid. *Intervirology* 2008b;51(Suppl 1):61–69.
- Hirche TO, Ignee A, Hirche H, Schneider A, Dietrich CF. Evaluation of hepatic steatosis by ultrasound in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2007;27:748–757.
- Huang D, Chen Y, Li K, Zhang Q. Hemodynamic changes on color Doppler flow imaging and intravenous contrast-enhanced ultrasound for assessing transplanted liver and early diagnosis of complications. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2008; 28:284–286.
- Iavarone M, Sangiovanni A, Forzenigo LV, Massironi S, Fraquelli M, Aghemo A, Ronchi G, Biondetti P, Roncalli M, Colombo M. Diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhosis by dynamic contrast imag-

- ing: the importance of tumor cell differentiation. *Hepatology* 2010;52:1723–1730.
- Igneer A, Piscaglia F, Ott M, Salvatore V, Dietrich CF. A benign tumour of the liver mimicking malignant liver disease-cholangiocellular adenoma. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:633–636.
- Inoue T, Kudo M, Hatanaka K, Takahashi S, Kitai S, Ueda T, Ishikawa E, Hagiwara S, Minami Y, Chung H, Ueshima K, Maekawa K. Imaging of hepatocellular carcinoma: qualitative and quantitative analysis of postvascular phase contrast-enhanced ultrasonography with sonazoid. Comparison with superparamagnetic iron oxide magnetic resonance images. *Oncology* 2008;75(Suppl 1):48–54.
- International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009;49:658–664.
- Jain A, Reyes J, Kashyap R, Dodson SF, Demetris AJ, Ruppert K, Abu-Elmagd K, Marsh W, Madariaga J, Mazariagos G, Geller D, Bonham CA, Gayowski T, Cacciarelli T, Fontes P, Starzl TE, Fung JJ. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg* 2000;232:490–500.
- Jang HJ, Kim TK, Burns PN, Wilson SR. Enhancement patterns of hepatocellular carcinoma at contrast-enhanced US: comparison with histologic differentiation. *Radiology* 2007;244:898–906.
- Jarnagin WR, Bach AM, Winston CB, Hann LE, Heffernan N, Loumeau T, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH. What is the yield of intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for malignant disease? *J Am Coll Surg* 2001;192:577–583.
- Kessler T, Bayer M, Schwoppe C, Liersch R, Mesters RM, Berdel WE. Compounds in clinical Phase III and beyond. *Recent Results Cancer Res* 2010;180:137–163.
- Khawaja OA, Shaikh KA, Al-Mallah MH. Meta-analysis of adverse cardiovascular events associated with echocardiographic contrast agents. *Am J Cardiol* 2010;106:742–747.
- Kisaka Y, Hirooka M, Kumagi T, Uehara T, Hiasa Y, Kumano S, Tanaka H, Michitaka K, Horiike N, Mochizuki T, Onji M. Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography with abdominal virtual ultrasonography in assessing therapeutic response in hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation. *Liver Int* 2006;26:1241–1247.
- Konopke R, Bunk A, Kersting S. Contrast-enhanced ultrasonography in patients with colorectal liver metastases after chemotherapy. *Ultraschall Med* 2008;29(Suppl 4):S203–S209.
- Konopke R, Kersting S, Bergert H, Bloomenthal A, Gastmeier J, Saeger HD, Bunk A. Contrast-enhanced ultrasonography to detect liver metastases: A prospective trial to compare transcutaneous un-enhanced and contrast-enhanced ultrasonography in patients undergoing laparotomy. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:201–207.
- Korenaga K, Korenaga M, Furukawa M, Yamasaki T, Sakaida I. Usefulness of Sonazoid contrast-enhanced ultrasonography for hepatocellular carcinoma: comparison with pathological diagnosis and superparamagnetic iron oxide magnetic resonance images. *J Gastroenterol* 2009;44:733–741.
- Kudo M. The 2008 Okuda lecture: Management of hepatocellular carcinoma: from surveillance to molecular targeted therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:439–452.
- Kudo M, Hatanaka K, Kumada T, Toyoda H, Tada T. Double-contrast ultrasound: a novel surveillance tool for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2011a;106:368–370.
- Kudo M, Hatanaka K, Maekawa K. Newly developed novel ultrasound technique, defect reperfusion ultrasound imaging, using sonazoid in the management of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2010;78(Suppl 1):40–45.
- Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O, Kojiro M, Makuuchi M. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis* 2011b;29:339–364.
