

**4.2018**

# УЛЬТРАЗВУКОВАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

**Ultrasound & Functional Diagnostics**

ISSN 1607-0771 (Print)  
ISSN 2408-9494 (Online)

Официальный журнал Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине

[www.vidar.ru](http://www.vidar.ru)

[www.usfd.vidar.ru](http://www.usfd.vidar.ru)

[www.medimage.ru](http://www.medimage.ru)

**ВИДАР**

ISSN 1607-0771 (Print)  
ISSN 2408-9494 (Online)

# УЛЬТРАЗВУКОВАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Ultrasound & Functional Diagnostics

4.2018

Главный редактор В.В. Митьков

Зам. главного редактора В.А. Сандриков  
М.Д. Митькова

## Редакторы

ультразвуковая  
диагностика

М.Н. Алехин  
М.И. Пыков  
М.К. Рыбакова  
Е.В. Федорова

функциональная  
диагностика

Г.Г. Иванов  
В.П. Куликов  
В.И. Садовников

## Редакционный совет

Абухамад А., США  
Агеева М.И., Россия  
Балахонова Т.В., Россия  
Беляева О.А., Россия  
Бондаренко В.О., Россия  
Брюховецкий Ю.А., Россия  
Буланов М.Н., Россия  
Бурков С.Г., Россия  
Ватолин К.В., Россия  
Верзакова И.В., Россия  
Веропотвелян Н.П., Украина  
Воеводин С.М., Россия  
Глазун Л.О., Россия  
Гречанина Е.Я., Украина  
Гус А.И., Россия  
Дворяковский И.В., Россия  
Дворяковская Г.М., Россия  
Демидов В.Н., Россия

Дитрих К., Германия  
Заболотская Н.В., Россия  
Затикян Е.П., Россия  
Зубарева Е.А., Россия  
Игнашин Н.С., Россия  
Кинзерский А.Ю., Россия  
Кунцевич Г.И., Россия  
Лелюк В.Г., Россия  
Лелюк С.Э., Россия  
Лемешко З.А., Россия  
Липман А.Д., Россия  
Медведев В.Е., Украина  
Михайлов А.В., Россия  
Надточий А.Г., Россия  
Наумович Е.Г., Россия  
Озерская И.А., Россия  
Орлова Л.П., Россия  
Папиташивили А.М., Грузия

Паршин В.С., Россия  
Поморцев А.В., Россия  
Ридэн Т.В., Россия  
Салтыкова В.Г., Россия  
Сахно Ю.Ф., Россия  
Синьковская Е.С., США  
Синюкова Г.Т., Россия  
Стыгар А.М., Россия  
Татишвили Д.Г., Грузия  
Трофимова Е.Ю., Россия  
Тутчек Б., Швейцария  
Тухбатуллин М.Г., Россия  
Фазылов А.А., Узбекистан  
Феоктистова Е.В., Россия  
Хитрова А.Н., Россия  
Чекалова М.А., Россия  
Шолохов В.Н., Россия

Журнал включен ВАК РФ в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Официальный журнал Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине

**ВИДАР**

Выпускается 4 раза в год

Издается с 1995 года

109028 г. Москва, а/я 16, ООО "Видар"

тел. (495) 589-8660

ПИ № ФС77-21266 от 22.06.2005 года

2000 экз.

ISSN 1607-0771 (Print)  
ISSN 2408-9494 (Online)

# Ultrasound & Functional Diagnostics

Ультразвуковая и функциональная диагностика

4.2018

Editor-in-Chief V.V. Mitkov

Deputy Editor-in-Chief V.A. Sandrikov  
M.D. Mitkova

## Editors

Ultrasound  
Diagnostics

M.N. Alekhin  
M.I. Pykov  
M.K. Rybakova  
E.V. Fedorova

Functional  
Diagnostics

G.G. Ivanov  
V.P. Kulikov  
V.I. Sadovnikov

## Editorial Board

Abuhamad A., USA  
Ageeva M.I., Russia  
Balakhonova T.V., Russia  
Belyaeva O.A., Russia  
Bondarenko V.O., Russia  
Bryukhovetskiy Yu.A., Russia  
Bulanov M.N., Russia  
Burkov S.G., Russia  
Vatolin K.V., Russia  
Verzakova I.V., Russia  
Veropotvelyan N.P., Ukraine  
Voevodin S.M., Russia  
Glazun L.O., Russia  
Grechanina E.Ya., Ukraine  
Gus A.I., Russia  
Dvoryakovskij I.V., Russia  
Dvoryakovskaya G.M., Russia  
Demidov V.N., Russia

Dietrich Ch., Germany  
Zabolotskaya N.V., Russia  
Zatikyan E.P., Russia  
Zubareva E.A., Russia  
Ignashin N.S., Russia  
Kinzerskiy A.Yu., Russia  
Kuntsevich G.I., Russia  
Lelyuk V.G., Russia  
Lelyuk S.Eh., Russia  
Lemeshko Z.A., Russia  
Lipman A.D., Russia  
Medvedev V.E., Ukraine  
Mikhajlov A.V., Russia  
Nadtochij A.G., Russia  
Naumovich E.G., Russia  
Ozerskaya I.A., Russia  
Orlova L.P., Russia  
Papitashvili A.M., Georgia

Parshin V.S., Russia  
Pomortsev A.V., Russia  
Riden T.V., Russia  
Saltykova V.G., Russia  
Sakhno Yu.Ph., Russia  
Sinkovskaya E.S., USA  
Sinyukova G.T., Russia  
Stygar A.M., Russia  
Tatishvili D.G., Georgia  
Trofimova E.Yu., Russia  
Tutschek B., Switzerland  
Tukhbatullin M.G., Russia  
Fazylov A.A., Uzbekistan  
Feoktistova E.V., Russia  
Khitrova A.N., Russia  
Chekalova M.A., Russia  
Sholokhov V.N., Russia

Official Journal of Russian Association of Specialists in Ultrasound Diagnostics in Medicine

VIDAR

Issues per year: 4

www.usfd.vidar.ru

E-mail: vv@mitkov.ru

Published since 1995

Tel: +7 495 589-86-60

# содержание

## Ультразвуковая диагностика заболеваний внутренних органов

- Ультразвуковое исследование с контрастным усилением  
в диагностике гепатоцеллюлярной карциномы  
у пациентов с циррозом печени и без него  
А.Н. Катрич, Н.С. Рябин, С.В. Польшиков ..... 17
- Точечная эластография сдвиговой волной  
(ARFI-эластометрия) при хронических диффузных  
заболеваниях печени невирусной этиологии  
Ю.Р. Камалов, И.В. Хуторной, Е.Ю. Крыжановская,  
А.В. Филин, М.М. Морозова ..... 33
- Ультразвуковое исследование с контрастным усилением  
в дифференциальной диагностике злокачественных  
и доброкачественных опухолей почек  
Я.А. Соловьев, Л.А. Митина, М.Д. Митькова ..... 46

## Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии

- Оценка матки с помощью компрессионной  
эластографии после самопроизвольных родов  
и операции кесарева сечения  
А.М. Приходько, О.Р. Баев, С.С. Луньков,  
О.В. Еремина, А.И. Гус ..... 65
- Методика проведения скринингового исследования  
в первом триместре беременности с расчетом риска  
развития преэклампсии и задержки роста плода  
по алгоритму Фонда медицины плода  
(Fetal Medicine Foundation)  
Т.А. Ярыгина, Р.С. Батаева ..... 77
- ### Другие вопросы ультразвуковой диагностики
- Возможности качественной и количественной эластографии  
в оценке параситовидных желез при вторичном  
гиперпаратиреозе (предварительные результаты)  
Е.В. Полухина, Л.О. Глазун ..... 89

---

Подписаться на наш журнал вы можете в любом отделении связи  
(каталог Роспечати, раздел "Здравоохранение. Медицина"),  
а также в ООО "Видар"

Художники О.А. Рыченкова, А.И. Морозова  
Выпускающий редактор Ю.А. Кушель  
Редактирование Е.С. Самойлова  
Верстка Ю.А. Кушель

Читайте о нашем журнале в сети Интернет [www.usfd.vidar.ru](http://www.usfd.vidar.ru)  
Адрес для связи с редакцией [vv@mitkov.ru](mailto:vv@mitkov.ru)

# contents

## General Ultrasound

|                                                                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Contrast-enhanced ultrasound (CEUS)<br/>in the diagnosis of hepatocellular carcinoma<br/>in cirrhotic and non-cirrhotic liver</b> |    |
| <i>A.N. Katrich, N.S. Ryabin, S.V. Polshikov</i>                                                                                     | 17 |
| <b>Point shear wave elastography (ARFI-elastometry)<br/>in non-viral chronic liver diseases</b>                                      |    |
| <i>Yu.R. Kamalov, I.V. Khutornoy, E.Yu. Kryzhanovskaya,<br/>A.V. Filin, M.M. Morozova</i>                                            | 33 |
| <b>Contrast-enhanced ultrasound (CEUS)<br/>in differential diagnosis of benign<br/>and malignant renal tumors</b>                    |    |
| <i>Ya.A. Solovev, L.A. Mitina, M.D. Mitkova</i>                                                                                      | 46 |

## Obstetrics and Gynecology Ultrasound

|                                                                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Strain elastography of the uterus after spontaneous labor<br/>and cesarean section</b>                                                                                    |    |
| <i>A.M. Prikhodko, O.R. Baev, S.S. Lunkov, O.V. Eremina, A.I. Gus</i>                                                                                                        | 65 |
| <b>Methodology of 1<sup>st</sup> trimester screening for preeclampsia<br/>and intrauterine growth restriction according<br/>to Fetal Medicine Foundation algorithm (FMF)</b> |    |
| <i>T.A. Yarygina, R.S. Bataeva</i>                                                                                                                                           | 77 |

## Other Trends in Ultrasound Diagnostics

|                                                                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Strain and shear-wave elastography in parathyroid glands<br/>evaluation in patients with secondary hyperparathyroidism<br/>(preliminary study)</b> |    |
| <i>E.V. Polukhina, L.O. Glazun</i>                                                                                                                    | 89 |

# Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени и без него

А.Н. Катрич<sup>1, 2</sup>, Н.С. Рябин<sup>1</sup>, С.В. Польшиков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ “Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского” Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО “Кубанский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар

Цель исследования – продолжение изучения особенностей контрастирования гепатоцеллюлярной карциномы при ультразвуковом исследовании с контрастным усилением у пациентов с циррозом печени и без него. Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 56 пациентов с морфологически верифицированной гепатоцеллюлярной карциномой. По клинико-морфологическим данным пациенты были разделены на две группы: в группу 1 вошли 36 пациентов с циррозом печени, в группу 2 – 20 пациентов без цирроза печени. Всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование печени с контрастным усилением. Использовали ультразвуковые сканеры Aixplorer (Super Sonic Imagine, Франция) (конвексный датчик

с диапазоном частот 1–6 МГц) и Acuson S2000 (Siemens, Германия) (конвексный датчик с диапазоном частот 2–6 МГц), имеющие режимы работы с ультразвуковыми контрастными препаратами. В качестве ультразвукового контрастного препарата использовался Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария), который вводился внутривенно болюсно. Начало поступления ультразвукового контрастного препарата в паренхиму печени (начало артериальной фазы) у пациентов группы 1 (пациенты с циррозом печени) было статистически значимо быстрее, чем у пациентов группы 2 ( $P = 0,001$ ). Показатели динамики поступления ультразвукового контрастного препарата в опухоль и динамики вымывания из опухоли у больных

А.Н. Катрич – к.м.н., заведующий отделением ультразвуковой диагностики ГБУЗ “Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского” Министерства здравоохранения Краснодарского края; ассистент кафедры хирургии №1 ФГБОУ ВО “Кубанский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар. Н.С. Рябин – врач-эндоскопист эндоскопического отделения № 2 ГБУЗ “Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского” Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар. С.В. Польшиков – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ “Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского” Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар.

**Контактная информация:** 350086 г. Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167, ГБУЗ “НИИ – ККБ № 1”, отделение ультразвуковой диагностики. Катрич Алексей Николаевич. Тел.: +7 (918) 492-09-46. E-mail: katrich-a1@yandex.ru

циррозом печени достоверно не отличаются от таковых у пациентов с непораженной циррозом паренхимой. Статистически значимая умеренная корреляционная связь выявлена между размером очагового образования и наличием зон гипоперфузии ( $r_s = 0,47$ ,  $P = 0,000$ ). Для гепатоцеллюлярной карциномы вне зависимости от степени дифференцировки опухоли характерно начало вымывания ультразвукового контрастного препарата после 62-й секунды от начала исследования. Значения параметров, характеризующих вымывание ультразвукового контрастного препарата из опухоли, имеют достоверные различия при сравнении подгрупп G1 и G2 с подгруппой G3 ( $P < 0,05$ ). При значении времени начала вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага менее 79 с чувствительность и специфичность ультразвукового исследования с контрастным усилением в прогнозировании степени G3 гепатоцеллюлярной карциномы равны 95,7 и 90,0%, а при значении времени максимального вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага менее 270 с – 69,6 и 90,0%.

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование с контрастным усилением (КУУЗИ), Соновью, гепатоцеллюлярная карцинома, цирроз печени.

**Цитирование:** Катрич А.Н., Рябин Н.С., Польшиков С.В. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени и без него // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2018. № 4. С. 17–32.

## ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, рак печени является пятой по распространенности опухолью в мире, частота его составляет до 7,6% среди злокачественных поражений печени [1]. В развитых странах, по данным на 2012 г., смертность от этого заболевания находилась на третьем месте (9,1%) после рака легких (18,0%) и желудка (9,7%) [2].

Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) в популяции стремительно растет. В исследовании, проведенном Национальным институтом рака (США), было высказано предположение о динамическом росте заболеваемости ГЦК до 2030 г. Это предположение связывается в первую очередь с явлениями миграции населения и эпидемией гепатита С [3]. Общепризнано, что группой высокого риска являются больные с циррозом печени. Распространенность цирроза печени среди пациентов с ГЦК составляет 85–95% [4]. Однако в исследовании O.V. Makarova-Rusher et al. (2016) [5] было показано, что ряд заболеваний, в частности неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром, также способствуют увеличению числа пациентов с ГЦК, что имеет чрезвычайно важное значение ввиду их распространенности в популяции.

Хирургическое вмешательство – единственная потенциальная возможность радикального лечения ГЦК, однако оно оправдано при условии обнаружения опухоли печени на ранних стадиях [6, 7].

Ключевую роль в диагностике ГЦК играют методы медицинской визуализации. Ультразвуковое исследование традиционно рассматривается как скрининговый метод в диагностике очаговых образований печени [8]. Однако, несмотря на совершенствование техники, по-прежнему актуальным остается риск диагностических ошибок [9, 10].

По данным В.В. Митькова, Ю.А. Брюховецкого [11], при размерах опухоли до 3 см в диаметре могут быть сложности дифференциации ГЦК от ряда доброкачественных очаговых и псевдоочаговых поражений, а также от вторичных злокачественных поражений. По мнению А.А. Парфеновой [12], чувствительность ультразвукового исследования при первичном раке печени невысока и составляет 47,9%, а специфичность – 85,5%. По данным систематического обзора с метаанализом (2006) [13], расчетные чувствительность и специфичность составляют 60% (95%-й доверительный интервал (ДИ) – 44–76%) и 97% (95%-й ДИ – 95–98%) соответственно (без учета размеров образований и данных ультразвукового контрастирования).

Ввиду невысоких цифр эффективности ультразвукового метода возникает необхо-



димось в применении дополнительных методик. Ими являются онкомаркеры в сыворотке крови (альфа-фетопrotein), компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ), биопсия и диагностическая лапароскопия. Одними из информативных методов лучевой диагностики являются КТ и МРТ. По данным упомянутого выше обзора [13], в диагностике ГЦК КТ имеет расчетную чувствительность 68% (95%-й ДИ – 55–80%) и расчетную специфичность 93% (95%-й ДИ – 89–96%), МРТ – 81% (95%-й ДИ – 70–91%) и 85% (95%-й ДИ – 77–93%) соответственно [13].

Согласно данным Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)) 2005 г., узловые образования размером более 2 см, в исследовании которых отображается типичный сосудистый рисунок при КТ с контрастным усилением или МРТ с контрастным усилением, можно считать ГЦК без подтверждения методом биопсии. Для образований от 1 до 2 см диагноз “ГЦК” без биопсии требует подтверждения типичного сосудистого рисунка при использовании контраст-усиленных КТ и МРТ [14]. Такого же мнения придерживаются и отечественные специалисты в Практических рекомендациях по лекарственному лечению гепатоцеллюлярного рака 2017 г. [15].

При анализе литературы обращает на себя внимание достаточно широкий разброс показателей чувствительности лучевых методов при исследовании образований печени размером <20 мм. Согласно имеющимся данным, чувствительность этих методов значительно снижается (относительно данных без учета размеров образований) и колеблется от 35,7% [16] до 61,7% [17] для контраст-усиленной МРТ и от 61% [18] до 85,3% [19] для контраст-усиленной КТ. Объединенные показатели чувствительности контраст-усиленных КТ и МРТ в обнаружении ГЦК составляют 37 и 55% соответственно [20].

Как и все методики лучевой диагностики, помимо достоинств методы КТ и МРТ имеют и свои недостатки. Для КТ – это ионизирующее излучение. Для МРТ – шум при исследовании, боязнь пациентами замкнутого пространства и невозможность проведения исследования при наличии

**Таблица 1.** Сосудистые фазы КУУЗИ печени (время визуализации после введения препарата) [21]

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

*Примечание:* портальная и поздняя фазы начинаются после окончания предшествующей фазы. Индивидуальные гемодинамические и другие факторы (например, место введения) могут оказывать влияние на время поступления [21].

у больного металлических имплантатов. Помимо специфических недостатков, присущих каждому методу, существуют и те, которые их объединяют: техническая сложность, низкая доступность и высокая стоимость [14].

В последнее время интенсивно развивается такой метод визуализации, как ультразвуковое исследование с контрастным усилением (КУУЗИ). КУУЗИ в изучении очаговых поражений органов во многом схоже с контраст-усиленными КТ и МРТ. Однако главной отличительной способностью метода является то, что он позволяет получать информацию об особенностях кровоснабжения патологического образования без лучевой нагрузки в режиме реального времени. Ультразвуковые контрастные препараты не обладают нефро- и гепатотоксичностью и имеют гораздо меньшую частоту аллергических и анафилактических реакций [21]. Одним из широко известных препаратов является Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария), который в настоящее время наиболее часто используется во всем мире и в 2013 г. официально зарегистрирован в России. С целью дифференциальной диагностики очаговых новообразований печени методика КУУЗИ во всем мире применяется уже более 15 лет. В процессе проведения КУУЗИ печени выделены три перекрывающиеся друг друга фазы исследования (табл. 1) [21].

Описаны типичные признаки ГЦК, а именно гиперконтрастирование в артериальную и гипоконтрастирование в портальную и позднюю фазы исследования. Однако существенно разнятся данные о качествен-



ных и временных характеристиках описываемых изменений. Для ГЦК в артериальную фазу исследования характерно однородное усиленное контрастирование, но в то же время оно может быть неоднородным. Наличие кольцевидного контрастирования (ободка по периферии) нехарактерно для ГЦК [22], однако, по данным ряда авторов [23–26], подобного рода характеристика усиления в артериальную фазу встречается до 30% всех случаев ГЦК. Гипоконтрастирование в поздние фазы исследования, соответствующее феномену вымывания, характеризует практически все злокачественные образования печени и является ключевым признаком для всех методов лучевой диагностики [21]. Известно, что эффект вымывания при ГЦК менее выражен в сравнении с другими первичными или вторичными опухолями печени и имеет тенденцию к более позднему началу [23, 25]. При циррозе печени наиболее часто при ГЦК этот эффект проявляется после 1-й минуты от начала исследования [21]. Однако, по данным ряда авторов [27, 28], до 25% случаев ГЦК могут иметь эффект вымывания контрастного вещества, который начинается только после 3-й минуты исследования. В случае с низкодифференцированной карциномой имеются данные о характерном вымывании контрастного препарата до 60-й секунды исследования [27–30]. Подобные разноречивые сведения существенно затрудняют интерпретацию полученных во время исследования данных.

В Клинических рекомендациях по ультразвуковому исследованию печени с применением контрастных препаратов 2012 г. [21] имеется указание о необходимости отдельного описания характеристик очаговых поражений печени у пациентов с циррозом печени и без него. Это связано в первую очередь с тем, что частота ГЦК у пациентов с циррозом печени составляет 95% среди всех очаговых поражений. В то же время в проанализированной нами литературе практически не имеется сведений о роли КУУЗИ в диагностике ГЦК в неповрежденной циррозом печени, а также о наличии или отсутствии особенностей контрастирования опухолей в этой группе пациентов. При этом общепризнанным является факт значительных изменений печеночной гемодинамики на фоне цирроза

печени, в частности о повышении ряда параметров артериального и снижении ряда параметров портального кровотока [31–33].

Цель исследования – продолжение изучения особенностей контрастирования ГЦК при КУУЗИ у пациентов с циррозом печени и без него.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 56 пациентов с морфологически верифицированной ГЦК, проходивших стационарное лечение в ГБУЗ “Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского” Министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Краснодар) в 2016–2017 гг.

По клинико-морфологическим данным пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу и возрасту. Критерием деления на группы стало наличие или отсутствие цирроза печени. Критерием исключения пациентов из исследования являлось наличие грубой соматической патологии, прежде всего связанной с нарушением центральной гемодинамики, которая могла влиять на кинетику и динамику ультразвукового контрастного препарата в сосудистом русле. Критериями включения пациентов в исследование были отсутствие асцита, уровень тромбоцитов не менее  $80 \times 10^9$ , МНО  $<2,5$ , что позволило выполнить морфологическую верификацию выявленных новообразований.

В группу 1 пациентов с циррозом печени ( $n = 36$ ) вошли 20 (55,6%) мужчин и 16 (44,4%) женщин в возрасте от 44 до 70 лет. Согласно морфологическим данным по степени дифференцировки ГЦК, степень дифференцировки опухоли G1 имели 15 пациентов, G2 – 13, степень дифференцировки G3 была диагностирована у 8 пациентов. Размеры выявленных образований находились в пределах 17–90 мм.

В группу 2 ( $n = 20$ ) были включены 12 (60,0%) мужчин и 8 (40,0%) женщин в возрасте от 46 до 74 лет. По степени дифференцировки ГЦК пациенты распределились следующим образом: G1 – 7 больных, G2 – 9, G3 – 4. Размеры выявленных образований находились в пределах 13–90 мм.

Степень дифференцировки ГЦК G4 в исследованных группах больных диагностирована не была.

Всем пациентам выполнялось мультипараметрическое ультразвуковое исследование, включающее в себя КУУЗИ печени. В своей работе мы использовали ультразвуковые сканеры Aixplorer (Super Sonic Imagine, Франция) (конвексный датчик с диапазоном частот 1–6 МГц) и Acuson S2000 (Siemens, Германия) (конвексный датчик с диапазоном частот 2–6 МГц), имеющие режимы работы с ультразвуковыми контрастными препаратами. Работа была одобрена Этическим комитетом ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Ультразвуковое исследование выполнялось после получения предварительного информированного согласия в стандартном положении пациента – лежа на спине или на левом боку с запрокинутой правой рукой. В качестве контрастного агента использовался ультразвуковой кон-

трастный препарат Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария), который вводился внутривенно болюсно в объеме 1,0–1,5 мл через периферический катетер 18–20G, установленный в кубитальную вену. После введения ультразвукового контрастного препарата катетер промывался 1–3 мл 0,9% -го раствора хлорида натрия в соответствии с рекомендациями [21]. Запись видеоклипа исследования начиналась непосредственно с момента введения Соновью. Оценка артериальной фазы проводилась без перерыва, при оценке портальной и поздней фаз в сканировании делались перерывы. Длительность всех контраст-усиленных исследований находилась в диапазоне от 5 до 6 мин. Ни одного осложнения, связанного с применением ультразвукового контрастного препарата, зафиксировано не было.

Для решения поставленных в исследовании задач в обеих группах оценивались качественные и количественные (временные) параметры динамики ультразвукового контрастного препарата, которые представлены в табл. 2.

**Таблица 2.** Качественные и количественные параметры динамики Соновью

| Параметры                                                                                 | Характеристика параметров                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Количественные параметры</b>                                                           |                                                                             |
| Время начала контрастирования в очаге, с                                                  | –                                                                           |
| Время начала контрастирования в паренхиме печени, с                                       | –                                                                           |
| Время максимального контрастирования в очаге, с                                           | –                                                                           |
| Время максимального контрастирования в паренхиме печени, с                                | –                                                                           |
| Время выравнивания контрастирования в очаге и паренхиме печени, с                         | –                                                                           |
| Время начала вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага, с                 | –                                                                           |
| Время максимального вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага, с          | –                                                                           |
| <b>Качественные параметры</b>                                                             |                                                                             |
| Характеристика сосудистого рисунка в очаге (1)                                            | однородный сосудистый рисунок<br>асимметричный хаотичный сосудистый рисунок |
| Характеристика сосудистого рисунка в очаге (2)                                            | наличие зон гипоперфузии<br>отсутствие зон гипоперфузии                     |
| Поступление ультразвукового контрастного препарата в очаг по отношению к паренхиме печени | раннее<br>синхронное<br>замедленное                                         |
| Интенсивность контрастирования в очаге в сравнении с паренхимой печени                    | более интенсивно<br>менее интенсивно                                        |

После проведения КУУЗИ всем пациентам была выполнена чрескожная биопсия печени под ультразвуковым контролем. Для ее выполнения использовалась полуавтоматическая система Vitesse Biopsy (OptiMed, Германия) с иглой 16G. Биоптат сразу помещался в фиксирующую жидкость – 10% -й раствор нейтрального забуференного формалина. Осуществлялись фиксация препарата в течение 12–24 ч и спиртовая проводка по стандартной методике с заливкой в парафин с последующим приготовлением серийных срезов толщиной 3–5 мкм с окраской гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону. Репрезентативность биопсии оценивалась по количеству порталных трактов.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 6 и SPSS 17.0. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами, количественные переменные представлены в виде медианы, 5–95-го перцентилей, минимального – максимального значений. Сравнение количественных признаков в независимых группах проводили по критерию Манна–Уитни. Результаты считали достоверными при  $P < 0,05$ . Для определения наличия и силы связи между значениями размера очагового образования печени и качественными характеристиками сосудистого русла опухоли был проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Для определения порогового значения использовался ROC-анализ с построением ROC-кривых.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения наличия или отсутствия изменений гемодинамики в паренхиме печени, пораженной и непораженной циррозом, проведен сравнительный анализ параметров артериальной фазы в группах 1 и 2. Полученные данные представлены в табл. 3.

При проведении сравнительного анализа выявлено, что начало поступления ультразвукового контрастного препарата в паренхиму печени у больных циррозом печени было статистически значимо быстрее, чем время поступления в неизмененную паренхиму ( $P = 0,001$ ). При этом время максимального контрастирования в группах не различалось ( $P = 0,117$ ). Полученные нами результаты подтверждают данные об артериализации печеночного кровотока на фоне нарушения portalной перфузии у пациентов с циррозом печени [31–33].

Для изучения влияния изменений гемодинамики в паренхиме печени на фоне цирроза на показатели динамики ультразвукового контрастного препарата в опухоли был проведен сравнительный анализ параметров контрастирования очага в артериальной фазе, а также параметров вымывания в группах 1 и 2. Полученные данные представлены в табл. 4 и 5. Достоверных различий изучаемых параметров контрастирования очага в артериальной фазе исследования (время начала контрастирования, время максимального контрастирования и время выравнивания контрастирования в очаге и паренхиме печени) между двумя группами пациентов не выявлено ( $P = 0,070$ ,  $0,301$  и  $0,596$  соответственно). Статистически зна-

**Таблица 3.** Параметры артериальной фазы КУУЗИ в паренхиме печени

| Статистические показатели           | Группа 1<br>(цирроз)<br>(n = 36) |                                         | Группа 2<br>(без цирроза)<br>(n = 20) |                                         |
|-------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                     | Время начала контрастирования, с | Время максимального контрастирования, с | Время начала контрастирования, с      | Время максимального контрастирования, с |
| Медиана                             | 13                               | 28                                      | 22*                                   | 28                                      |
| 5–95-й перцентили                   | 8–27                             | 24–36                                   | 12–35                                 | 11–37                                   |
| Минимальное – максимальное значения | 6–33                             | 14–37                                   | 12–35                                 | 11–37                                   |

Примечание: \* – достоверность различий между группами 1 и 2 при  $P = 0,001$ .

Таблица 4. Параметры артериальной фазы КУУЗИ в очаге

| Статистические показатели           | Группа 1 (цирроз) (n = 36)       |                                         |                                                                   | Группа 2 (без цирроза) (n = 20)  |                                         |                                                                   |
|-------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
|                                     | Время начала контрастирования, с | Время максимального контрастирования, с | Время выравнивания контрастирования в очаге и паренхиме печени, с | Время начала контрастирования, с | Время максимального контрастирования, с | Время выравнивания контрастирования в очаге и паренхиме печени, с |
| Медиана                             | 14                               | 26                                      | 35                                                                | 17                               | 30                                      | 41                                                                |
| 5–95-й процентиля                   | 8–28                             | 16–36                                   | 24–100                                                            | 11–28                            | 14–42                                   | 15–46                                                             |
| Минимальное – максимальное значения | 7–30                             | 16–36                                   | 20–240                                                            | 11–28                            | 14–42                                   | 15–46                                                             |

Таблица 5. Параметры динамики вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага

| Статистические показатели           | Группа 1 (цирроз) (n = 36) |                                  | Группа 2 (без цирроза) (n = 20) |                                  |
|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
|                                     | Время начала вымывания, с  | Время максимального вымывания, с | Время начала вымывания, с       | Время максимального вымывания, с |
| Медиана                             | 85                         | 270                              | 95                              | 280                              |
| 5–95-й процентиля                   | 62–300                     | 103–360                          | 68–240                          | 103–360                          |
| Минимальное – максимальное значения | 62–300                     | 103–360                          | 68–240                          | 103–360                          |

Таблица 6. Качественные параметры КУУЗИ

| Параметры                                                                                 | Характеристика параметров                  | Все пациенты (n = 56) | Группа 1 (цирроз) (n = 36) | Группа 2 (без цирроза) (n = 20) | P     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------|----------------------------|---------------------------------|-------|
| Характеристика сосудистого рисунка в очаге (1)                                            | однородный сосудистый рисунок              | 8 (14,3%)             | 5 (13,9%)                  | 3 (15,0%)                       | 0,904 |
|                                                                                           | асимметричный хаотичный сосудистый рисунок | 48 (85,7%)            | 31 (86,1%)                 | 17 (85,0%)                      |       |
| Характеристика сосудистого рисунка в очаге (2)                                            | наличие зон гипоперфузии                   | 20 (35,7%)            | 11 (30,6%)                 | 9 (45,0%)                       | 0,533 |
|                                                                                           | отсутствие зон гипоперфузии                | 36 (64,3%)            | 25 (69,4%)                 | 11 (55,0%)                      |       |
| Поступление ультразвукового контрастного препарата в очаг по отношению к паренхиме печени | раннее                                     | 11 (19,6%)            | 5 (13,9%)                  | 6 (30,0%)                       | 0,548 |
|                                                                                           | синхронное                                 | 9 (16,1%)             | 5 (13,9%)                  | 4 (20,0%)                       |       |
|                                                                                           | замедленное                                | 36 (64,3%)            | 26 (72,2%)                 | 10 (50,0%)                      |       |
| Интенсивность контрастирования в очаге в сравнении с паренхимой печени                    | более интенсивно                           | 53 (94,6%)            | 34 (94,4%)                 | 19 (95,0%)                      | 0,756 |
|                                                                                           | менее интенсивно                           | 3 (5,4%)              | 2 (5,6%)                   | 1 (5,0%)                        |       |

чимых различий параметров вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага (время начала вымывания и время максимального вымывания) между группами 1 и 2 также не выявлено ( $P = 0,051$  и  $0,691$  соответственно). При проведении сравнительного анализа между параметрами “время начала контрастирования в паренхиме” и “время начала контрастирования в очаге” в группах 1 и 2 статистически значимых различий не выявлено ( $P = 0,346$  и  $P = 0,193$  соответственно). Аналогичные результаты получены при проведении сравнительного анализа между параметрами “время максимального контрастирования в паренхиме” и “время максимального контрастирования в очаге” в группах 1 и 2 ( $P = 0,191$  и  $P = 0,514$  соответственно).

Таким образом, показатели динамики поступления ультразвукового контрастного препарата в ГЦК (артериальная фаза) и динамики вымывания из очага поражения у больных циррозом печени достоверно не отличаются от таковых значений у пациентов с непораженной циррозом паренхимой, следовательно, не связаны с особенностями артериального и венозного кровотока печени. Полученные нами данные подтверждают результаты морфологических исследований, которые свидетельствуют

о том, что по мере прогрессирования диспластических изменений происходит снижение нормального венозного и усиление патологического артериального кровоснабжения печеночной ткани [34–36]. Именно прогрессивное (ступенчатое) развитие атипичных печеночных артерий (следствие неоангиогенеза в опухолевой ткани) и является определяющим фактором в диагностике ГЦК при помощи методов медицинской визуализации.

Результаты анализа качественных параметров представлены в табл. 6. Статистически значимые различия при сравнении групп 1 и 2 не выявлены. Полученные результаты по ряду ключевых позиций, а именно гиперконтрастирование опухоли и возможное наличие зон гипоперфузии, вполне сопоставимы с данными зарубежных коллег [23, 24, 26]. Однако по некоторым характеристикам нами были получены отличные данные. В руководстве Н.-Р. Weskott (2014) [22] есть упоминание о том, что в большинстве случаев контрастное усиление в узле ГЦК начинается раньше, чем в паренхиме печени. В нашем исследовании только 19,6% опухолей имели такую особенность контрастирования. В Клинических рекомендациях по ультразвуковому исследованию печени с применением кон-



Таблица 7. Размер очагов в печени (мм)

| Статистические показатели и подгруппы | Группа 1 (цирроз) (n = 36) | Группа 2 (без цирроза) (n = 20) | P     |
|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|-------|
| Медиана                               | 37,5                       | 40,0                            | 0,751 |
| 5–95-й процентиля                     | 20,0–80,0                  | 13,9–90,0                       |       |
| Минимальное – максимальное значения   | 17,0–90,0                  | 13,0–90,0                       |       |
| Очаг до 2 см включительно             | 5                          | 2                               | 0,753 |
| Очаг от 2 до 5 см включительно        | 20                         | 10                              |       |
| Очаг более 5 см                       | 11                         | 8                               |       |

Таблица 8. Результаты корреляционного анализа среди всех пациентов

| Корреляции                                                                                         | r <sub>s</sub> | P     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------|
| Размер и однородность сосудистого рисунка                                                          | 0,07           | 0,662 |
| Размер и наличие зон гипоперфузии                                                                  | 0,47           | 0,000 |
| Размер и поступление ультразвукового контрастного препарата в очаг по отношению к паренхиме печени | 0,16           | 0,285 |
| Размер и интенсивность контрастирования в очаге в сравнении с паренхимой печени                    | –0,11          | 0,468 |

трастных препаратов 2012 г. [21] имеются данные, основанные на мнении экспертов, о том, что гиперконтрастирование ГЦК в артериальной фазе является однородным. По нашим данным контрастирование 85,7% исследованных узлов имело неоднородный характер.

Очаги размером до 2 см включительно наблюдались у 12,5% (7 из 56), от 2 до 5 см включительно – у 53,6% (30 из 56) и более 5 см – у 33,9% (19 из 56) пациентов. Размер очаговых новообразований в исследуемых группах статистически значимо не различался (табл. 7).

Для определения наличия связи между размером ГЦК и качественными параметрами (характеристики сосудистого рисунка в очаге, поступление ультразвукового контрастного препарата в очаг по отношению к паренхиме печени, интенсивность контрастирования в очаге в сравнении с паренхимой печени) среди всех пациентов проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в табл. 8.

Статистически значимая умеренная корреляционная связь выявлена между размером очагового образования и наличием зон гипоперфузии. При этом зоны гипоперфузии наблюдались в образованиях более 5 см у 78,9% (15 из 19), а остальные в обра-

зованиях от 2 до 5 см, что составило 16,7% (5 из 30). Это соответствует литературным данным и характеризует некробиотические процессы в опухолевой ткани [22].

Учитывая полученные нами данные об отсутствии различий динамики ультразвукового контрастного препарата в ГЦК между группами 1 и 2, решено проанализировать анализируемые показатели в зависимости от степени дифференцировки опухоли. Согласно морфологическим данным были выявлены три степени градации ГЦК: G1, G2 и G3. Следует отметить, что у пациентов с G1 и G2 вымывание ультразвукового контрастного препарата в ГЦК не наблюдалось до 6-й минуты исследования включительно в 50,0% (n = 11) и 18,2% (n = 4) случаев соответственно, при этом вымывание ультразвукового контрастного препарата у больных с G3 регистрировалось в 100,0% случаев. Показатели динамики поступления и вымывания ультразвукового контрастного препарата в очаге в зависимости от степени дифференцировки ГЦК представлены в табл. 9.

Для ГЦК вне зависимости от степени дифференцировки опухоли характерно начало вымывания ультразвукового контрастного препарата после 62-й секунды от начала исследования.



**Таблица 9.** Параметры динамики поступления и вымывания ультразвукового контрастного препарата в очаге в зависимости от степени дифференцировки ГЦК независимо от наличия или отсутствия цирроза печени

| Степени дифференцировки (подгруппы) | Время начала контрастирования в очаге, с | Время максимального контрастирования в очаге, с | Время выравнивания контрастирования в очаге и паренхиме печени, с | Время начала вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага, с | Время максимального вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага, с |
|-------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| G1<br>(n = 22)                      | 16<br>11–30<br>11–30                     | 28<br>14–42<br>14–42                            | 36<br>15–240<br>15–240                                            | 240*<br>80–300<br>80–300<br>(n = 11)                                      | 300*<br>160–360<br>160–360<br>(n = 11)                                           |
| G2<br>(n = 22)                      | 14<br>8–27<br>8–27                       | 28<br>16–36<br>16–36                            | 34<br>24–60<br>24–60                                              | 131*<br>70–240<br>70–240<br>(n = 18)                                      | 300*<br>103–360<br>103–360<br>(n = 18)                                           |
| G3<br>(n = 12)                      | 15<br>7–25<br>7–25                       | 28<br>19–38<br>19–38                            | 30<br>20–36<br>20–36                                              | 70<br>62–80<br>62–80                                                      | 200<br>103–280<br>103–280                                                        |

*Примечание:* на первой строке представлена медиана, на второй – 5–95-й процентиля, на третьей – минимальное – максимальное значения. \* – достоверность различий со степенью G3 при  $P < 0,05$ .

Полученные нами результаты сопоставимы с сегодняшним пониманием механизма канцерогенеза при ГЦК. По современным представлениям [35], принято считать, что в подавляющем большинстве случаев ГЦК, развивающиеся на фоне цирроза печени, проходят многоступенчатый путь своего развития: узел регенерации, узел с различной степенью дисплазии, диспластический узел с очагом ГЦК, высокодифференцированная ГЦК (G1), умереннодифференцированная ГЦК (G2) и низкодифференцированная ГЦК (G3, G4). Эти морфологические изменения сопровождаются исчезновением нормальных интра nodулярных сосудов и прогрессивным увеличением артериального кровоснабжения узла вследствие неоангиогенеза [37].

Таким образом, характеризуя параметры вымывания, которые имеют корреляцию со степенью дифференцировки опухоли (G), необходимо помнить о снижении поступления контрастного препарата в опухоль в портальную фазу (ввиду особенностей ангиоархитектоники ГЦК, связанных с исчезновением портальных трактов в опухолевом узле).

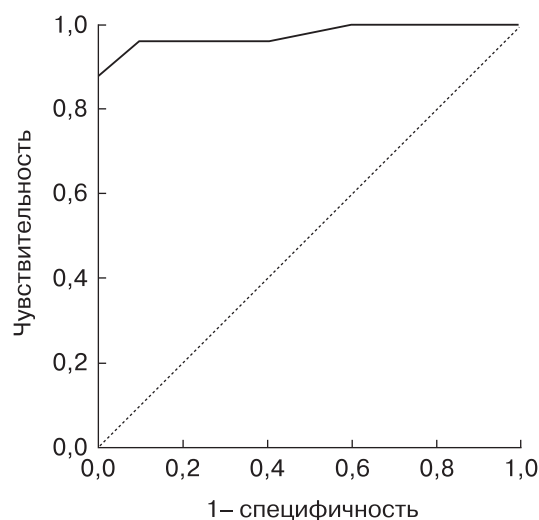
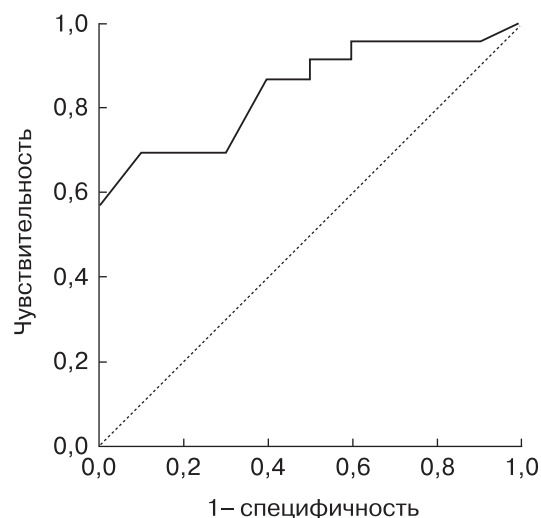
Отсутствие статистически значимых различий показателей вымывания ультразвукового контрастного препарата при сравне-

нии подгрупп G1 и G2 и присутствие достоверных различий при сравнении подгрупп G1 и G2 с G3 позволяют предположить целесообразность выделения двух категорий: хорошо дифференцированные и плохо дифференцированные опухоли. Это в порядке обсуждения может быть еще одним аргументом в пользу сложившейся на сегодняшний день в среде морфологов тенденции к использованию не четырехранговой оценки степени дифференцировки опухоли, а двухранговой – низкая степень злокачественности и высокая степень злокачественности. Целесообразность такого подхода коррелирует с прогнозом заболевания, так как в прогностическом плане это абсолютно различные группы. И хотя подобный подход к градации опухолей пока еще не закреплен в классификационных схемах и общепринятой является четырехранговая система оценки, данная тенденция наметилась и активно обсуждается в среде патологов, в том числе в связи с накоплением данных по генетическим нарушениям в опухоли [38, 39].

Для определения порогового значения для показателей “время начала вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага” и “время максимального вымывания ультразвукового контрастного препа-

**Таблица 10.** Результаты ROC-анализа параметров вымывания в прогнозировании степени G3 независимо от наличия или отсутствия цирроза печени

| Параметры                                                                     | Площадь под кривой | Пороговое значение | Чувствительность, % | Специфичность, % |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|
| Время начала вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага        | 0,974              | 79 с               | 95,7                | 90,0             |
| Время максимального вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага | 0,843              | 270 с              | 69,6                | 90,0             |

**Рис. 1.** ROC-кривая для параметра “время начала вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага” в прогнозировании степени G3.**Рис. 2.** ROC-кривая для параметра “время максимального вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага” в прогнозировании степени G3.

рата из очага” проведен ROC-анализ. Полученные данные представлены в табл. 10 и на рис. 1 и 2. Таким образом, при значении времени начала вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага менее 79 с чувствительность и специфичность КУУЗИ в прогнозировании степени G3 ГЦК будут 95,7 и 90,0%, а при значении времени максимального вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага менее 270 с – 69,6 и 90,0%.

## ВЫВОДЫ

1) Начало поступления ультразвукового контрастного препарата в паренхиму печени (начало артериальной фазы) у пациентов группы 1 (пациенты с циррозом печени) было статистически значимо быстрее, чем у пациентов группы 2 ( $P = 0,001$ ).

2) Показатели динамики поступления ультразвукового контрастного препарата

в ГЦК и динамики вымывания из очага поражения у больных циррозом печени достоверно не отличаются от таковых значений у пациентов с непораженной циррозом паренхимой, следовательно, не связаны с особенностями артериального и венозного кровотока печени.

3) Статистически значимая умеренная корреляционная связь выявлена между размером очагового образования и наличием зон гипоперфузии ( $r_s = 0,47$ ,  $P = 0,000$ ).

4) Для ГЦК вне зависимости от степени дифференцировки опухоли характерно начало вымывания ультразвукового контрастного препарата после 62-й секунды от начала исследования.

5) Значения параметров, характеризующих вымывание ультразвукового контрастного препарата из опухоли, имеют достоверные различия при сравнении подгрупп G1 и G2 с подгруппой G3, то есть связаны со степенью дифференцировки опухоли.

6) При значении времени начала вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага менее 79 с чувствительность и специфичность КУУЗИ в прогнозировании степени G3 ГЦК будут 95,7 и 90,0%, а при значении времени максимального вымывания ультразвукового контрастного препарата из очага менее 270 с – 69,6 и 90,0%.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 2006. 554 с.
2. Напалков Н.П. Рак и демографический переход // Вопросы онкологии. 2004. Т. 50. № 2. С. 127–144.
3. Petrick J.L., Kelly S.P., Altekruse S.F., McGlynn K.A., Rosenberg P.S. Future of hepatocellular carcinoma incidence in the United States forecast through 2030 // J. Clin. Oncol. 2016. V. 34. No. 15. P. 1787–1794. Doi: 10.1200/JCO.2015.64.7412.
4. Leoni S., Piscaglia F., Golfieri R., Camaggi V., Vidili G., Pini P. 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. V. 105. No. 3. P. 599–609. Doi: 10.1038/ajg.2009.654.
5. Makarova-Rusher O.V., Altekruse S.F., McNeel T.S., Ulahannan S., Duffy A.G., Graubard B.I., Greten T.F., McGlynn K.A. Population attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States // Cancer. 2016. V. 122. No. 11. P. 1757–1765. Doi: 10.1002/cncr.29971.
6. Miyakawa S., Ishihara S., Horiguchi A., Takada T., Miyazaki M., Nagakawa T. Biliary tract cancer treatment: 5,584 results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry from 1998 to 2004 in Japan // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. 2009. V. 16. No. 1. P. 1–7. Doi: 10.1007/s00534-008-0015-0.
7. Tamada K., Ushio J., Sugano K. Endoscopic diagnosis of extrahepatic bile duct carcinoma: Advances and current limitations // World J. Clin. Oncology. 2011. V. 2. No. 5. P. 203–216. Doi: 10.5306/wjco.v2.i5.203.
8. Лучевая диагностика и терапия: учебное пособие / Под ред. С.К. Тернового, В.Е. Сеницына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 304 с.
9. Борисов А.Е. Руководство по хирургии печени и желчевыводящей системы. Т. 1. СПб.: ЭФА, 2002. 448 с.
10. Панфилов С.А., Панфилова Е.В. Диагностика заболеваний печени, билиарного тракта, поджелудочной железы, селезенки и надпочечников с курсом патологической анатомии. М.: БИНОМ, 2003. 215 с.
11. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Изд. 2-е / Под ред. В.В. Митькова. М.: Видар, 2011. С. 133–190.
12. Парфенова А.А. Дифференциальная диагностика очаговых поражений печени в определении показаний к их малоинвазивному хирургическому лечению: Дис. ... канд. мед. наук. Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2009. 137 с.
13. Colli A., Fraquelli M., Casazza G., Massironi S., Colucci A., Conte D., Duca P. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review // Am. J. Gastroenterol. 2006. V. 101. No. 3. P. 513–523.
14. Bruix J., Sherman M.; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma // Hepatology. 2005. V. 42. No. 5. P. 1208–1236. Doi: 10.1002/hep.20933.
15. Бредер В.В., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Лазарев С.А., Ледин Е.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению гепатоцеллюлярного рака // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2017. Т. 7. С. 339–351.
16. Lauenstein T.C., Salman K., Morreire R., Heffron T., Spivey J.R., Martinez E., Sharma P., Martin D.R. Gadolinium-enhanced MRI for tumor surveillance before liver transplantation: center-based experience // Am. J. Roentgenol. 2007. V. 189. No. 3. P. 663–670. Doi: 10.2214/AJR.07.2171.
17. Forner A., Vilana R., Ayuso C., Bianchi L., Sole M., Ayuso J.R., Boix L., Sala M., Varela M., Llovet J.M., 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. V. 47. No. 1. P. 97–104. Doi: 10.1002/hep.21966.
18. Marin D., Di Martino M., Guerrisi A., De Filippis G., Rossi M., Ginanni Corradini S., Masciangelo R., Catalano C., Passariello R. Hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: qualitative comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging and multiphasic 64-section CT // Radiology. 2009. V. 251. No. 1. P. 85–95. Doi: 10.1148/radiol.2511080400.
19. Tomemori T., Yamakado K., Nakatsuka A., Sakuma H., Matsumura K., Takeda K. Fast 3D dynamic MR imaging of the liver with MR SmartPrep: comparison with helical CT in detecting hypervascular hepatocellular carcinoma // Clin. Imaging. 2001. V. 25. No. 5. P. 355–361.
20. Bolog N., Andreisek G., Oancea I., Mangra A. CT and MR imaging of hepatocellular carcinoma // J. Gastrointest. Liver Dis. 2011. V. 20. No. 2. P. 181–189.
21. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I., Cosgrove D.O., Kudo M., Nolsoe C.P., Piscaglia F., Wilson S.R., Barr R.G., Chammass M.C., Chaubal N.G., Chen M.H., Clevert D.A., Correia J.M., Ding H., Forsberg F., Fowlkes J.B., Gibson R.N., Goldberg B.B., Lassau N., Leen E.L., Mattrey R.F., Moriyasu F., Solbiati L., Weskott H.P., Xu H.X. Клинические рекомендации по ультразвуковому исследованию печени с применением контрастных препаратов. Пересмотр от 2012 г. Инициатива WFUMB-EFSUMB с представлением AFSUMB, AIUM,

- ASUM, FLAUS и ICUS // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2017. № 1. С. 81–116.
22. Weskott H.-P. Контрастная сонография. Бремен: UNI-MED, 2014. 284 с.
  23. Xu H.X., Liu G.J., Lu M.D., Xie X.Y., Xu Z.F., Zheng Y.L., Liang J.Y. Characterization of small focal liver lesions using real-time contrast-enhanced sonography: diagnostic performance analysis in 200 patients // J. Ultrasound Med. 2006. V. 25. No. 3. P. 349–361.
  24. Xu H.X., Xie X.Y., Lu M.D., Liu G.J., Xu Z.F., Zheng Y.L., Liang J.Y., Chen L.D. Contrast-enhanced sonography in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma  $\leq$  2 cm // J. Clin. Ultrasound. 2008. V. 36. No. 5. P. 257–266. Doi: 10.1002/jcu.20433.
  25. Xu H.X., Lu M.D., Liu G.J., Xie X.Y., Xu Z.F., Zheng Y.L., Liang J.Y. Imaging of peripheral cholangiocarcinoma with low-mechanical index contrast-enhanced sonography and SonoVue: initial experience // J. Ultrasound Med. 2006. V. 25. No. 1. P. 23–33.
  26. Quaia E., Calliada F., Bertolotto M., Rossi S., Garioni L., Rosa L., Pozzi-Mucelli R. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence // Radiology. 2004. V. 232. No. 2. P. 420–430. Doi: 10.1148/radiol.2322031401.
  27. Chen M.H., Dai Y., Yan K., Fan Z.H., Yin S.S., Yang W., Wu W., Wang Y.B., Li J.Y. The role of contrast-enhanced ultrasound on the diagnosis of small hepatocellular carcinoma ( $\leq$  3cm) in patients with cirrhosis // Hepatol. Res. 2006. V. 35. No. 4. P. 281–288. Doi: 10.1016/j.hepres.2006.04.013.
  28. Boozari B., Soudah B., Rifai K., Schneidewind S., Vogel A., Hecker H., Hahn A., Schlue J., Dietrich C.F., Bahr M.J., Kubicka S., Manns M.P., Gebel M. Grading of hypervascular hepatocellular carcinoma using late phase of contrast enhanced sonography – a prospective study // Dig. Liver Dis. 2011. V. 43. No. 6. P. 484–490. Doi: 10.1016/j.dld.2011.01.001.
  29. Fan Z.H., Chen M.H., Dai Y., Wang Y.B., Yan K., Wu W., Yang W., Yin S.S. Evaluation of primary malignancies of the liver using contrast-enhanced sonography: correlation with pathology // Am. J. Roentgenol. 2006. V. 186. No. 6. P. 1512–1519. Doi: 10.2214/AJR.05.0943.
  30. Jang H.J., Kim T.K., Burns P.N., Wilson S.R. Enhancement patterns of hepatocellular carcinoma at contrast-enhanced US: comparison with histologic differentiation // Radiology. 2007. V. 244. No. 3. P. 898–906. Doi: 10.1148/radiol.2443061520.
  31. Митьков В.В. Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их сосудов. М.: Видар, 2000. 146 с.
  32. Степанова Н.С. Изучение нарушений портальной гемодинамики у больных хроническими диффузными заболеваниями печени, хронической сердечной недостаточностью, возможностей медикаментозной коррекции по данным кардиосовместимой доплерографии: Дис. ... канд. мед. наук. Смоленск: Смоленская государственная медицинская академия, 2004. 142 с.
  33. Камалов Ю.Р., Крыжановская Е.Ю., Любимый Е.Д. Печеночный кровоток при циррозе печени в зависимости от стадии по Child-Turcotte-Pugh и степени варикозного расширения вен пищевода // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2013. № 2. С. 55–60.
  34. Forner A., Llovet J.M., Bruix J. Hepatocellular carcinoma // Lancet. 2012. V. 379. No. 9822. P. 1245–1255. Doi: 10.1016/S0140-6736(11)61347-0.
  35. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia // Hepatology. 2009. V. 49. No. 2. P. 658–664. Doi: 10.1002/hep.22709.
  36. Bruix J., Sherman M.; American Associations for the Study of the Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update // Hepatology. 2011. V. 53. No. 3. P. 1020–1022. Doi: 10.1002/hep.24199.
  37. Matsui O. Detection and characterization of hepatocellular carcinoma by imaging // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2005. V. 3. No. 10. Suppl. 2. P. S136–S140.
  38. Wyatt J., Hubscher S., Goldin R. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathology reporting of liver resection specimens (including gall bladder) and liver biopsies for primary and metastatic carcinoma (2<sup>nd</sup> ed.). 2012. The Royal College of Pathologists. Режим доступа: // <https://www.rcpath.org/uploads/assets/uploaded/35d1abca-ee60-48d7-a4efd-62917fa72ef.pdf>, свободный. Заглавие с экрана. 20.10.2018.
  39. Loughrey M.B., Quirke P., Shepherd N.A. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reporting of colorectal cancer. 2018. The Royal College of Pathologists. Режим доступа: // <https://www.rcpath.org/uploads/assets/uploaded/0d5e22ce-be66-474c-ba3097adae84121d.pdf>, свободный. Заглавие с экрана. 20.10.2018.

## REFERENCES

1. Podymova S.D. Liver Disease. Moscow: Medicine, 2006. 554 p. (Book in Russian)
2. Napalkov N.P. Cancer and Demography // Problems in Oncology. 2004. V. 50. No. 2. P. 127–144. (Article in Russian)
3. Perlick J.L., Kelly S.P., Altekruse S.F., McGlynn K.A., Rosenberg P.S. Future of hepatocellular carcinoma incidence in the United States forecast through 2030 // J. Clin. Oncol. 2016. V. 34. No. 15. P. 1787–1794. Doi: 10.1200/JCO.2015.64.7412.
4. Leoni S., Piscaglia F., Golfieri R., Camaggi V., Vidili G., Pini P. 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. V. 105. No. 3. P. 599–609. Doi: 10.1038/ajg.2009.654.



5. Makarova-Rusher O.V., Altekruse S.F., McNeel T.S., Ulahannan S., Duffy A.G., Graubard B.I., Greten T.F., McGlynn K.A. Population attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States // *Cancer*. 2016. V. 122. No. 11. P. 1757–1765. Doi: 10.1002/cncr.29971.
6. Miyakawa S., Ishihara S., Horiguchi A., Takada T., Miyazaki M., Nagakawa T. Biliary tract cancer treatment: 5,584 results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry from 1998 to 2004 in Japan // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2009. V. 16. No. 1. P. 1–7. Doi: 10.1007/s00534-008-0015-0.
7. Tamada K., Ushio J., Sugano K. Endoscopic diagnosis of extrahepatic bile duct carcinoma: Advances and current limitations // *World J. Clin. Oncology*. 2011. V. 2. No. 5. P. 203–216. Doi: 10.5306/wjco.v2.i5.203.
8. Radiology / Ed. by S.K. Ternovoy, V.E. Sinicyn. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 304 p. (Book in Russian)
9. Borisov A.E. Surgery of Liver and Biliary System. V. 1. Saint-Petersburg: EFA, 2002. 448 p. (Book in Russian)
10. Panfilov S.A., Panfilova E.V. Diagnosis of Liver, Biliary System, Pancreas, Spleen, and Adrenal Glands Diseases. Moscow: BINOM, 2003. 215 p. (Book in Russian)
11. Textbook of Diagnostic Ultrasound. 2<sup>nd</sup> ed. / Ed. by V.V. Mitkov. Moscow: Vidar, 2011. 720 p. (Book in Russian)
12. Parfenova A.A. Differential diagnostics of focal liver lesions. PhD Thesis, Volgograd State Medical University, Russia, 2009. 137 p. (PhD Thesis in Russian)
13. Colli A., Fraquelli M., Casazza G., Massironi S., Colucci A., Conte D., Duca P. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. V. 101. No. 3. P. 513–523.
14. Bruix J., Sherman M.; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma // *Hepatology*. 2005. V. 42. No. 5. P. 1208–1236. Doi: 10.1002/hep.20933.
15. Breder V.V., Balakhnin P.V., Virshke E.R., Kosyrev V.Yu., Lazarev S.A., Ledin E.V. Treatment of hepatocellular cancer // *Malignant Tumors: Practical Guidelines RUSSCO*. 2017. V. 7. P. 339–351. (Guidelines in Russian)
16. Lauenstein T.C., Salman K., Morreira R., Heffron T., Spivey J.R., Martinez E., Sharma P., Martin D.R. Gadolinium-enhanced MRI for tumor surveillance before liver transplantation: center-based experience // *Am. J. Roentgenol.* 2007. V. 189. No. 3. P. 663–670. Doi: 10.2214/AJR.07.2171.
17. Forner A., Vilana R., Ayuso C., Bianchi L., Sole M., Ayuso J.R., Boix L., Sala M., Varela M., Llovet J.M., 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. V. 47. No. 1. P. 97–104. Doi: 10.1002/hep.21966.
18. Marin D., Di Martino M., Guerrisi A., De Filippis G., Rossi M., Ginanni Corradini S., Masciangelo R., Catalano C., Passariello R. Hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: qualitative comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging and multiphasic 64-section CT // *Radiology*. 2009. V. 251. No. 1. P. 85–95. Doi: 10.1148/radiol.2511080400.
19. Tomemori T., Yamakado K., Nakatsuka A., Sakuma H., Matsumura K., Takeda K. Fast 3D dynamic MR imaging of the liver with MR SmartPrep: comparison with helical CT in detecting hypervascular hepatocellular carcinoma // *Clin. Imaging*. 2001. V. 25. No. 5. P. 355–361.
20. Bolog N., Andreisek G., Oancea I., Mangra A. CT and MR imaging of hepatocellular carcinoma // *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2011. V. 20. No. 2. P. 181–189.
21. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I., Cosgrove D.O., Kudo M., Nolsoe C.P., Piscaglia F., Wilson S.R., Barr R.G., Chammas M.C., Chaubal N.G., Chen M.H., Clevert D.A., Correas J.M., Ding H., Forsberg F., Fowlkes J.B., Gibson R.N., Goldberg B.B., Lassau N., Leen E.L., Mattrey R.F., Moriyasu F., Solbiati L., Weskott H.P., Xu H.X. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS // *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2017. No. 1. P. 81–116. (Article in Russian)
22. Weskott H.-P. Contrast Sonography. Bremen: UNI-MED, 2014. 284 p. (Book in Russian)
23. Xu H.X., Liu G.J., Lu M.D., Xie X.Y., Xu Z.F., Zheng Y.L., Liang J.Y. Characterization of small focal liver lesions using real-time contrast-enhanced sonography: diagnostic performance analysis in 200 patients // *J. Ultrasound Med.* 2006. V. 25. No. 3. P. 349–361.
24. Xu H.X., Xie X.Y., Lu M.D., Liu G.J., Xu Z.F., Zheng Y.L., Liang J.Y., Chen L.D. Contrast-enhanced sonography in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma  $\leq 2$  cm // *J. Clin. Ultrasound*. 2008. V. 36. No. 5. P. 257–266. Doi: 10.1002/jcu.20433.
25. Xu H.X., Lu M.D., Liu G.J., Xie X.Y., Xu Z.F., Zheng Y.L., Liang J.Y. Imaging of peripheral cholangiocarcinoma with low-mechanical index contrast-enhanced sonography and SonoVue: initial experience // *J. Ultrasound Med.* 2006. V. 25. No. 1. P. 23–33.
26. Quaiia E., Calliada F., Bertolotto M., Rossi S., Garioni L., Rosa L., Pozzi-Mucelli R. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence // *Radiology*. 2004. V. 232. No. 2. P. 420–430. Doi: 10.1148/radiol.2322031401.
27. Chen M.H., Dai Y., Yan K., Fan Z.H., Yin S.S., Yang W., Wu W., Wang Y.B., Li J.Y. The role of contrast-enhanced ultrasound on the diagnosis of small hepatocellular carcinoma ( $\leq 3$  cm) in patients with cirrhosis // *Hepatol. Res.* 2006.

- V. 35. No. 4. P. 281–288.  
Doi: 10.1016/j.hepres.2006.04.013.
28. Boozari B., Soudah B., Rifai K., Schneidewind S., Vogel A., Hecker H., Hahn A., Schlue J., Dietrich C.F., Bahr M.J., Kubicka S., Manns M.P., Gebel M. Grading of hypervascular hepatocellular carcinoma using late phase of contrast enhanced sonography – a prospective study // *Dig. Liver Dis.* 2011. V. 43. No. 6. P. 484–490.  
Doi: 10.1016/j.dld.2011.01.001.
  29. Fan Z.H., Chen M.H., Dai Y., Wang Y.B., Yan K., Wu W., Yang W., Yin S.S. Evaluation of primary malignancies of the liver using contrast-enhanced sonography: correlation with pathology // *Am. J. Roentgenol.* 2006. V. 186. No. 6. P. 1512–1519.  
Doi: 10.2214/AJR.05.0943.
  30. Jang H.J., Kim T.K., Burns P.N., Wilson S.R. Enhancement patterns of hepatocellular carcinoma at contrast-enhanced US: comparison with histologic differentiation // *Radiology.* 2007. V. 244. No. 3. P. 898–906. Doi: 10.1148/radiol.2443061520.
  31. Mitkov V.V. Doppler Ultrasound in Liver, Gallbladder, and Pancreas Diseases Diagnosis. Moscow: Vidar, 2000. 146 p. (Book in Russian)
  32. Stepanova N.S. Doppler ultrasound in portal hemodynamics assessment in patients with chronic liver diseases and chronic heart failure. PhD Thesis, Smolensk State Medical Academy, Russia, 2004. 142 p. (PhD Thesis in Russian).
  33. Kamalov Yu.R., Kryzhanovskaya E.Yu., Lyubiy E.D. Hepatic blood flow in liver cirrhosis at different stage according to the Child–Turcotte–Pugh score and esophageal varices degrees // *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2013. No. 2. P. 55–60. (Article in Russian)
  34. Forner A., Llovet J.M., Bruix J. Hepatocellular carcinoma // *Lancet.* 2012. V. 397. No. 9822. P. 1245–1255. Doi: 10.1016/S0140-6736(11)61347-0.
  35. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia // *Hepatology.* 2009. V. 49. No. 2. P. 658–664.  
Doi.org/10.1002/hep.22709.
  36. Bruix J., Sherman M.; American Associations for the Study of the Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update // *Hepatology.* 2011. V. 53. No. 3. P. 1020–1022.  
Doi: 10.1002/hep.24199.
  37. Matsui O. Detection and characterization of hepatocellular carcinoma by imaging // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. V. 3. No. 10. Suppl. 2. P. S136–S140.
  38. Wyatt J., Hubscher S., Goldin R. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathology reporting of liver resection specimens (including gall bladder) and liver biopsies for primary and metastatic carcinoma (2<sup>nd</sup> ed.). 2012. The Royal College of Pathologists, <https://www.rcpath.org/uploads/assets/uploaded/35d1abcae60-48d7-a4efd62917fa72ef.pdf>. (2012, assessed 20 October 2018)
  39. Loughrey M.B., Quirke P., Shepherd N.A. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reporting of colorectal cancer. 2018. The Royal College of Pathologists, <https://www.rcpath.org/uploads/assets/uploaded/0d5e22ce-be66-474c-ba3097adae84121d.pdf>. (2018, assessed 20 October 2018)

## ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН

<http://vidar.ru/>

Интернет-магазин Издательства «Видар» предлагает своим покупателям профессиональную медицинскую литературу по издательским ценам!

Мы предлагаем вам несколько вариантов доставки: самовывоз, доставка курьером по Москве, доставка почтой в другие регионы.

Ждем Вас на нашем интернет-ресурсе. Также вы сможете оформить подписку на еще не вышедшие издания и купить их по более выгодной цене!

ИЗДАТЕЛЬСТВО  
**ВИДАР**  
МЕДИЦИНСКАЯ  
ЛИТЕРАТУРА



Контакты: +7-495-768-0434; +7-495-589-8660



## **Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic and non-cirrhotic liver**

A.N. Katrich<sup>1,2</sup>, N.S. Ryabin<sup>1</sup>, S.V. Polshikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1, Krasnodar

<sup>2</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar

A.N. Katrich – M.D., Ph.D., Head of Ultrasound Diagnostics Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1; Assistant Professor, Division of Surgery, Kuban State Medical University, Krasnodar. N.S. Ryabin – M.D., Endoscopy Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1, Krasnodar. S.V. Polshikov – M.D., Ultrasound Diagnostics Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1, Krasnodar.

The aim of the study was to continue hepatocellular carcinoma contrast enhancement characteristics evaluation in cirrhotic and non-cirrhotic liver. Retrospective analysis of 56 patients with morphologically verified hepatocellular carcinoma examination results was carried out. All patients were divided into two groups according to the clinical and morphological data: group 1 – 36 patients with cirrhosis, group 2 – 20 patients without cirrhosis. Liver CEUS was performed in all patients with ultrasound contrast agent (UCA) Sonovue (Bracco Swiss S.A., Switzerland). Aixplorer (SuperSonic Imagine, France) with a convex 1–6 MHz probe and Acuson S2000 (Siemens, Germany) with a convex 2–6 MHz probe were used in the study. UCA arrival time to the liver parenchyma (beginning of the arterial phase) in group 1 (patients with cirrhosis) was significantly faster than in group 2 (patients without cirrhosis) ( $P = 0.001$ ). UCA tumor wash-in and wash-out parameters were not significantly different in patients with liver cirrhosis and without one. Statistically significant moderate correlation was found between the tumor size and the hypoperfusion areas presence ( $r_s = 0.47$ ,  $P = 0.000$ ). HCC, regardless of the tumor differentiation degree, were characterized by the UCA wash-out beginning after the 62<sup>nd</sup> s after contrast administration. There were tumor wash-out values significant differences between the subgroups G1 and G2 and the subgroup G3 ( $P < 0.05$ ). Wash-out beginning time <79 s sensitivity and specificity in HCC G3 degree predicting were 95.7 and 90.0%, maximum wash-out time <270 s – 69.6 and 90.0%, respectively.

**Key words:** contrast-enhanced ultrasound (CEUS), SonoVue, hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis.

**Citation:** Katrich A.N., Ryabin N.S., Polshikov S.V. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic and non-cirrhotic liver // *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2018. No. 4. P. 17–32. (Article in Russian)

# Точечная эластография сдвиговой волной (ARFI-эластометрия) при хронических диффузных заболеваниях печени невирусной этиологии

Ю.Р. Камалов<sup>1</sup>, И.В. Хуторной<sup>2</sup>, Е.Ю. Крыжановская<sup>1</sup>,  
А.В. Филин<sup>1</sup>, М.М. Морозова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ “Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского”, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО “Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”, г. Москва

Цель исследования – изучение возможностей точечной эластографии сдвиговой волной (ARFI-эластометрии) в выявлении стадии фиброза печени у больных хроническими диффузными заболеваниями печени невирусной этиологии. В основную группу вошли 47 больных с морфологически верифицированными хроническими диффузными заболеваниями печени невирусной этиологии (аутоиммунный гепатит – 9, синдром Жильбера – 2, неалкогольная жировая болезнь печени – 2, первичный билиарный цирроз печени – 14, первичный склерозирующий холангит – 5, токсический гепатит – 6, хронический гепатит неуточненной этиологии – 9), в контрольную – 32 практически здоровых пациента. ARFI-

эластометрия выполнена на диагностической системе Acuson S2000 (Siemens, Германия) конвексным (1–6 МГц) датчиком. Отсутствуют достоверные различия в показателях жесткости печени у здоровых лиц и у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени невирусной этиологии при стадиях F0 и F1, но они достоверно отличаются при стадиях F2, F3 и F4. Выявлена сильная корреляция ( $r_s = 0,778$ ,  $P < 0,001$ ) между гистологическими стадиями фиброза печени по Metavir и жесткостью печени при невирусных хронических диффузных заболеваниях печени. При пороговом значении скорости сдвиговой волны  $\geq 1,39$  м/с в выявлении стадий фиброза  $F \geq 2$  AUC равна 0,800, чувстви-

Ю.Р. Камалов – д.м.н., заведующий лабораторией ультразвуковой диагностики отдела клинической физиологии, инструментальной и лучевой диагностики ФГБНУ “Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского”, г. Москва. И.В. Хуторной – студент факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО “Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”, г. Москва. Е.Ю. Крыжановская – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории ультразвуковой диагностики отдела клинической физиологии, инструментальной и лучевой диагностики ФГБНУ “Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского”, г. Москва. А.В. Филин – д.м.н., заведующий отделением пересадки печени ФГБНУ “Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского”, г. Москва. М.М. Морозова – к.м.н., ведущий научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБНУ “Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского”, г. Москва.

**Контактная информация:** 119992 г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2, ФГБНУ “Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского”, лаборатория ультразвуковой диагностики. Камалов Юлий Рафаэлевич. Тел.: +7 (499) 248-16-00. E-mail: kamalov53@yandex.ru

тельность – 90,3%, специфичность – 68,8%. При пороговом значении скорости сдвиговой волны  $\geq 1,44$  м/с в выявлении стадии фиброза  $F \geq 3$  AUC равна 0,930, чувствительность – 100,0%, специфичность – 86,3%. При пороговом значении скорости сдвиговой волны  $\geq 1,89$  м/с в выявлении стадии фиброза  $F4$  AUC равна 0,950, чувствительность – 95,1%, специфичность – 96,7%. ARFI-эластометрия может быть использована в клинической практике для стадирования фиброза печени при хронических диффузных заболеваниях печени невирусной этиологии.

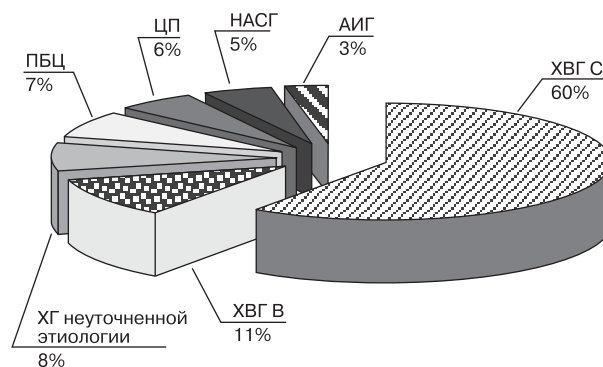
**Ключевые слова:** ультразвуковая эластография, точечная эластография сдвиговой волной, ARFI-эластометрия, хронические диффузные заболевания печени невирусной этиологии.

**Цитирование:** Камалов Ю.Р., Хуторной И.В., Крыжановская Е.Ю., Филин А.В., Морозова М.М. Точечная эластография сдвиговой волной (ARFI-эластометрия) при хронических диффузных заболеваниях печени невирусной этиологии // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2018. № 4. С. 33–45.

## ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, на 2017 г. количество смертей от хронических диффузных заболеваний печени превысило 1,75 млн случаев [1]. Невирусные поражения среди хронических диффузных заболеваний печени являются одной из ведущих причин роста смертности, уступая лишь вирусным поражениям печени, что подтверждает процентное соотношение проведенных пункционных биопсий печени при различных хронических диффузных заболеваниях печени (рис. 1) [2].

Аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, токсический гепатит и неалкогольная жировая болезнь печени составляют основной массив хронических диффузных заболеваний печени невирусной этиологии. Первичный билиарный цирроз в основном диагностируется у женщин (соотношение между женщинами и мужчи-



**Рис. 1.** Процентное соотношение проведенных пункционных биопсий печени при различных хронических диффузных заболеваниях печени [по 2]. АИГ – аутоиммунный гепатит, НАСГ – неалкогольный стеатогепатит, ПБЦ – первичный билиарный цирроз, ХГ – хронический гепатит, ХВГ В – хронический вирусный гепатит В, ХВГ С – хронический вирусный гепатит С, ЦП – цирроз печени.

нами от 10 : 1 до 1 : 1) [3]. Обзор демографических исследований, основанных на популяции по всей Европе, Северной Америке, Азии и Австралии, выявил заболеваемость от 0,9 до 5,8 на 100 000 человек, из которых 92% пациентов составили женщины [4].

Имеются немногочисленные данные о распространенности первичного склерозирующего холангита, причем исследования в разных странах показывают годовую заболеваемость 0,068–1,300 на 100 000 человек и распространенность 0,22–8,50 на 100 000 человек (учитывается, что первичный склерозирующий холангит тесно связан с язвенным колитом; вполне вероятно, что риск выше в популяциях, где язвенный колит встречается чаще) [4].

Токсический гепатит на территории России встречается у 2,7% больных с диагностированными нарушениями функции печени [5]. Известно, что неалкогольный стеатогепатит и неалкогольная жировая болезнь печени встречаются в любом возрасте, в том числе у детей и подростков. По данным С.В. Недога и соавт. (2009) [6], распространенность неалкогольной жировой болезни печени составляет 17–33%, а неалкогольного стеатогепатита – 6–17% среди больных хроническими диффузными заболеваниями печени.

Прогрессирование хронических гепатитов как вирусной, так и невирусной этиоло-

гии сопряжено с развитием фиброза печени вплоть до цирроза печени с его общеизвестными осложнениями [7].

Согласно Практическим рекомендациям Европейской и Латиноамериканской ассоциаций по изучению печени (European Association for Study of Liver (EASL) и Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH)) 2015 г. [8], с клинической точки зрения чрезвычайно важна диагностика стадий  $F \geq 2$  и F4 (Metavir) как при вирусных, так и при других хронических болезнях, включая неалкогольную жировую болезнь печени, для выбора адекватной тактики лечения.

Стандартное ультразвуковое исследование (В-режим, цветовое и спектральное доплеровское исследование) имеет недостаточную диагностическую точность в выявлении хронического гепатита, особенно на ранних стадиях фиброза печени [9–11].

В ряде случаев установление окончательного диагноза невозможно без пункционной биопсии печени с последующим гистологическим исследованием [12], которое является “золотым стандартом” диагностики фиброза, однако ввиду инвазивности этой процедуры, риска развития осложнений, малого объема биоптата (примерно 1/50 000 массы печени) и разногласий в интерпретации гистологических данных имеются определенные ограничения в широком использовании этой процедуры [13–15]. В связи с этим активно развиваются неинвазивные методы диагностики фиброза печени. Для определения степени фиброза существуют два типа неинвазивных методов [16]. Первый тип основан на маркерах сыворотки крови. Три наиболее широко используемых теста, которые используют различные комбинации индексов сывороточных маркеров крови, – FibroTest [17], Hepascore [18] и Fibrometer [19]. Их диагностическая информативность в выявлении  $F \geq 2$  составляет 0,82–0,89 (AUC) [17–19]. Второй тип основан на физическом параметре, который измеряет тканевую эластичность и называется эластографией. Методики эластографии включают транзистентную эластографию, точечную эластографию сдвиговой волной, двумерную эластографию сдвиговой волной, компрессионную эластографию и магнитно-резонансную эластографию. Жесткость ткани при ультра-

звуковом исследовании описывается либо модулем Юнга (кПа), либо скоростью сдвиговой волны (м/с). Физико-технологические аспекты и опыт клинического применения различных видов ультразвуковой эластографии представлены в рекомендациях Европейской федерации ассоциаций в медицине и биологии (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB)) [20–22] и Всемирной федерации ассоциаций ультразвука в медицине и биологии (World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (WSUMB)) [23].

С 2003 г. опубликовано более 1 300 статей по транзистентной эластографии при различных диффузных поражениях печени [24]. В многочисленных сообщениях показана полезность транзистентной эластографии для оценки стадии фиброза печени при хроническом вирусном гепатите, особенно выраженного фиброза и цирроза печени. Значительно меньше публикаций по использованию транзистентной эластографии при невирусных хронических диффузных заболеваниях печени. Основными ограничениями этого метода являются отсутствие визуализации области печени, в которой производится измерение ее жесткости, невозможность применения при асците, существенное ухудшение качества исследования при избыточном весе пациентов [23].

Методика точечной эластографии сдвиговой волной применяется в клинической практике с 2008 г. [25]. В отличие от транзистентной эластографии при точечной эластографии сдвиговой волной имеется возможность локализации области, в которой производится измерение жесткости, на изображении, полученном в режиме серой шкалы. Большинство сообщений по точечной эластографии сдвиговой волной посвящены стадированию фиброза печени при хроническом вирусном гепатите, показана высокая диагностическая точность этой методики, особенно при  $F \geq 2$  [22, 26, 27]. Однако об использовании точечной эластографии сдвиговой волной при хронических диффузных заболеваниях печени невирусной этиологии имеются только единичные сообщения [28–31].

В современных литературных обзорах [32, 33] не упоминается использование различных методов эластографии печени при



аутоиммунном гепатите, первичном билиарном циррозе печени и первичном склерозирующем холангите. Наиболее полная современная информация о применении ультразвуковой эластографии при хронических диффузных заболеваниях печени не вирусной этиологии содержится в Рекомендациях EFSUMB, опубликованных в 2017 г. [22]. В отечественной медицинской литературе сообщений об использовании точечной эластографии сдвиговой волной печени при невирусных хронических диффузных заболеваниях печени нами не найдено.