- Kudo M, Okanoue T. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: consensus-based clinical practice manual proposed by the Japan Society of Hepatology. *Oncology* 2007;72(Suppl 1):2–15.
- Kurt M, Shaikh KA, Peterson L, Kurrelmeyer KM, Shah G, Nagueh SF, Fromm R, Quinones MA, Zoghbi WA. Impact of contrast echocardiography on evaluation of ventricular function and clinical management in a large prospective cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:802–810.
- Lamuraglia M, Escudier B, Chami L, Schwartz B, Leclerc J, Roche A, Lassau N. To predict progression-free survival and overall survival in metastatic renal cancer treated with sorafenib: pilot study using dynamic contrast-enhanced Doppler ultrasound. *Eur J Cancer* 2006;42:2472–2479.
- Langnas AN, Marujo W, Stratta RJ, Wood RP, Shaw BW Jr. Vascular complications after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg* 1991;161:76–82; discussion-3.
- Larsen LP, Rosenkilde M, Christensen H, Bang N, Bolvig L, Christiansen T, Laurberg S. The value of contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from colorectal cancer: a prospective double-blinded study. *Eur J Radiol* 2007;62:302–307.
- Lassau N, Chami L, Chebil M, Benatsou B, Bidault S, Girard E, Abboud G, Roche A. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US) and anti-angiogenic treatments. *Discov Med* 2011;11:18–24.
- Lassau N, Chami L, Koscielny S, Chebil M, Massard C, Benatsou B, Bidault S, Ciofi A, Blay JY, Le Cesne A. Quantitative functional imaging by Dynamic Contrast Enhanced Ultrasonography (DCE-US) in GIST patients treated with masitinib. *Invest New Drugs* 2012;30:765–771.
- Lassau N, Koscielny S, Albiges L, Chami L, Benatsou B, Chebil M, Roche A, Escudier BJ. Metastatic renal

- cell carcinoma treated with sunitinib: early evaluation of treatment response using dynamic contrast-enhanced ultrasonography. *Clin Cancer Res* 2010a;16:1216–1225.
- Lassau N, Koscielny S, Chami L, Chebil M, Benatsou B, Roche A, Ducreux M, Malka D, Boige V. Advanced Hepatocellular Carcinoma: Early Evaluation of Response to Bevacizumab Therapy at Dynamic Contrast-enhanced US with Quantification-Preliminary Results. *Radiology* 2010b;258:291–300.
- Lassau N, Lamuraglia M, Chami L, Leclerc J, Bonvalot S, Terrier P, Roche A, Le Cesne A. Gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib: monitoring response with contrast-enhanced sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:1267–1273.
- Leen E, Ceccotti P, Moug SJ, Glen P, MacQuarrie J, Angerson WJ, Albrecht T, Hohmann J, Oldenburg A, Ritz JP, Horgan PG. Potential value of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for metastases: an essential investigation before resection? *Ann Surg* 2006;243:236–240.
- Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52–60.
- Leoni S, Piscaglia F, Golfieri R, Camaggi V, Vidili G, Pini P, Bolondi L. The impact of vascular and non-vascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria. *Am J Gastroenterol* 2010;105:599–609.
- Li N, Ding H, Fan P, Lin X, Xu C, Wang W, Xu Z, Wang J. Intrahepatic transit time predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: quantitative assessment with contrast-enhanced ultrasonography. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:1066–1075.
- Lim AK, Taylor-Robinson SD, Patel N, Eckersley RJ, Goldin RD, Hamilton G, Foster GR, Thomas HC, Cosgrove DO, Blomley MJ. Hepatic vein transit times using a microbubble agent can predict disease severity non-invasively in patients with hepatitis C. *Gut* 2005;54:128–133.
- Liu GJ, Lu MD, Xie XY, Xu HX, Xu ZF, Zheng YL, Liang JY, Wang W. Real-time contrast-enhanced ultrasound imaging of infected focal liver lesions. *J Ultrasound Med* 2008a;27:657–666.
- Liu JB, Wansaicheong G, Merton DA, Chiou SY, Sun Y, Li K, Forsberg F, Edmonds PR, Needleman L, Halpern EJ. Canine prostate: contrast-enhanced US-guided radiofrequency ablation with urethral and neurovascular cooling-initial experience. *Radiology* 2008b;247:717–725.
- Liu Z, Lobo SM, Humphries S, Horkan C, Solazzo SA, Hines-Peralta AU, Lenkinski RE, Goldberg SN. Radiofrequency tumor ablation: insight into improved efficacy using computer modeling. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:1347–1352.
- Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Ierace T, Solbiati L, Gazelle GS. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000;214:761–768.
- Lu Q, Zhong XF, Huang ZX, Yu BY, Ma BY, Ling WW, Wu H, Yang JY, Luo Y. Role of contrast-enhanced ultrasound in decision support for diagnosis and treatment of hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Eur J Radiol* 2012;81:e338–e343.
- Luo Y, Fan YT, Lu Q, Li B, Wen TF, Zhang ZW. CEUS: a new imaging approach for postoperative vascular complications after right-lobe LDLT. *World J Gastroenterol* 2009;15:3670–3675.
- Main ML, Goldman JH, Grayburn PA. Ultrasound contrast agents: balancing safety versus efficacy. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:49–56.
- Main ML, Ryan AC, Davis TE, Albano MP, Kusnetzky LL, Hibberd M. Acute mortality in hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent (multicenter registry results in 4,300,966 consecutive patients). *Am J Cardiol* 2008;102:1742–1746.
- Mandry D, Bressenot A, Galloy MA, Chastagner P, Branchereau S, Claudon M. Contrast-enhanced ultrasound in fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a case report. *Ultraschall Med* 2007;28:547–552.
- Maruyama H, Takahashi M, Ishibashi H, Okugawa H, Okabe S, Yoshikawa M, Yokosuka O. Ultrasound-guided treatments under low acoustic power contrast harmonic imaging for hepatocellular carcinomas undetected by B-mode ultrasonography. *Liver Int* 2009;29:708–714.
- Matsui O. Detection and characterization of hepatocellular carcinoma by imaging. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:S136–S140.
- Mazzoni G, Napoli A, Mandetta S, Miccini M, Cassini D, Gregori M, Colace L, Tocchi A. Intra-operative ultrasound for detection of liver metastases from colorectal cancer. *Liver Int* 2008;28:88–94.
- Minami Y, Kudo M, Chung H, Kawasaki T, Yagyu Y, Shimono T, Shiozaki H. Contrast harmonic sonography-guided radiofrequency ablation therapy versus B-mode sonography in hepatocellular carcinoma: prospective randomized controlled trial. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:489–494.
- Moriyasu F, Itoh K. Efficacy of perflubutane microbubble-enhanced ultrasound in the characterization and detection of focal liver lesions: phase 3 multicenter clinical trial. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:86–95.
- Mork H, Ignee A, Schuessler G, Ott M, Dietrich CF. Analysis of neuro-endocrine tumour metastases in the liver using contrast enhanced ultrasonography. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:652–662.
- Nakano H, Ishida Y, Hatakeyama T, Sakuraba K, Hayashi M, Sakurai O, Hataya K. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography equipped with late Kupffer-phase image obtained by sonazoid in patients with colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol* 2008;14:3207–3211.
- Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen PJ, Lin SM, Yoshida H, Kudo M, Lee JM, Choi BI, Poon RT, Shiina S, Cheng AL, Jia JD, Obi S, Han KH, Jafri W, Chow P, Lim SG, Chawla YK, Budihusodo U, Gani RA, Lesmana CR, Putranto TA, Liaw YF, Sarin SK. Asian Pacific Association for

- the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2010;4: 439–474.
- Peronneau P, Lassau N, Leguerney I, Roche A, Cosgrove D. Contrast ultrasonography: necessity of linear data processing for the quantification of tumor vascularization. *Ultraschall Med* 2010; 31:370–378.
- Piscaglia F, Bolondi L. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol* 2006;32: 1369–1375.
- Piscaglia F, Corradi F, Mancini M, Giangregorio F, Tamberi S, Ugolini G, Cola B, Bazzocchi A, Righini R, Pini P, Fornari F, Bolondi L. Real time contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from gastrointestinal cancer. *BMC Cancer* 2007;7:171.
- Piscaglia F, Gianstefani A, Ravaioli M, Golfieri R, Cappelli A, Giampalma E, Sagrini E, Imbriaco G, Pinna AD, Bolondi L. Criteria for diagnosing benign portal vein thrombosis in the assessment of patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma for liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:658–667.
- Piscaglia F, Nolsoe C, Dietrich CF, Cosgrove DO, Gilja OH, Bachmann Nielsen M, Albrecht T, Barozzi L, Bertolotto M, Catalano O, Claudon M, Clevert DA, Correias JM, D'Onofrio M, Drudi FM, Eyding J, Giovannini M, Hocke M, Ignee A, Jung EM, Klauser AS, Lassau N, Leen E, Mathis G, Saftoiu A, Seidel G, Sidhu PS, ter Haar G, Timmerman D, Weskott HP. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med* 2011;33:33–59.