Цель настоящего исследования – изучение возможностей точечной эластографии сдвиговой волной в выявлении стадии фиброза печени у больных хроническими диффузными заболеваниями печени не вирусной этиологии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнялось в 2015–2017 гг. на базе ФГБНУ “Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского” (г. Москва). В основную группу вошли 47 больных хроническими диффузными заболеваниями печени не вирусной этиологии (16 мужчин и 31 женщина) в возрасте 15–76 лет. Окончательный диагноз формулировался на основании данных анамнеза, физического осмотра, клинического, биохимического и иммунологического исследования крови, результатов инструментального и морфологического исследования (пункционная биопсия) и хирургического вмешательства. У 9 больных диагностирован аутоиммунный гепатит, у 2 – синдром Жильбера, у 2 – неалкогольная жировая болезнь печени, у 14 – первичный билиарный цирроз печени, у 5 – первичный склерозирующий холангит, у 6 – токсический гепатит и у 9 – хронический гепатит неуточненной этиологии.

В контрольную группу для определения жесткости печени в норме вошло 32 практически здоровых пациента (20 добровольцев и 12 потенциальных доноров фрагмента печени) в возрасте от 18 до 41 года, среди которых было 19 женщин и 13 мужчин. У добровольцев и потенциальных доноров фрагмента печени в анамнезе отсутствовали заболевания печени, поджелудочной

железы, желчевыводящих путей; они имели нормальные показатели по данным общего и биохимического анализов крови, инструментального исследования.

Биопсия печени по стандартной методике иглой Tru-cut калибра 16–18G с последующим гистологическим исследованием биоптата выполнена у 31 больного в течение 1–3 дней после проведения ультразвукового исследования. У остальных 16 пациентов с циррозом печени (с ранее установленными морфологическими диагнозами) (5 с аутоиммунным циррозом печени, 3 с токсическим циррозом печени, 7 с первичным билиарным циррозом печени, 1 с циррозом печени в исходе первичного склерозирующего холангита) ультразвуковое исследование печени выполнялось до оперативного вмешательства по поводу варикозного расширения вен пищевода и желудка. Диагноз “цирроз печени” у этих пациентов подтверждался при визуальном контроле хирургом во время операции (у большинства выполнена гастротомия, прошивание варикозно расширенных вен пищевода и желудка).

Стадию фиброза печени оценивали по шкале Metavir [34]: F0 – отсутствие фиброза, F1 – фиброз портальных трактов (слабый фиброз), F2 – фиброз с немногочисленными септами (умеренный фиброз), F3 – фиброз с многочисленными септами (выраженный фиброз) и F4 – цирроз печени (табл. 1).

Мультипараметрическое ультразвуковое исследование печени выполняли на диагностической системе Acuson S2000 (Siemens, Германия) конвексным (1–6 МГц) и линейным (8–12 МГц) датчиками по методике, описанной нами ранее [35, 36]. Первым этапом выполняли ультразвуковое исследование в В-режиме и доплерографических режимах конвексным датчиком. При подозрении на неровность контуров печени дополнительно проводили исследование поверхности печени линейным датчиком. Затем при использовании конвексного датчика производили точечную эластографию сдвиговой волной (ARFI-эластометрию) паренхимы печени по межреберьям справа при задержке дыхания на фоне неглубокого вдоха в положении пациента лежа на спине с отведенной правой рукой за голову. Область интереса располагалась вне изображения сосудов и желчных протоков.

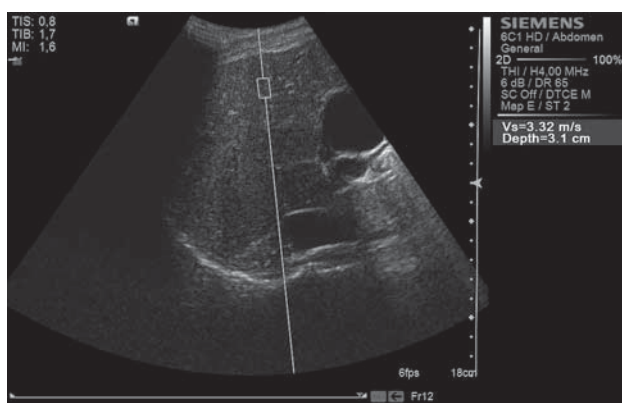


**Таблица 1.** Гистологические стадии фиброза при хронических диффузных заболеваниях печени невирусной этиологии

| Стадии фиброза печени по Metavir | Ауто-иммунный гепатит | Сидром Жильбера | Неалкогольная жировая болезнь печени | Первичный билиарный цирроз печени | Первичный склерозирующий холангит | Токсический гепатит неуточненной этиологии | Хронический гепатит | Всего |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|---------------------|-------|
| F0                               | 0                     | 2               | 1                                    | 1                                 | 0                                 | 1                                          | 5                   | 10    |
| F1                               | 3                     | 0               | 1                                    | 1                                 | 0                                 | 0                                          | 1                   | 6     |
| F2                               | 1                     | 0               | 0                                    | 3                                 | 1                                 | 0                                          | 1                   | 6     |
| F3                               | 0                     | 0               | 0                                    | 2                                 | 3                                 | 3                                          | 0                   | 8     |
| F4                               | 5                     | 0               | 0                                    | 7                                 | 1                                 | 2                                          | 2                   | 17    |
| Итого                            | 9                     | 2               | 2                                    | 14                                | 5                                 | 6                                          | 9                   | 47    |

Измерения производили в правой доле печени при положении датчика перпендикулярно капсуле печени на расстоянии не менее 1,5 см от нее (рис. 2). Согласно С. Kamipuma et al. (2011) [37] и G. Ferralioli et al. (2015) [23], производили 5 измерений скорости сдвиговой волны, на основании которых автоматически (с помощью программы, заложенной в диагностической системе) рассчитывали среднее значение скорости сдвиговой волны (м/с). Исследование считали достоверным, если процент успешных измерений жесткости печени был более 60%, а интерквартильное соотношение – менее 30% [38], что также автоматически определялось с помощью программы прибора.

Статистический анализ был выполнен с использованием MedCalc (version 11.2). Количественные показатели представлены в виде  $M \pm \sigma$ , медианы, интерквартильного диапазона (25–75%-го перцентилей), минимального – максимального значений.

**Рис. 2.** ARFI-эластометрия у больной первичным билиарным циррозом (скорость сдвиговой волны – 3,32 м/с).

Для определения различий между группами в количественных показателях использован тест Манна–Уитни. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ) использовался для выявления корреляций между двумя переменными исследования. Диагностическая эффективность ARFI-эластометрии исследована с помощью ROC-анализа (E.R. DeLong et al. [39]). Значение  $P < 0,05$  рассматривалось как достоверное значение для каждого статистического теста. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБНУ “Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского” (г. Москва).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выполнение ARFI-эластометрии было успешным у всех обследованных пациентов. Жесткость (скорость сдвиговой волны) паренхимы правой доли печени при ARFI-эластометрии у 32 здоровых пациентов и у 47 больных хроническими диффузными заболеваниями печени невирусной этиологии представлена в табл. 2. Различие в скорости сдвиговой волны паренхимы правой доли печени между здоровыми пациентами и больными хроническими диффузными заболеваниями печени невирусной этиологии является достоверным ( $P < 0,0001$ ).

Жесткость паренхимы печени при ARFI-эластометрии у пациентов с невирусными хроническими диффузными заболеваниями печени в зависимости от стадий фиброза по Metavir представлена в табл. 3. Выявлена сильная корреляция ( $r_s = 0,778$ ,  $P < 0,001$ ) между гистологическими стадиями фибро-

**Таблица 2.** Жесткость (м/с) паренхимы правой доли печени у пациентов контрольной и основной групп

| Группы                                                                                  | Число наблюдений | М     | $\sigma$ | Медиана | 25–75-й проценти | Минимальное – максимальное значения |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------|----------|---------|------------------|-------------------------------------|
| Контрольная (здоровые лица)                                                             | 32               | 1,159 | 0,122    | 1,175   | 1,090–1,220      | 0,860–1,390                         |
| Основная (пациенты с хроническими диффузными заболеваниями печени невирусной этиологии) | 47               | 1,783 | 0,725    | 1,540   | 1,230–2,228      | 0,710–3,540                         |

**Таблица 3.** Жесткость (м/с) паренхимы правой доли печени при различных гистологических стадиях фиброза при хронических диффузных заболеваниях печени невирусной этиологии

| Стадии фиброза печени по Metavir | Число наблюдений | М     | $\sigma$ | Медиана | 25–75-й проценти | Минимальное – максимальное значения |
|----------------------------------|------------------|-------|----------|---------|------------------|-------------------------------------|
| F0                               | 10               | 1,176 | 0,261    | 1,155   | 1,030–1,400      | 0,710–1,530                         |
| F1                               | 6                | 1,233 | 0,242    | 1,190   | 1,130–1,350      | 0,910–1,630                         |
| F2                               | 6                | 1,298 | 0,143    | 1,330   | 1,170–1,420      | 1,100–1,440                         |
| F3                               | 8                | 1,620 | 0,145    | 1,560   | 1,530–1,700      | 1,490–1,890                         |
| F4                               | 17               | 2,581 | 0,563    | 2,440   | 2,200–3,065      | 1,780–3,540                         |

**Таблица 4.** Достоверность различий (P) в жесткости печени в группе больных хроническими диффузными заболеваниями печени невирусной этиологии со стадиями фиброза печени F0–F4

| Стадии фиброза печени по Metavir | F0       | F1       | F2       | F3        | F4       |
|----------------------------------|----------|----------|----------|-----------|----------|
| F0                               | –        | 0,700    | 0,260    | <0,0007*  | <0,0001* |
| F1                               | 0,700    | –        | 0,485    | <0,00019* | <0,0001* |
| F2                               | 0,260    | 0,485    | –        | <0,0011*  | <0,0001* |
| F3                               | <0,0007* | <0,0019* | <0,0011* | –         | <0,0001* |
| F4                               | <0,0001* | <0,0001* | <0,0001* | <0,0001*  | –        |

Примечание: \* – достоверные различия при  $P < 0,05$ .

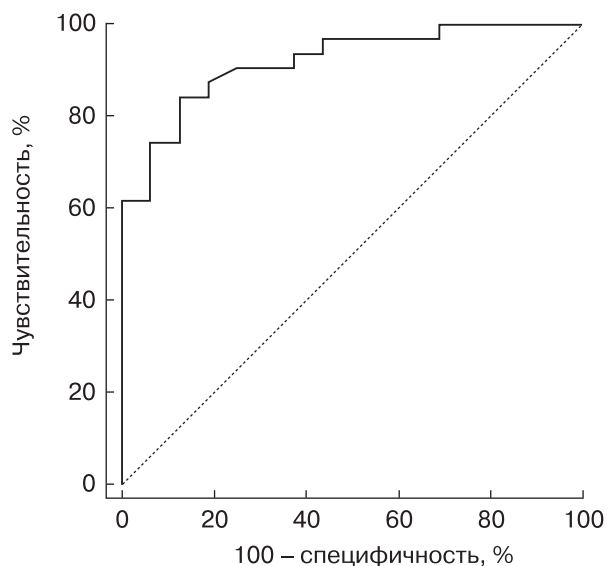
за печени по Metavir и жесткостью печени при невирусных хронических диффузных заболеваниях печени.

Жесткость печени у здоровых лиц достоверно не отличалась от жесткости печени у больных хроническими диффузными заболеваниями печени невирусной этиологии на стадиях F0 ( $P = 0,836$ ) и F1 ( $P = 0,535$ ), но имелись достоверные различия со стадиями F2 ( $P = 0,038$ ), F3 ( $P < 0,0001$ ) и F4 ( $P < 0,0001$ ).

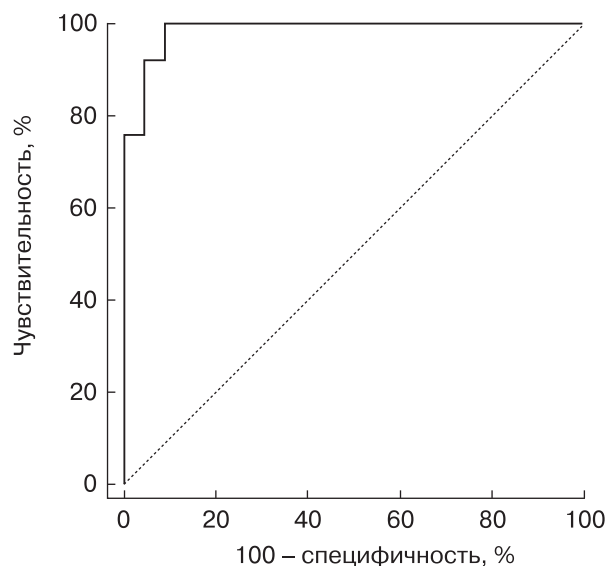
Достоверность различий в жесткости печени в группе больных хроническими диффузными заболеваниями печени невирусной этиологии с гистологическими стадиями фиброза F0–F4 показана в табл. 4. У пациентов со стадиями F0, F1 и F2 отсут-

ствуют достоверные различия в жесткости печени. С другой стороны, имеются достоверные различия в жесткости печени на стадиях F0–F2 от стадий F3–F4, а также стадии F3 от F4.

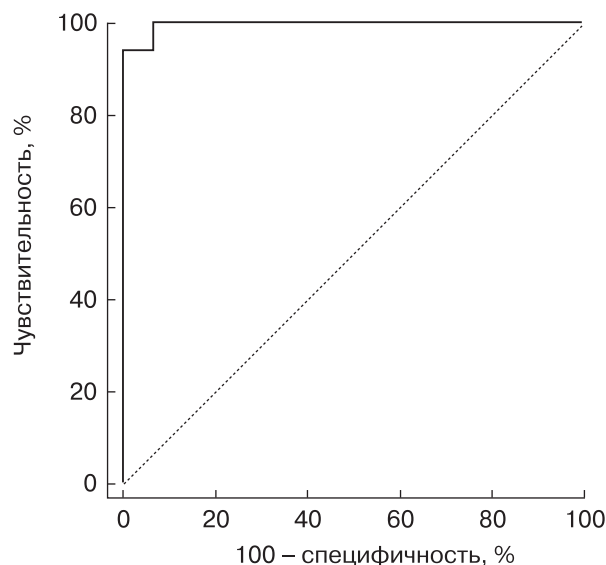
Методом ROC-анализа было выявлено, что при пороговом значении скорости сдвиговой волны  $\geq 1,39$  м/с в выявлении стадий фиброза  $F \geq 2$  AUC равна 0,800, чувствительность – 90,3%, специфичность – 68,8% (рис. 3). При пороговом значении скорости сдвиговой волны  $\geq 1,44$  м/с в выявлении стадии фиброза  $F \geq 3$  AUC равна 0,930, чувствительность – 100,0%, специфичность – 86,3% (рис. 4). При пороговом значении скорости сдвиговой волны  $\geq 1,89$  м/с в выявлении стадии фиброза F4 AUC равна



**Рис. 3.** ROC-анализ жесткости печени по ARFI-эластометрии при сопоставлении с гистологическими стадиями фиброза по Metavir (F0–F1 против F2–F4) ( $F \geq 2$ ).



**Рис. 4.** ROC-анализ жесткости печени по ARFI-эластометрии при сопоставлении с гистологическими стадиями фиброза по Metavir (F0–F2 против F3–F4) ( $F \geq 3$ ).



**Рис. 5.** ROC-анализ жесткости печени по ARFI-эластометрии при сопоставлении с гистологическими стадиями фиброза по Metavir (F0–F3 против F4) ( $F_4$ ).

0,950, чувствительность – 95,1%, специфичность – 96,7% (рис. 5). Все показатели диагностической информативности представлены в табл. 5.

Выполнение ARFI-эластометрии печени было успешным у всех исследованных пациентов (100,0%), хотя, по литературным данным, надежные результаты получены

в 90–95% случаев [25, 40, 41]. Вероятно, наши более успешные результаты обусловлены тем, что у обследованных нами пациентов отсутствовали грубые деформации грудной клетки, узкие межреберные промежутки и повышение индекса массы тела  $>30$  кг/см<sup>2</sup>, которые являются основными причинами неуспеха выполнения эластометрии печени у взрослых [23]. По данным ряда исследований [25, 27, 41, 42], стеатоз печени не влияет на показатели ее жесткости при ARFI-эластометрии.

Наши данные совпали с результатами S. Righi et al. (2012) [29] в том, что жесткость печени у больных хроническими диффузными заболеваниями печени невирусной этиологии (аутоиммунный гепатит – 2, первичный билиарный цирроз печени – 3, первичный склерозирующий холангит – 1, перекрестный синдром (аутоиммунный гепатит и первичный билиарный цирроз печени) – 3) достоверно выше, чем у здоровых людей ( $n = 11$ ) ( $1,51 \pm 0,44$  м/с против  $1,08 \pm 0,10$  м/с ( $M \pm \sigma$ )) ( $P = 0,002$ ). При пороговом значении 1,25 м/с, разделяющем контрольную и основную группы, AUC составила 0,885, чувствительность – 70,6%, специфичность – 95,5% [29].

Коэффициент корреляции Спирмена ( $r_s$ ) между жесткостью печени и стадиями фиброза печени при хронических диффузных

**Таблица 5.** Диагностическая информативность результатов ARFI-эластометрии у больных хроническими диффузными заболеваниями печени невирусной этиологии на различных гистологических стадиях фиброза по Metavir

| Параметры                                         | F ≥ 2 | F ≥ 3 | F4    |
|---------------------------------------------------|-------|-------|-------|
| Скорость сдвиговой волны, м/с                     | ≥1,39 | ≥1,44 | ≥1,89 |
| AUC                                               | 0,800 | 0,930 | 0,950 |
| Чувствительность, %                               | 90,3  | 100,0 | 95,2  |
| Специфичность, %                                  | 68,8  | 86,3  | 96,7  |
| Предсказательная ценность положительного теста, % | 84,3  | 89,3  | 94,1  |
| Предсказательная ценность отрицательного теста, % | 79,3  | 100,0 | 96,7  |
| Отношение правдоподобия положительного теста      | 2,89  | 7,33  | 28,44 |
| Отношение правдоподобия отрицательного теста      | 0,14  | 0,00  | 0,06  |

заболеваниях печени невирусной этиологии, по нашим данным, был равен 0,778 ( $P < 0,001$ ). По данным D.K. Zhang et al. (2014) [31], при первичном билиарном циррозе  $r_s = 0,74$  ( $P < 0,001$ ).

Результаты проведенного нами исследования показали, что ARFI-эластометрия является достоверным методом выявления выраженного фиброза (F3) и цирроза (F4) печени у больных хроническими диффузными заболеваниями печени невирусной этиологии, что совпадает с результатами C. Efe et al. (2015) [30] при аутоиммунном гепатите и D.K. Zhang et al. (2014) [31] при первичном билиарном циррозе.

D.K. Zhang et al. (2014) [31] при первичном билиарном циррозе указывают, что при пороге значения жесткости печени 1,51 м/с AUC равна 0,830 в диагностике  $F \geq 2$ , при пороге значения 1,79 м/с – 0,930 в диагностике  $F \geq 3$ , при пороге значения 2,01 м/с – 0,910 в диагностике F4.

Полученные нами данные о пороговых значениях жесткости печени при хронических диффузных заболеваниях печени невирусной этиологии на различных гистологических стадиях фиброза печени по Metavir и их диагностической точности отличаются от результатов D.K. Zhang et al. (2014) [31] для первичного билиарного цирроза печени: в выявлении  $F \geq 2$  при пороговом значении ≥1,39 м/с AUC равна 0,800, в выявлении  $F \geq 3$  при пороговом значении ≥1,44 м/с AUC – 0,930, в выявлении F4 при пороговом значении ≥1,89 м/с AUC – 0,950. Возможно, что эти различия обусловлены неоднородностью группы обследованных нами больных.

При хронических вирусных гепатитах нами ранее [36] получены более низкие пороговые значения жесткости печени для выявления стадий  $F \geq 2$ ,  $F \geq 3$ , F4 (>1,36 м/с, >1,41 м/с и >1,66 м/с соответственно) (AUC – 0,770, 0,950 и 0,970 соответственно). Это подтверждает положение, приведенное в Рекомендациях EFSUMB (2017) [22], что пороговые значения для выявления и определения выраженности фиброза печени зависят от этиологии заболевания печени.

Среди ограничений выполненного нами исследования следует отметить неоднородность группы хронических диффузных заболеваний печени невирусной этиологии с относительной немногочисленностью пациентов с одинаковыми по этиологии заболеваниями печени, что показывает необходимость дальнейшего накопления клинического материала, что позволит не только улучшить выявление различных стадий фиброза при различных хронических диффузных заболеваниях печени невирусной этиологии, но и, возможно, уточнит значение ARFI-эластометрии в мониторинговании пациентов с этими заболеваниями в процессе лечения и в определении прогноза болезни печени.

## ВЫВОДЫ

1) Отсутствуют достоверные различия в показателях жесткости печени у здоровых лиц и у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени невирусной этиологии при стадиях F0 и F1, но они достоверно отличаются при стадиях F2, F3 и F4.



2) ARFI-эластометрия при хронических диффузных заболеваниях печени невирусной этиологии имеет удовлетворительную диагностическую информативность (AUC 0,800) при пороговом значении 1,39 м/с в выявлении стадии фиброза по Metavir F  $\geq$  2, хорошую диагностическую информативность (AUC 0,930 и 0,950) при пороговых значениях 1,44 и 1,89 м/с в выявлении F  $\geq$  3 и F4 соответственно.

3) ARFI-эластометрия может быть использована в клинической практике для стадирования фиброза печени при хронических диффузных заболеваниях печени невирусной этиологии.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. 2015. V. 385. № 9963. P. 117–171. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Драпкина О.М., Шутьпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016. Т. 26. № 2. С. 24–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42>.
- Lindor K.D., Gershwin M.E., Poupon R., Kaplan M., Bergasa N.V., Heathcote E.J.; American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis // *Hepatology*. 2009. V. 50. No. 1. P. 291–308. Doi: 10.1002/hep.22906.
- Boonstra K., Beuers U., Ponsioen C.Y. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review // *J. Hepatol*. 2012. V. 56. No. 5. P. 1181–1188. Doi: 10.1016/j.jhep.2011.10.025.
- Полунина Т.Е., Маев И.В. Медикаментозные гепатиты // *Фарматека*. 2006. № 12. С. 63–67.
- Недогода С.В., Санина Т.Н., Почепцов Д.А. Неалкогольная жировая болезнь печени // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2009. Т. 3. № 31. С. 3–11.
- Hernandez-Gea V., Friedman S.L. Pathogenesis of liver fibrosis // *Annu. Rev. Pathol.* 2011. V. 6. P. 425–456. Doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130246.
- European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL–ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // *J. Hepatol*. 2015. V. 63. No. 1. P. 237–264. Doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006.
- Кулюшина Е.А. Лучевая диагностика диффузных заболеваний печени: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.: МГСМУ, 2010. 48 с.
- Tchelepi H., Ralls P.W., Radin R., Grant E. Sonography of diffuse liver disease // *J. Ultrasound Med*. 2002. V. 21. No. 9. P. 1023–1032.
- Frulio N., Trillaud H. Ultrasound elastography in liver // *Diagn. Interv. Imaging*. 2013. V. 94. No. 5. P. 515–534. Doi: 10.1016/j.diii.2013.02.005.
- Rockey D.C., Caldwell S.H., Goodman Z.D., Nelson R.C., Smith A.D.; American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy // *Hepatology*. 2009. V. 49. No. 3. P. 1017–1044. Doi: 10.1002/hep.22742.
- Bedossa O., Dargere D., Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C // *Hepatology*. 2003. V. 38. No. 6. P. 1449–1457. Doi: 10.1016/j.jhep.2003.09.022.
- Friedrich-Rust M., Ong M.F., Herrmann E., Dries V., Samaras P., Zeuzem S., Sarrazin C. Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis // *Am. J. Roentgenol*. 2007. V. 188. No. 3. P. 758–764. Doi: 10.2214/AJR.06.0322.
- Ochi H., Hirooka M., Koizumi Y., Miyake T., Tokumoto Y., Soga Y., Tada F., Abe M., Hiasa Y., Onji M. Real-time tissue elastography for evaluation of hepatic fibrosis and portal hypertension in nonalcoholic fatty liver diseases // *Hepatology*. 2012. V. 56. No. 4. P. 1271–1278. Doi: 10.1002/hep.25756.
- Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C // *Gastroenterology*. 2012. V. 142. No. 6. P. 1293–1302.e4. Doi: 10.1053/j.gastro.2012.02.017.
- Imbert-Bismut F., Ratziu V., Pieroni L., Charlotte F., Benhamou Y., Poynard T., MULTIVIRC Group. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study // *Lancet*. 2001. V. 357. No. 9262. P. 1069–1075. Doi: 10.1016/S0140-6736(00)04258-6.
- Adams L.A., Bulsara M., Rossi E., DeBoer B., Speers D., George J., Kench J., Farrell G., McCaughan G.W., Jeffrey G.P. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection // *Clin. Chem*. 2005. V. 51. No. 10. P. 1867–1873. Doi: 10.1373/clinchem.2005.048389.
- Cales P., Oberti F., Michalak S., Hubert-Fouchard I., Rousselet M.C., Konate A., Gallois Y., Ternisien C., Chevailler A., Lunel F. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis // *Hepatology*. 2005. V. 42. No. 6. P. 1373–121. Doi: 10.1002/hep.20935.
- Bamber J., Cosgrove D., Dietrich C.F., Fromageau J., Bojunga J., Calliada F., Cantisani V., Correas J.M., D'Onofrio M., Drakonaki E.E., Fink M., Friedrich-Rust M., Gilja O.H., Havre R.F., Jenssen C., Klauser A.S., Ohlinger R., Saftoiu A., Schaefer F., Sporea I., Piscaglia F. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: basic principles



- and technology // *Ultraschall Med.* 2013. V. 34. No. 2. P. 169–184. Doi: 10.1055/s-0033-1335205.
21. Cosgrove D., Piscaglia F., Bamber J., Bojunga J., Correas J.M., Gilja O.H., Klauser A.S., Sporea I., Calliada F., Cantisani V., D'Onofrio M., Drakonaki E.E., Fink M., Friedrich-Rust M., Fromageau J., Havre R.F., Jenssen C., Ohlinger R., Saftoiu A., Schaefer F., Dietrich C.F.; EFSUMB. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: clinical applications // *Ultraschall Med.* 2013. V. 34. No. 3. P. 238–253. Doi: 10.1055/s-0033-1335375.
  22. Dietrich C.F., Bamber J., Berzigotti A., Bota S., Cantisani V., Castera L., Cosgrove D., Ferraioli G., Friedrich-Rust M., Gilja O.H., Goertz R.S., Karlas T., de Knecht R., de Ledinghen V., Piscaglia F., Procopet B., Saftoiu A., Sidhu P.S., Sporea I., Thiele M. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, update 2017 (long version) // *Ultraschall Med.* 2017. V. 38. No. 4. P. e16–e47. Doi: 10.1055/s-0043-103952.
  23. Ferraioli G., Filice C., Castera L., Choi B.I., Sporea I., Wilson S.R., Cosgrove D., Dietrich C.F., Amy D., Bamber J.C., Barr R., Chou Y.H., Ding H., Farrokh A., Friedrich-Rust M., Hall T.J., Nakashima K., Nightingale K.R., Palmeri M.L., Schaefer F., Shiina T., Suzuki S., Kudo M. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography. Part 3: liver // *Ultrasound Med. Biol.* 2015. V. 41. No. 5. P. 1161–1179. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.007.
  24. Piscaglia F., Salvatore V., Mulazzani L., Cantisani V., Schiavone C. Ultrasound shear wave elastography for liver disease. A critical appraisal of the many actors on the stage // *Ultraschall Med.* 2016. V. 37. No. 1. P. 1–5. Doi: 10.1055/s-0035-1567037.
  25. Friedrich-Rust M., Wunder K., Kriener S., Sotoudeh F., Richter S., Bojunga J., Herrmann E., Poynard T., Dietrich C.F., Vermehren J., Zeuzem S., Sarrazin C. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography // *Radiology.* 2009. V. 252. No. 2. P. 595–604. Doi: 10.1148/radiol.2523081928.
  26. Sporea I., Bota S., Peck-Radosavljevic M., Sirli R., Tanaka H., Iijima H., Badea R., Lupsor M., Fierbinteanu-Braticevici C., Petrisor A., Saito H., Ebinuma H., Friedrich-Rust M., Sarrazin C., Takahashi H., Ono N., Piscaglia F., Borghi A., D'Onofrio M., Gallotti A., Ferlitsch A., Popescu A., Danila M. Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study // *Eur. J. Radiol.* 2012. V. 81. No. 12. P. 4112–4118. Doi: 10.1016/j.ejrad.2012.08.018.
  27. Ferraioli G., Tinelli C., Lissandrini R., Zicchetti M., Dal Bello B., Filice G., Filice C. Point shear wave elastography method for assessing liver stiffness // *World J. Gastroenterol.* 2014. V. 20. No. 16. P. 4787–4796. Doi: 10.3748/wjg.v20.i16.4787.
  28. Liu H., Fu J., Hong R., Liu L., Li F. Acoustic Radiation Force Impulse elastography for the non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients: a systematic review & meta-analysis // *PLoS One.* 2015. V. 10. No. 7. P. e0127782. Doi: 10.1371/journal.pone.0127782.
  29. Righi S., Fiorini E., De Molo C., Cipriano V., Cassani F., Muratori L., Lenzi M., Morselli Labate A.M., Serra C. ARFI elastography in patients with chronic autoimmune liver diseases: A preliminary study // *J. Ultrasound.* 2012. V. 15. No. 4. P. 226–231. Doi: 10.1016/j.jus.2012.10.002.
  30. Efe C., Gungoren M.S., Ozaslan E., Akbiyik F., Kav T. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) for fibrosis staging in patients with autoimmune hepatitis // *Hepatogastroenterology.* 2015. V. 62. No. 139. P. 670–672.
  31. Zhang D.K., Chen M., Liu Y., Wang R.F., Liu L.P., Li M. Acoustic radiation force impulse elastography for non-invasive assessment of disease stage in patients with primary biliary cirrhosis: a preliminary study // *Clin. Radiol.* 2014. V. 69. No. 8. P. 836–840. Doi: 10.1016/j.crad.2014.03.019.
  32. Kennedy P., Wagner M., Castera L., Hong C.W., Johnson C.L., Sirlin C.B., Taouli B. Quantitative elastography methods in liver disease: current evidence and future directions // *Radiology.* 2018. V. 286. No. 3. P. 738–763. Doi: 10.1148/radiol.2018170601.
  33. Srinivasa Babu A., Wells M.L., Teytelboym O.M., Mackey J.E., Miller F.H., Yeh B.M., Ehman R.L., Venkatesh S.K. Elastography in chronic liver disease: modalities, techniques, limitations, and future directions // *Radiographics.* 2016. V. 36. No. 7. P. 1987–2006. Doi: 10.1148/rg.2016160042.
  34. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group // *Hepatology.* 1994. V. 20. No. 1. P. 15–20.
  35. Мегроян А.А., Камалов Ю.Р., Крыжановская Е.Ю., Филин А.В. Эластометрия печени с применением форсированного импульса акустической радиации (ARFI-эластометрия) у здоровых лиц в покое, после физической и пищевой нагрузок // *Медицинская визуализация.* 2017. № 2. С. 53–59. Doi: 10.24835/1607-0763-2017-2-53-59.
  36. Мегроян А.А., Камалов Ю.Р., Филин А.В., Семенов А.В., Морозова М.М., Некрасова Т.П. Эластометрия с применением форсированного импульса акустической радиации (ARFI-эластометрия) при хронических вирусных гепатитах // *Медицинская визуализация.* 2017. № 5. С. 82–93. Doi: 10.24835/1607-0763-2017-5-82-93.
  37. Kaminuma C., Tsushima Y., Matsumoto N., Kurabayashi T., Taketomi-Takahashi A., Endo K. Reliable measurement procedure of virtual touch tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging // *J. Ultrasound Med.* 2011. V. 30. No. 6. P. 745–751.
  38. Bota S., Sporea I., Sirli R., Popescu A., Danila M., Jurchis A., Gradinaru-Tascau O. Factors associated with the impossibility to obtain reliable liver stiffness measurements by means of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography – analysis of a cohort of 1,031 subjects // *Eur. J. Radiol.* 2014. V. 83. No. 2. P. 268–272. Doi: 10.1016/j.ejrad.2013.11.019.

39. DeLong E.R., DeLong D.M., Clarke-Pearson D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach // *Biometrics*. 1988. V. 44. No. 3. P. 837–845.
  40. Goertz R.S., Amann K., Heide R., Bernatik T., Neurath M.F., Strobel D. An abdominal and thyroid status with Acoustic Radiation Force Impulse elastometry – a feasibility study: Acoustic Radiation Force Impulse elastometry of human organs // *Eur. J. Radiol.* 2011. V. 80. No. 3. P. e226–e230. Doi: 10.1016/j.ejrad.2010.09.025.
  41. Rizzo L., Calvaruso V., Cacopardo B., Alessi N., Attanasio M., Petta S., Fatuzzo F., Montineri A., Mazzola A., L'abbate L., Nunnari G., Bronte F., Di Marco V., Craxi A., Camma C. Comparison of transient elastography and acoustic radiation force impulse for non-invasive staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C // *Am. J. Gastroenterol.* 2011. V. 106. No. 12. P. 2112–2120. Doi: 10.1038/ajg.2011.341.
  42. Rifai K., Cornberg J., Mederacke I., Bahr M.J., Wedemeyer H., Malinski P., Bantel H., Boozari B., Potthoff A., Manns M.P., Gebel M. Clinical feasibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) // *Dig. Liver Dis.* 2011. V. 43. No. 6. P. 491–497. Doi: 10.1016/j.dld.2011.02.011.
- ## REFERENCES
1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. 2015. V. 385. № 9963. P. 117–171. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
  2. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Tikhonov I.N., Shirokova Y.N., Buyeverov A.O., Drapkina O.M., Shulpekova Y.O., Tsukanov V.V., Mammayev S.N., Mayev I.V., Palgova L.K. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016. V. 26. No. 2. P. 24–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42>. (Article in Russian)
  3. Lindor K.D., Gershwin M.E., Poupon R., Kaplan M., Bergasa N.V., Heathcote E.J.; American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis // *Hepatology*. 2009. V. 50. No. 1. P. 291–308. Doi: 10.1002/hep.22906.
  4. Boonstra K., Beuers U., Ponsioen C.Y. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review // *J. Hepatol.* 2012. V. 56. No. 5. P. 1181–1188. Doi: 10.1016/j.jhep.2011.10.025.
  5. Polunina T.E., Maev I.V. Medicamental hepatitis // *Pharmateca*. 2006. No. 12. P. 63–67. (Article in Russian)
  6. Nedogoda S.V., Sanina T.N., Pocheptsov D.A. Nonalcoholic fatty liver disease // *Journal of Volgograd State Medical University*. 2009. V. 3. No. 31. P. 3–11. (Article in Russian)
  7. Hernandez-Gea V., Friedman S.L. Pathogenesis of liver fibrosis // *Annu. Rev. Pathol.* 2011. V. 6. P. 425–456. Doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130246.
  8. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL–ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // *J. Hepatol.* 2015. V. 63. No. 1. P. 237–264. Doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006.
  9. Kulyushina E.A. Radiology in diffuse liver diseases diagnostics. PhD Thesis, MSMSU, Moscow, Russia, 2010. 48 p. (PhD Thesis in Russian)
  10. Tchelepi H., Ralls P.W., Radin R., Grant E. Sonography of diffuse liver disease // *J. Ultrasound Med.* 2002. V. 21. No. 9. P. 1023–1032.
  11. Frulio N., Trillaud H. Ultrasound elastography in liver // *Diagn. Interv. Imaging*. 2013. V. 94. No. 5. P. 515–534. Doi: 10.1016/j.diii.2013.02.005.
  12. Rockey D.C., Caldwell S.H., Goodman Z.D., Nelson R.C., Smith A.D.; American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy // *Hepatology*. 2009. V. 49. No. 3. P. 1017–1044. Doi: 10.1002/hep.22742.
  13. Bedossa O., Dargere D., Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C // *Hepatology*. 2003. V. 38. No. 6. P. 1449–1457. Doi: 10.1016/j.jhep.2003.09.022.
  14. Friedrich-Rust M., Ong M.F., Herrmann E., Dries V., Samaras P., Zeuzem S., Sarrazin C. Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis // *Am. J. Roentgenol.* 2007. V. 188. No. 3. P. 758–764. Doi: 10.2214/AJR.06.0322.
  15. Ochi H., Hirooka M., Koizumi Y., Miyake T., Tokumoto Y., Soga Y., Tada F., Abe M., Hiasa Y., Onji M. Real-time tissue elastography for evaluation of hepatic fibrosis and portal hypertension in nonalcoholic fatty liver diseases // *Hepatology*. 2012. V. 56. No. 4. P. 1271–1278. Doi: 10.1002/hep.25756.
  16. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C // *Gastroenterology*. 2012. V. 142. No. 6. P. 1293–1302.e4. Doi: 10.1053/j.gastro.2012.02.017.
  17. Imbert-Bismut F., Ratziu V., Pieroni L., Charlotte F., Benhamou Y., Poynard T., MULTIVIRC Group. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study // *Lancet*. 2001. V. 357. No. 9262. P. 1069–1075. Doi: 10.1016/S0140-6736(00)04258-6.
  18. Adams L.A., Bulsara M., Rossi E., DeBoer B., Speers D., George J., Kench J., Farrell G., McCaughan G.W., Jeffrey G.P. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection // *Clin. Chem.* 2005. V. 51. No. 10. P. 1867–1873. Doi: 10.1373/clinchem.2005.048389.
  19. Cales P., Oberti F., Michalak S., Hubert-Fouchard I., Rousselet M.C., Konate A., Gallois Y., Ternisien C., Chevaller A., Lunel F. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibro-

- sis // *Hepatology*. 2005. V. 42. No. 6. P. 1373–121. Doi: 10.1002/hep.20935.
20. Bamber J., Cosgrove D., Dietrich C.F., Fromageau J., Bojunga J., Calliada F., Cantisani V., Correas J.M., D'Onofrio M., Drakonaki E.E., Fink M., Friedrich-Rust M., Gilja O.H., Havre R.F., Jenssen C., Klauser A.S., Ohlinger R., Saftoiu A., Schaefer F., Sporea I., Piscaglia F. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: basic principles and technology // *Ultraschall Med.* 2013. V. 34. No. 2. P. 169–184. Doi: 10.1055/s-0033-1335205.
  21. Cosgrove D., Piscaglia F., Bamber J., Bojunga J., Correas J.M., Gilja O.H., Klauser A.S., Sporea I., Calliada F., Cantisani V., D'Onofrio M., Drakonaki E.E., Fink M., Friedrich-Rust M., Fromageau J., Havre R.F., Jenssen C., Ohlinger R., Saftoiu A., Schaefer F., Dietrich C.F.; EFSUMB. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: clinical applications // *Ultraschall Med.* 2013. V. 34. No. 3. P. 238–253. Doi: 10.1055/s-0033-1335375.
  22. Dietrich C.F., Bamber J., Berzigotti A., Bota S., Cantisani V., Castera L., Cosgrove D., Ferraioli G., Friedrich-Rust M., Gilja O.H., Goertz R.S., Karlas T., de Knecht R., de Ledinghen V., Piscaglia F., Procopet B., Saftoiu A., Sidhu P.S., Sporea I., Thiele M. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, update 2017 (long version) // *Ultraschall Med.* 2017. V. 38. No. 4. P. e16–e47. Doi: 10.1055/s-0043-103952.
  23. Ferraioli G., Filice C., Castera L., Choi B.I., Sporea I., Wilson S.R., Cosgrove D., Dietrich C.F., Amy D., Bamber J.C., Barr R., Chou Y.H., Ding H., Farrokh A., Friedrich-Rust M., Hall T.J., Nakashima K., Nightingale K.R., Palmeri M.L., Schaefer F., Shiina T., Suzuki S., Kudo M. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography. Part 3: liver // *Ultrasound Med. Biol.* 2015. V. 41. No. 5. P. 1161–1179. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.007.
  24. Piscaglia F., Salvatore V., Mulazzani L., Cantisani V., Schiavone C. Ultrasound shear wave elastography for liver disease. A critical appraisal of the many actors on the stage // *Ultraschall Med.* 2016. V. 37. No. 1. P. 1–5. Doi: 10.1055/s-0035-1567037.
  25. Friedrich-Rust M., Wunder K., Kriener S., Sotoudeh F., Richter S., Bojunga J., Herrmann E., Poynard T., Dietrich C.F., Vermehren J., Zeuzem S., Sarrazin C. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography // *Radiology*. 2009. V. 252. No. 2. P. 595–604. Doi: 10.1148/radiol.2523081928.
  26. Sporea I., Bota S., Peck-Radosavljevic M., Sirli R., Tanaka H., Iijima H., Badea R., Lupso R., Fierbinteanu-Braticевич C., Petrisor A., Saito H., Ebinuma H., Friedrich-Rust M., Sarrazin C., Takahashi H., Ono N., Piscaglia F., Borghi A., D'Onofrio M., Gallotti A., Ferlitsch A., Popescu A., Danila M. Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study // *Eur. J. Radiol.* 2012. V. 81. No. 12. P. 4112–4118. Doi: 10.1016/j.ejrad.2012.08.018.
  27. Ferraioli G., Tinelli C., Lissandrini R., Zicchetti M., Dal Bello B., Filice G., Filice C. Point shear wave elastography method for assessing liver stiffness // *World J. Gastroenterol.* 2014. V. 20. No. 16. P. 4787–4796. Doi: 10.3748/wjg.v20.i16.4787.
  28. Liu H., Fu J., Hong R., Liu L., Li F. Acoustic Radiation Force Impulse elastography for the non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients: a systematic review & meta-analysis // *PLoS One*. 2015. V. 10. No. 7. P. e0127782. Doi: 10.1371/journal.pone.0127782.
  29. Righi S., Fiorini E., De Molo C., Cipriano V., Cassani F., Muratori L., Lenzi M., Morselli Labate A.M., Serra C. ARFI elastography in patients with chronic autoimmune liver diseases: A preliminary study // *J. Ultrasound*. 2012. V. 15. No. 4. P. 226–231. Doi: 10.1016/j.jus.2012.10.002.
  30. Efe C., Gungoren M.S., Ozaslan E., Akbiyik F., Kav T. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) for fibrosis staging in patients with autoimmune hepatitis // *Hepatogastroenterology*. 2015. V. 62. No. 139. P. 670–672.
  31. Zhang D.K., Chen M., Liu Y., Wang R.F., Liu L.P., Li M. Acoustic radiation force impulse elastography for non-invasive assessment of disease stage in patients with primary biliary cirrhosis: a preliminary study // *Clin. Radiol.* 2014. V. 69. No. 8. P. 836–840. Doi: 10.1016/j.crad.2014.03.019.
  32. Kennedy P., Wagner M., Castera L., Hong C.W., Johnson C.L., Sirlin C.B., Taouli B. Quantitative elastography methods in liver disease: current evidence and future directions // *Radiology*. 2018. V. 286. No. 3. P. 738–763. Doi: 10.1148/radiol.2018170601.
  33. Srinivasa Babu A., Wells M.L., Teytelboym O.M., Mackey J.E., Miller F.H., Yeh B.M., Ehman R.L., Venkatesh S.K. Elastography in chronic liver disease: modalities, techniques, limitations, and future directions // *Radiographics*. 2016. V. 36. No. 7. P. 1987–2006. Doi: 10.1148/rg.2016160042.
  34. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group // *Hepatology*. 1994. V. 20. No. 1. P. 15–20.
  35. Megroyan A.A., Kamalov J.R., Krizhanovskaya E.J., Filin A.V. Acoustic Radiation Force Impulse elastometry (ARFI elastometry) of the liver in normal subjects, after food intake and physical effort // *Medical Visualization*. 2017. No. 2. P. 53–59. Doi: 10.24835/1607-0763-2017-2-53-59. (Article in Russian)
  36. Megroyan A.A., Kamalov J.R., Filin A.V., Semenov A.V., Morozova M.M., Nekrasova T.P. Acoustic Radiation Force Impulse elastometry (ARFI elastometry) in chronic viral hepatitis // *Medical Visualization*. 2017. No. 5. P. 82–93. Doi: 10.24835/1607-0763-2017-5-82-93. (Article in Russian)
  37. Kaminuma C., Tsushima Y., Matsumoto N., Kurabayashi T., Taketomi-Takahashi A., Endo K. Reliable measurement procedure of virtual touch tissue quantification with acoustic radiation force



- impulse imaging // J. Ultrasound Med. 2011. V. 30. No. 6. P. 745–751.
38. Bota S., Sporea I., Sirli R., Popescu A., Danila M., Jurchis A., Gradinaru-Tascau O. Factors associated with the impossibility to obtain reliable liver stiffness measurements by means of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography – analysis of a cohort of 1,031 subjects // Eur. J. Radiol. 2014. V. 83. No. 2. P. 268–272. Doi: 10.1016/j.ejrad.2013.11.019.
  39. DeLong E.R., DeLong D.M., Clarke-Pearson D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach // Biometrics. 1988. V. 44. No. 3. P. 837–845.
  40. Goertz R.S., Amann K., Heide R., Bernatik T., Neurath M.F., Strobel D. An abdominal and thyroid status with Acoustic Radiation Force Impulse elastometry – a feasibility study: Acoustic Radiation Force Impulse elastometry of human organs // Eur. J. Radiol. 2011. V. 80. No. 3. P. e226–e230. Doi: 10.1016/j.ejrad.2010.09.025.
  41. Rizzo L., Calvaruso V., Cacopardo B., Alessi N., Attanasio M., Petta S., Fatuzzo F., Montineri A., Mazzola A., L'abbate L., Nunnari G., Bronte F., Di Marco V., Craxi A., Camma C. Comparison of transient elastography and acoustic radiation force impulse for non-invasive staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C // Am. J. Gastroenterol. 2011. V. 106. No. 12. P. 2112–2120. Doi: 10.1038/ajg.2011.341.
  42. Rifai K., Cornberg J., Mederacke I., Bahr M.J., Wedemeyer H., Malinski P., Bantel H., Boozari B., Potthoff A., Manns M.P., Gebel M. Clinical feasibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) // Dig. Liver Dis. 2011. V. 43. No. 6. P. 491–497. Doi: 10.1016/j.dld.2011.02.011.

## **Point shear wave elastography (ARFI-elastometry) in non-viral chronic liver diseases**

Yu.R. Kamalov<sup>1</sup>, I.V. Khutornoy<sup>1</sup>, E.Yu. Kryzhanovskaya<sup>1</sup>,  
A.V. Filin<sup>1</sup>, M.M. Morozova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> B.V. Petrovsky Russian Research Surgery Center, Moscow

<sup>2</sup> M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow

*Yu.R. Kamalov – M.D., Ph.D., Head of Ultrasound Diagnostics Department, B.V. Petrovsky Russian Research Surgery Center, Moscow. I.V. Khutornoy – Student, Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow. E.Yu. Kryzhanovskaya – M.D., Senior Researcher, Ultrasound Diagnostics Department, B.V. Petrovsky Russian Research Surgery Center, Moscow. A.V. Filin – M.D., Ph.D., Head of Liver Transplantation Department, B.V. Petrovsky Russian Research Surgery Center, Moscow. M.M. Morozova – M.D., Leading Researcher, Pathology Department, B.V. Petrovsky Russian Research Surgery Center, Moscow.*

*The aim of the study was to evaluate the capabilities of point shear wave elastography (ARFI-elastometry) in liver fibrosis staging in patients with non-viral chronic diffuse liver diseases. The main group included 47 patients with morphologically verified non-viral chronic diffuse liver diseases (auto-immune hepatitis – 9, Gilbert syndrome – 2, non-alcoholic fatty liver disease – 2, primary biliary cirrhosis – 14, primary sclerosing cholangitis – 5, toxic hepatitis – 6, chronic hepatitis of unknown etiology – 9). Control group consisted of 32 healthy volunteers. ARFI-elastometry was performed with the use of the Acuson S2000 ultrasound system (Siemens, Germany) with a convex 1–6 MHz probe. There was no significant difference in liver stiffness values between patients from control group and patients from main group with the liver fibrosis F0 and F1. But there was significant difference in liver stiffness values between patients from control group and patients from main group with the liver fibrosis F2, F3, and F4. The strong correlation ( $r_s = 0.778$ ,  $P < 0.001$ ) between liver stiffness values in non-viral chronic diffuse liver diseases and liver fibrosis stages according to Metavir was found. Shear wave velocity cut-off value  $\geq 1.39$  m/s for the detecting of  $F \geq 2$  stage of liver fibrosis showed sensitivity 90.3%, specificity 68.8%, and AUC 0.800. Cut-off value  $\geq 1.44$  m/s for diagnosing stage  $F \geq 3$  fibrosis showed sensitivity 100.0%, the specificity 86.3%, and AUC 0.930. Cut-off value  $\geq 1.89$  m/s for diagnosing stage F4 fibrosis showed sensitivity 95.1%, specificity 96.7%, and AUC 0.950. ARFI-elastometry can be used in clinical practice for the liver fibrosis staging in non-viral chronic diffuse liver diseases.*

**Key words:** ultrasound elastography, point shear wave elastography, ARFI-elastometry, non-viral chronic liver diseases.

**Citation:** Kamalov Yu.R., Khutornoy I.V., Kryzhanovskaya E.Yu., Filin A.V., Morozova M.M. Point shear wave elastography (ARFI-elastometry) in non-viral chronic liver diseases // Ultrasound and Functional Diagnostics. 2018. No. 4. P. 33–45. (Article in Russian)

# Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей почек

Я.А. Соловьев<sup>1</sup>, Л.А. Митина<sup>1</sup>, М.Д. Митькова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Проанализированы результаты ультразвукового исследования почек с контрастным усилением у 93 пациентов (72 (77,4%) пациента со злокачественными опухолями почек и 21 (22,6%) пациент с доброкачественными). Ультразвуковое исследование выполнялось на аппарате Epiq 7 (Philips, Нидерланды) с использованием ультразвукового контрастного препарата Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария) и программного обеспечения QLAB (Philips, Нидерланды). Работа проходила в два этапа, в первый этап (количественный анализ) включены результаты исследования всех 93 пациентов, во второй этап

(количественный анализ) – 50 пациентов (29 (58,0%) со злокачественными опухолями и 21 (42,0%) – с доброкачественными). При проведении качественного этапа статистический анализ проводился по стандартным параметрам, количественного – по стандартным параметрам (наклон при подъеме (AS (ascending slope)) (дБ/с), время до пика интенсивности (TTP (time to peak)) (с), пик интенсивности (PI (peak intensity)) (дБ)) и их производным (индекс AS (отношение AS в опухоли к AS в неизменной паренхиме), индекс TTP (отношение TTP в опухоли к TTP в неизменной паренхиме), индекс PI (отноше-

Я.А. Соловьев – аспирант Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Л.А. Митина – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. М.Д. Митькова – к.м.н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

**Контактная информация:** 125284 г. Москва, 2-й Боткинский проезд, МНИОИ им. П.А. Герцена, отделение ультразвуковой диагностики. Соловьев Ян Александрович. Тел.: +7 (962) 962-16-22. E-mail: yan.solovev@mail.ru



ние PI в опухоли к PI в неизменной паренхиме)). Время вымывания ультразвукового контрастного препарата из злокачественной опухоли достоверно меньше, чем из доброкачественной опухоли ( $P = 0,001$ ) и из прилежащей паренхимы (корковый слой) ( $P < 0,0001$ ) (качественный анализ). Индекс AS в злокачественной опухоли достоверно больше, чем в доброкачественной ( $P < 0,000$ ) (количественный анализ). Тест “время вымывания из опухоли  $\leq 94$  с – злокачественная опухоль почки” характеризуется AUC 0,749, чувствительностью 86,1%, специфичностью 61,9% (качественный анализ). Тест “индекс AS  $> 0,81$  – злокачественная опухоль почки” характеризуется AUC 1,000, чувствительностью 100,0%, специфичностью 100,0% (количественный анализ). После диагностики злокачественного образования почки при использовании порогового значения индекса AS 0,81 (1-й шаг) возможно прогнозирование степени  $G > 1$  ( $G2$  и выше) с AUC 0,900, чувствительностью 85,0%, специфичностью 88,9% при пороговом значении индекса TTR 0,95 ( $\leq 0,95$ ). Проведенная работа имеет ряд ограничений, что требует подтверждения результатов при проведении дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование с контрастным усилением (КУУЗИ), количественный анализ КУУЗИ, кривая “время–интенсивность”, Соновью, рак почки, ангиомиолипома.

**Цитирование:** Соловьев Я.А., Митина Л.А., Митькова М.Д. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей почек // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2018. № 4. С. 46–64.

## ВВЕДЕНИЕ

Частота встречаемости рака различных локализаций продолжает расти [1]. Для успешного лечения необходима ранняя и качественная диагностика, позволяющая своевременно поставить правильный диагноз. Постоянно совершенствуются методы

диагностики, накапливается богатый опыт у специалистов диагностического звена, также модифицируются приборы.

Реальное первое прижизненное использование контрастного препарата принадлежит J. Berberich и S. Hirsch. Ими в 1923 г. была получена ангиограмма сосудов верхней конечности при помощи бромида стронция [2]. С того времени рентгенологические контрастные препараты нашли довольно широкое применение в диагностике различных заболеваний, особенно в онкологической практике [3].

Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием являются наиболее точными методами диагностики различных заболеваний, особенно в онкологии. Но первичным этапом в обследовании пациентов является ультразвуковое исследование. Использование контрастных препаратов в ультразвуковой практике в последние годы нашло пути для расширения диагностических возможностей [4, 5].

В настоящее время в России (на 2017 г.) рак почки среди обоих полов занимает 5-е место. Если на 2010 г. у мужского населения нашей страны рак почки был впервые выявлен в 10 286 случаях, занимал 3-е место среди злокачественных опухолей мочеполовой системы (после рака предстательной железы и рака мочевого пузыря); то на 2017 г. – выявлен в 13 556 случаях, занимает 2-е место (после рака предстательной железы). У женщин на 2010 г. 8 785 случаев впервые выявленного рака почки, который занимал 4-е место среди злокачественных опухолей мочеполовой системы; на 2017 г. – 11 223 случая и 4-е место (после рака тела матки, шейки матки и яичников) [6].

Основную массу всех опухолей почки составляет почечно-клеточный рак, среди которого чаще встречается светлоклеточная карцинома различной степени дифференциации [7]. Хотелось бы отметить тот факт, что одним из значимых факторов в диагностике и лечении онкологических больных является обладание возможностью дифференцировать злокачественную опухоль от доброкачественной, не прибегая к инвазивным вмешательствам. Особенно это важно для опухолей почек небольших размеров [8, 9].

Диагностика рака почки при помощи ультразвукового исследования с контрастным усилением (КУУЗИ) имеет потенциальные возможности для решения этого вопроса. Контрастные препараты, используемые в ультразвуковой диагностике, являются наиболее оптимальными. Их характеризуют простота в использовании, возможность использовать препарат неоднократно в течение одного исследования, безопасность. В отличие от контрастных препаратов, применяемых другими методами лучевой диагностики, ультразвуковые контрастные препараты не обладают нефротоксичностью и гепатотоксичностью. При помощи КУУЗИ есть возможность выполнить диагностику или провести контроль лечения у пациентов с высоким риском аллергической реакции, одной почкой, наличием тяжелых сопутствующих заболеваний, металлическими артропротезами и кардиостимуляторами [10, 11].

Метод КУУЗИ стал активно применяться в России с 2013 г. после регистрации ультразвукового контрастного препарата нового поколения Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария). В мире ультразвуковое контрастирование применяется гораздо дольше. Уже выпущены и неоднократно обновлены Клинические рекомендации по применению КУУЗИ при исследовании очаговых образований печени, а также Клинические рекомендации по внепеченочному применению ультразвуковых контрастных препаратов [4, 5, 12–14].

В КУУЗИ почек есть ряд нерешенных вопросов, требующих проведения дальнейших исследований. Например, дифференциация злокачественных и доброкачественных образований, роль количественного анализа. Большинство зарубежных работ посвящено качественному анализу опухолей почек при КУУЗИ [15–22]. Дифференциации доброкачественных и злокачественных образований внимание уделяется и в немногочисленных работах по КУУЗИ с количественным анализом [23, 24].

Если в Европейских клинических рекомендациях по внепеченочному применению ультразвуковых контрастных препаратов 2017 г. [5] в областях применения указаны ишемические нарушения (инфаркт) (1), дифференциация опухолей и псевдоопухолей почек (2), характеристика кистозных

образований почек в соответствии с классификацией Bosniak (3), характеристика неопределенных опухолей почек (4), абсцессы (5) и динамический контроль неоперабельных образований (6), то по дифференциации злокачественных и доброкачественных структур, в том числе и с помощью количественного анализа, четкие рекомендации еще не сформулированы.

Цель исследования – уточнение возможностей КУУЗИ в дифференциации злокачественных и доброкачественных образований с использованием качественного и количественного анализа.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В процессе работы были проанализированы результаты КУУЗИ почек 93 пациентов, находившихся на обследовании и лечении в Московском научно-исследовательском онкологическом институте имени П.А. Герцена – филиале ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) с сентября 2016 по сентябрь 2018 г. В соответствии с главной задачей – характеристикой объемных образований при использовании ультразвукового контрастирования – в исследование вошли только пациенты с успешно проведенным КУУЗИ.

Для оценки результатов качественного анализа КУУЗИ пациенты были разделены на две группы: первую группу составили 72 (77,4%) пациента со злокачественными опухолями почек, вторую – 21 (22,6%) пациент с доброкачественными опухолями почек.

В группе злокачественных образований ( $n = 72$ ) диагноз был установлен предварительно на основании прижизненной пункционной биопсии. Окончательный морфологический диагноз был поставлен после получения операционного материала у 68 больных. В этой группе было 35 (48,6%) мужчин и 37 (51,4%) женщин. Медиана возраста пациентов составила 64,0 года, среднее значение –  $61,6 \pm 11,7$  года (здесь и далее  $M \pm \sigma$ ), минимальное – максимальное значения – 33,0–82,0 года. Морфологический диагноз распределился следующим образом: светлоклеточная карцинома

( $n = 63$ ) G1 – 11 пациентов, G2 – 47 пациентов, G3 – 5 пациентов; хромофобный почечно-клеточный рак – 4 пациента; транслокационная карцинома – 1 пациент; папиллярная почечно-клеточная карцинома G2 – 1 пациент; переходно-клеточный рак – 1 пациент; папиллярная уротелиальная карцинома G2 – 1 пациент; веретенноклеточная лейомиосаркома G3 – 1 пациент. Все пациенты были прооперированы. Объем хирургического лечения распределился следующим образом: нефрэктомия – 7 пациентов, лапароскопическая резекция почки – 34 пациента, открытая резекция почки – 27 пациентов, радиочастотная абляция опухоли почки – 4 пациента.

В группе доброкачественных образований ( $n = 21$ ) было 13 пациентов с онкоцитомой и 8 – с ангиомиолипомой. У всех пациентов диагноз подтверждался на основании пункционной биопсии. В последующем 12 пациентов были прооперированы, окончательный морфологический диагноз поставлен после получения операционного материала. Медиана возраста пациентов составила 65,0 года, среднее значение –  $62,6 \pm 15,2$  года, минимальное – максимальное значения – 33,0–90,0 года.

До проведения КУУЗИ даются рекомендации, чтобы пациент не ел газообразующей пищи (сырые овощи, яблоки, виноград, бобовые, мучное, молоко, жирную рыбу и мясо, сладкую газированную воду, спиртное) накануне исследования (за 2 дня) и на момент исследования был строго натощак. До начала исследования у пациента обязательно необходимо уточнить аллергический анамнез. После сбора данных пациент заполняет форму информированного согласия. Пациент вводится в курс дела – ему доступно объясняется, как будет проводиться исследование. В день проведения исследования пациентам предварительно устанавливался катетер 18–20G в периферическую вену на левой руке.

Ультразвуковое исследование почек выполнялось на аппарате Epiq 7 (Philips, Нидерланды) с использованием широкополосного абдоминального конвексного датчика 1–5 МГц. Проводили стандартное исследование забрюшинного пространства в В-режиме и доплерографических режимах (оценивали расположение и размеры опухоли и почки, распространение опухоли

на окружающие ткани, подвижность почки, наличие или отсутствие тромбов в почечной вене, а также других дополнительных образований и др.). Далее проводили КУУЗИ почек с использованием ультразвукового контрастного препарата Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария) (2,5 мл на одного пациента) и программного обеспечения QLAB (Philips, Нидерланды).

Во время КУУЗИ пациент укладывается на кушетку в зависимости от стороны исследования, успокаивается, уменьшает глубину дыхательных движений передней брюшной стенки. Сначала пациента осматривали в В-режиме для выбора наиболее оптимальной проекции образования (необходимо оптимальное расположение датчика над зоной, где расположены опухоль и паренхима почки (для сравнительной оценки), с четкой визуализацией области интереса). Далее включался специальный режим с двумя изображениями (контрастный режим и В-режим). До того, как ввести ультразвуковой контрастный препарат, проводили оценку содержимого флакона. Необходимо удалить все макроскопические пузырьки с воздухом. После длительного стояния флакон перед введением необходимо аккуратно взболтать, не переворачивая колпачком вниз. Если отмечался подозрительный осадок, препарат не вводился. Затем пациенту вводили 5 мл 0,9%-го раствора NaCl для проверки проходимости катетера. После чего вводили 2,5 мл Соновью. Сразу после введения дополнительно вводилось 5 мл 0,9%-го раствора NaCl. Одновременно с введением ультразвукового контрастного препарата включалась запись кинопетли и начинался отсчет времени на аппарате [25].

Качественный анализ КУУЗИ был проведен у всех 93 пациентов (1-й этап исследования). Количественный анализ был проведен у 50 пациентов (2-й этап исследования), из них 29 (58,0%) со злокачественными опухолями, 21 (42,0%) – с доброкачественными. Таким образом, количественный анализ был проведен у всех пациентов с доброкачественными опухолями. В группе со злокачественными опухолями ( $n = 29$ ) медиана возраста пациентов составила 65,0 года, среднее значение –  $65,9 \pm 9,8$  года, минимальное – максимальное значения – 40,0–82,0 года. Морфологический диагноз

распределился следующим образом: светлоклеточная карцинома G1 – у 9 пациентов, G2 – у 19 пациентов, G3 – у 1 пациента.

Качественный анализ КУУЗИ опухолей почек был проведен по следующим критериям:

- 1) однородность контрастирования опухоли (1 – однородное, 2 – неоднородное),
- 2) интенсивность контрастирования опухоли относительно паренхимы (1 – выше паренхимы, 2 – ниже паренхимы),
- 3) время поступления ультразвукового контрастного препарата в опухоль относительно паренхимы (1 – раньше, чем в паренхиму; 2 – одновременно с паренхимой; 3 – позже, чем в паренхиму),
- 4) время вымывания ультразвукового контрастного препарата из опухоли относительно паренхимы (1 – раньше, чем из паренхимы, 2 – одновременно с паренхимой, 3 – позже, чем из паренхимы),
- 5) время поступления ультразвукового контрастного препарата в опухоль (с),
- 6) время поступления ультразвукового контрастного препарата в паренхиму (с),
- 7) время вымывания ультразвукового контрастного препарата из опухоли (с),
- 8) время вымывания ультразвукового контрастного препарата из паренхимы (с).

Последние 4 параметра по сути являются количественными. Поскольку данные параметры оценивались при визуальной оценке, они были отнесены к качественному анализу.

При сравнении интенсивности контрастирования опухоли относительно паренхимы, времени поступления контрастного препарата в опухоль относительно паренхимы, времени вымывания контрастного препарата из опухоли относительно паренхимы в случае неоднородного контрастирования опухоли учитывался наиболее контрастируемый ее участок. Такой же принцип был применен для оценки времени поступления в опухоль и времени вымывания из опухоли.

При проведении количественного анализа параметры автоматически рассчитывались по кривой “время–интенсивность”, которую выводила программа после обра-

ботки кинопетли. Статистический анализ проводился по следующим автоматически рассчитываемым параметрам:

- 1) наклон при подъеме (AS (*ascending slope*)) (дБ/с),
- 2) время до пика интенсивности (TTP (*time to peak*)) (с),
- 3) пик интенсивности (PI (*peak intensity*)) (дБ).

Указанные параметры были рассчитаны для опухоли в наиболее контрастируемом участке и расположенной рядом неизменной (при ультразвуковом исследовании в В-режиме и доплерографических режимах) паренхимы (корковый слой).

Кроме того, аналогично работам [26, 27] самостоятельно были рассчитаны следующие параметры:

- 1) индекс AS (отношение AS в опухоли к AS в неизменной паренхиме),
- 2) индекс TTP (отношение TTP в опухоли к TTP в неизменной паренхиме),
- 3) индекс PI (отношение PI в опухоли к PI в неизменной паренхиме).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ MedCalc (версия 15.8) в среде Windows. Полученные качественные переменные представлены абсолютными и относительными частотами, количественные – в виде медианы,  $M \pm \sigma$  (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение), 25–75-го перцентилей, 5–95-го перцентилей, минимального – максимального значений. Сравнение качественных признаков проводили с помощью критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера, количественных – по критерию Манна–Уитни. Результаты считали достоверными при  $P < 0,05$ . Проводились корреляционный анализ (с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ )) и ROC-анализ (с представлением ROC-кривых и стандартных показателей информативности). Для оценки степени корреляции использовалась шкала Чеддока (Chaddock scale). Слабой корреляции соответствовали значения  $r_s$  от 0,100 до 0,300, умеренной – 0,300–0,500, заметной – 0,500–0,700, высокой – 0,700–0,900, весьма высокой – 0,900–1,000. Достоверными считали корреляции при  $P < 0,05$ .



## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 1-й этап:

## качественный анализ КУУЗИ

Размеры злокачественных и доброкачественных опухолей представлены в табл. 1. Результаты качественного анализа КУУЗИ почек у пациентов со злокачественными и доброкачественными опухолями представлены в табл. 1 и 2 и на рис. 1.

При проведении сравнительного анализа было получено, что достоверные различия между группами получены по двум количественным признакам качественного анализа (оба связаны с фазой вымывания). Время вымывания ультразвукового контрастного препарата из злокачественной опухоли достоверно меньше, чем из доброкачественной опухоли ( $P = 0,001$ ). Время вымывания

Таблица 1. Количественные признаки качественного анализа КУУЗИ опухолей почек ( $n = 93$ )

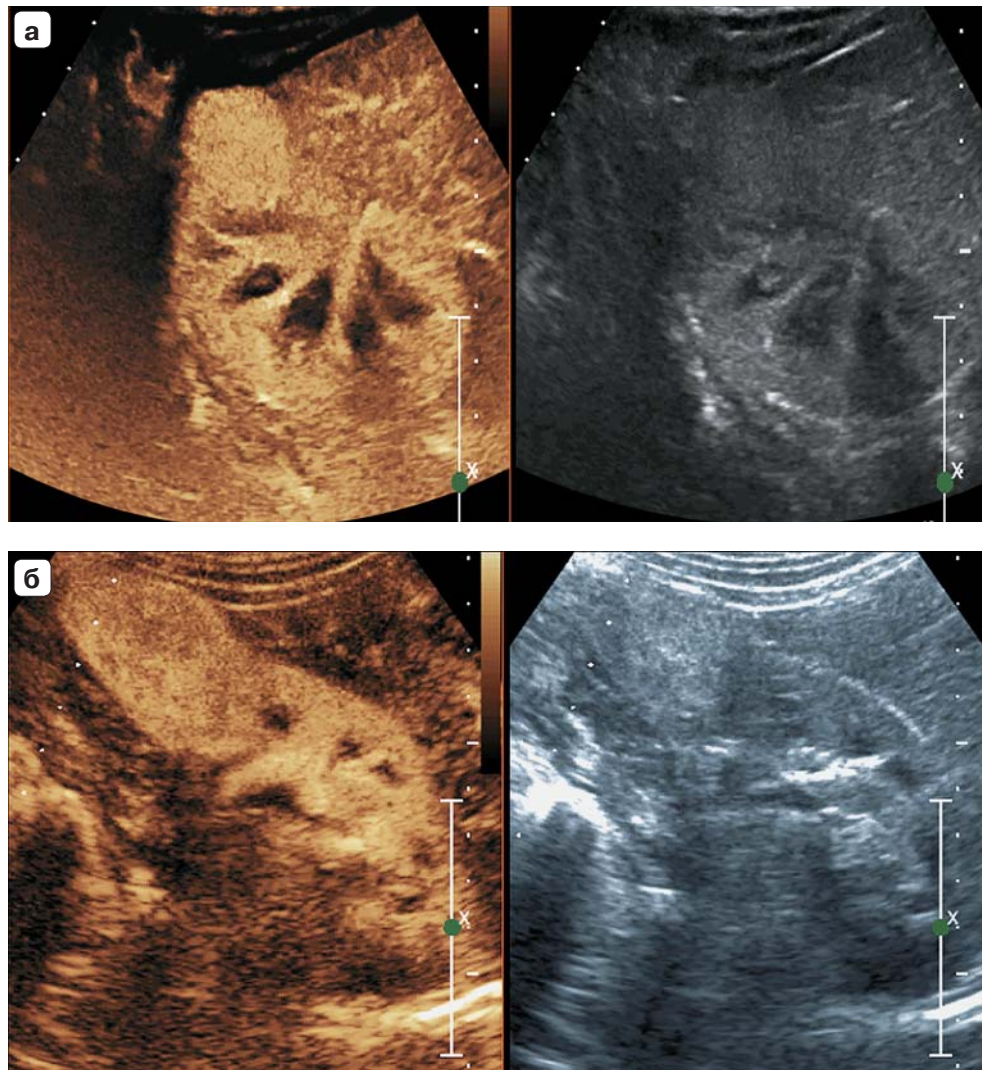
| Группы                                        | Размер, мм      | Время поступления УЗКП в опухоль, с | Время поступления УЗКП в паренхиму, с | Время вымывания УЗКП из опухоли, с | Время вымывания УЗКП из паренхимы, с |
|-----------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| Злокачественные образования<br>( $n = 72$ )   | 29,0*           | 13,0                                | 13,0                                  | 83,0*                              | 92,5#                                |
|                                               | $32,7 \pm 16,1$ | $12,9 \pm 2,3$                      | $12,9 \pm 1,9$                        | $81,9 \pm 14,5$                    | $94,2 \pm 12,7$                      |
|                                               | 22,5–41,0       | 11,0–14,0                           | 12,0–14,0                             | 74,0–91,5                          | 86,5–101,5                           |
|                                               | 15,2–55,5       | 9,1–16,0                            | 10,0–15,9                             | 53,6–104,9                         | 73,3–120,6                           |
|                                               | 12,0–128,0      | 8,0–21,0                            | 8,0–20,0                              | 47,0–121,0                         | 68,0–129,0                           |
| Доброкачественные образования<br>( $n = 21$ ) | 24,0            | 13,0                                | 13,0                                  | 97,0                               | 91,0                                 |
|                                               | $24,9 \pm 9,1$  | $12,6 \pm 2,4$                      | $12,9 \pm 2,1$                        | $94,8 \pm 13,6$                    | $93,2 \pm 11,8$                      |
|                                               | 18,3–31,3       | 10,85–14,0                          | 11,8–14,0                             | 85,5–104,3                         | 83,8–101,8                           |
|                                               | 12,6–41,5       | 8,6–16,5                            | 9,5–16,5                              | 70,7–114,3                         | 76,2–114,8                           |
|                                               | 12,0–42,0       | 8,0–17,0                            | 9,0–17,0                              | 69,0–117,0                         | 74,0–117,0                           |

Примечание: количественные параметры представлены в виде медианы (первая строка ячейки),  $M \pm \sigma$  (вторая строка ячейки), 25–75-го перцентилей (третья строка ячейки), 5–95-го перцентилей (четвертая строка ячейки), минимального – максимального значений (пятая строка ячейки). \* – достоверность различий между группами при  $P < 0,05$ . УЗКП – ультразвуковой контрастный препарат. # – достоверность различий между опухолью и прилежащей паренхимой при  $P < 0,05$ .

Таблица 2. Качественные признаки качественного анализа КУУЗИ опухолей почек ( $n = 93$ )

| Параметры                                                                                                                                                 | Злокачественные образования<br>( $n = 72$ ) | Доброкачественные образования<br>( $n = 21$ ) | P     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------|
| Однородность контрастирования<br>однородное (1)<br>неоднородное (2)                                                                                       | 28 (38,9%)<br>44 (61,1%)                    | 12 (57,1%)<br>9 (42,9%)                       | 0,216 |
| Интенсивность контрастирования<br>относительно паренхимы<br>выше паренхимы (1)<br>ниже паренхимы (2)                                                      | 30 (41,6%)<br>42 (58,4%)                    | 13 (61,9%)<br>8 (38,1%)                       | 0,165 |
| Время поступления УЗКП<br>в опухоль относительно паренхимы<br>раньше, чем в паренхиму (1)<br>одновременно с паренхимой (2)<br>позже, чем в паренхиму (3)  | 29 (40,3%)<br>25 (34,7%)<br>18 (25,0%)      | 9 (42,8%)<br>8 (38,1%)<br>4 (19,1%)           | 0,851 |
| Время вымывания УЗКП<br>из опухоли относительно паренхимы<br>раньше, чем из паренхимы (1)<br>одновременно с паренхимой (2)<br>позже, чем из паренхимы (3) | 45 (62,5%)<br>20 (27,8%)<br>7 (9,7%)        | 7 (33,3%)<br>6 (28,6%)<br>8 (38,1%)           | 0,005 |

Примечание: сокращения как в табл. 1



**Рис. 1.** КУУЗИ почек. а – светлоклеточная карцинома (G2), однородное контрастирование, интенсивность контрастирования выше коркового слоя паренхимы, фаза поступления. б – светлоклеточная карцинома (G2), неоднородное контрастирование, фаза поступления. в – светлоклеточная карцинома (G2), неоднородное контрастирование, фаза поступления. г – светлоклеточная карцинома (G3), неоднородное контрастирование, фаза вымывания. д – онкоцитома, неоднородное контрастирование, фаза поступления.



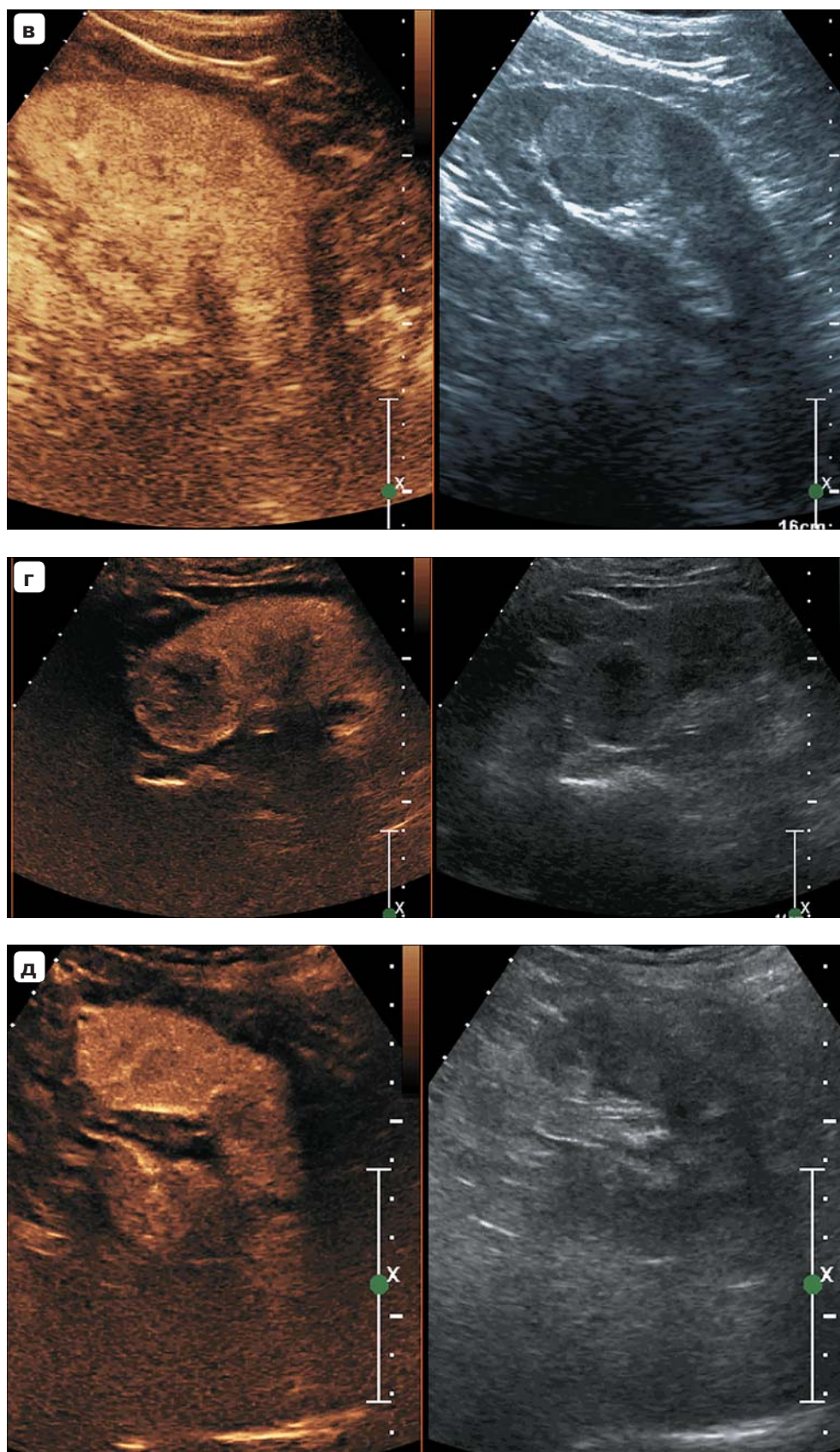
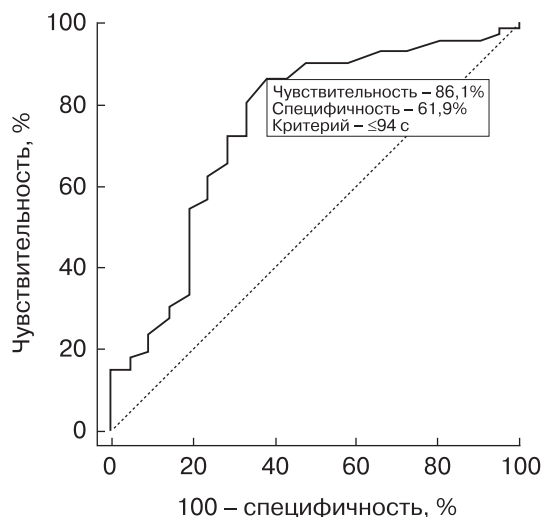


Рис. 1 (окончание).



**Рис. 2.** ROC-кривая теста “время вымывания из опухоли  $\leq 94$  с – злокачественная опухоль почки” ( $n = 93$ ).

ультразвукового контрастного препарата из злокачественной опухоли достоверно меньше, чем из прилежащей паренхимы ( $P < 0,0001$ ). При оценке качественных признаков достоверные различия получены по одному признаку, также связанному с фазой вымывания. Это время вымывания ультразвукового контрастного препарата из опухоли относительно паренхимы ( $P = 0,005$ ).

Хочется отметить, что при морфологическом анализе было выявлено, что в группе злокачественных образований почки неоднородность контрастирования опухолей выявлялась за счет наличия в толще участков некроза, кровоизлияния или кистозного компонента; в группе доброкачественных образований – за счет участков кровоизлияния.