- Piskunowicz M, Kosiak W, Irga N. Primum non nocere? Why can't we use second generation ultrasound contrast agents for the examination of children? *Ultraschall Med* 2011;32:83–86.
- Qiang L, Yan L, Chao-Xin Y, Zeng Y, Wu H, Lei Z, Zhong Y, Fan YT, Wang HH, Luo Y. Value of contrast-enhanced intraoperative ultrasound for cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma: A report of 20 cases. *World J Gastroenterol* 2008;14:4005–4010.
- Quaia E, D'Onofrio M, Palumbo A, Rossi S, Bruni S, Cova M. Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *Eur Radiol* 2006;16:1599–1609.
- Ridolfi F, Abbattista T, Marini F, Vedovelli A, Quagliarini P, Busilacchi P, Brunelli E. Contrast-enhanced ultrasound to evaluate the severity of chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis* 2007;39:929–935.
- Rossi S, Rosa L, Ravetta V, Cascina A, Quaretti P, Azzaretti A, Scagnelli P, Tinelli C, Dionigi P, Calliada F. Contrast-enhanced versus conventional and color Doppler sonography for the detection of thrombosis of the portal and hepatic venous systems. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186:763–773.
- Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, Massironi S, Della Corte C, Ronchi G, Rumi MG, Biondetti P, Colombo M. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010;59: 638–644.
- Sasaki A, Kai S, Iwashita Y, Hirano S, Ohta M, Kitano S. Microsatellite distribution and indication for locoregional therapy in small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005;103:299–306.
- Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995;19:59–71.
- Schlottmann K, Klebl F, Zorger N, Feuerbach S, Scholmerich J. Contrast-enhanced ultrasound allows for interventions of hepatic lesions which are invisible on conventional B-mode. *Z Gastroenterol* 2004;42:303–310.
- Schuessler G, Fellbaum C, Fauth F, Jacobi V, Schmidt-Matthiesen A, Ignee A, Dietrich CF. [The inflammatory pseudotumour – an unusual liver tumour]. *Ultraschall Med* 2006;27:273–279.
- Seitz K, Bernatik T, Strobel D, Blank W, Friedrich-Rust M, Strunk H, Greis C, Kratzner W, Schuler A. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions in clinical practice (DEGUM Multicenter Trial): CEUS vs. MRI – a prospective comparison in 269 patients. *Ultraschall Med* 2010;31:492–499.
- Seitz K, Greis C, Schuler A, Bernatik T, Blank W, Dietrich CF, Strobel D. Frequency of tumor entities among liver tumors of unclear etiology initially detected by sonography in the noncirrhotic or cirrhotic livers of 1349 patients. Results of the DEGUM multicenter study. *Ultraschall Med* 2011;32:598–603.
- Shaw AS, Ryan SM, Beese RC, Sidhu PS. Ultrasound of non-vascular complications in the post liver transplant patient. *Clin Radiol* 2003;58:672–680.
- Shiozawa K, Watanabe M, Takayama R, Takahashi M, Wakui N, Iida K, Sumino Y. Evaluation of local recurrence after treatment for hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced ultrasonography using Sonazoid: comparison with dynamic computed tomography. *J Clin Ultrasound* 2010;38: 182–189.
- Sidhu PS, Shaw AS, Ellis SM, Karani JB, Ryan SM. Microbubble ultrasound contrast in the assessment of hepatic artery patency following liver transplantation: role in reducing frequency of hepatic artery arteriography. *Eur Radiol* 2004;14:21–30.
- Simpson DH, Chin CT, Burns PN. Pulse inversion Doppler: a new method for detecting nonlinear echoes from microbubble contrast agents. *IEEE Trans on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Freq Control* 1999;46:372–382.
- Skyba DM, Price RJ, Linka AZ, Skalak TC, Kaul S. Direct in vivo visualization of intravascular destruction of microbubbles by ultrasound and its local effects on tissue. *Circulation* 1998;98: 290–293.
- Sorrentino P, D'Angelo S, Tarantino L, Ferbo U, Bracigliano A, Vecchione R. Contrast-enhanced

- sonography versus biopsy for the differential diagnosis of thrombosis in hepatocellular carcinoma patients. *World J Gastroenterol* 2009;15: 2245–2251.