При проведении корреляционного анализа признака “размер злокачественной опухоли” с параметрами качественного анализа КУУЗИ были получены следующие результаты:

1) чем больше размер злокачественной опухоли, тем больше неоднородность ее контрастирования ( $r_s = 0,789$ ,  $P < 0,000$ ) (высокая корреляция);

2) чем больше размер злокачественной опухоли, тем ниже интенсивность ее контрастирования (с учетом установленных условий выбора зоны оценки) ( $r_s = 0,830$ ,  $P < 0,000$ ) (высокая корреляция);

3) чем больше размер злокачественной опухоли, тем позднее ультразвуковой контрастный препарат поступает в нее (относительно паренхимы) ( $r_s = 0,405$ ,  $P < 0,000$ ) (умеренная корреляция);

4) чем больше размер злокачественной опухоли, тем раньше наступает вымывание ультразвукового контрастного препарата из нее (относительно паренхимы) ( $r_s = -0,649$ ,  $P < 0,000$ ) (заметная корреляция);

5) чем больше размер злокачественной опухоли, тем больше время поступления ультразвукового контрастного препарата в нее ( $r_s = 0,466$ ,  $P < 0,000$ ) (умеренная корреляция);

6) чем больше размер злокачественной опухоли, тем меньше время вымывания ультразвукового контрастного препарата из нее ( $r_s = -0,464$ ,  $P < 0,000$ ) (умеренная корреляция).

При проведении корреляционного анализа признака “размер доброкачественной опухоли” с параметрами качественного анализа КУУЗИ ни одной достоверной корреляции выявлено не было. Также не было получено ни одной значимой корреляции при анализе связи признака “степень дифференцировки светлоклеточной карциномы (G)” с параметрами качественного анализа КУУЗИ.

В ROC-анализ были включены два признака качественного анализа, по которым определялись достоверные различия при сравнении злокачественных и доброкачественных опухолей: время вымывания ультразвукового контрастного препарата из опухоли (с) и время вымывания ультразвукового контрастного препарата из опухоли относительно паренхимы. Наиболее адекватные значения показателей информативности получены для первого признака. Тест “время вымывания из опухоли  $\leq 94$  с – злокачественная опухоль почки” характеризуется AUC (площадь под кривой) 0,749, чувствительностью 86,1%, специфичностью 61,9% (рис. 2).

## 2-й этап:

### количественный анализ КУУЗИ

Результаты количественного анализа КУУЗИ почек у пациентов со злокачественными и доброкачественными опухолями представлены в табл. 3. Первоначально были проанализированы параметры, кото-



Таблица 3. Признаки количественного анализа КУУЗИ опухолей почек (n = 50)

| Группы                                                                                                    | AS, дБ/с                                                         | ТТР, с                                                              | PI, дБ                                                             | Индекс AS                                                   | Индекс ТТР                                                 | Индекс PI                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Злокачественные образования<br>(n = 29)                                                                   | 1,90<br>4,32 ± 9,95<br>0,77-2,50<br>0,25-32,28<br>0,18-46,72     | 23,80*<br>22,37 ± 9,28<br>14,80-27,58<br>7,01-43,49<br>5,42-43,98   | 14,53*<br>16,55 ± 11,91<br>9,94-19,69<br>4,49-48,10<br>1,10-57,43  | 1,48*<br>1,55 ± 0,43<br>1,15-1,90<br>0,85-2,22<br>0,83-2,36 | 0,90<br>0,99 ± 0,35<br>0,74-1,18<br>0,57-1,82<br>0,43-2,11 | 0,78<br>0,80 ± 0,29<br>0,55-1,01<br>0,35-1,29<br>0,34-1,40 |
| Группа сравнения 1<br>(неизмененная паренхима<br>рядом со злокачественными<br>образованиями)<br>(n = 29)  | 0,92#<br>2,46 ± 5,05<br>0,56-1,54<br>0,15-17,50<br>0,11-23,18    | 21,36#<br>23,21 ± 9,58<br>15,89-26,42<br>12,48-47,10<br>10,05-48,24 | 17,33#<br>21,04 ± 13,41<br>13,07-25,31<br>4,86-51,88<br>2,46-64,19 |                                                             |                                                            |                                                            |
| Доброкачественные образования<br>(n = 21)                                                                 | 1,02&<br>1,28 ± 0,83<br>0,73-1,87<br>0,20-2,90<br>0,17-3,06      | 26,44<br>27,28 ± 7,77<br>23,07-32,49<br>13,60-40,05<br>10,84-40,12  | 3,76<br>3,77 ± 1,74<br>2,26-5,09<br>1,53-6,77<br>1,18-7,42         | 0,10<br>0,30 ± 0,29<br>0,05-0,59<br>0,02-0,77<br>0,01-0,80  | 0,86<br>0,87 ± 0,10<br>0,78-0,94<br>0,70-1,05<br>0,68-1,06 | 0,78<br>0,87 ± 0,53<br>0,57-1,17<br>0,14-2,02<br>0,11-2,33 |
| Группа сравнения 2<br>(неизмененная паренхима<br>рядом с доброкачественными<br>образованиями)<br>(n = 21) | 28,12<br>18,10 ± 17,00<br>1,31-31,29<br>0,35-43,71<br>0,31-44,62 | 31,18<br>30,90 ± 6,88<br>27,32-33,94<br>19,10-43,71<br>14,13-44,62  | 4,75<br>5,98 ± 3,71<br>3,38-8,58<br>1,52-12,80<br>0,99-14,67       |                                                             |                                                            |                                                            |

Примечание: количественные параметры представлены как в табл. 1. \* – достоверность различий между группами злокачественных и доброкачественных образований при  $P < 0,05$ , # – достоверность различий между группами сравнения 1 и 2 при  $P < 0,05$ , & – достоверность различий между группами злокачественных и доброкачественных образований, с одной стороны, и соответствующими группами сравнения, с другой стороны, при  $P < 0,05$ .

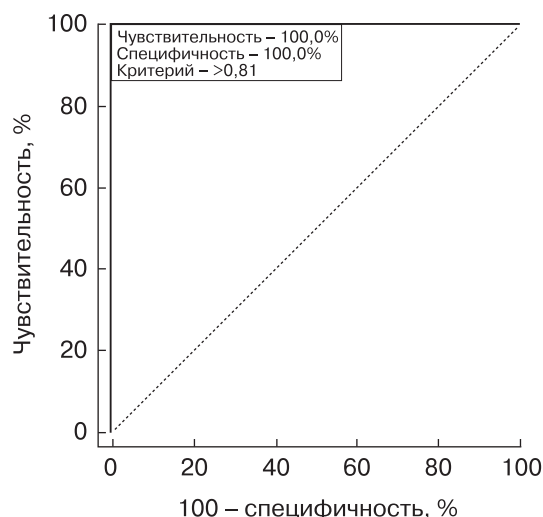


Рис. 3. ROC-кривая теста “индекс AS > 0,81 – злокачественная опухоль почки” (n = 50).

рые автоматически рассчитывались при использовании программного обеспечения. Были получены достоверные различия между группами злокачественных и доброкачественных образований по двум признакам: TTP ( $P = 0,041$ ) и PI ( $P < 0,000$ ). Однако группы сравнения 1 и 2 также достоверно различались по указанным признакам: PI при  $P < 0,000$ , TTP при  $P = 0,001$ . Интересно, что по признаку AS достоверные различия были выявлены только для групп сравнения 1 и 2 и при сравнении параметра в доброкачественных опухолях и рядом расположенной неизменной паренхиме. То есть все три параметра в рядом расположенной паренхиме достоверно различались при наличии злокачественных и доброкачественных опухолей. Поэтому было принято решение не проводить ROC-анализ по автоматически рассчитываемым параметрам.

Затем были рассчитаны отношения параметров (AS, TTP, PI) в опухоли к соответствующим параметрам в рядом расположенной неизменной паренхиме. Достоверные различия были получены только для индекса AS ( $P < 0,000$ ).

Таким образом, в ROC-анализ был включен только один признак количественного анализа – индекс AS. Тест “индекс AS > 0,81 – злокачественная опухоль почки” характеризуется AUC 1,000, чувствительностью 100,0%, специфичностью 100,0%

(рис. 3). Получив такие неадекватно высокие значения параметров информативности, мы осознаем, что результаты требуют проверки на большем количестве наблюдений.

При проведении корреляционного анализа признака “размер злокачественной опухоли” с параметрами количественного анализа КУУЗИ не было получено ни одной значимой связи. То же самое продемонстрировал корреляционный анализ в группе доброкачественных опухолей.

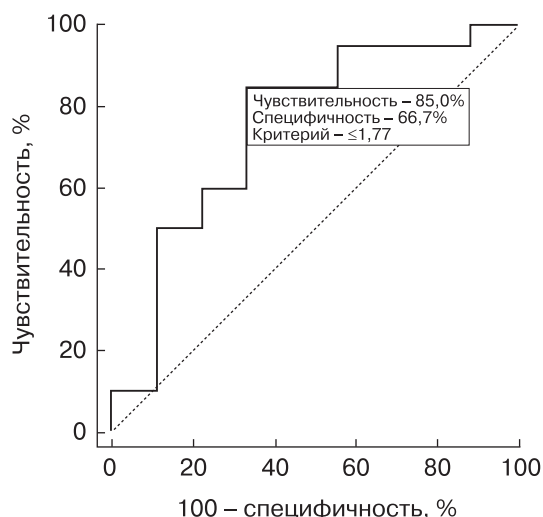
Однако при проведении корреляционного анализа признака “степень дифференцировки светлоклеточной карциномы (G)” с параметрами количественного анализа КУУЗИ были получены следующие результаты:

- 1) чем выше степень дифференцировки, тем меньше значения индекса AS ( $r_s = -0,457$ ,  $P = 0,013$ ) (умеренная корреляция);
- 2) чем выше степень дифференцировки, тем меньше значения индекса TTP ( $r_s = -0,562$ ,  $P = 0,002$ ) (заметная корреляция);
- 3) чем выше степень дифференцировки, тем меньше значения индекса PI ( $r_s = -0,490$ ,  $P = 0,007$ ) (умеренная корреляция).

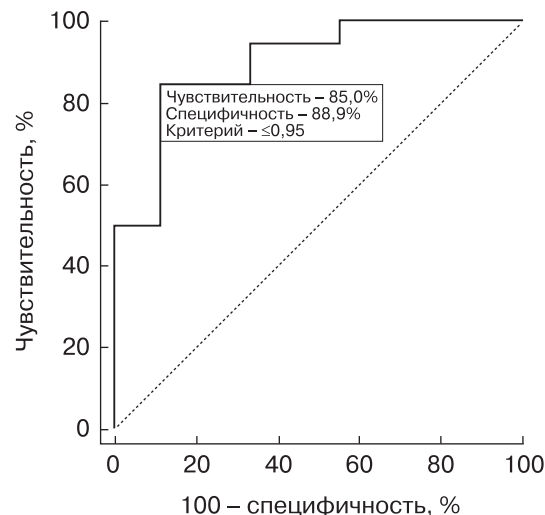
Как было отмечено выше, среди 29 пациентов со злокачественными образованиями, включенными в количественный анализ, светлоклеточная карцинома G1 встречалась в 9 случаях, G2 – в 19 случаях, G3 – в 1 случае.

С помощью ROC-анализа проверена диагностическая информативность индекса AS для прогнозирования степени G2 и выше. Тест “индекс AS  $\leq 1,77$  в прогнозировании степени G2 и выше” характеризуется AUC 0,750, чувствительностью 85,0%, специфичностью 61,9% (рис. 4). Тест “индекс TTP  $\leq 0,95$  в прогнозировании степени G2 и выше” характеризуется AUC 0,900, чувствительностью 85,0%, специфичностью 88,9% (рис. 5). Тест “индекс PI  $\leq 0,99$  в прогнозировании степени G2 и выше” характеризуется AUC 0,856, чувствительностью 100,0%, специфичностью 77,8% (рис. 6).

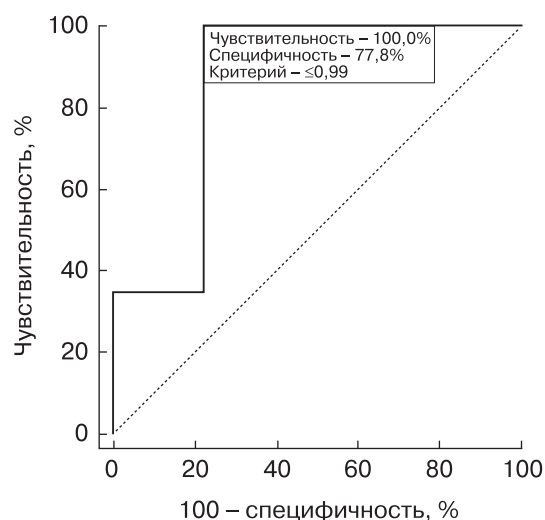
Таким образом, после диагностики злокачественного образования почки при использовании порогового значения индекса AS 0,81 ( $>0,81$ ) (1-й шаг) возможно прогнозирование степени G > 1 (G2 и выше) с чувствительностью 85,0% и специфичностью 61,9% при пороговом значении индекса AS 1,77 ( $\leq 1,77$ ); с чувствительностью 85,0% и



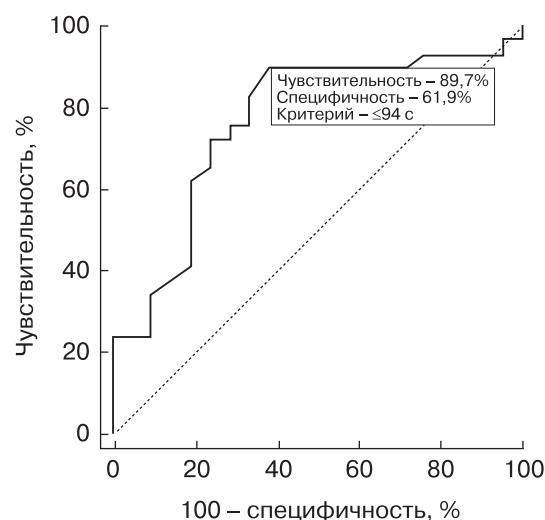
**Рис. 4.** ROC-кривая теста "индекс AS  $\leq 1,77$  в прогнозировании степени G2 и выше" (n = 50).



**Рис. 5.** ROC-кривая теста "индекс ТТР  $\leq 0,95$  в прогнозировании степени G2 и выше" (n = 50).



**Рис. 6.** ROC-кривая теста "индекс PI  $\leq 0,99$  в прогнозировании степени G2 и выше" (n = 50).



**Рис. 7.** ROC-кривая теста "время вымывания из опухоли  $\leq 94$  с – злокачественная опухоль почки" (n = 50).

специфичностью 88,9% при пороговом значении индекса ТТР 0,95 ( $\leq 0,95$ ); с чувствительностью 100,0% и специфичностью 77,8% при пороговом значении индекса PI 0,99 ( $\leq 0,99$ ). Полученный результат имеет ограничения, так как со светлоклеточным раком G3 был только 1 пациент. Кроме того, необходимо подтверждение результатов на большей группе пациентов.

Для сравнения возможностей качественного и количественного анализа КУУЗИ в диагностике злокачественных образова-

ний среди одних и тех же пациентов (2-й этап, n = 50) проведен ROC-анализ количественного признака качественного анализа "время вымывания из опухоли", который ранее был оценен в группе 93 пациентов (см. рис. 2). Тест "время вымывания из опухоли  $\leq 94$  с – злокачественная опухоль почки" при оценке в группе из 50 пациентов характеризуется AUC 0,767, чувствительностью 89,7%, специфичностью 61,9% (рис. 7). То есть получен аналогичный результат.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как уже было отмечено, в Европейских клинических рекомендациях по внепеченочному применению ультразвуковых контрастных препаратов 2017 г. [5] четкие положения по дифференциации злокачественных и доброкачественных опухолей почек, в том числе и с помощью количественного анализа, еще не сформулированы. В последнее время стали все чаще появляться работы по количественному анализу КУУЗИ в характеристике и дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей почек. Одно из первых исследований по количественному анализу КУУЗИ было опубликовано в 2009 г. X.Q. Dong et al. [28]. В работу вошли 42 пациента со светлоклеточным раком почек, которых обследовали на ультразвуковом аппарате Technos MPX DU8 (Esaote S.p.A., Италия). Использовался ультразвуковой контрастный препарат SonoVue (Bracco, Италия). При проведении анализа кривых “время–интенсивность” в опухоли и прилежащей неизменной паренхиме авторы выделили три фазы контрастирования (поступление, вымывание, задержка) и качественно дифференцировали кривые по наличию фаз (1) и сравнительному анализу перфузии в опухоли и паренхиме (2). В большинстве случаев наблюдались кривые с задержкой фазы вымывания по сравнению с паренхимой (57,14%). Что касается количественных признаков фазы поступления, то авторами получены достоверные различия TTP и AS при сравнении опухоли и прилежащей паренхимы ( $P < 0,0001$  для двух сравнений): в опухоли TTP меньше, чем в паренхиме; AS – больше [28]. В нашем исследовании достоверная разница между данными параметрами не определяется (см. табл. 3).

Y. Cai et al. (2014) [23] при проведении дифференциальной диагностики опухолей проанализировали результаты количественного анализа КУУЗИ 73 пациентов с визуализируемыми образованиями почек (ультразвуковой аппарат Acuson Sequoia 512 (Siemens, Германия); программное обеспечение SonoLiver (TomTec GmbH, Германия; Bracco Research, Швейцария); ультразвуковой контрастный препарат SonoVue (Bracco, Италия)). При морфологическом исследовании были выявлены 46 светло-

клеточных, 4 папиллярные и 2 хромофобные карциномы, 16 ангиомиолипом, 2 почечных абсцесса, 1 онкоцитома и 2 гипертрофированные колонны Бертини. Анализ в работе был проведен по кривым “время–интенсивность”, полученным в трех зонах интереса: первая (ROI<sub>mass</sub>) покрывала всю опухоль, вторая (ROI<sub>refer</sub>) располагалась в рядом расположенной паренхиме (корковый слой) почки, третья (ROI<sub>MAX</sub>) – в зоне максимальной интенсивности внутри опухоли (то есть внутри ROI<sub>mass</sub>). Наибольшей информативностью обладали параметры  $\Delta WT$  (разница во времени вымывания между ROI<sub>mass</sub> и ROI<sub>MAX</sub>) и  $\Delta I_{60}$  (разница между интенсивностью на 60-й секунде между ROI<sub>MAX</sub> и ROI<sub>refer</sub>). При пороговых значениях 4,74 с для  $\Delta WT$  и 8,52% для  $\Delta I_{60}$  для диагностики злокачественных опухолей чувствительность, специфичность и площадь под кривой составили 67,3, 95,2 и 86,5% и 65,4, 81,0 и 68,4% соответственно. Чувствительность и специфичность этих двух тестов, объединенных в качестве критерия для дифференциации почечно-клеточного рака от доброкачественных поражений, составили 44,0 и 99,1% соответственно [23]. В нашей работе фаза вымывания ультразвукового контрастного препарата при количественном анализе не исследовалась, как и не сравнивались различные участки внутри опухоли. При качественном же анализе происходило сравнение фазы вымывания в опухоли и расположенной рядом паренхиме. Поэтому сопоставить данные по фазе вымывания не представляется возможным. Что касается фазы поступления ультразвукового контрастного препарата, то ни по одному из параметров, которые оценивались в нашем исследовании (AS, TTP и PI), авторы [23] не получили достоверных различий между злокачественными и доброкачественными образованиями.

S.K. Kasoji et al. (2017) [24] продемонстрировали свой небольшой опыт количественного анализа КУУЗИ при исследовании 12 злокачественных опухолей (светлоклеточный рак – 8, хромофобный – 2 и папиллярный – 2). Работа проведена на ультразвуковом аппарате Acuson Sequoia 512 (Siemens, Германия), использовались ультразвуковой контрастный препарат Definity (Lantheus, США) и программное обеспече-



ние ImageJ (National Institutes of Health, США) и MATLAB (MathWorks, США). Авторы сравнивали параметры кривой “время–интенсивность” между группами и показали, что достоверные различия получены по индексу PI (отношение PI в опухоли к PI в паренхиме). Однако ограниченная выборка пациентов не позволяет делать окончательные выводы [24]. В нашем исследовании в количественный анализ вошли пациенты со светлоклеточным раком и доброкачественными опухолями почек. Интересно, что S.K. Kasoji et al. [24] сообщают о невозможности проведения адекватного количественного анализа в 36,4% случаев, в том числе из-за плохого качества видео. Необходимо отметить, что в нашу выборку изначально не вошли пациенты, у которых количественный анализ было невозможно провести из-за плохого качества анализируемого материала.

Q. Lu et al. (2015) [29] проводили сравнительную КУУЗИ-оценку (ультразвуковые аппараты E9 (GE Healthcare, США) и IU22 (Philips, Нидерланды); программное обеспечение SonoLiver (TomTec GmbH, Германия; Bracco Research, Швейцария); ультразвуковой контрастный препарат SonoVue (Bracco, Италия)) ангиомиолипом, характеризующихся малым количеством жировой ткани (трехкомпонентных (triphasic) и эпителиоидных), и почечно-клеточного рака. Эпителиоидные ангиомиолипомы обладают злокачественным потенциалом, тактика ведения пациентов практически не отличается от таковой при почечно-клеточном раке. При анализе кривых “время–интенсивность” только индекс максимальной интенсивности (отношение максимальной интенсивности в опухоли к максимальной интенсивности в прилежащем корковом веществе паренхимы), определенный авторами как наиболее независимый от технических условий и индивидуальных характеристик пациента параметр, продемонстрировал отсутствие достоверных различий между почечно-клеточным раком и эпителиоидной ангиомиолипомой на фоне достоверных различий обеих опухолей от трехкомпонентной ангиомиолипомы с малым количеством жировой ткани (меньшие значения при трехкомпонентной ангиомиолипоме) ( $P < 0,001$  и  $P < 0,003$  соответственно). В нашем исследовании индекс PI

в группах злокачественных и доброкачественных образований не различался, однако показывал обратную зависимость при оценке корреляции со степенью дифференцировки рака ( $r_s = -0,490$ ,  $P = 0,007$ ) [29].

Хочется обратить внимание, что авторы пользуются различными производными от автоматически рассчитываемых по кривой “время–интенсивность” параметров (отношение и разница). Так, в работе C.X. Li et al. (2016) [26], которая проводилась на ультразвуковом аппарате E9 (GE Healthcare, США) с помощью программного обеспечения SonoLiver (TomTec GmbH, Германия; Bracco Research, Швейцария) и ультразвукового контрастного препарата SonoVue (Bracco, Италия), была использована разница ( $\Delta$ ) параметров между зоной максимальной интенсивности внутри опухоли и рядом расположенным корковым слоем паренхимы почки. Из приведенных в работе данных наибольшей информативностью в дифференциации почечно-клеточного рака и ангиомиолипомы обладает параметр  $\Delta mTT$  (время, за которое интенсивность контрастного усиления снижает на 50% от максимума). Тест “ $\Delta mTT < 6,67$  с” характеризуется чувствительностью 70,8%, специфичностью 91,3% и площадью под кривой 0,860 [26].

Таким образом, результаты проведенных на настоящий момент исследований достаточно противоречивы, что требует продолжения исследований в этом направлении. Для начала нужно пройти путь по стандартизации протокола количественного анализа КУУЗИ. Если сравнивать данные качественного анализа КУУЗИ в дифференциации злокачественных и доброкачественных образований, то полученные результаты также не всегда совпадают. Например, в исследовании L. Chen et al. (2016) [21] наибольшая достоверность различий между почечно-клеточным раком ( $n = 81$ ) и ангиомиолипомой ( $n = 21$ ) была получена по признакам “интенсивность контрастирования относительно паренхимы” ( $P = 0,000$ ) и “время вымывания из опухоли относительно паренхимы” ( $P = 0,000$ ), меньшая достоверность – по времени поступления в опухоль относительно паренхимы  $P = 0,019$ . Различия по признаку “однородность контрастирования” отсутствовали. В нашем исследовании достоверность раз-

личий между светлоклеточной карциномой ( $n = 72$ ) и доброкачественными образованиями ( $n = 21$ ) не получена по признакам “однородность контрастирования” (совпадение результатов), “интенсивность контрастирования относительно паренхимы” (несовпадение), “время поступления в опухоль относительно паренхимы” (несовпадение); получена – по времени вымывания из опухоли относительно паренхимы (совпадение) (см. табл. 2). Совокупная чувствительность КУУЗИ (время вымывания и интенсивность контрастирования) в дифференциации злокачественных и доброкачественных образований, по данным [21], – 88,9%, специфичность – 80,9%; чувствительность количественного признака качественного анализа “время вымывания из опухоли  $\leq 94$  с”, по нашим данным, – 86,1%, специфичность – 61,9%.

В обзорной работе М. Bertolotto et al. (2018) [30] злокачественные образования при КУУЗИ характеризуются ранним контрастированием (поступлением), ранним вымыванием (оба признака относительно прилежащей паренхимы), неоднородностью контрастирования. По последнему признаку несоответствие нашим данным и данным [21]. По второму признаку совпадение с нашими данными и данными [21] и [31]. Причем К.Г. King et al. (2015) [31] сообщают о раннем (по сравнению с корковым веществом прилежащей паренхимы) контрастировании светлоклеточной карциномы, хромофобной карциномы, онкоцитомы и ангиомиолипомы с малым количеством жировой ткани и о позднем – папиллярной карциномы. По интенсивности контрастирования светлоклеточный рак, онкоцитома и ангиомиолипома с малым количеством жировой ткани выше паренхимы (совпадение), хромофобная карцинома – соответствует паренхиме, папиллярная – ниже [31].

Таким образом, количественный анализ в нашем исследовании, направленном на характеризацию опухолей и дифференциацию злокачественных и доброкачественных образований, выявил диагностически значимые параметры, которые характеризуют фазу поступления ультразвукового контрастного препарата. Достоверные различия по аналогичным параметрам качественного анализа зафиксированы не были. Однако

качественный анализ позволил выявить диагностически значимый параметр, характеризующий фазу вымывания, которая при количественном анализе не оценивалась.

## ВЫВОДЫ

1) Время вымывания ультразвукового контрастного препарата из злокачественной опухоли достоверно меньше, чем из доброкачественной опухоли ( $P = 0,001$ ) и из прилежащей паренхимы (корковый слой) ( $P < 0,0001$ ) (качественный анализ). Индекс AS в злокачественной опухоли достоверно больше, чем в доброкачественной ( $P < 0,000$ ) (количественный анализ).

2) Тест “время вымывания из опухоли  $\leq 94$  с – злокачественная опухоль почки” характеризуется AUC 0,749, чувствительностью 86,1%, специфичностью 61,9% (качественный анализ).

3) Тест “индекс AS  $> 0,81$  – злокачественная опухоль почки” характеризуется AUC 1,000, чувствительностью 100,0%, специфичностью 100,0% (количественный анализ).

4) После диагностики злокачественного образования почки при использовании порогового значения индекса AS 0,81 (1-й шаг) возможно прогнозирование степени  $G > 1$  ( $G2$  и выше) с AUC 0,900, чувствительностью 85,0%, специфичностью 88,9% при пороговом значении индекса TTP 0,95 ( $\leq 0,95$ ).

5) Проведенная работа имеет ряд ограничений, что требует подтверждения результатов при проведении дальнейших исследований.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Dyba T., Randi G., Bettio M., Gavin A., Visser O., Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 // Eur. J. Cancer. 2018. V. 103. P. 356–387. Doi: 10.1016/j.ejca.2018.07.005.
2. Витько Н.К., Тер-Акопян А.В., Панков А.С., Тагаев Н.Б. Применение рентгеноконтрастных веществ в интервенционной кардиологии и ангиологии: история, осложнения и их профилактика // REJR. 2012. Т. 2. № 1. P. 29–34.
3. Morcos S.K., Thomsen H.S.; European Society of Urogenital Radiology. European Society of Urogenital Radiology guidelines on administering contrast media // Abdom. Imaging. 2003. V. 28. No. 2. P. 187–90. Doi: 10.1007/s00261-001-0186-5.

4. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I., Cosgrove D.O., Kudo M., Nolsoe C.P., Piscaglia F., Wilson S.R., Barr R.G., Chammas M.C., Chaubal N.G., Chen M.H., Clevert D.A., Correas J.M., Ding H., Forsberg F., Fowlkes J.B., Gibson R.N., Goldberg B.B., Lassau N., Leen E.L., Mattrey R.F., Moriyasu F., Solbiati L., Weskott H.P., Xu H.X. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS // *Ultraschall Med.* 2013. V. 34. No. 1. P. 11–29. Doi: 10.1055/s-0032-1325499.
5. Sidhu P.S., Cantisani V., Dietrich C.F., Gilja O.H., Saftoiu A., Bartels E., Bertolotto M., Calliada F., Clevert D.A., Cosgrove D., Deganello A., D'Onofrio M., Drudi F.M., Freeman S., Harvey C., Jenssen C., Jung E.M., Klauser A.S., Lassau N., Meloni M.F., Leen E., Nicolau C., Nolsoe C., Piscaglia F., Prada F., Prosch H., Radzina M., Savelli L., Weskott H.P., Wijkstra H. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: update 2017 (long version) // *Ultraschall Med.* 2018. V. 39. No. 2. P. e2–e44. Doi: 10.1055/a-0586-1107.
6. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, 2016. 250 с.
7. Remzi M., Ozsoy M., Klingler H.C., Susani M., Waldert M., Seitz C., Schmidbauer J., Marberger M. Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter // *J. Urol.* 2006. V. 176. No. 3. P. 896–899. Doi: 10.1016/j.juro.2006.04.047.
8. Fujii Y., Komai Y., Saito K., Iimura Y., Yonese J., Kawakami S., Ishikawa Y., Kumagai J., Kihara K., Fukui I. Incidence of benign pathologic lesions at partial nephrectomy for presumed RCC renal masses: Japanese dual-center experience with 176 consecutive patients // *Urology.* 2008. V. 72. No. 3. P. 598–602. Doi: 10.1016/j.urology.2008.04.054.
9. Sasiwimonphan K., Takahashi N., Leibovich B.C., Carter R.E., Atwell T.D., Kawashima A. Small (<4 cm) renal mass: differentiation of angiomyolipoma without visible fat from renal cell carcinoma utilizing MR imaging // *Radiology.* 2012. V. 263. No. 1. P. 160–168. Doi: 10.1148/radiol.12111205.
10. Meloni M.F., Bertolotto M., Alberzoni C., Lazzaroni S., Filice C., Livraghi T., Ferraioli G. Follow-up after percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: contrast-enhanced sonography versus contrast-enhanced CT or MRI // *Am. J. Roentgenol.* 2008. V. 191. No. 4. P. 1233–1238. Doi: 10.2214/AJR.07.3238.
11. Robbin M.L., Lockhart M.E., Barr R.G. Renal imaging with ultrasound contrast: current status // *Radiol. Clin. North Am.* 2003. V. 41. No. 5. P. 963–978. Doi: 10.1016/S0033-8389(03)00070-8.
12. Piscaglia F., Nolsoe C., Dietrich C.F., Cosgrove D.O., Gilja O.H., Bachmann Nielsen M., Albrecht T., Barozzi L., Bertolotto M., Catalano O., Claudon M., Clevert D.A., Correas J.M., D'Onofrio M., Drudi F.M., Eyding J., Giovannini M., Hocke M., Ignee A., Jung E.M., Klauser A.S., Lassau N., Leen E., Mathis G., Saftoiu A., Seidel G., Sidhu P.S., ter Haar G., Timmerman D., Weskott H.P. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications // *Ultraschall Med.* 2012. V. 33. No. 1. P. 33–59. Doi: 10.1055/s-0031-1281676.
13. Dietrich C.F., Cui X.W., Schreiber-Dietrich D.G., Ignee A. EFSUMB guidelines 2011: comments and illustrations // *Ultraschall Med.* 2012. V. 33. Suppl. 1. P. S11–S21. Doi: 10.1055/s-0032-1312890.
14. Claudon M., Cosgrove D., Albrecht T., Bolondi L., Bosio M., Calliada F., Correas J.M., Darge K., Dietrich C., D'Onofrio M., Evans D.H., Filice C., Greiner L., Jager K., Jong N., Leen E., Lencioni R., Lindsell D., Martegani A., Meairs S., Nolsoe C., Piscaglia F., Ricci P., Seidel G., Skjoldbye B., Solbiati L., Thorelius L., Tranquart F., Weskott H.P., Whittingham T. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) – update 2008 // *Ultraschall Med.* 2008. V. 29. No. 1. P. 28–44. Doi: 10.1055/s-2007-963785.
15. Gulati M., King K.G., Gill I.S., Pham V., Grant E., Duddalwar V.A. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of cystic and solid renal lesions: a review // *Abdom. Imaging.* 2015. V. 40. No. 6. P. 1982–1996. Doi: 10.1007/s00261-015-0348-5.
16. Rubenthaler J., Paprottka K., Marcon J., Hameister E., Hoffmann K., Joiko N., Reiser M., Clevert D.A. Comparison of magnetic resonance imaging (MRI) and contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the evaluation of unclear solid renal lesions // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2016. V. 64. No. 4. P. 757–763. Doi: 10.3233/CH-168034.
17. Graumann O., Osther S.S., Karstoft J., Horlyck A., Osther P.J. Bosniak classification system: a prospective comparison of CT, contrast-enhanced US, and MR for categorizing complex renal cystic masses // *Acta Radiol.* 2016. V. 57. No. 11. P. 1409–1417. Doi: 10.1177/0284185115588124.
18. Wei S.P., Xu C.L., Zhang Q., Zhang Q.R., Zhao Y.E., Huang P.F., Xie Y.D., Zhou C.S., Tian F.L., Yang B. Contrast-enhanced ultrasound for differentiating benign from malignant solid small renal masses: comparison with contrast-enhanced CT // *Abdom. Radiol. (NY).* 2017. V. 42. No. 8. P. 2135–2145. Doi: 10.1007/s00261-017-1111-x.
19. Zhou L., Tang L., Yang T., Chen W. Comparison of contrast-enhanced ultrasound with MRI in the diagnosis of complex cystic renal masses: a meta-analysis // *Acta Radiol.* 2018. V. 59. No. 10. P. 1254–1263. Doi: 10.1177/0284185118755575.
20. Ignee A., Straub B., Schuessler G., Dietrich C.F. Contrast enhanced ultrasound of renal masses // *World J. Radiol.* 2010. V. 2. No. 1. P. 15–31. Doi: 0.4329/wjr.v2.i1.15.
21. Chen L., Wang L., Diao X., Qian W., Fang L., Pang Y., Zhan J., Chen Y. The diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in differentiating



- small renal carcinoma and angiomyolipoma // Biosci. Trends. 2015. V. 9. No. 4. P. 252–258. Doi: 10.5582/bst.2015.01080.
22. Gerst S., Hann L.E., Li D., Gonen M., Tickoo S., Sohn M.J., Russo P. Evaluation of renal masses with contrast-enhanced ultrasound: initial experience // Am. J. Roentgenol. 2011. V. 197. No. 4. P. 897–906. Doi: 10.2214/AJR.10.6330.
  23. Cai Y., Du L., Li F., Gu J., Bai M. Quantification of enhancement of renal parenchymal masses with contrast-enhanced ultrasound // Ultrasound Med. Biol. 2014. V. 40. No. 7. P. 1387–1393. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.02.003.
  24. Kasoji S.K., Chang E.H., Mullin L.B., Chong W.K., Rathmell W.K., Dayton P.A. A pilot clinical study in characterization of malignant renal-cell carcinoma subtype with contrast-enhanced ultrasound // Ultrason. Imaging. 2017. V. 39. No. 2. P. 126–136. Doi: 10.1177/0161734616666383.
  25. Степанов С.О., Митина Л.А., Казакевич В.И., Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Костин А.А., Скрепцова Н.С., Гуц О.В., Прозорова Э.В. Ультразвуковая диагностика очаговых образований в печени с использованием контрастного препарата Соновью. Методические рекомендации. М.: МНИОИ им П.А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИРЦ” Минздрава России, 2015. С. 3–6.
  26. Li C.X., Lu Q., Huang B.J., Xue L.Y., Yan L.X., Zheng F.Y., Wen J.X., Wang W.P. Quantitative evaluation of contrast-enhanced ultrasound for differentiation of renal cell carcinoma subtypes and angiomyolipoma // Eur. J. Radiol. 2016. V. 85. No. 4. P. 795–802. Doi: 10.1016/j.ejrad.2016.01.009.
  27. Сенча Е.А., Сенча А.Н., Пеняева Э.И., Патрунов Ю.Н., Митькова М.Д., Митьков В.В. Применение количественного анализа ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговых изменений щитовидной железы // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2018. № 2. С. 12–26.
  28. Dong X.Q., Shen Y., Xu L.W., Xu C.M., Bi W., Wang X.M. Contrast-enhanced ultrasound for detection and diagnosis of renal clear cell carcinoma // Chin. Med. J. (Engl.). 2009. V. 122. No. 10. P. 1179–1183.
  29. Lu Q., Li C.X., Huang B.J., Xue L.Y., Wang W.P. Triphasic and epithelioid minimal fat renal angiomyolipoma and clear cell renal cell carcinoma: qualitative and quantitative CEUS characteristics and distinguishing features // Abdom. Imaging. 2015. V. 40. No. 2. P. 333–342. Doi: 10.1007/s00261-014-0221-y.
  30. Bertolotto M., Bucci S., Valentino M., Curro F., Sachs C., Cova M.A. Contrast-enhanced ultrasound for characterizing renal masses // Eur. J. Radiol. 2018. V. 105. P. 41–48. Doi: 10.1016/j.ejrad.2018.05.015.
  31. King K.G., Gulati M., Malhi H., Hwang D., Gill I.S., Cheng P.M., Grant E.G., Duddalwar V.A. Quantitative assessment of solid renal masses by contrast-enhanced ultrasound with time-intensity curves: how we do it // Abdom. Imaging. 2015. V. 40. No. 7. P. 2461–2471. Doi: 10.1007/s00261-015-0468-y.
- ## REFERENCES
1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Dyba T., Randi G., Bettio M., Gavin A., Visser O., Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 // Eur. J. Cancer. 2018. V. 103. P. 356–387. Doi: 10.1016/j.ejca.2018.07.005.
  2. Vitko N.K., Ter-Akopyan A.V., Pankov A.S., Tagaev N.B. Use of contrast media in interventional cardiology and angiology: history, complications and its prevention // REJR. 2012. V. 2. No. 1. P. 29–34. (Article in Russian)
  3. Morcos S.K., Thomsen H.S.; European Society of Urogenital Radiology. European Society of Urogenital Radiology guidelines on administering contrast media // Abdom. Imaging. 2003. V. 28. No. 2. P. 187–90. Doi: 10.1007/s00261-001-0186-5.
  4. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I., Cosgrove D.O., Kudo M., Nolsoe C.P., Piscaglia F., Wilson S.R., Barr R.G., Chammas M.C., Chaubal N.G., Chen M.H., Clevert D.A., Correas J.M., Ding H., Forsberg F., Fowlkes J.B., Gibson R.N., Goldberg B.B., Lassau N., Leen E.L., Mattrey R.F., Moriyasu F., Solbiati L., Weskott H.P., Xu H.X. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS // Ultraschall Med. 2013. V. 34. No. 1. P. 11–29. Doi: 10.1055/s-0032-1325499.
  5. Sidhu P.S., Cantisani V., Dietrich C.F., Gilja O.H., Saftoiu A., Bartels E., Bertolotto M., Calliada F., Clevert D.A., Cosgrove D., Deganello A., D’Onofrio M., Drudi F.M., Freeman S., Harvey C., Jenssen C., Jung E.M., Klausner A.S., Lassau N., Meloni M.F., Leen E., Nicolau C., Nolsoe C., Piscaglia F., Prada F., Prosch H., Radzina M., Savelli L., Weskott H.P., Wijkstra H. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: update 2017 (long version) // Ultraschall Med. 2018. V. 39. No. 2. P. e2–e44. Doi: 10.1055/a-0586-1107.
  6. Malignant tumours in Russia in 2017 (morbidity and mortality) / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: National Medical Research Radiological Center, 2016. 250 p. (Document in Russian)
  7. Remzi M., Ozsoy M., Klingler H.C., Susani M., Waldert M., Seitz C., Schmidbauer J., Marberger M. Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter // J. Urol. 2006. V. 176. No. 3. P. 896–899. Doi: 10.1016/j.juro.2006.04.047.
  8. Fujii Y., Komai Y., Saito K., Iimura Y., Yonese J., Kawakami S., Ishikawa Y., Kumagai J., Kihara K., Fukui I. Incidence of benign pathologic lesions at partial nephrectomy for presumed RCC renal masses: Japanese dual-center experience with 176 consecutive patients // Urology. 2008. V. 72. No. 3. P. 598–602. Doi: 10.1016/j.urology.2008.04.054.



9. Sasiwimonphan K., Takahashi N., Leibovich B.C., Carter R.E., Atwell T.D., Kawashima A. Small (<4 cm) renal mass: differentiation of angiomyolipoma without visible fat from renal cell carcinoma utilizing MR imaging // *Radiology*. 2012. V. 263. No. 1. P. 160–168. Doi: 10.1148/radiol.12111205.
10. Meloni M.F., Bertolotto M., Alberzoni C., Lazzaroni S., Filice C., Livraghi T., Ferraioli G. Follow-up after percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: contrast-enhanced sonography versus contrast-enhanced CT or MRI // *Am. J. Roentgenol.* 2008. V. 191. No. 4. P. 1233–1238. Doi: 10.2214/AJR.07.3238.
11. Robbin M.L., Lockhart M.E., Barr R.G. Renal imaging with ultrasound contrast: current status // *Radiol. Clin. North Am.* 2003. V. 41. No. 5. P. 963–978. Doi: 10.1016/S0033-8389(03)00070-8.
12. Piscaglia F., Nolsoe C., Dietrich C.F., Cosgrove D.O., Gilja O.H., Bachmann Nielsen M., Albrecht T., Barozzi L., Bertolotto M., Catalano O., Claudon M., Clevert D.A., Correas J.M., D'Onofrio M., Drudi F.M., Eyding J., Giovannini M., Hocke M., Ignee A., Jung E.M., Klauser A.S., Lassau N., Leen E., Mathis G., Saftoiu A., Seidel G., Sidhu P.S., ter Haar G., Timmerman D., Weskott H.P. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications // *Ultraschall Med.* 2012. V. 33. No. 1. P. 33–59. Doi: 10.1055/s-0031-1281676.
13. Dietrich C.F., Cui X.W., Schreiber-Dietrich D.G., Ignee A. EFSUMB guidelines 2011: comments and illustrations // *Ultraschall Med.* 2012. V. 33. Suppl. 1. P. S11–S21. Doi: 10.1055/s-0032-1312890.
14. Claudon M., Cosgrove D., Albrecht T., Bolondi L., Bosio M., Calliada F., Correas J.M., Darge K., Dietrich C., D'Onofrio M., Evans D.H., Filice C., Greiner L., Jager K., Jong N., Leen E., Lencioni R., Lindsell D., Martegani A., Meairs S., Nolsoe C., Piscaglia F., Ricci P., Seidel G., Skjoldbye B., Solbiati L., Thorelius L., Tranquart F., Weskott H.P., Whittingham T. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) – update 2008 // *Ultraschall Med.* 2008. V. 29. No. 1. P. 28–44. Doi: 10.1055/s-2007-963785.
15. Gulati M., King K.G., Gill I.S., Pham V., Grant E., Duddalwar V.A. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of cystic and solid renal lesions: a review // *Abdom. Imaging.* 2015. V. 40. No. 6. P. 1982–1996. Doi: 10.1007/s00261-015-0348-5.
16. Rubenthaler J., Paprottka K., Marcon J., Hameister E., Hoffmann K., Joiko N., Reiser M., Clevert D.A. Comparison of magnetic resonance imaging (MRI) and contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the evaluation of unclear solid renal lesions // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2016. V. 64. No. 4. P. 757–763. Doi: 10.3233/CH-168034.
17. Graumann O., Osther S.S., Karstoft J., Horlyck A., Osther P.J. Bosniak classification system: a prospective comparison of CT, contrast-enhanced US, and MR for categorizing complex renal cystic masses // *Acta Radiol.* 2016. V. 57. No. 11. P. 1409–1417. Doi: 10.1177/0284185115588124.
18. Wei S.P., Xu C.L., Zhang Q., Zhang Q.R., Zhao Y.E., Huang P.F., Xie Y.D., Zhou C.S., Tian F.L., Yang B. Contrast-enhanced ultrasound for differentiating benign from malignant solid small renal masses: comparison with contrast-enhanced CT // *Abdom. Radiol. (NY)*. 2017. V. 42. No. 8. P. 2135–2145. Doi: 10.1007/s00261-017-1111-x.
19. Zhou L., Tang L., Yang T., Chen W. Comparison of contrast-enhanced ultrasound with MRI in the diagnosis of complex cystic renal masses: a meta-analysis // *Acta Radiol.* 2018. V. 59. No. 10. P. 1254–1263. Doi: 10.1177/0284185118755575.
20. Ignee A., Straub B., Schuessler G., Dietrich C.F. Contrast enhanced ultrasound of renal masses // *World J. Radiol.* 2010. V. 2. No. 1. P. 15–31. Doi: 0.4329/wjr.v2.i1.15.
21. Chen L., Wang L., Diao X., Qian W., Fang L., Pang Y., Zhan J., Chen Y. The diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in differentiating small renal carcinoma and angiomyolipoma // *Biosci. Trends.* 2015. V. 9. No. 4. P. 252–258. Doi: 10.5582/bst.2015.01080.
22. Gerst S., Hann L.E., Li D., Gonen M., Tickoo S., Sohn M.J., Russo P. Evaluation of renal masses with contrast-enhanced ultrasound: initial experience // *Am. J. Roentgenol.* 2011. V. 197. No. 4. P. 897–906. Doi: 10.2214/AJR.10.6330.
23. Cai Y., Du L., Li F., Gu J., Bai M. Quantification of enhancement of renal parenchymal masses with contrast-enhanced ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.* 2014. V. 40. No. 7. P. 1387–1393. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.02.003.
24. Kasoji S.K., Chang E.H., Mullin L.B., Chong W.K., Rathmell W.K., Dayton P.A. A pilot clinical study in characterization of malignant renal-cell carcinoma subtype with contrast-enhanced ultrasound // *Ultrason. Imaging.* 2017. V. 39. No. 2. P. 126–136. Doi: 10.1177/0161734616666383.
25. Stepanov S.O., Mitina L.A., Kazakevich V.I., Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Kostin A.A., Skreptsova N.S., Guts O.V., Prozorova E.V. CEUS (SonoVue) in liver lesions diagnostics. Moscow: National Medical Research Radiological Center, 2015. P. 3–6. (Document in Russian)
26. Li C.X., Lu Q., Huang B.J., Xue L.Y., Yan L.X., Zheng F.Y., Wen J.X., Wang W.P. Quantitative evaluation of contrast-enhanced ultrasound for differentiation of renal cell carcinoma subtypes and angiomyolipoma // *Eur. J. Radiol.* 2016. V. 85. No. 4. P. 795–802. Doi: 10.1016/j.ejrad.2016.01.009.
27. Sencha E.A., Sencha A.N., Penyaeva E.I., Patrunov Yu.N., Mitkova M.D., Mitkov V.V. Quantitative contrast-enhanced ultrasound in differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules // *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2018. No. 2. P. 12–26. (Article in Russian)
28. Dong X.Q., Shen Y., Xu L.W., Xu C.M., Bi W., Wang X.M. Contrast-enhanced ultrasound for detection and diagnosis of renal clear cell carcinoma // *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2009. V. 122. No. 10. P. 1179–1183.

29. Lu Q., Li C.X., Huang B.J., Xue L.Y., Wang W.P. Triphasic and epithelioid minimal fat renal angiomyolipoma and clear cell renal cell carcinoma: qualitative and quantitative CEUS characteristics and distinguishing features // *Abdom. Imaging*. 2015. V. 40. No. 2. P. 333–342. Doi: 10.1007/s00261-014-0221-y.
30. Bertolotto M., Bucci S., Valentino M., Curro F., Sachs C., Cova M.A. Contrast-enhanced ultrasound for characterizing renal masses // *Eur. J. Radiol*. 2018. V. 105. P. 41–48. Doi: 10.1016/j.ejrad.2018.05.015.
31. King K.G., Gulati M., Malhi H., Hwang D., Gill I.S., Cheng P.M., Grant E.G., Duddalwar V.A. Quantitative assessment of solid renal masses by contrast-enhanced ultrasound with time-intensity curves: how we do it // *Abdom. Imaging*. 2015. V. 40. No. 7. P. 2461–2471. Doi: 10.1007/s00261-015-0468-y.

## **Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in differential diagnosis of benign and malignant renal tumors**

Ya.A. Solovev<sup>1</sup>, L.A. Mitina<sup>1</sup>, M.D. Mitkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Radiological Center, Moscow

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

*Ya.A. Solovev – M.D., Ph.D. fellow, National Medical Research Radiological Center, Moscow. L.A. Mitina – M.D., Ph.D., Leading Researcher, Ultrasound Diagnostics Department, National Medical Research Radiological Center, Moscow. M.D. Mitkova – M.D., Ph.D., Associate Professor, Division of Diagnostic Ultrasound, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow.*

*The results of CEUS of the kidneys, performed in 93 patients with renal tumors (72 (77.4%) – malignant, 21 (22.6%) – benign), were analyzed. The examinations utilized Epiq 7 scanner (Philips, Netherlands) with QLAB software (Philips, Netherlands) and the SonoVue (Bracco Swiss S.A., Switzerland) as ultrasound contrast agent. The qualitative CEUS analysis was performed in all 93 patients as the first step. The quantitative CEUS analysis was performed in 50 patients (29 (58.0%) with malignant tumors and 21 (42.0%) with benign ones) as the second step. Statistical analysis was carried out in accordance with standard qualitative parameters at the first stage and standard quantitative parameters (ascending slope (AS, dB/s), time to peak (TTP, s), peak intensity (PI, dB)) and their derivatives (indices), calculated as the ratio of tumor/normal parenchyma parameter value (AS index, TTP index, PI index) at the second step. Malignant tumor washout time was significantly shorter compared with the benign tumors ( $P = 0.001$ ) and with the adjacent parenchyma (cortical layer) ( $P < 0.0001$ ) (qualitative analysis). Malignant tumors AS index was significantly higher than in the benign ones ( $P < 0.000$ ) (quantitative analysis). The test “tumor washout time  $\leq 94$  s – malignant renal tumor” was characterized by AUC 0.749, sensitivity 86.1%, specificity 61.9% (qualitative analysis). The test “AS index  $> 0.81$  – malignant renal tumor” was characterized by AUC 1.000, sensitivity 100.0%, specificity 100.0% (quantitative analysis). After diagnosis of malignant renal masses using AS index threshold value 0.81 (1<sup>st</sup> step), it is possible to predict the degree  $G > 1$  (G2 and higher) with a TTP index threshold value 0.95 (AUC – 0.900, sensitivity – 85.0%, specificity – 88.9%) ( $\leq 0.95$ ) (2<sup>nd</sup> step). The study had some limitations, which requires further research for results confirmation.*

**Key words:** contrast-enhanced ultrasound (CEUS), quantitative CEUS, time-intensity curves, SonoVue, renal cell carcinoma, angiomyolipoma.

**Citation:** Solovev Ya.A., Mitina L.A., Mitkova M.D. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in differential diagnosis of benign and malignant renal tumors // *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2018. No. 4. P. 46–64. (Article in Russian)

# Оценка матки с помощью компрессионной эластографии после самопроизвольных родов и операции кесарева сечения

А.М. Приходько, О.Р. Баев, С.С. Луньков, О.В. Еремина, А.И. Гус

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

Цель исследования – определение возможности использования эластографии для оценки изменений в миометрии после родов с учетом метода родоразрешения. В исследование вошли 159 женщин в доношенном сроке беременности, из них 30 после самопроизвольных родов (контрольная группа) и 129 после операции кесарева сечения (основная группа). Из 129 кесаревых сечений 85 пациенток прооперировано в родах и 44 – до начала родов. Во всех наблюдениях течение послеродового (послеоперационного) периода было неосложненным. На первом этапе проводили ультразвуковое исследование в В-режиме. На втором этапе проводили оценку эластичности различных отделов матки (передняя

стенка тела матки, рубец (перешеек), шейка матки) в реальном времени с помощью компрессионной эластографии с расчетом индекса эластичности (отношение эластичности области интереса к эластичности эталонного участка). Эталонным участком являлась задняя стенка в месте перехода в дно матки. Во всех 159 наблюдениях исследования проводили на 4-е сутки после родоразрешения, а у 26 женщин после родов и 34 женщин после кесарева сечения – через 3 мес. Ткань матки в зоне рубца имеет меньшую эластичность по сравнению с другими отделами матки как в раннем послеоперационном периоде, так и через 3 мес после родоразрешения. Особенно заметно снижение

А.М. Приходько – к.м.н., врач родильного отделения ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. О.Р. Баев – д.м.н., профессор, руководитель родильного отделения ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. С.С. Луньков – врач отделения ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. О.В. Еремина – врач отделения ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. А.И. Гус – д.м.н., профессор, руководитель отделения ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

**Контактная информация:** 117997 г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, родильное отделение. Приходько Андрей Михайлович. Тел.: +7 (495) 438-30-47.  
E-mail: a\_prikhodko@oparina4.ru

эластичности на 4-е сутки после кесарева сечения, проведенного до начала родов. В то же время через 3 мес различия в значениях индекса эластичности в области рубца между женщинами, оперированными до и во время родов, недостоверны. Другой особенностью является то, что низкая эластичность рубца сочетается с более высокой эластичностью близлежащих отделов матки (как выше (передняя стенка матки), так и ниже (шейка матки) рубца). Эластография позволяет оценить упругие характеристики миометрия и выявить особенности, специфичные для метода родоразрешения.

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование, ультразвуковая эластография, компрессионная эластография, рубец на матке, кесарево сечение.

**Цитирование:** Приходько А.М., Баев О.Р., Луньков С.С., Еремина О.В., Гус А.И. Оценка матки с помощью компрессионной эластографии после самопроизвольных родов и операции кесарева сечения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2018. № 4. С. 65–76.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время для оценки состояния матки в послеродовом, послеоперационном периодах используют: ультразвуковое исследование, гистероскопию, гистеросальпингографию, компьютерную и магнитно-резонансную томографию. Эти методы оценки достаточно информативны в определении размеров матки и состояния полости, выявлении объемных образований и дефектов стенки матки [1–4]. Однако на основе этих исследований нельзя оценить все свойства миометрия, так как изменения тканей не всегда коррелируют с изменениями на их серошкальных диагностических изображениях [5].

В последние годы визуальная диагностика была дополнена новым развивающимся направлением – ультразвуковой эластографией. Ультразвуковая эластография представляет собой метод, определяющий упругие свойства биологических тканей, основанный на определении степени их деформации в результате дозированной компрес-

сии или определения скорости сдвиговых волн [6, 7].

В современном акушерстве и гинекологии ультразвуковую эластографию используют для диагностики аденомиоза и эктопической беременности, диагностики и определения распространенности опухолей, прогнозирования их злокачественности [8–10]. Свойства шейки матки оценивают для определения риска преждевременных родов и степени ее готовности к родам в доношенном сроке [11, 12].

При использовании компрессионной эластографической оценки ткани с низкой эластичностью (наименьшей деформацией) чаще отражаются на экране синим цветом, высокоэластичные – красным [13–17]. Для оценки упругих свойств тканей используют индекс эластичности (strain ratio), который определяется отношением эластичности патологического образования и референтной ткани [18, 19]. По данным L. Sabiani et al. [20], при оценке эластографического индекса (отношение значения эластичности передней губы шейки матки к сумме значений эластичности передней и задней губ) в I триместре беременности пороговое значение 0,38 в прогнозировании неблагоприятных исходов характеризовалось специфичностью 98,0% и чувствительностью 80,9%. Значения индекса  $\leq 0,38$  и длины шейки матки  $\leq 36$  мм увеличивают риск неблагоприятного исхода (коэффициент риска (hazard ratio) – 8,87) [20].

M. Swiatkowska-Freund, K. Preis [12] при оценке готовности к родам сравнивали область внутреннего зева и средней части шейки матки. Полученные результаты коррелировали с эффективностью индукции родов. При успешной индукции эластографический индекс (балльный параметр, оцениваемый по пятиступенчатой системе – от 0 до 4 баллов; градация 4 соответствует эластичным тканям (красный цвет)) равнялся  $1,23 \pm 1,24$  балла, в то время как в группе с неудачной индукцией он составил  $0,39 \pm 0,70$  балла ( $M \pm \sigma$ ) [12].

По данным O. Ami et al. [21], при количественной оценке упругих свойств ткани матки среднее значение эластичности составляло 0,08% для миомы матки и 0,77% для неизмененного миометрия. Среднее значение индекса эластичности (отношение эластичности неизмененного миоме-



трия и миомы матки) при этом было 11 [21]. Сделан вывод, что эластография является перспективным методом диагностики характера патологического процесса в миометрии, а также зоны его распространения.

В доступной литературе мы не нашли ни одного исследования по применению эластографии для оценки состояния миометрия и рубца на матке в послеродовом и послеоперационном периодах. В связи с этим актуальным является определение возможностей использования эластографии для оценки изменений в миометрии после родов с учетом метода родоразрешения, что стало целью данного исследования.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 159 женщин, из них 30 после самопроизвольных родов (контрольная группа) и 129 после операции кесарева сечения (основная группа). В основной группе первородящих было 105 (81,4%), повторнородящих – 24 (18,6%), в анамнезе которых были только самопроизвольные роды. В контрольной группе первородящих было 16 (53,3%), повторнородящих – 14 (46,7%). Из 129 женщин после кесарева сечения 85 (65,9%) пациенток прооперированы в родах (включая 11 на полном открытии шейки матки) и 44 (34,1%) – до начала родов. Все беременные были родоразрешены в доношенном сроке.

Критерием включения в контрольную группу было физиологическое течение послеродового периода. Во всех наблюдениях основной группы течение послеродового (послеоперационного) периода было неосложненным.

Критериями исключения служили: многоплодная беременность; тяжелая экстрагенитальная патология; тяжелые осложнения беременности; пороки развития и опухолевые процессы матки; предшествующие операции на матке, включая кесарево сечение; предлежание плаценты.

Средний возраст пациенток, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, составил  $32,9 \pm 5,1$  (21,0–45,0) года (здесь и далее  $M \pm \sigma$ , минимальное – максимальное значения), у пациенток со своевременными самопроизвольными родами –  $28,9 \pm 5,1$  (20,0–39,0) года ( $P > 0,05$ ). Кесарево

сечение проводили поперечным разрезом в нижнем маточном сегменте с восстановлением раны непрерывным викриловым швом. Показаниями к операции в родах служили: клинический узкий таз – 27 из 85 (31,8%) случаев, упорная слабость родовой деятельности – 17 (20,0%), тазовое предлежание плода – 21 (24,7%), острая гипоксия плода – 16 (18,8%), выпадение петель пуповины, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – 4 (4,7%). Вес детей при рождении составил  $3620,5 \pm 495,9$  (1827,0–4750,0) г в основной и  $3437,9 \pm 352,3$  (2640,0–4400,0) г в контрольной группах ( $P = 0,61$ ).

Для изучения особенностей, происходящих в матке, во всех 159 наблюдениях (контрольная и основная группы) ультразвуковое исследование проводили на 4-е сутки после родоразрешения, а у 26 женщин контрольной группы и 34 основной группы – через 3 мес. Данный срок был определен, исходя из продолжительности периода полного рассасывания шовного материала.

Для ультразвукового обследования использовали аппарат Hi Vision Preirus (Hitachi, Япония) с использованием конвексного датчика для трансабдоминального сканирования с частотой 3,5–7,0 МГц и микроконвексного датчика для трансвагинального сканирования с частотой 4,0–8,0 МГц. Пациентов обследовали в два этапа. На первом этапе проводили ультразвуковое исследование в В-режиме. Морфометрию тела матки выполняли трансабдоминально на 4-е сутки и трансвагинально через 3 мес при ненаполненном мочевом пузыре, параметров шейки матки – трансвагинально. Оценивали следующие характеристики матки: длину, передне-задний размер, ширину, расчетный объем, состояние полости, длину шейки, толщину передней и задней стенок, толщину миометрия в области перешейка или рубца на матке. Вычисление объема матки производили по формуле Brunn (длина  $\times$  ширина  $\times$  передне-задний размер  $\times 0,457$ ).

На втором этапе проводили оценку эластичности тканей в реальном времени с помощью компрессионной эластографии. Определяли индекс эластичности (strain ratio). Для его расчета производили измерения эластичности для отдельных участков

матки на одной глубине: область шейки матки, области передней и задней стенок матки, области рубца на матке в основной группе и области перешейка в контрольной. Измерение эластичности производили при сканировании в сагиттальной плоскости. Для шейки матки измерение проводили по передней губе близко к области внутреннего зева. Измерение эластичности миометрия в области рубца на матке проводили по верхней его части в центре, исключая зоны попадания шовного материала; в перешейке – на 1 см выше уровня внутреннего зева. Эластичность передней и задней стенок матки измеряли в области максимальной толщины миометрия. Выбор области перешейка матки в контрольной группе при проведении эластографии был обусловлен тем, что в основной группе там располагается рубец на матке после кесарева сечения. Для расчета индекса эластичности (strain ratio) исследуемую область (область интереса) сравнивали с эталонным участком, которым являлась задняя стенка в месте перехода в дно матки. Индекс эластичности (strain ratio) определялся как отношение значения эластичности двух зон (области интереса к эталонному участку). Применяли средний показатель индекса эластичности трех замеров. Все исследования проводили не ранее чем через 12 ч после последнего введения утеротонических препаратов.

Количественные результаты представлены в виде  $M \pm \sigma$ , минимального – максимального значений. Данные были проанализированы с помощью программы Statistica 6.0 при использовании стандартных методов сравнения двух групп. Различия считали значимыми при  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При трансабдоминальном ультразвуковом сканировании, несмотря на наличие на передней брюшной стенке послеоперационного шва у женщин после кесарева сечения, матка оказалась доступна для исследования в 100,0% наблюдений. На 4-е сутки после родоразрешения, как правило, отмечалось ее срединное положение. Средние показатели длины, ширины, передне-заднего размера и толщины стенок матки после кесарева сечения практически не отли-

чались от таковых после самопроизвольных родов (табл. 1). Достоверные различия определялись по длине шейки матки и толщине миометрия в области послеоперационного шва (перешейка). Толщина стенки матки в области послеоперационного шва была достоверно больше, чем на соответствующем уровне в контрольной группе ( $P < 0,05$ ). Длина шейки матки, напротив, была больше у женщин после родов ( $P < 0,05$ ). При определении показателя объема матки в двух группах отмечено, что в основной группе объем составил  $502,8 \pm 158,8$  (203,3–961,1)  $\text{см}^3$ , в контрольной –  $497,8 \pm 197,8$  (298,3–739,7)  $\text{см}^3$  ( $P > 0,05$ ).

Через 3 мес у женщин обеих групп констатировано значительное уменьшение всех эхографических показателей, характеризующих состояние послеродовой матки. Вместе с тем у пациенток после кесарева сечения передне-задний размер тела ( $P < 0,05$ ) и толщина ее стенок ( $P < 0,05$  для двух сравнений) были достоверно больше таковых в группе после самопроизвольных родов, а ширина тела ( $P < 0,05$ ), напротив, меньше (табл. 2). Это не отразилось на средних показателях объема матки, который оказался сопоставим в двух группах. В основной группе объем составил  $50,1 \pm 16,5$  (26,5–136,6)  $\text{см}^3$ , в контрольной –  $55,6 \pm 8,5$  (39,2–73,2)  $\text{см}^3$  ( $P > 0,05$ ).

Для определения нормативных показателей индекса эластичности для разных отделов матки нами обследована группа женщин после самопроизвольных родов. Как показали результаты эластографического исследования, на 4-е сутки после неосложненных родов не было достоверных различий в показателе эластичности миометрия различных отделов матки (табл. 3). Однако через 3 мес после родов (табл. 4) при контрольном исследовании обнаружено достоверное увеличение индекса эластичности шейки матки ( $P < 0,05$ ) при достоверном уменьшении его значений на уровне перешейка матки ( $P < 0,05$ ) (рис. 1).

Индекс эластичности миометрия передней стенки не изменился. В результате через 3 мес после нормальных родов наиболее жесткой оказалась шейка матки ( $P < 0,05$ ), что, возможно, обусловлено высоким содержанием соединительной ткани (около 90% ее структуры).

Таблица 1. Результаты ультразвукового исследования в серошкальном режиме на 4-е сутки послеродового и послеоперационного периодов

| Параметры<br>серошкального режима                                        | Кесарево сечение<br>(основная группа)<br>(n = 129) | Кесарево сечение<br>в родах<br>(n = 85)<br>1 | Кесарево сечение<br>без родовой<br>деятельности<br>(n = 44)<br>2 | Самопроизвольные роды<br>(контрольная группа)<br>(n = 30)<br>3 | P <sub>1-2</sub> | P <sub>1-3</sub> |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| Длина матки, мм                                                          | 117,4 ± 10,7<br>85,0–153,0                         | 116,1 ± 16,9<br>85,0–153,0                   | 119,8 ± 19,2<br>89,0–140,0                                       | 112,5 ± 16,4<br>98,0–145,0                                     | 0,430            | 0,340            |
| Ширина матки, мм                                                         | 111,4 ± 5,9<br>87,0–167,0                          | 112,2 ± 12,2<br>87,0–167,0                   | 109,7 ± 12,7<br>99,0–153,0                                       | 109,8 ± 23,8<br>64,0–130,0                                     | 0,550            | 0,900            |
| Передне-задний<br>размер матки, мм                                       | 85,6 ± 11,2<br>52,0–146,0                          | 85,6 ± 19,9<br>52,0–146,0                    | 85,6 ± 16,1<br>49,0–134,0                                        | 87,1 ± 15,1<br>70,0–150,0                                      | 0,830            | 0,520            |
| Передне-задний размер<br>полости матки, мм                               | 8,3 ± 2,9<br>1,0–16,0                              | 8,6 ± 3,0<br>1,0–16,0                        | 7,8 ± 2,9<br>1,0–16,0                                            | 8,4 ± 3,8<br>4,0–22,0                                          | 0,100            | 0,440            |
| Длина шейки матки, мм                                                    | 42,5 ± 3,5<br>30,0–54,0                            | 42,1 ± 4,7<br>30,0–54,0                      | 43,0 ± 5,1<br>32,0–52,0                                          | 46,0 ± 7,9<br>35,0–58,0                                        | 0,740            | 0,028            |
| Толщина передней<br>стенки матки, мм                                     | 38,0 ± 7,8<br>21,0–52,0                            | 37,9 ± 6,5<br>21,0–52,0                      | 38,5 ± 5,5<br>21,0–50,0                                          | 37,6 ± 7,8<br>22,0–60,0                                        | 0,630            | 0,680            |
| Толщина задней<br>стенки матки, мм                                       | 35,4 ± 8,1<br>17,0–53,0                            | 36,0 ± 7,7<br>17,0–53,0                      | 34,1 ± 7,9<br>20,0–48,0                                          | 36,6 ± 9,5<br>21,0–60,0                                        | 0,240            | 0,920            |
| Толщина миометрия в области<br>послеоперационного<br>шва (перешейка), мм | 29,0 ± 5,3<br>12,0–48,0                            | 29,0 ± 5,9<br>30,0–48,0                      | 29,0 ± 5,4<br>12,0–48,0                                          | 25,4 ± 5,3<br>19,0–36,0                                        | 0,800            | 0,023            |

Примечание: количественные данные представлены в виде  $M \pm \sigma$  (первая строка ячейки), минимального – максимального значений (вторая строка ячейки). P<sub>1-2</sub> – сравнение подгрупп кесарево сечение в родах и кесарево сечение без родовой деятельности. P<sub>1-3</sub> – сравнение подгруппы кесарево сечение в родах и контрольной группы (самопроизвольные роды). Достоверные различия выделены жирным шрифтом.

**Таблица 2.** Результаты ультразвукового исследования в серошкальном режиме через 3 мес после самопроизвольных родов или кесарева сечения

| Параметры<br>серошкального режима                    | Кесарево сечение<br>(основная группа)<br>(n = 34) | Кесарево сечение<br>в родах<br>(n = 18)<br>1 | Кесарево сечение<br>без родовой<br>деятельности<br>(n = 16)<br>2 | Самопроизвольные роды<br>(контрольная группа)<br>(n = 26)<br>3 | P <sub>1-2</sub> | P <sub>1-3</sub> |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| Длина матки, мм                                      | 53,3 ± 15,6<br>42,0–67,0                          | 53,7 ± 7,3<br>43,0–64,0                      | 51,9 ± 12,7<br>42,0–67,0                                         | 60,4 ± 6,0<br>50,0–71,0                                        | 0,790            | 0,090            |
| Ширина матки, мм                                     | 50,8 ± 12,0<br>27,0–72,0                          | 49,7 ± 5,0<br>41,0–71,0                      | 52,2 ± 8,7<br>27,0–72,0                                          | 57,2 ± 4,0<br>50,0–63,0                                        | 0,540            | 0,000            |
| Передне-задний<br>размер матки, мм                   | 42,8 ± 5,7<br>30,0–68,0                           | 40,2 ± 5,7<br>30,0–55,0                      | 46,4 ± 12,9<br>30,0–68,0                                         | 35,2 ± 3,2<br>30,0–41,0                                        | 0,380            | 0,008            |
| Передне-задний размер<br>полости матки, мм           | 4,8 ± 7,1<br>1,0–13,0                             | 5,0 ± 3,6<br>1,0–13,0                        | 4,2 ± 1,4<br>2,0–7,0                                             | 6,4 ± 1,9<br>3,0–9,0                                           | 0,990            | 0,022            |
| Длина шейки матки, мм                                | 34,0 ± 0,7<br>25,0–54,0                           | 32,8 ± 5,6<br>25,0–42,0                      | 35,5 ± 6,1<br>26,0–54,0                                          | 33,6 ± 2,3<br>30,0–38,0                                        | 0,260            | 0,880            |
| Толщина передней<br>стенки матки, мм                 | 20,1 ± 7,9<br>12,0–33,0                           | 19,9 ± 8,0<br>14,0–28,0                      | 21,5 ± 6,7<br>12,0–33,0                                          | 14,0 ± 1,0<br>11,0–15,0                                        | 0,110            | 0,025            |
| Толщина задней<br>стенки матки, мм                   | 17,8 ± 4,2<br>10,0–58,0                           | 17,3 ± 3,2<br>12,0–23,0                      | 17,9 ± 5,6<br>10,0–58,0                                          | 12,0 ± 0,7<br>11,0–13,0                                        | 0,890            | 0,000            |
| Толщина миометрия в области<br>рубца (перешейка), мм | 8,8 ± 0,4<br>3,5–18,0                             | 9,0 ± 3,5<br>3,5–18,0                        | 8,1 ± 2,0<br>6,0–12,0                                            | 7,3 ± 0,8<br>6,0–8,0                                           | 0,500            | 0,000            |
| Положение матки<br>кпереди<br>кзади                  | 34<br>28<br>6                                     | 18<br>15<br>3                                | 16<br>14<br>2                                                    | 26<br>23<br>3                                                  | 0,922            | 0,938            |

Представление количественных параметров и обозначения как в табл. 1.



**Таблица 3.** Результаты ультразвукового исследования в режиме компрессионной эластографии (индекс эластичности) на 4-е сутки послеродового и послеоперационного периодов

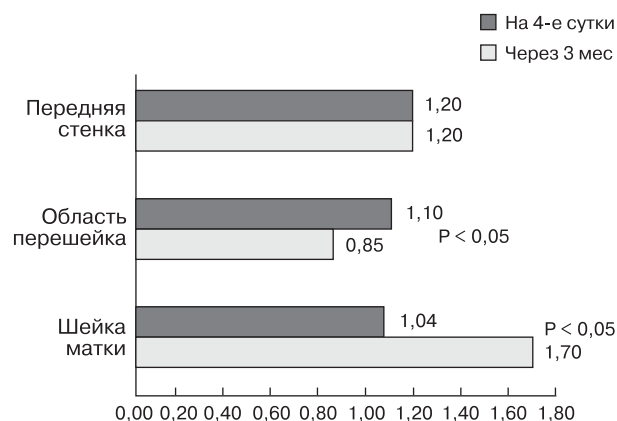
| Область оценки<br>(область интереса) | Кесарево сечение<br>(основная группа)<br>(n = 129) | Кесарево сечение<br>в родах<br>(n = 85)<br>1 | Кесарево сечение<br>без родовой<br>деятельности<br>(n = 44)<br>2 | Самопроизвольные роды<br>(контрольная группа)<br>(n = 30)<br>3 | P <sub>1-2</sub> | P <sub>1-3</sub> |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| Шейка матки                          | 0,98 ± 0,94<br>0,14-2,94                           | 0,94 ± 0,47<br>0,17-2,20                     | 1,05 ± 0,54<br>0,14-2,94                                         | 1,04 ± 0,5<br>0,52-2,35                                        | 0,290            | 0,300            |
| Рубец (перешеек)                     | 3,99 ± 0,80<br>1,50-9,20                           | 3,83 ± 1,60<br>1,57-8,30                     | 4,28 ± 1,52<br>1,50-9,20                                         | 1,10 ± 0,23<br>0,68-1,50                                       | <b>0,043</b>     | <b>0,000</b>     |
| Передняя стенка тела матки           | 1,10 ± 0,57<br>0,20-2,68                           | 1,10 ± 0,50<br>0,20-2,68                     | 1,09 ± 0,39<br>0,39-2,10                                         | 1,20 ± 0,72<br>0,25-3,20                                       | 0,900            | 0,780            |

Представление количественных параметров и обозначения как в табл. 1.

**Таблица 4.** Результаты ультразвукового исследования в режиме компрессионной эластографии (индекс эластичности) через 3 мес после самопроизвольных родов или кесарева сечения

| Область оценки<br>(область интереса) | Кесарево сечение<br>(основная группа)<br>(n = 34) | Кесарево сечение<br>в родах<br>(n = 18)<br>1 | Кесарево сечение<br>без родовой<br>деятельности<br>(n = 16)<br>2 | Самопроизвольные роды<br>(контрольная группа)<br>(n = 26)<br>3 | P <sub>1-2</sub> | P <sub>1-3</sub> |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| Шейка матки                          | 1,08 ± 0,01<br>0,40-2,52                          | 1,06 ± 0,50<br>0,40-2,52                     | 1,10 ± 0,36<br>0,83-1,97                                         | 1,70 ± 0,08<br>1,70-1,90                                       | 0,350            | <b>0,000</b>     |
| Рубец (перешеек)                     | 2,63 ± 1,13<br>0,70-5,25                          | 2,46 ± 1,00<br>1,00-4,30                     | 2,87 ± 1,37<br>0,70-5,25                                         | 0,85 ± 0,03<br>0,80-0,90                                       | 0,350            | <b>0,000</b>     |
| Передняя стенка тела матки           | 0,92 ± 0,20<br>0,24-2,08                          | 0,87 ± 0,40<br>0,24-2,08                     | 1,01 ± 0,38<br>0,27-1,54                                         | 1,20 ± 0,09<br>1,10-1,30                                       | 0,180            | <b>0,000</b>     |

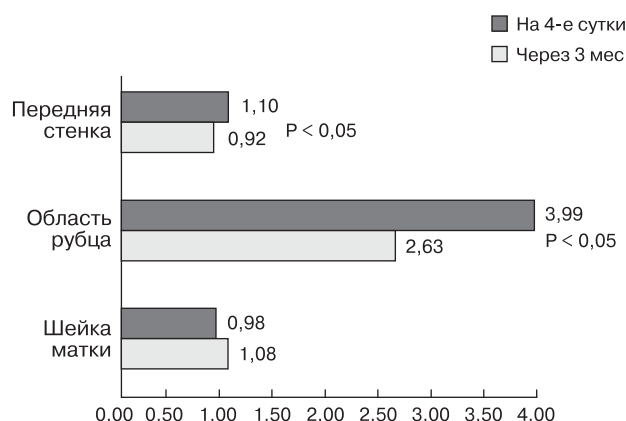
Представление количественных параметров и обозначения как в табл. 1.



**Рис. 1.** Сравнение средних значений индекса эластичности на 4-е сутки и через 3 мес после родоразрешения в группе с самопроизвольными родами (контрольная группа).

В отличие от матки после неосложненных родов, на 4-е сутки после операции кесарева сечения миометрий в области рубца на матке имел достоверно более высокие значения индекса эластичности по сравнению с областью перешейка контрольной группы (см. табл. 3). Эластические характеристики других отделов матки так же, как и после родов, достоверно не различались. По истечении 3 мес после операции кесарева сечения отмечено достоверное уменьшение индекса эластичности миометрия (см. табл. 4) в области рубца на матке ( $P < 0,05$ ) и его передней стенки ( $P < 0,05$ ) (рис. 2).

Учитывая выявленные особенности, представляет интерес сравнение эластографической характеристики матки после родов и кесарева сечения. На 4-е сутки после родоразрешения среднее значение индекса эластичности в области рубца на матке было более чем в 3,6 раза выше ( $P < 0,05$ ), чем в соответствующей зоне после неосложненных родов. В других отделах матки различия были недостоверны. Через 3 мес при контрольном исследовании было обнаружено, что, несмотря на достоверное уменьшение в динамике, индекс эластичности в области рубца на матке по-прежнему значительно выше, чем после самопроизвольных родов ( $P < 0,05$ ). Вместе с тем значения индекса эластичности в области шейки ( $P < 0,05$ ) и передней стенки матки ( $P < 0,05$ )



**Рис. 2.** Сравнение средних значений индекса эластичности на 4-е сутки и через 3 мес после родоразрешения в группе с кесаревым сечением (основная группа).

у женщин после кесарева сечения были достоверно меньше, чем после самопроизвольных родов.

Как показали полученные результаты, независимо от времени проведения операции кесарева сечения основным отличием являлось увеличение индекса эластичности в области рубца на матке. При этом после операции, проведенной до начала родов, и, соответственно, открытия шейки матки, значения индекса эластичности были наиболее высокими (на 4-е сутки после операции достоверно выше даже при сравнении с подгруппой операции в родах).

Через 3 мес индекс эластичности шейки матки в обеих подгруппах кесарева сечения оказался достоверно меньше ( $P < 0,05$ ), тогда как в области рубца на матке – достоверно больше ( $P < 0,05$ ), чем в соответствующей области после родов. Снижение индекса эластичности шейки матки после кесарева сечения, вероятно, связано с влиянием на нее рубца на матке и неполной репарацией.