- Strobel D, Kleinecke C, Hansler J, Frieser M, Handl T, Hahn EG, Bernatik T. Contrast-enhanced sonography for the characterisation of hepatocellular carcinomas correlation with histological differentiation. *Ultraschall Med* 2005;26:270–276.
- Strobel D, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich C, von Herbay A, Friedrich-Rust M, Kunze G, Becker D, Will U, Kratzer W, Albert FW, Pachmann C, Dirks K, Strunk H, Greis C, Bernatik T. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions – diagnostic accuracy in clinical practice (DEGUM multicenter trial). *Ultraschall Med* 2008;29:499–505.
- Su HL, Qian YQ, Wei ZR, He JG, Li GQ, Zhang J, Zhou XD, Jing W. Real-time myocardial contrast echocardiography in rat: infusion versus bolus administration. *Ultrasound Med Biol* 2009;35: 748–755.
- Szabo T. *Diagnostic Ultrasound Imaging. Insite Out (Biomedical Engineering)* ISBN 0126801452. Ed./ Academic Press 2004.
- Therasse P, Arbutk SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205–216.
- Tiemann K, Lohmeier S, Kuntz S, Koster J, Pohl C, Burns P, Porter TR, Nanda NC, Liideritz B, Becher H. Real-time contrast echo assessment of myocardial perfusion at low emission power: First experimental and clinical results using power pulse inversion imaging. *Echocardiography* 1999;16: 799–809.
- Torzilli G, Del Fabbro D, Palmisano A, Donadon M, Bianchi P, Roncalli M, Balzarini L, Montorsi M. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during hepatectomies for colorectal cancer liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1148–1153; discussion 53–4.
- Torzilli G, Del Fabbro D, Palmisano A, Donadon M, Montorsi M. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography: a valuable and not any more monocentric diagnostic technique performed in different ways. *Ann Surg* 2007;245:152–153; author reply-3.
- Trillaud H, Bruel JM, Valette PJ, 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;15: 3748–3756.
- Vilana R, Forner A, Bianchi L, Garcia-Criado A, Rimola J, de Lope CR, Reig M, Ayuso C, Bru C, Bruix J. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatology* 2010;51: 2020–2029.
- Wang Z, Xu HX, Xie XY, Xie XH, Kuang M, Xu ZF, Liu GJ, Chen LD, Lin MX, Lu MD. Imaging features of hepatic angiomyolipomas on real-time contrast-enhanced ultrasound. *Br J Radiol* 2010; 83:411–418.
- Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S. Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. *Circulation* 1998;97:473–483.
- Wilson SR, Burns PN. An algorithm for the diagnosis of focal liver masses using microbubble contrast-enhanced pulse-inversion sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:1401–1412.
- Wilson SR, Kim TK, Jang HJ, Burns PN. Enhancement patterns of focal liver masses: discordance between contrast-enhanced sonography and contrast-enhanced CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:W7–W12.
- World Health Organisation Offset Publication. *WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment* (Geneva, Switzerland). ISBN 92 4 170048 3. Ed World Health Organisation, 1979.
- Wu W, Chen MH, Yin SS, Yan K, Fan ZH, Yang W, Dai Y, Huo L, Li JY. The role of contrast-enhanced sonography of focal liver lesions before percutaneous biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187: 752–761.
- Xu HX, Liu GJ, Lu MD, Xie XY, Xu ZF, Zheng YL, Liang JY. Characterization of small focal liver lesions using real-time contrast-enhanced sonography: diagnostic performance analysis in 200 patients. *J Ultrasound Med* 2006a;25:349–361.
- Xu HX, Lu MD, Liu GJ, Xie XY, Xu ZF, Zheng YL, Liang JY. Imaging of peripheral cholangiocarcinoma with low-mechanical index contrast-enhanced sonography and SonoVue: initial experience. *J Ultrasound Med* 2006b;25:23–33.
- Yanagisawa K, Moriyasu F, Miyahara T, Yuki M, Iijima H. Phagocytosis of ultrasound contrast agent microbubbles by Kupffer cells. *Ultrasound Med Biol* 2007;33:318–325.
- Zheng RQ, Mao R, Ren J, Xu EJ, Liao M, Wang P, Lu MQ, Yang Y, Cai CJ, Chen GH. Contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of hepatic artery stenosis after liver transplantation: potential role in changing the clinical algorithm. *Liver Transpl* 2010;16:729–735.

Перевод на русский язык Д.А. Николайчука, А.Р. Бергман

Под редакцией д.м.н. профессора В.В. Митькова