Вместе с тем обнаружено, что у женщин, которые были родоразрешены путем операции кесарева сечения в активной фазе родов, произошло достоверное снижение индекса эластичности передней стенки матки (с  $1,10 \pm 0,50$  до  $0,87 \pm 0,40$ ) ( $P < 0,05$ ), в результате чего он оказался достоверно меньше, чем после самопроизвольных родов ( $P < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало, что эластические характеристики миометрия разных отделов матки на 4-е сутки после неосложненных родов существенно не различаются. Тем не менее по мере завершения послеродовых инволютивных процессов через 3 мес после родов оказалось, что эластичность шейки матки достоверно ниже, чем других отделов. По-видимому, данный факт определяется физиологическими особенностями строения шейки, состав ткани которой существенно отличается по соотношению мышечных и соединительнотканых компонентов от миометрия тела матки. Преобладание соединительной ткани в шейке матки определяет меньшую ее эластичность. Кроме того, в конце беременности и родах наблюдаются процессы физиологического “созревания” шейки матки, которые характеризуются ее размягчением и повышением растяжимости, обусловленными изменением соотношения цитокинов, содержания протеогликанов, металлопротеиназ, коллагенолизисом. Кроме того, наблюдается укорочение шейки за счет образования нижнего сегмента матки, в формировании которого она участвует. Эти процессы претерпевают обратное развитие в течение первых 2 мес после родов [22]. При анализе результатов, полученных у 262 пациенток в сроке гестации 8–40 нед (1 557 эластографических исследований), Е. Hernandez-Andrade et al. [22] отметили, что жесткость шейки матки связана больше с длиной шейки матки, чем со сроком гестации.

После кесарева сечения уже на 4-е сутки после родоразрешения нами была обнаружена область с низкой эластичностью, которой закономерно оказалась область рубца на матке. Другие отделы матки достоверно не отличались по характеристикам эластичности.

Полученные данные объяснимы с позиций состояния нижнего сегмента матки после операции кесарева сечения, когда ткани в зоне хирургического вмешательства инфицированы, отечны, стянуты швами. Следует заметить, что наиболее заметное снижение эластичности области рубца имело место после операции кесарева сечения, выполненной до начала родовой деятельности ( $P < 0,05$ ). Таким образом, имело место

сочетание хирургической травмы и отсутствия растяжения нижнего сегмента в процессе родов.

Данная закономерность подтверждается результатами ультразвукового исследования в В-режиме, которые показали, что толщина стенки матки на уровне формирующегося рубца достоверно больше, чем в соответствующей области после родов ( $P < 0,05$ ). Длина шейки матки, напротив, больше у женщин после самопроизвольного родоразрешения ( $P < 0,05$ ). Таким образом, можно утверждать, что на 4-е сутки после оперативного родоразрешения процессы, протекающие в ране на матке при формировании рубца, сочетаются со снижением эластичности ткани нижнего сегмента и нарушают формирование шейки матки.

Следует заметить, что через 3 мес после родоразрешения толщина стенок матки после кесарева сечения оказалась больше, чем после самопроизвольных родов ( $P < 0,05$ ). Индекс эластичности в области рубца на матке снизился ( $P < 0,05$ ). Однако он по-прежнему был достоверно выше, чем в области перешейка после самопроизвольных родов ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, через 3 мес после родов область рубца на матке представляет собой зону пониженной эластичности, выше и ниже которой расположены более эластичные ткани передней стенки и шейки матки. Учитывая неосложненное течение восстановительного периода после кесарева сечения, данный результат нельзя объяснить инфильтративно-воспалительными изменениями в данной области. Наиболее логичным объяснением является сам факт существования сформировавшегося рубца на матке. В отличие от неизмененного миометрия, морфологическое строение рубца на матке характеризуется повышенным содержанием соединительной ткани, что по аналогии с шейкой матки после самопроизвольных родов определяет сниженную его эластичность.

Сравнивая результаты эластографии у женщин после кесарева сечения до начала родов и в их активной фазе, нами обнаружено, что независимо от времени родоразрешения закономерности, характерные для родоразрешения путем кесарева сечения, соблюдаются в обеих подгруппах. При этом наиболее высокие значения индекса элас-

тичности области рубца на 4-е сутки после операционного периода были характерны для женщин, оперированных до начала родов.

По сравнению с женщинами после самопроизвольных родов через 3 мес после кесарева сечения общим для обеих подгрупп женщин были достоверно меньшие значения индекса эластичности шейки матки и области передней стенки матки. Это свидетельствует о том, что рубец на матке после кесарева сечения оказывает влияние на восстановление передней стенки и формирование шейки матки, в результате чего их эластические характеристики отличаются от таковых после самопроизвольных родов.

Результаты проведенного исследования показали возможность использования эластографии в послеродовом и послеоперационном периодах для оценки состояния тканей матки, были выявлены особенности эластографической картины разных ее отделов после родов и кесарева сечения. Полученные данные свидетельствуют о том, что ткань матки в зоне рубца имеет меньшую эластичность по сравнению с другими отделами матки как в раннем послеоперационном периоде, так и через 3 мес после родоразрешения. Особенно заметно снижение эластичности на 4-е сутки после кесарева сечения, проведенного при недостаточно развернутом нижнем сегменте (до начала родов). В то же время через 3 мес различия в значениях индекса эластичности в области рубца между женщинами, оперированными до и во время родов, недостоверны. Другой особенностью является то, что низкая эластичность рубца сочетается с более высокой эластичностью близлежащих отделов матки (как выше (передняя стенка матки), так и ниже (шейка матки) рубца).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Демидов В.Н. Ультразвуковая оценка состояния рубца на матке после кесарева сечения // Пренатальная диагностика. 2009. № 4. С. 291–297.
2. Surapaneni K., Silberzweig J.E. Cesarean section scar diverticulum: appearance on hysterosalpingography // Am. J. Roentgenol. 2008. V. 190. No. 4. P. 870–874. Doi: 10.2214/AJR.07.2916.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG technology assessment in obstetrics and gynecology No. 5: sonohysterography // Obstet. Gynecol. 2008. V. 112. No. 6. P. 1467–1469. Doi: 10.1097/AOG.0b013e3181940892.
4. Maldjian C., Milestone B., Schnall M., Smith R. MR appearance of uterine dehiscence in the post-cesarean section patient // J. Comput. Assist. Tomogr. 1998. V. 22. No. 5. P. 738–741.
5. Roberge S., Boutin A., Chaillet N., Moore L., Jastrow N., Demers S., Bujold E. Systematic review of cesarean scar assessment in the nonpregnant state: imaging techniques and uterine scar defect // Am. J. Perinatol. 2012. V. 29. No. 6. P. 465–471. Doi: 10.1055/s-0032-1304829.
6. Garra B.S. Elastography: current status, future prospects, and making it work for you // Ultrasound Q. 2011. V. 27. No. 3. P. 177–186. Doi: 10.1097/RUQ.0b013e31822a2138.
7. Митьков В.В., Митькова М.Д. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015. № 2. С. 94–108.
8. Acar S., Millar E., Mitkova M., Mitkov V. Value of ultrasound shear wave elastography in the diagnosis of adenomyosis // Ultrasound. 2016. V. 24. No. 4. P. 205–213. Doi: 10.1177/1742271X16673677.
9. Краснова И.А., Шишкина Т.Ю., Аксенова В.Б. Ультразвуковая эластография – критерии диагностики трубной беременности // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2017. № 3. С. 32–46.
10. Гажонова В.Е., Белозерова И.С., Воронцова Н.А., Титов Д.С. Соноэластография в диагностике рака эндометрия // Журнал акушерства и гинекологии. 2014. № 1. С. 54–58.
11. Swiatkowska-Freund M., Preis K. Cervical elastography during pregnancy: clinical perspectives // Int. J. Womens Health. 2017. V. 21. No. 9. P. 245–254. Doi: 10.2147/IJWH.S106321.
12. Swiatkowska-Freund M., Preis K. Elastography of the uterine cervix: implications for success of induction of labor // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2011. V. 38. No. 1. P. 52–56. Doi: 10.1002/uog.9021.
13. Mabuchi S., Sasano T., Kuroda H., Takahashi R., Nakagawa S., Kimura T. Real-time tissue sonoelastography for early response monitoring in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy: preliminary results // J. Med. Ultrason. 2015. V. 42. No. 3. P. 379–385. Doi: 10.1007/s10396-015-0616-6.
14. Tessarolo M., Bonino L., Camanni M., Deltetto F. Elastasonography: a possible new tool for diagnosis of adenomyosis? // Eur. Radiol. 2011. V. 21. No. 7. P. 1546–1552. Doi: 10.1007/s00330-011-2064-z.
15. Londero A.P., Schmitz R., Bertozzi S., Driul L., Fruscalzo A. Diagnostic accuracy of cervical elastography in predicting labor induction success: a systematic review and meta-analysis // J. Perinat. Med. 2016. V. 44. No. 2. P. 167–178. Doi: 10.1515/jpm-2015-0035.
16. Nell S., Kist J.W., Debray T.P., de Keizer B., van Oostenbrugge T.J., Borel Rinkes I.H., Valk G.D., Vriens M.R. Qualitative elastography can replace thyroid nodule fine-needle aspiration in patients with soft thyroid nodules. A systematic review and meta-analysis // Eur. J. Radiol. 2015. V. 84. No. 4. P. 652–661. Doi: 10.1016/j.ejrad.2015.01.003.



17. Botar-Jid C.M., Cosgarea R., Bolboaca S.D., Senila S.C., Lenghel L.M., Rogojan L., Dudea S.M. Assessment of cutaneous melanoma by use of very-high-frequency ultrasound and real-time elastography // *Am. J. Roentgenol.* 2016. V. 206. No. 4. P. 699–704. Doi: 10.2214/AJR.15.15182.
18. Ariji Y., Nakayama M., Nishiyama W., Ariji E. Applications of sonographic elastography to the oral and maxillofacial region // *J. Radiol. Radiat. Ther.* 2014. V. 2. No. 2. P. 1049.
19. Khalil M.R., Thorsen P., Uldbjerg N. Cervical ultrasound elastography may hold potential to predict risk of preterm birth // *Dan. Med. J.* 2013. V. 60. No. 1. P. A4570.
20. Sabiani L., Haumonte J.B., Loundou A., Caro A.S., Brunet J., Cocallemen J.F., D'ercole C., Bretelle F. Cervical HI-RTE elastography and pregnancy outcome: a prospective study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015. V. 186. P. 80–84. Doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.01.016.
21. Ami O., Lamazou F., Mabilie M., Levailant J.M., Deffieux X., Frydman R., Musset D. Real-time transvaginal elastosonography of uterine fibroids // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009. V. 34. No. 4. P. 486–488. Doi: 10.1002/uog.7358.
22. Hernandez-Andrade E., Hassan S.S., Ahn H., Korzeniewski S.J., Yeo L., Chaiworapongsa T., Romero R. Evaluation of cervical stiffness during pregnancy using semiquantitative ultrasound elastography // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013. V. 41. No. 2. P. 152–161. Doi: 10.1002/uog.12344.
8. Acar S., Millar E., Mitkova M., Mitkov V. Value of ultrasound shear wave elastography in the diagnosis of adenomyosis // *Ultrasound.* 2016. V. 24. No. 4. P. 205–213. Doi: 10.1177/1742271X16673677.
9. Krasnova I.A., Shishkina T.Yu., Aksenova V.B. Ultrasound strain elastography – criteria for diagnosis of tubal pregnancy // *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2017. No. 3. P. 32–46. (Article in Russian)
10. Gazhonova V.E., Belozeroва I.S., Vorontsova N.A., Titov D.S. Sonoelastography in the diagnosis of endometrial cancer // *Obstetrics and Gynecology.* 2014. No. 1. P. 54–58. (Article in Russian)
11. Swiatkowska-Freund M., Preis K. Cervical elastography during pregnancy: clinical perspectives // *Int. J. Womens Health.* 2017. V. 21. No. 9. P. 245–254. Doi: 10.2147/IJWH.S106321.
12. Swiatkowska-Freund M., Preis K. Elastography of the uterine cervix: implications for success of induction of labor // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2011. V. 38. No. 1. P. 52–56. Doi: 10.1002/uog.9021.
13. Mabuchi S., Sasano T., Kuroda H., Takahashi R., Nakagawa S., Kimura T. Real-time tissue sonoelastography for early response monitoring in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy: preliminary results // *J. Med. Ultrason.* 2015. V. 42. No. 3. P. 379–385. Doi: 10.1007/s10396-015-0616-6.
14. Tessarolo M., Bonino L., Camanni M., Deltetto F. Elastosonography: a possible new tool for diagnosis of adenomyosis? // *Eur. Radiol.* 2011. V. 21. No. 7. P. 1546–1552. Doi: 10.1007/s00330-011-2064-z.
15. Londero A.P., Schmitz R., Bertozzi S., Driul L., Fruscalzo A. Diagnostic accuracy of cervical elastography in predicting labor induction success: a systematic review and meta-analysis // *J. Perinat. Med.* 2016. V. 44. No. 2. P. 167–178. Doi: 10.1515/jpm-2015-0035.
16. Nell S., Kist J.W., Debray T.P., de Keizer B., van Oostenbrugge T.J., Borel Rinkes I.H., Valk G.D., Vriens M.R. Qualitative elastography can replace thyroid nodule fine-needle aspiration in patients with soft thyroid nodules. A systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Radiol.* 2015. V. 84. No. 4. P. 652–661. Doi: 10.1016/j.ejrad.2015.01.003.
17. Botar-Jid C.M., Cosgarea R., Bolboaca S.D., Senila S.C., Lenghel L.M., Rogojan L., Dudea S.M. Assessment of cutaneous melanoma by use of very-high-frequency ultrasound and real-time elastography // *Am. J. Roentgenol.* 2016. V. 206. No. 4. P. 699–704. Doi: 10.2214/AJR.15.15182.
18. Ariji Y., Nakayama M., Nishiyama W., Ariji E. Applications of sonographic elastography to the oral and maxillofacial region // *J. Radiol. Radiat. Ther.* 2014. V. 2. No. 2. P. 1049.
19. Khalil M.R., Thorsen P., Uldbjerg N. Cervical ultrasound elastography may hold potential to predict risk of preterm birth // *Dan. Med. J.* 2013. V. 60. No. 1. P. A4570.
20. Sabiani L., Haumonte J.B., Loundou A., Caro A.S., Brunet J., Cocallemen J.F., D'ercole C., Bretelle F. Cervical HI-RTE elastography and pregnancy outcome: a prospective study // *Eur. J. Obstet.*

## REFERENCES

1. Demidov V.N. Cesarean section scar at transvaginal ultrasound examination // *Prenatal Diagnosis.* 2009. No. 4. P. 291–297. (Article in Russian)
2. Surapaneni K., Silberzweig J.E. Cesarean section scar diverticulum: appearance on hysterosalpingography // *Am. J. Roentgenol.* 2008. V. 190. No. 4. P. 870–874. Doi: 10.2214/AJR.07.2916.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG technology assessment in obstetrics and gynecology No. 5: sonohysterography // *Obstet. Gynecol.* 2008. V. 112. No. 6. P. 1467–1469. Doi: 10.1097/AOG.0b013e3181940892.
4. Maldjian C., Milestone B., Schnall M., Smith R. MR appearance of uterine dehiscence in the post-cesarean section patient // *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1998. V. 22. No. 5. P. 738–741.
5. Roberge S., Boutin A., Chaillet N., Moore L., Jastrow N., Demers S., Bujold E. Systematic review of cesarean scar assessment in the nonpregnant state: imaging techniques and uterine scar defect // *Am. J. Perinatol.* 2012. V. 29. No. 6. P. 465–471. Doi: 10.1055/s-0032-1304829.
6. Garra B.S. Elastography: current status, future prospects, and making it work for you // *Ultrasound Q.* 2011. V. 27. No. 3. P. 177–186. Doi: 10.1097/RUQ.0b013e31822a2138.
7. Mitkov V.V., Mitkova M.D. Ultrasound shear wave elastography // *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2015. No. 2. P. 94–108. (Article in Russian)

- Gynecol. Reprod. Biol. 2015. V. 186. P. 80–84. Doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.01.016.
21. Ami O., Lamazou F., Mabile M., Levallant J.M., Deffieux X., Frydman R., Musset D. Real-time transvaginal elastosonography of uterine fibroids // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2009. V. 34. No. 4. P. 486–488. Doi: 10.1002/uog.7358.
22. Hernandez-Andrade E., Hassan S.S., Ahn H., Korzeniewski S.J., Yeo L., Chaiworapongsa T., Romero R. Evaluation of cervical stiffness during pregnancy using semiquantitative ultrasound elastography // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2013. V. 41. No. 2. P. 152–161. Doi: 10.1002/uog.12344.

## ***Strain elastography of the uterus after spontaneous labor and cesarean section***

***A.M. Prikhodko, O.R. Baev, S.S. Lunkov, O.V. Eremina, A.I. Gus***

***Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow***

*A.M. Prikhodko – M.D., Ph.D., Maternity Department, Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow. O.R. Baev – M.D., Ph.D., Professor, Head of Maternity Department, Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow. S.S. Lunkov – M.D., Ultrasound and Functional Diagnostics Department, Radiology Division, Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow. O.V. Eremina – M.D., Ultrasound and Functional Diagnostics Department, Radiology Division, Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow. A.I. Gus – M.D., Ph.D., Professor, Head of Ultrasound and Functional Diagnostics Department, Radiology Division, Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow.*

*The aim of the study was to assess the strain elastography value in myometrium changes according to the delivery method. The study included 159 women with full-term pregnancy, 30 of them after spontaneous labor (control group) and 129 after cesarean section (main group). The cesarean section was performed during the labor in 85 patients and before the onset of labor in 44 patients. The postpartum (postoperative) period was uncomplicated in all cases. The B-mode ultrasound was performed as a first step. At the second step, the elasticity of different parts of the uterus (anterior wall of the uterus, scar (isthmus), cervix) was evaluated with real-time tissue elastography. Elasticity indices (ratio of the region of interest elasticity to the reference area elasticity) were calculated. The reference area was in the posterior wall close to the uterine fundus. In all 159 cases examinations were performed on the 4<sup>th</sup> day after delivery and additionally in 3 month after spontaneous labor in 26 women and after cesarean section in 34 women. The elasticity of the uterine tissue in the scar area was lower in compare to the other parts of the uterus in the early postoperative period and 3 months after delivery. The decrease of the elasticity was the most notable on the 4<sup>th</sup> day after prelabor cesarean section. In 3 month the differences in elasticity indices values between groups of the prelabor and intrapartum cesarean section was not significant. Another feature was the combination of the low scar elasticity with the higher elasticity of the surrounding uterine tissue. Strain elastography allows to assess the myometrium elastic properties and to identify signs specific to the delivery method.*

***Key words:*** ultrasound, ultrasound elastography, strain elastography, uterine scar, caesarean section.

***Citation:*** Prikhodko A.M., Baev O.R., Lunkov S.S., Eremina O.V., Gus A.I. Strain elastography of the uterus after spontaneous labor and cesarean section // Ultrasound and Functional Diagnostics. 2018. No. 4. P. 65–76. (Article in Russian)

# Методика проведения скринингового исследования в первом триместре беременности с расчетом риска развития преэклампсии и задержки роста плода по алгоритму Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation)

Т.А. Ярыгина<sup>1</sup>, Р.С. Батаева<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

<sup>3</sup> ООО “Центр медицины плода МЕДИКА”, г. Москва

В статье представлено описание методики проведения раннего пренатального скрининга с расчетом индивидуального риска развития преэклампсии и задержки роста плода в 11<sup>+</sup>–13<sup>+</sup> нед беременности, проводимого согласно алгоритму Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation) одновременно со скринингом на наличие у плода синдромов Дауна, Эдвардса и Патау. Расчет индивидуального риска развития преэклампсии и задержки роста плода осуществляется с учетом материн-

ских характеристик, среднего артериального давления, пульсационного индекса в маточных артериях, ассоциированного с беременностью протеина А (pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A)) и плацентарного фактора роста (placental growth factor (PlGF)) в сыворотке матери. Представлена характеристика каждого из этих параметров в предсказательной оценке риска развития преэклампсии и задержки роста плода. Отражены диагностические возможности данного алгорит-

Т.А. Ярыгина – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Р.С. Батаева – к.м.н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач ООО “Центр медицины плода МЕДИКА”, г. Москва.

**Контактная информация:** 101000 г. Москва, ул. Мясницкая, д. 32, стр. 1, 3-й этаж, ООО “Центр медицины плода МЕДИКА”. Ярыгина Тамара Александровна. Тел.: +7 (495) 215-12-15. E-mail: chermashe@yandex.ru

ма и его преимущества над классическими системами формирования групп высокого риска по развитию преэклампсии, учитывающих только материнские характеристики.

**Ключевые слова:** комбинированный скрининг первого триместра беременности, задержка роста плода, преэклампсия, среднее артериальное давление, пульсационный индекс в маточных артериях, ассоциированный с беременностью протеин А (PAPP-A), плацентарный фактор роста (PlGF).

**Цитирование:** Ярыгина Т.А., Батаева Р.С. Методика проведения скринингового исследования в первом триместре беременности с расчетом риска развития преэклампсии и задержки роста плода по алгоритму Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2018. № 4. С. 77–88.

## Введение

Большие акушерские синдромы, к которым относятся преэклампсия, задержка роста плода, преждевременные роды, преждевременная отслойка плаценты, являются одними из ключевых тем научных исследований во всем мире. Частота преэклампсии и эклампсии в нашей стране составляет соответственно 32,5 и 0,15 случаев на 1 000 родов, что в абсолютных числах – более 70 тысяч осложненных беременностей ежегодно [1]. Замедленный рост и недостаточность питания диагностируются у 7,4% новорожденных, при этом среди недоношенных детей этот показатель увеличивается до 17,9%. Общее число новорожденных с задержкой внутриутробного роста составляет ежегодно более 130 000 [1].

По данным официальной статистики, на сегодняшний день не отмечается тенденции к снижению частоты этих осложнений, являющихся одной из основных причин материнской [1, 2] и перинатальной [1] заболеваемости. Вместе с тем при надлежащем междисциплинарном сотрудничестве боль-

шинство случаев с неблагоприятными исходами могли бы быть предотвратимыми [3].

Результаты проведенного аудита материнской смертности от преэклампсии в регионах России в 2015 г. показали, что одной из основных причин материнской смертности от преэклампсии/эклампсии явилось отсутствие прогнозирования преэклампсии (особенно ранней и тяжелой) [4].

По последним клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации, всем женщинам при планировании беременности и в течение беременности должна проводиться оценка факторов риска преэклампсии [5]. Поэтому своевременное выявление пациенток группы высокого риска по задержке роста плода и преэклампсии/эклампсии является одной из первостепенных задач в охране материнства и детства сегодня.

Практические рекомендации Международного общества ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG)) по роли ультразвукового исследования в скрининге на риск развития преэклампсии рекомендуют применять в первом триместре беременности комбинированные алгоритмы [6].

С этой целью Фондом медицины плода (Fetal Medicine Foundation (FMF), Великобритания) был разработан алгоритм прогнозирования преэклампсии и задержки роста плода при проведении раннего пренатального скрининга в 11<sup>+1</sup>–13<sup>+6</sup> нед при одноплодной беременности [7–10].

Алгоритм FMF производит расчет индивидуальных рисков по теории вероятности Байеса [11], построенной на совмещении исходного риска, основанного на материнских факторах, с полученными результатами различных сочетаний биофизических и биохимических измерений [7–10].

Таким образом, при проведении раннего пренатального скрининга, который представляет собой комбинированный мультипараметрический тест, включающий в себя анализ материнских характеристик, ультразвуковое исследование и биохимический анализ крови, производится расчет индивидуальных рисков не только хромосомных аномалий плода (трисомии 13, 18 и 21), но и риск развития преэклампсии и задержки роста плода [10].



| Состояние                                         | Базовый риск | Индивидуальный риск |
|---------------------------------------------------|--------------|---------------------|
| Трисомия 21                                       | 1: 153       | 1: 1999             |
| Трисомия 18                                       | 1: 375       | 1: 7497             |
| Трисомия 13                                       | 1: 1175      | <1: 20000           |
| Преэклампсия до 34 недель беременности            |              | 1: 729              |
| Преэклампсия до 37 недель беременности            |              | 1: 156              |
| Задержка развития плода до 37 недель беременности |              | 1: 299              |

**Рис. 1.** Пример результатов одновременного расчета индивидуальных рисков хромосомных аномалий плода, развития преэклампсии и задержки роста плода.

Все расчеты проводятся при помощи специализированной компьютерной программы Astraia Software (Германия), прошедшей сертификацию FMF (рис. 1).

Немаловажную роль при прогнозировании преэклампсии и задержки роста плода играют акушерский и семейный анамнез женщины, ее антропометрические показатели и демографические характеристики. Вот почему ранний пренатальный скрининг начинается с опроса женщины (индивидуальные риски преэклампсии и задержки роста плода рассчитываются с учетом всех вышеперечисленных показателей) [7–10].

#### **Демографические характеристики матери, общий и акушерский анамнез**

При расчете риска преэклампсии и задержки роста плода учитываются следующие вопросы анкетирования преаналитического этапа комбинированного скрининга на хромосомные аномалии плода [12].

- Возраст беременной.
- Расовая принадлежность.
- Паритет (количество беременностей продолжительностью 24 нед и более).
- Способ зачатия (естественное зачатие/стимуляция овуляции без экстракорпорального оплодотворения/экстракорпоральное оплодотворение). *В случае экстракорпорального оплодотворения обязательно указывается его тип: стандартный протокол/криопротокол с обязательным указанием даты криоконсервации эмбрионов/донация яйцеклеток с обязательным указанием возраста донора яйцеклеток (либо биологической матери в программах сурrogатного материнства).*
- Курение при настоящей беременности (да/нет).

– Сахарный диабет (да/нет). При наличии сахарного диабета указывается его тип (1-й или 2-й).

– Текущие масса тела и рост матери. Рост и массу тела беременной необходимо измерять непосредственно в клинике при проведении скрининга [10]. *Использование приблизительных показателей, записанных со слов пациенток, заведомо вносит погрешность в интерпретацию результатов биофизических и биохимических исследований и приводит к некорректному расчету индивидуальных рисков.*

В алгоритм скрининга непосредственно на задержку роста плода и преэклампсию включены следующие вопросы, от ответов на которые также зависит, попадает ли женщина в соответствующую группу риска или нет [7–10].

- Системная красная волчанка (да/нет).
- Антифосфолипидный синдром (да/нет).
- Преэклампсия при предыдущей беременности (да/нет).
- Гипотрофия у новорожденного при предыдущей беременности (да/нет). Наличие гипотрофии у плода при предыдущей беременности рассчитывается при помощи программного модуля, который позволяет оценить соответствие массы тела новорожденного нормативным значениям гестационного срока на момент родов.
- Преэклампсия у матери пациентки (да/нет).

#### **Биофизические параметры**

К биофизическим параметрам комбинированного скрининга относятся показатели артериального давления (АД) и пульсационный индекс (ПИ) в маточных артериях.

АД является важнейшим биофизическим параметром для расчета риска преэклампсии и задержки роста плода. FMF рекомендуется использование автоматических тонометров, имеющих три размера манжеты, которые должны регулярно калиброваться [13, 14].

Основные правила измерения АД у беременных при проведении комбинированного скрининга в соответствии с требованиями FMF представлены ниже (рис. 2) [15].

- Беременная должна сидеть в расслабленной позиции, обе ноги стоят на полу, не скрещиваются.



Рис. 2. Измерение АД у беременных (пояснение в тексте).

– Обе руки располагаются на подставках на уровне сердца.

– Манжету нужно накладывать на 2–3 см выше локтевого сгиба при положении руки под углом  $45^\circ$  к туловищу. Манжеты тонометра выбираются согласно окружности плеча пациентки: маленький размер (менее 22 см), нормальный (22–32 см) и большой (33–42 см), так как от их правильного размера зависит правильность измерения АД. Например, ложное повышение диастолического АД отмечается у лиц с избыточной массой тела, особенно если манжета наложена неплотно. И наоборот, наложение манжеты с “нахлестом” на плечо у астенизированных пациенток занижает истинные показатели АД.

– Начало измерений после 5-минутного отдыха.

– АД измеряется одновременно на обеих руках, так как большая разница в цифрах АД между руками встречается у ряда здоровых пациенток и при патологических состояниях, таких как коарктация аорты, некоторые заболевания периферических

сосудов, односторонние нейромышечные и скелетно-мышечные аномалии [15].

– Производится серия (в среднем по 2–4) измерений с минутным интервалом до получения результатов с разницей не более 10 мм рт. ст. для систолического и 6 мм рт. ст. для диастолического АД на каждой из рук. Фиксируются по два последних стабильных измерения для каждой руки.

В алгоритме FMF используется показатель среднего АД (СрАД). СрАД в клинической практике называют давление всего сердечного цикла, которое практически не изменяется по мере продвижения пульсовой волны от проксимального отдела аорты к ее разветвлениям и не зависит от погрешностей измерения [16]. СрАД является важнейшим параметром гемодинамики, отражающим уровень тканевой перфузии, в том числе и плацентарного русла. СрАД не равно среднему арифметическому между показателями систолического и диастолического АД. СрАД на 40% определяется уровнем систолического АД, на 60% – диастолического АД [17]. СрАД можно рассчитать по специальной формуле: разницу систолического и диастолического АД поделить на три и к результату прибавить значение диастолического АД [17, 18].

Но для более корректного измерения показателя FMF рекомендует использование автоматических тонометров с функцией измерения СрАД [14]. Если тонометром СрАД не определяется автоматически, программное обеспечение рассчитывает его на основании введенных оператором четырех показателей систолического и диастолического АД: по 2 для каждой руки. При высоких цифрах СрАД отмечаются повышенные риски преэклампсии и задержки роста плода [19].

Поскольку СрАД находится в зависимости от ряда материнских характеристик, в особенности массы тела и хронической артериальной гипертензии, для максимально эффективного его использования в комбинированном скрининге применяется перевод его показателя в значения МоМ (multiple of median) (кратные медиане) [20].

Это осуществляется путем деления цифр СрАД пациентки на медиану СрАД у пациенток с такой же массой тела и аналогичным анамнезом по артериальной гипертензии. Если уровень СрАД у данной пациент-

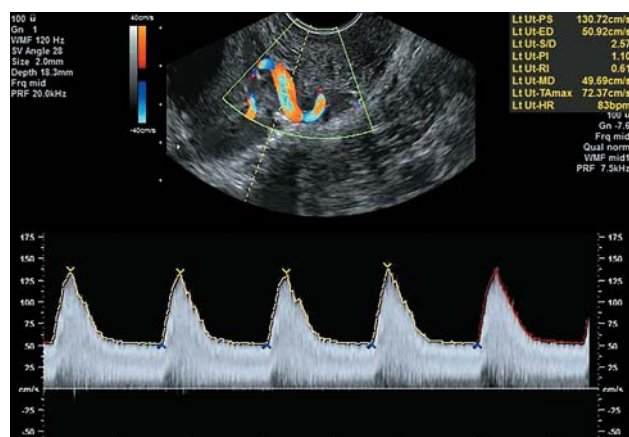


Рис. 3. Измерение ПИ в маточных артериях (пояснение в тесте).

ки будет больше среднего популяционного, то значения МоМ будут больше единицы и ее индивидуальный риск развития преэклампсии и задержки роста плода будет повышаться.

A. Wright et al. (2015) [20] на следующем примере демонстрируют практическую значимость этого момента. 35-летняя первородящая. Рост – 164 см. Без хронической артериальной гипертензии. Срок беременности – 12 нед. СрАД – 100 мм рт. ст. Если масса тела матери 50 кг, то указанное значение СрАД соответствует 1,16 МоМ, то есть выше среднего популяционного значения, характерного для дальнейшего нормального течения беременности. Индивидуальный риск развития преэклампсии и задержки роста плода в ее случае будет увеличиваться. Для женщины с массой тела 120 кг то же значение СрАД соответствует 1,0 МоМ, то есть равно среднему значению, характерному для дальнейшего нормального течения беременности. Следовательно, один и тот же уровень СрАД может увеличивать риск преэклампсии и задержки роста плода при низкой массе тела и уменьшать при избыточной массе тела [20].

Ультразвуковое исследование при проведении раннего пренатального скрининга с оценкой риска на преэклампсию и задержку роста плода включает в себя доплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях [21, 22].

По рекомендациям FMF, специалисту, проводящему доплерометрическое исследование, необходимы предварительное обучение и ежегодная сертификация [12].

Протокол FMF для измерения ПИ в маточных артериях (рис. 3) в первом триместре беременности включает [21, 22]:

- срок беременности, соответствующий срокам комбинированного скрининга, – 11 нед – 13<sup>+6</sup> нед;

- трансабдоминальный/трансвагинальный доступ;

- сагиттальный срез матки с визуализацией цервикального канала и внутреннего зева;

- датчик сдвигается латерально до визуализации сосудов парацервикса;

- с помощью цветового доплеровского картирования определяется маточная артерия на уровне внутреннего зева;

- контрольный объем – 2 мм;

- доплеровский угол <30°;

- максимальная скорость кровотока >60 см/с (необходимое условие, подтверждающее, что измерение проводится в маточной, а не в аркуатной артерии);

- измерение ПИ после получения не менее трех последовательных циклов одинаковой формы;

- для расчета риска используются самые низкие из полученных значений;

- рассчитываются средние значения ПИ по показателям правой и левой маточной артерий.

Для ПИ в маточных артериях во всех сроках беременности используются референсные значения по O. Gomez et al. (2008) [23] (табл. 1).

Таблица 1. Референсные значения ПИ в маточных артериях в сроках 11–14 нед беременности [23]

| Срок беременности (нед) | 5-й процентиль | Медиана (50-й процентиль) | 95-й процентиль |
|-------------------------|----------------|---------------------------|-----------------|
| 11                      | 1,18           | 1,79                      | 2,70            |
| 12                      | 1,10           | 1,68                      | 2,53            |
| 13                      | 1,05           | 1,58                      | 2,38            |
| 14                      | 0,99           | 1,49                      | 2,24            |





Рис. 4. Методика измерения КТР плода (пояснение в тексте).

Точный гестационный срок в программе комбинированного скрининга устанавливается автоматически по величине копчико-теменного размера (КТР) плода как при естественном зачатии, так и при беременности, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Критерии корректности ультразвукового изображения плода для измерения КТР (рис. 4) следующие [24]:

- увеличение изображения плода на весь экран;
- плод расположен в нейтральной позиции (не в позиции сгибания или переразгибания);
- строго сагиттальный срез на уровне профиля плода;
- КТР измеряется между наиболее удаленными концами тела плода;
- линия, соединяющая головной и копчиковый конец плода, должна быть расположена перпендикулярно к направлению ультразвукового луча (плод должен быть расположен горизонтально).

Показатели ПИ в маточных артериях связаны с материнскими характеристиками (массой тела и ростом (индексом массы тела), курением) и анамнезом: медицинским (наличие сахарного диабета, системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома), акушерским (первородящая/повторнородящая, у повторнородящей наличие преэклампсии и (или) задержки роста плода при предыдущей беременности) и семейным (наличие преэклампсии и (или)

задержки роста плода у матери/сестры женщины) [17].

Для расчета индивидуального риска преэклампсии и задержки роста плода используются не цифровые значения ПИ в маточных артериях, а их эквиваленты в МоМ с учетом всех материнских данных.

Как это осуществляется: полученный у конкретной пациентки показатель ПИ в маточных артериях делится на медиану – средний популяционный показатель ПИ у пациенток с такими же материнскими характеристиками. Если ПИ в маточных артериях у данной пациентки будет больше среднего популяционного, то значения МоМ будут больше единицы и ее индивидуальный риск развития преэклампсии и задержки роста плода будет повышаться.

Пример необходимости подобной стандартизации значений ПИ в маточных артериях приводят А. Таууар et al. (2015) [25]. У первородящей пациентки 35 лет европейской расы с массой тела 69 кг в сроке 12 нед беременности значение ПИ в маточных артериях, равное 1,9, будет соответствовать 1,14 МоМ, то есть превышать средние популяционные значения, характерные для дальнейшего нормального течения беременности. Индивидуальный риск развития преэклампсии и задержки роста плода в ее случае будет увеличиваться. Для повторнородящей пациентки (соответствующей по расе, возрасту, массе тела и сроку беременности) с преэклампсией, задержкой роста плода и преждевременными родами в 34 нед беременности в анамнезе показатель ПИ в маточных артериях 1,9 соответствует 1,0 МоМ, то есть равен средним значениям, характерным для дальнейшего нормального течения беременности. Поэтому показатели доплерометрии в данном случае не будут увеличивать значения риска развития преэклампсии и задержки роста плода.

Соответственно, при равных показателях ПИ в маточных артериях индивидуальные риски развития преэклампсии и задержки роста плода могут отличаться в зависимости от акушерского анамнеза пациенток.

### Биохимические параметры

Биохимическими параметрами комбинированного скрининга являются ассоциированный с беременностью протеин А (pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A))



и плацентарный фактор роста (placental growth factor (PlGF)) [26].

FMF сертифицированы биохимические анализаторы Brahms Kryptor (Германия), Delfia Xpress (Финляндия), Manual Delfia (Финляндия), Autodelfia (Финляндия), Roche (Швейцария). Список сертифицированных лабораторий представлен на веб-сайте FMF ([www.fetalmedicine.com](http://www.fetalmedicine.com)). Результаты, полученные на другом лабораторном оборудовании, не учитываются модулем Astraia Software при расчетах значений рисков.

PAPP-A является одним из основных белков, управляющих процессом плацентации [27, 28]. Определение уровня PAPP-A проводится каждой пациентке во время скрининга на хромосомные аномалии плода [12].

На концентрацию PAPP-A оказывают значимое влияние срок гестации, определяемый по КТР плода; характеристики матери; данные анамнеза. Уровень PAPP-A ниже у женщин с более низкой массой тела, курящих, при сахарном диабете и в случаях стимуляции овуляции и экстракорпорального оплодотворения. Уровень PAPP-A выше у женщин с высоким ростом, монголоидной и негроидной рас. У первородящих женщин уровень PAPP-A выше, чем у повторнородящих. У повторнородящих уровень PAPP-A прямо коррелирует со значениями массы ребенка при рождении в предыдущую беременность. Уровень PAPP-A достоверно снижается при преэклампсии и задержке роста плода [27, 28].

Для расчета риска хромосомных аномалий и осложнений беременности используются не абсолютные показатели концентрации PAPP-A, а их эквиваленты в МоМ [12].

Расчет значений МоМ осуществляется путем деления концентрации PAPP-A в сыворотке крови данной пациентки на медиану – средний популяционный показатель у пациенток с аналогичными КТР плода и всеми материнскими характеристиками [27, 28].

Если концентрация PAPP-A у данной пациентки меньше средней популяционной, а значения МоМ менее единицы, это будет увеличивать индивидуальный риск развития преэклампсии и задержки роста плода.

Правильное измерение КТР плода играет важную роль не только для корректного

определения срока гестации, но и для оценки уровня PAPP-A. Так, например, недооценивая КТР плода, исследователь ошибочно увеличивает значение МоМ PAPP-A, то есть недооценивает риск преэклампсии и задержки роста плода. А переоценивая КТР плода, ошибочно уменьшает значение МоМ PAPP-A, то есть переоценивает риск преэклампсии и задержки роста плода.

D. Wright et al. (2015) [28] приводят следующий пример необходимости стандартизации значений PAPP-A в МоМ: у двух пациенток 35 лет, не курящих, не имеющих сахарного диабета, с массой тела 69 кг и ростом 160 см, при естественном зачатии в сроке 11 нед беременности концентрация PAPP-A 0,9 МЕ/л будет соответствовать 0,81 МоМ для европеоидной расы и 0,48 МоМ для негроидной расы, что будет увеличивать риск преэклампсии и задержки роста плода только для пациентки негроидной расы.

PlGF как биохимический маркер для расчета риска преэклампсии и задержки роста плода коррелирует с уровнем PAPP-A, увеличивая чувствительность и специфичность метода. Конвертация всех значений в МоМ проводится автоматически программным обеспечением Astraia Software.

Расчет индивидуальных значений риска преэклампсии и задержки роста плода может осуществляться с учетом любой комбинации описанных ранее маркеров и анамнеза беременной (табл. 2) [29].

Крупное мультинациональное многоцентровое проспективное исследование ASPRE [30, 31] по выявлению беременных с высоким риском преэклампсии с применением алгоритма FMF, проведенное в 13 клинических центрах Великобритании, Китая, Италии, Бельгии, Греции и Испании, включало 8 775 беременных. Алгоритм FMF, учитывающий материнские факторы риска, СРАД, ПИ в маточных артериях, PlGF и PAPP-A в сыворотке крови беременных, позволил в первом триместре отнести в группу высокого риска 100% (95%-й доверительный интервал (ДИ) – 80–100%) случаев преэклампсии, потребовавших родоразрешения до 32 нед; 75% (95%-й ДИ – 62–85%) – потребовавших родоразрешения до 37 нед и 43% (95%-й ДИ – 35–50%) – с родоразрешением в доношенный срок при уровне ложно-положительных результатов

**Таблица 2.** Частота обнаружения, пороговые значения риска и уровень ложно-положительных результатов расчета индивидуальных значений риска преэклампсии и задержки роста плода в зависимости от комбинации исследуемых параметров [29]

| Характеристики                          | Пороговые значения риска |               | Частота обнаружения, % |                |                 |                 | Ложно-положительные результаты, % |
|-----------------------------------------|--------------------------|---------------|------------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------------------------|
|                                         | ПЭ<br>34 нед             | ЗРП<br>37 нед | ПЭ<br>< 34 нед         | ПЭ<br>≥ 34 нед | ЗРП<br>< 37 нед | ЗРП<br>≥ 37 нед |                                   |
| Только данные анамнеза                  | 150                      | 100           | 54,2                   | 40,0           | 33,5            | 23,5            | 12,5                              |
| RAPP-A                                  | 150                      | 100           | 57,0                   | 39,0           | 42,6            | 25,1            | 11,3                              |
| PIGF                                    | 150                      | 100           | 72,4                   | 33,7           | 42,9            | 25,1            | 10,2                              |
| RAPP-A + PIGF                           | 150                      | 150           | 76,2                   | 35,4           | 52,3            | 31,8            | 11,5                              |
| ПИ <sub>МА</sub>                        | 150                      | 100           | 74,3                   | 33,8           | 41,3            | 24,2            | 10,7                              |
| ПИ <sub>МА</sub> + СрАД                 | 150                      | 150           | 90,2                   | 43,6           | 46,1            | 42,1            | 11,9                              |
| RAPP-A + ПИ <sub>МА</sub>               | 150                      | 150           | 77,6                   | 36,1           | 53,5            | 30,3            | 11,6                              |
| RAPP-A + PIGF ПИ <sub>МА</sub>          | 200                      | 150           | 88,8                   | 38,8           | 59,0            | 34,2            | 12,3                              |
| RAPP-A + ПИ <sub>МА</sub> + СрАД        | 200                      | 150           | 93,9                   | 49,8           | 54,5            | 45,0            | 12,6                              |
| RAPP-A + PIGF + ПИ <sub>МА</sub> + СрАД | 200                      | 150           | 95,3                   | 45,6           | 55,5            | 44,3            | 10,9                              |

*Примечание:* ПЭ – преэклампсия; ПЭ < 34 нед – ранняя преэклампсия до 34 нед беременности; ПЭ ≥ 34 – преэклампсия в 34 и более нед беременности; ЗРП – задержка роста плода; ЗРП < 37 нед – задержка роста плода с родоразрешением до 37 нед беременности; ЗРП ≥ 37 нед – задержка роста плода с родоразрешением после 37 нед беременности; ПИ<sub>МА</sub> – ПИ в маточных артериях.

**Таблица 3.** Частота обнаружения и уровень ложно-положительных результатов при различных алгоритмах прогнозирования развития преэклампсии [30]

| Метод скрининга                                                                           | Частота обнаружения, % |             |             | Ложно-положительные результаты, % |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------|-------------|-----------------------------------|
|                                                                                           | ПЭ < 32 нед            | ПЭ < 37 нед | ПЭ ≥ 37 нед |                                   |
| Алгоритм FMF с учетом материнских характеристик + СрАД + ПИ <sub>МА</sub> + RAPP-A + PIGF | 100                    | 80          | 43          | 10,0                              |
| NICE                                                                                      | 41                     | 39          | 34          | 10,2                              |
| ACOG                                                                                      | 94                     | 90          | 89          | 64,2                              |

Обозначения как в табл. 2.

10,0%. Кроме случаев преэклампсии в исследовании ASPRE к группе высокого риска в первом триместре беременности было отнесено 46% случаев рождения ребенка с массой тела менее 10-го перцентиля при сроках родоразрешения до 37 нед беременности и 56% случаев при сроках до 32 нед.

Исследование ASPRE [30, 31] подтвердило, что результаты скрининга по алгоритму FMF значительно превосходили возможности выявления беременных с высоким риском преэклампсии по методикам, использующим только материнские характеристики, рекомендованным Национальным институтом здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence

(NICE)) [32] (лежат в основе Клинических рекомендаций “Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия” Министерства здравоохранения Российской Федерации [5]) и Американской ассоциацией акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)) [33, 34] (табл. 3).

Алгоритм FMF обладает высокой чувствительностью в определении индивидуального риска преэклампсии и задержки роста плода [9, 10, 30, 31]. При этом первостепенную важность для корректного расчета риска играют точность соблюдения методики и правильность оценки каждого показателя скрининга. При работе с про-

граммным обеспечением Astraia Software исследователь может проводить самостоятельный внутренний аудит (статистическую проверку качества определения) любого из параметров: КТР плода, СрАД, РАРР-А, PlGF, ПИ в маточных артериях. Также FMF предоставляется возможность проведения удаленного внешнего аудита, осуществляемого специалистами через веб-сайт: [www.fetalmedicine.com](http://www.fetalmedicine.com). Аудит позволяет выявлять отклонения полученных результатов от нормального статистического распределения и вносить необходимые поправки как в калибровку оборудования, так и в методику ультразвукового скрининга.

Проведение комбинированного скрининга с соблюдением требований FMF (сертифицированное оборудование, сертифицированный специалист, строгое соблюдение методики исследования, регулярный аудит результатов) обеспечивает достоверный расчет индивидуального риска развития преэклампсии и задержки роста плода для каждой пациентки [30, 31]. Для акушеров-гинекологов полученные результаты являются основой формирования индивидуального плана наблюдения, проведения профилактических и лечебных мероприятий, направленных на сохранение жизни и здоровья матери и ребенка [30, 31].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родоспособности в Российской Федерации за 2016 г. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2017. 167 с.
2. Результаты конфиденциального аудита материнской смертности в Российской Федерации в 2014 году (методическое письмо). М.: Департамент медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2015. С. 4–26.
3. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Федеральные клинические рекомендации. М., 2013. С. 10.
4. Сидорова И.С., Филиппов О.С., Никитина Н.А. Результаты аудита материнской смертности от преэклампсии в регионах России в 2015 году // Материалы XI международного конгресса по репродуктивной медицине. М., 2017. С. 5–6.
5. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (Протокол лечения). М., 2016. С. 11.
6. Sotiriadis A., Hernandez-Andrade E., da Silva Costa F., Ghi T., Glanc P., Khalil A., Martins W.P., Odibo A.O., Papageorgiou A.T., Salomon L.J., Thilaganathan B.; ISUOG CSC Pre-eclampsia Task Force. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019. V. 53. P. 7–22. Doi: 10.1002/uog.20105.
7. Nicolaides K.H. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment // *Prenat. Diagn.* 2011. V. 31. No. 1. P. 3–6. Doi: 10.1002/pd.2685.
8. Akolekar R., Syngelaki A., Poon L.C., Wright D., Nicolaides K.H. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers // *Fetal Diagn. Ther.* 2013. V. 33. No. 1. P. 8–15. Doi: 10.1159/000341264.
9. Wright D., Akolekar R., Syngelaki A., Poon L.C., Nicolaides K.H. A competing risks model in early screening for preeclampsia // *Fetal Diagn. Ther.* 2012. V. 32. No. 3. P. 171–178. Doi: 10.1159/000338470.
10. Poon L.C., Syngelaki A., Akolekar R., Lai J., Nicolaides K.H. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11–13 weeks // *Fetal Diagn. Ther.* 2013. V. 33. No. 1. P. 16–27. Doi: 10.1159/000341712.
11. Spiegelhalter D.J., Myles J.P., Jones D.R., Abrams K.R. Bayesian methods in health technology assessment: a review // *Health Technol. Assess.* 2000. V. 4. No. 38. P. 1–130.
12. Wright D., Spencer K., Kagan K.K., Topping N., Petersen O.B., Christou A., Kallikas J., Nicolaides K.H. First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7–14 weeks' gestation // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010. V. 36. No. 4. P. 404–411. Doi: 10.1002/uog.7755.
13. Tayyar A., Krithinakis K., Wright A., Wright D., Nicolaides K.H. Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016. V. 47. No. 5. P. 573–579. Doi: 10.1002/uog.15815.
14. Poon L.C., Zymeri N.A., Zamprakou A., Syngelaki A., Nicolaides K.H. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11–13 weeks' gestation // *Fetal Diagn. Ther.* 2012. V. 31. No. 1. P. 42–48. Doi: 10.1159/000335366.
15. Clark C.E., Taylor R.S., Shore A.C., Ukoumunne O.C., Campbell J.L. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* 2012. V. 379. No. 9819. P. 905–914. Doi: 10.1016/S0140-6736(11)61710-8.
16. Gardner R.M. Direct blood pressure measurement – dynamic response requirements // *Anesthesiology.* 1981. V. 54. No. 3. P. 227–236.
17. Klabunde R.E. Normal and Abnormal Blood Pressure (Physiology, Pathophysiology & Treatment). 2013. 134 p.
18. Гребнев А.А. Пропедевтика внутренних болезней. М.: Медицина, 2001. 592 с.
19. Gaillard R., Bakker R., Willemsen S.P., Hofman A., Steegers E.A., Jaddoe V.W. Blood pressure tracking during pregnancy and the risk of gestational hypertensive disorders: the Generation R Study //



- Eur. Heart J. 2011. V. 32. No. 24. P. 3089–3097. Doi: 10.1093/eurheartj/ehr275.
20. Wright A., Wright D., Ispas C.A., Poon L.C., Nicolaides K.H. Mean arterial pressure in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 45. No. 6. P. 698–706. Doi: 10.1002/uog.14783.
  21. Khaw A., Kametas N.A., Turan O.M., Bamfo J.E., Nicolaides K.H. Maternal cardiac function and uterine artery Doppler at 11–14 weeks in the prediction of pre-eclampsia in nulliparous women // *BJOG.* 2008. V. 115. No. 3. P. 369–376. Doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01577.x.
  22. Plasencia W., Maiz N., Bonino S., Kaihura C., Nicolaides K.H. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007. V. 30. No. 5. P. 742–749. Doi: 10.1002/uog.5157.
  23. Gomez O., Figueras F., Fernandez S., Bennasar M., Martinez J.M., Puerto B., Gratacos E. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008. V. 32. No. 2. P. 128–132. Doi: 10.1002/uog.5315.
  24. Salomon L.J., Alfievic Z., Bilardo C.M., Chalouhi G.E., Ghi T., Kagan K.O., Lau T.K., Papageorgiou A.T., Raine-Fenning N.J., Stirnermann J., Suresh S., Tabor A., Timor-Tritsch I.E., Toi A., Yeo G. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013. V. 41. No. 1. P. 102–113. Doi: 10.1002/uog.12342.
  25. Tayyar A., Guerra L., Wright A., Wright D., Nicolaides K.H. Uterine artery pulsatility index in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 45. No. 6. P. 689–697. Doi: 10.1002/uog.14789.
  26. Spencer K., Cowans N.J., Avgidou K., Molina F., Nicolaides K.H. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008. V. 31. No. 1. P. 15–19. Doi: 10.1002/uog.5165.
  27. Poon L.C., Maiz N., Valencia C., Plasencia W., Nicolaides K.H. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009. V. 33. No. 1. P. 23–33. Doi: 10.1002/uog.6280.
  28. Wright D., Silva M., Papadopoulos S., Wright A., Nicolaides K.H. Serum pregnancy-associated plasma protein-A in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 46. No. 1. P. 42–50. Doi: 10.1002/uog.14870.
  29. Акушерско-гинекологическая база данных Астраля. Версия 1.23. Руководство пользователя. 2012. С. 38.
  30. O’Gorman N., Wright D., Poon L.C., Rolnik D.L., Syngelaki A., de Alvarado M., Carbone I.F., Dutemeyer V., Fiolna M., Frick A., Karagiotis N., Mastrodima S., de Paco Matallana C., Papaioannou G., Pazos A., Plasencia W., Nicolaides K.H. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017. V. 49. No. 6. P. 756–760. Doi: 10.1002/uog.17455.
  31. Poon L.C., Rolnik D.L., Tan M.Y., Delgado J.L., Tsokaki T., Akolekar R., Singh M., Andrade W., Efeturk T., Jani J.C., Plasencia W., Papaioannou G., Blazquez A.R., Carbone I.F., Wright D., Nicolaides K.H. et al. ASPRE trial: incidence of preterm pre-eclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by FMF algorithm // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018. V. 51. No. 6. P. 738–742. Doi: 10.1002/uog.19019.
  32. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health (UK). Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guideline, No. 107. London: RCOG Press, 2010.
  33. American College of Obstetricians and Gynecologists. First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. Committee opinion No. 638 // *Obstet. Gynecol.* 2015. V. 126. No. 3. P. e25–e27.
  34. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists’ Task Force on Hypertension in Pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2013. V. 122. No. 5. P. 1122–1131. Doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.

## REFERENCES

1. The main indicators of maternal and child health, the activities of the children’s and maternity facilities in the Russian Federation for 2016. M.: Ministry of Health of the Russian Federation, 2017. 167 p. (Document in Russian)
2. The results of the confidential audit of maternal mortality in the Russian Federation in 2014. Moscow: Department of medical care for children and obstetric services of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2015. P. 4–26. (Document in Russian)
3. Hypertensive disorders in pregnancy, labor, and postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Federal clinical guidelines. Moscow, 2013. P. 10. (Document in Russian)
4. Sidorova I.S., Filippov O.S., Nikitina N.A. Results from maternal death audits of pre-eclampsia in the Russian Federation in 2015 // *Materials of XI International Congress on Reproductive Medicine.* Moscow, 2017. P. 5–6. (Thesis in Russian)
5. Hypertensive disorders in pregnancy, labor, and postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical guidelines. Moscow, 2016. P. 11. (Document in Russian)
6. Sotiriadis A., Hernandez-Andrade E., da Silva Costa F., Ghi T., Glanc P., Khalil A., Martins W.P., Odibo A.O., Papageorgiou A.T., Salomon L.J., Thilaganathan B.; ISUOG CSC Pre-eclampsia Task Force. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019. V. 53. P. 7–22. Doi: 10.1002/uog.20105.



7. Nicolaides K.H. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment // *Prenat. Diagn.* 2011. V. 31. No. 1. P. 3–6. Doi: 10.1002/pd.2685.
8. Akolekar R., Syngelaki A., Poon L.C., Wright D., Nicolaides K.H. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers // *Fetal Diagn. Ther.* 2013. V. 33. No. 1. P. 8–15. Doi: 10.1159/000341264.
9. Wright D., Akolekar R., Syngelaki A., Poon L.C., Nicolaides K.H. A competing risks model in early screening for preeclampsia // *Fetal Diagn. Ther.* 2012. V. 32. No. 3. P. 171–178. Doi: 10.1159/000338470.
10. Poon L.C., Syngelaki A., Akolekar R., Lai J., Nicolaides K.H. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11–13 weeks // *Fetal Diagn. Ther.* 2013. V. 33. No. 1. P. 16–27. Doi: 10.1159/000341712.
11. Spiegelhalter D.J., Myles J.P., Jones D.R., Abrams K.R. Bayesian methods in health technology assessment: a review // *Health Technol. Assess.* 2000. V. 4. No. 38. P. 1–130.
12. Wright D., Spencer K., Kagan K.K., Topping N., Petersen O.B., Christou A., Kallikas J., Nicolaides K.H. First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7–14 weeks' gestation // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010. V. 36. No. 4. P. 404–411. Doi: 10.1002/uog.7755.
13. Tayyar A., Krithinakis K., Wright A., Wright D., Nicolaides K.H. Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for preeclampsia // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016. V. 47. No. 5. P. 573–579. Doi: 10.1002/uog.15815.
14. Poon L.C., Zymeri N.A., Zampraku A., Syngelaki A., Nicolaides K.H. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11–13 weeks' gestation // *Fetal Diagn. Ther.* 2012. V. 31. No. 1. P. 42–48. Doi: 10.1159/000335366.
15. Clark C.E., Taylor R.S., Shore A.C., Ukoumunne O.C., Campbell J.L. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* 2012. V. 379. No. 9819. P. 905–914. Doi: 10.1016/S0140-6736(11)61710-8.
16. Gardner R.M. Direct blood pressure measurement – dynamic response requirements // *Anesthesiology.* 1981. V. 54. No. 3. P. 227–236.
17. Klabunde R.E. Normal and Abnormal Blood Pressure (Physiology, Pathophysiology & Treatment). 2013. 134 p.
18. Grebnev A.A. Internal Diseases: Introduction. M.: Medicine, 2001. 592 p. (Book in Russian)
19. Gaillard R., Bakker R., Willemsen S.P., Hofman A., Steegers E.A., Jaddoe V.W. Blood pressure tracking during pregnancy and the risk of gestational hypertensive disorders: the Generation R Study // *Eur. Heart J.* 2011. V. 32. No. 24. P. 3089–3097. Doi: 10.1093/eurheartj/ehr275.
20. Wright A., Wright D., Ispas C.A., Poon L.C., Nicolaides K.H. Mean arterial pressure in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 45. No. 6. P. 698–706. Doi: 10.1002/uog.14783.
21. Khaw A., Kametas N.A., Turan O.M., Bamfo J.E., Nicolaides K.H. Maternal cardiac function and uterine artery Doppler at 11–14 weeks in the prediction of pre-eclampsia in nulliparous women // *BJOG.* 2008. V. 115. No. 3. P. 369–376. Doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01577.x.
22. Plasencia W., Maiz N., Bonino S., Kaihura C., Nicolaides K.H. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007. V. 30. No. 5. P. 742–749. Doi: 10.1002/uog.5157.
23. Gomez O., Figueras F., Fernandez S., Bennasar M., Martinez J.M., Puerto B., Gratacos E. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008. V. 32. No. 2. P. 128–132. Doi: 10.1002/uog.5315.
24. Salomon L.J., Alfievic Z., Bilardo C.M., Chalouhi G.E., Ghi T., Kagan K.O., Lau T.K., Papageorgiou A.T., Raine-Fenning N.J., Stirnermann J., Suresh S., Tabor A., Timor-Tritsch I.E., Toi A., Yeo G. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013. V. 41. No. 1. P. 102–113. Doi: 10.1002/uog.12342.
25. Tayyar A., Guerra L., Wright A., Wright D., Nicolaides K.H. Uterine artery pulsatility index in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 45. No. 6. P. 689–697. Doi: 10.1002/uog.14789.
26. Spencer K., Cowans N.J., Avgidou K., Molina F., Nicolaides K.H. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008. V. 31. No. 1. P. 15–19. Doi: 10.1002/uog.5165.
27. Poon L.C., Maiz N., Valencia C., Plasencia W., Nicolaides K.H. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and preeclampsia // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009. V. 33. No. 1. P. 23–33. Doi: 10.1002/uog.6280.
28. Wright D., Silva M., Papadopoulos S., Wright A., Nicolaides K.H. Serum pregnancy-associated plasma protein-A in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 46. No. 1. P. 42–50. Doi: 10.1002/uog.14870.
29. Astraia Software obstetric and gynecological database. Version 1.23. Manual. (Manual in Russian)
30. O'Gorman N., Wright D., Poon L.C., Rolnik D.L., Syngelaki A., de Alvarado M., Carbone I.F., Dutemeyer V., Fiolna M., Frick A., Karagiannis N., Mastrodimas S., de Paco Matallana C., Papaioannou G., Pazos A., Plasencia W., Nicolaides K.H. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017. V. 49. No. 6. P. 756–760. Doi: 10.1002/uog.17455.
31. Poon L.C., Rolnik D.L., Tan M.Y., Delgado J.L., Tsokaki T., Akolekar R., Singh M., Andrade W., Efeturk T., Jani J.C., Plasencia W., Papaioan-

- nou G., Blazquez A.R., Carbone I.F., Wright D., Nicolaides K.H. et al. ASPRE trial: incidence of preterm pre-eclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by FMF algorithm // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018. V. 51. No. 6. P. 738–742. Doi: 10.1002/uog.19019.
32. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guideline, No. 107. London: RCOG Press, 2010.
33. American College of Obstetricians and Gynecologists. First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. Committee opinion No. 638 // *Obstet. Gynecol.* 2015. V. 126. No. 3. P. e25–e27.
34. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2013. V. 122. No. 5. P. 1122–1131. Doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.

## **Methodology of 1<sup>st</sup> trimester screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction according to Fetal Medicine Foundation algorithm (FMF)**

T.A. Yarygina<sup>1</sup>, R.S. Bataeva<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

<sup>3</sup> Fetal Medicine Centre, Moscow

T.A. Yarygina – M.D., Ultrasound and Functional Diagnostics Department, Radiology Division, Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow. R.S. Bataeva – M.D., Ph.D., Associate Professor, Division of Diagnostic Ultrasound, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Medical Director and Consultant, Fetal Medicine Centre, Moscow.

*The article presents a description of the combined 11<sup>+1</sup>–13<sup>+6</sup> weeks preeclampsia and intrauterine growth restriction screening test based on FMF algorithm. The individual risks for preeclampsia and intrauterine growth restriction were calculated at the same time with Down syndrome screening. The screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction was done by a combination of maternal factors, mean arterial pressure, uterine artery pulsatility index, pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) level and placental growth factor (PlGF) in the maternal blood. The predictive value of the each parameter of combined test is presented in the paper. The diagnostic significance and practical advantages of the early screening test for preeclampsia and intrauterine growth restriction according to FMF algorithm compared to the performance of screening for preeclampsia based on the risk factors from the medical history only were outlined.*

**Key words:** combined first-trimester screening, intrauterine growth restriction, preeclampsia, mean arterial pressure (MAP), uterine artery pulsatility index, pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), placental growth factor (PlGF).

**Citation:** Yarygina T.A., Bataeva R.S. Methodology of 1<sup>st</sup> trimester screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction according to Fetal Medicine Foundation algorithm (FMF) // *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2018. No. 4. P. 77–88. (Article in Russian)

# Возможности качественной и количественной эластографии в оценке паращитовидных желез при вторичном гиперпаратиреозе (предварительные результаты)

Е.В. Полухина, Л.О. Глазун

КГБОУ ДПО “Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения” Министерства здравоохранения Хабаровского края, г. Хабаровск

Целью исследования было определение возможностей ультразвуковой эластографии в оценке патологических изменений паращитовидных желез у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом, в том числе для дифференциальной диагностики вариантов паратиреоидной гиперплазии. Обследовано 76 пациентов с хронической болезнью почек 5-й стадии, получающих заместительную почечную терапию. Увеличение размера паращитовидных желез с изменением их структуры определялось у 45 (59,2%) больных. Всего было выявлено 66 измененных паращитовидных желез. Выполнено мультипараметрическое исследование паращитовидных желез (серошкальный режим, цветокодируемые доплерографические режимы, режимы компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волной). По данным компрессионной эластографии гиперплазированные паращитовидные железы в большинстве случаев определялись как эластичные образования. Преобладающими

были типы I и II эластографической картины (86,4%). Медиана модуля Юнга в гиперплазированных паращитовидных железах составила 11,4 кПа, 5–95-й процентиля – 8,0–25,2 кПа, минимальное – максимальное значения – 7,2–30,2 кПа. Паратиреоидэктомия была выполнена 9 пациентам. При морфологическом исследовании 23 паращитовидных желез диффузная гиперплазия была выявлена в 9 (39,1%) железах, узловая – в 14 (60,9%). При сравнении жесткости паращитовидных желез при диффузном и узловом вариантах гиперплазии выявлены статистически значимые различия коэффициента эластичности (strain ratio) ( $P = 0,02$ ), модуля Юнга ( $P = 0,009$ ) и индекса жесткости ( $P = 0,012$ ). Медиана модуля Юнга при диффузной гиперплазии паращитовидных желез составила 9,9 кПа, 5–95-й процентиля – 7,2–15,2 кПа, минимальное – максимальное значения – 7,2–15,2 кПа. Медиана модуля Юнга при узловой гиперплазии паращитовидных желез составила

Е.В. Полухина – д.м.н., доцент, профессор кафедры лучевой и функциональной диагностики КГБОУ ДПО “Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения” Министерства здравоохранения Хабаровского края, г. Хабаровск. Л.О. Глазун – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лучевой и функциональной диагностики КГБОУ ДПО “Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения” Министерства здравоохранения Хабаровского края, г. Хабаровск.

**Контактная информация:** 680009 г. Хабаровск, ул. Краснодарская, д. 9, Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, кафедра лучевой и функциональной диагностики. Полухина Елена Владимировна. Тел.: +7 (421-2) 39-05-45. E-mail: polukhina@inbox.ru

13,4 кПа, 5–95-й процентиля – 9,5–30,2 кПа, минимальное – максимальное значения – 9,5–30,2 кПа. Отмечена положительная корреляция модуля Юнга с наибольшим линейным размером и объемом паращитовидных желез ( $r_s = 0,384$ ,  $P = 0,002$  и  $r_s = 0,326$ ,  $P = 0,008$ ), а также с интенсивностью васкуляризации паращитовидных желез ( $r_s = 0,327$ ,  $P = 0,010$ ). Определялась значимая корреляция типов эластографической картины и варианта гиперплазии ( $r_s = 0,677$ ,  $P < 0,001$ ). Ультразвуковая эластография как составляющая мультипараметрического ультразвукового исследования позволяет получить дополнительную информацию о паращитовидных железах у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом.

**Ключевые слова:** мультипараметрическая ультразвуковая диагностика, ультразвуковая эластография, компрессионная эластография, эластография сдвиговой волной, модуль Юнга, скорость сдвиговой волны, коэффициент эластичности (strain ratio), индекс жесткости (stiffness ratio), паращитовидные железы, вторичный гиперпаратиреоз.

**Цитирование:** Полухина Е.В., Глазун Л.О. Возможности качественной и количественной эластографии в оценке паращитовидных желез при вторичном гиперпаратиреозе (предварительные результаты) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2018. № 4. С. 89–109.

## ВВЕДЕНИЕ

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) является серьезным осложнением, развивающимся у пациентов с хронической болезнью почек [1]. Гипокальциемия, ретенция фосфора и дефицит кальцитриола стимулируют синтез и высвобождение паратиреоидного гормона (ПТГ) и развитие гиперплазии паращитовидных желез (ПЩЖ) [1, 2]. При этом ранние изменения ПЩЖ представляют собой диффузную гиперплазию, со временем развивается узловая пролиферация, ассоциированная с развитием резистентности к медикаментозному лечению ВГПТ [3–5]. В настоящее время для

оценки состояния ПЩЖ при ВГПТ все шире используется ультразвуковое исследование [6–8]. Однако вопрос ультразвукового мониторинга состояния ПЩЖ у пациентов с хронической болезнью почек требует дальнейшего изучения для расширения возможностей применения метода в диагностике ВГПТ и оценки эффективности терапии.

В последние годы активно используется метод ультразвуковой эластографии, позволяющий оценить механические характеристики тканей (эластичность или жесткость). Применяется несколько вариантов данного метода: компрессионная эластография (strain elastography) и эластография сдвиговой волной (shear wave elastography). Достоинствами эластографии сдвиговой волной являются меньшая оператор-зависимость, хорошая воспроизводимость и надежность [9]. Для оценки жесткости тканей не требуется проведения компрессии, а результаты выражаются в абсолютных величинах скорости сдвиговой волны (м/с) или модуля Юнга (кПа), что делает метод более объективным.

Во многих работах указывается на значимую роль ультразвуковой эластографии в оценке патологии печени, молочных желез, щитовидной железы, предстательной железы и пр. [10–14]. Появились немногочисленные публикации о возможностях эластографии в диагностике патологии ПЩЖ. Преимущественно работы посвящены первичному гиперпаратиреозу [15–19]. Имеются лишь единичные публикации, касающиеся использования эластографии ПЩЖ при ВГПТ [20, 21].

Целью данного исследования было определение возможностей качественной и количественной ультразвуковой эластографии в оценке патологических изменений ПЩЖ у пациентов с ВГПТ, в том числе для дифференциальной диагностики вариантов паратиреоидной гиперплазии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 76 пациентов с хронической болезнью почек 5-й стадии, получающих заместительную почечную терапию в отделении нефрологии и диализа КГБУЗ “Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.И. Сергеева” Министерства



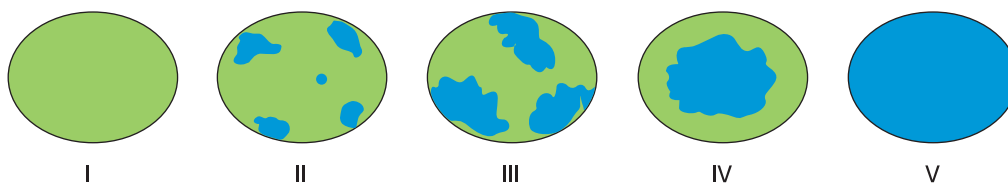


Рис. 1. Оценка эластичности ткани ПЩЖ при компрессионной эластографии (пять типов) [22].

здравоохранения Хабаровского края (г. Хабаровск). Возраст больных колебался в диапазоне от 24 до 72 лет, из них мужчин было 35 (46,1%), женщин – 41 (53,9%). Срок диализной терапии составил в среднем 64 мес (6–184 мес). На гемодиализе находились 45 (59,2%) пациентов, на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе – 31 (40,8%). Пациентам проводилось общепринятое клинико-лабораторное обследование. Оценивались величина кальцево-фосфорного произведения ( $\text{Ca} \times \text{P}$ ,  $\text{ммоль}^2/\text{л}^2$ ) и уровень интактного ПТГ (пг/мл). Все пациенты дали информированное добровольное согласие на участие в клиническом исследовании.

За период исследования паратиреоидэктомия была выполнена 9 пациентам. Всего были удалены 23 измененные ПЩЖ. При морфологическом исследовании диффузная гиперплазия была выявлена в 9 (39,1%) железах, узловая гиперплазия – в 14 (60,9%).

Ультразвуковое исследование области шеи было выполнено на аппарате Applio 500 (Toshiba, Япония) с использованием широкополосного линейного датчика с диапазоном частот 5–14 МГц. Сканирование проводилось в продольных и поперечных срезах от подчелюстных зон до уровня ключиц с обеих сторон в серошкальном режиме, цветовом и энергетическом доплеровских режимах, а также режиме высокоразрешающей визуализации сосудов (superb microvascular imaging (SMI)). В случае выявления ПЩЖ оценивались их расположение, количество, размер, экзогенность, структура и васкуляризация. Измерялись три размера каждой ПЩЖ с оценкой объема. Общий объем ПЩЖ рассчитывался как сумма объемов всех патологически измененных желез. Определялась интенсивность васкуляризации ПЩЖ в режиме SMI. При этом периферический и внутрижелезистый кровоток по степени интенсивности оценивался в баллах (0–2). Общая

васкуляризация железы оценивалась как сумма баллов (0–4).

На следующем этапе выполнялась компрессионная эластография с качественной оценкой эластичности измененной ПЩЖ. Использовался тип карты окрашивания, где жесткие ткани картируются синим цветом, наименее жесткие – красным цветом. В оценке вариантов окрашивания ткани ПЩЖ применялась пятибалльная шкала эластичности для узловых образований щитовидной железы [22] (рис. 1). При первом варианте окрашивания вся ткань ПЩЖ характеризовалась низкой жесткостью и картировалась зеленым цветом. Второй вариант окрашивания характеризовался низкой жесткостью большей части ткани ПЩЖ (преимущественно зеленый цвет с наличием мозаичных вкраплений синего цвета). Третий вариант – наличие в ткани ПЩЖ более крупных зон повышенной жесткости, окрашиваемых синим цветом, преимущественно по периферии железы. Четвертый вариант – наличие зоны повышенной жесткости в центральных отделах железы. Пятый вариант – вся ПЩЖ характеризовалась повышенной жесткостью и картировалась синим цветом. Далее проводилась полуколичественная оценка жесткости с определением коэффициента эластичности (strain ratio). Ввиду того, что нормальные ПЩЖ имеют малый размер и в большинстве случаев при ультразвуковом исследовании не визуализируются, эластичность ткани гиперплазированной ПЩЖ (Т) сравнивалась с эластичностью эхографически неизмененного участка ткани щитовидной железы (R). Зона интереса располагалась в центральных отделах ПЩЖ без захвата капсулы, зон кистозной дегенерации и кальцификации.

Следующим этапом проводилась эластография сдвиговой волной с количественным определением модуля Юнга и оценкой индекса жесткости. Карта жесткости ото-

бражалась в режиме реального времени при шкале 0–80 кПа. Использовался тип карты окрашивания, при котором более жесткие ткани картируются красным цветом, менее жесткие – синим цветом. Исследование проводилось без дополнительной компрессии датчиком. Количественная оценка жесткости выполнялась при полном окрашивании цветового окна в выбранном участке. Размер зоны измерения жесткости ткани (Т) составлял 4 мм. Оценка жесткости проводилась при размещении зоны Т в центральных отделах железы без захвата капсулы. В случаях наличия кистозных зон или кальцификации измерения проводились в солидных некальцифицированных участках ПЩЖ. После выбора зоны интереса время для стабилизации изображения составляло не менее 4 с. Контроль качества изображения проводился с использованием режима распространения фронта сдвиговой волны (propagation). Анализировались средние значения модуля Юнга, рассчитанные для зоны измерения. Для определения индекса жесткости значение модуля Юнга в зоне интереса в ткани ПЩЖ (Т) сравнивалось со значением показателя в референтной области интереса (R) – участке ткани щитовидной железы.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США) непараметрическими методами. Количественные данные представлены в виде медианы, 5–95-й перцентилей, минимального – максимального значений. Для оценки статистической значимости количественных различий использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Для анализа взаимосвязи количественных признаков использовали непараметрический корреляционный метод Спирмена ( $r_s$ ). Статистически значимыми считали различия при  $P \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Увеличение размера ПЩЖ с изменением их структуры определялось у 45 (59,2%) пациентов. Всего было выявлено 66 измененных желез. Уровень ПТГ в группе пациентов с гиперплазией ПЩЖ составил 806,3 пг/мл (5–95-й перцентили – 166,5–1971,0, минимальное – максимальное значения – 144,5–2984,0), в группе пациентов без гиперплазии ПЩЖ ( $n = 31$ ) – 143,5 пг/мл (5–95-й перцентили – 22,0–688,0, минимальное – максимальное значения – 19,6–794,0) ( $P < 0,001$ ). Увеличение уровня ПТГ более 300 пг/мл было отмечено у большинства больных с выявленными гиперплазированными ПЩЖ ( $n = 38$  (84,4%) из 45). Величина кальциево-фосфорного произведения в группе пациентов с гиперплазией ПЩЖ составила 4,93 ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup> (5–95-й перцентили – 2,94–7,32 ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup>, минимальное – максимальное значения – 2,29–10,55 ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup>), в группе пациентов без гиперплазии ПЩЖ – 4,61 ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup> (5–95-й перцентили – 2,12–6,98 ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup>, минимальное – максимальное значения – 1,98–7,43 ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup>) ( $P = 0,044$ ).

Количество ПЩЖ у отдельно взятого пациента варьировало от 1 до 4. Общая характеристика выявленных гиперплазированных ПЩЖ представлена в табл. 1. Эхогенность гиперплазированных ПЩЖ во всех случаях была ниже эхогенности ткани щитовидной железы и варьировала от умеренно до выраженно пониженной. В 34,8% случаев (23 железы) эхоструктура ПЩЖ была неоднородна за счет наличия зон повышенной эхогенности, анэхогенных и гиперэхогенных включений. В остальных случаях образования имели однородную мелкозернистую структуру (43 железы (65,2%)). Контур увеличенных ПЩЖ был четким в 71,2% случаев (47 желез), нечетким – в 28,8% (19 желез). Кальцификация

**Таблица 1.** Общая характеристика гиперплазированных ПЩЖ ( $n = 66$ )

| Параметры                               | Медиана | 5–95-й перцентили | Минимальное – максимальное значения |
|-----------------------------------------|---------|-------------------|-------------------------------------|
| Наибольший линейный размер ПЩЖ, см      | 1,21    | 0,61–2,59         | 0,50–3,20                           |
| Объем ПЩЖ, см <sup>3</sup>              | 0,38    | 0,06–2,45         | 0,05–3,74                           |
| Общий объем ПЩЖ, см <sup>3</sup>        | 0,71    | 0,06–4,87         | 0,05–7,24                           |
| Интенсивность васкуляризации ПЩЖ, баллы | 2       | 1–4               | 0–4                                 |

**Таблица 2.** Результаты оценки васкуляризации измененных ПЩЖ по данным режима SMI

| Интенсивность васкуляризации, баллы | Абсолютное количество | Относительное количество, % |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| 0                                   | 2                     | 3,0                         |
| 1                                   | 12                    | 18,2                        |
| 2                                   | 32                    | 48,5                        |
| 3                                   | 14                    | 21,2                        |
| 4                                   | 6                     | 9,1                         |
| Всего                               | 66                    | 100,0                       |

капсулы была выявлена в 6 (9,1%) железах. Случаев эктопии ПЩЖ выявлено не было.

Отмечалась взаимосвязь уровня ПТГ с количеством увеличенных ПЩЖ ( $r_s = 0,483$ ,  $P < 0,001$ ), линейным размером ( $r_s = 0,397$ ,  $P < 0,001$ ) и объемом ( $r_s = 0,435$ ,  $P < 0,001$ ) наибольшей железы и общим объемом измененных ПЩЖ ( $r_s = 0,450$ ,  $P < 0,001$ ).

Результаты оценки васкуляризации ПЩЖ по данным режима SMI представлены в табл. 2. Преобладающим вариантом васкуляризации был умеренный кровоток по смешанному типу с наличием внутрижелезистых и периферических сосудов (2–3 балла) (46 (69,7%) желез). Аfferентная питающая артерия, кровоснабжающая измененную ПЩЖ, была доступна визуализации в большинстве случаев (55 (83,3%) наблюдений).

По результатам компрессионной эластографии преобладающим был тип I эластографической картины, при котором ткань ПЩЖ картировалась зеленым цветом, иногда с наличием желтых и красных вкраплений (31 (47,0%) случай) (рис. 2а). Тип II (зеленый цвет с наличием мозаичных

вкраплений синего цвета) встречался в 26 (39,4%) случаях (рис. 2б). Тип III (наличие в ткани ПЩЖ более крупных зон повышенной жесткости, окрашиваемых синим цветом) был отмечен в 9 (13,6%) случаях (рис. 2в). Типы IV и V эластографической картины выявлены не были.

Результаты измерения коэффициента эластичности гиперплазированных ПЩЖ в зависимости от типа эластографической картины представлены в табл. 3. Выявлены статистически значимые различия между группами с типами I и II эластографической картины ( $P < 0,01$ ), с типами I и III ( $P < 0,001$ ), с типами II и III ( $P < 0,05$ ).

При количественной оценке жесткости ткани гиперплазированных ПЩЖ с использованием эластографии сдвиговой волной медиана модуля Юнга составила 11,4 кПа, 5–95-й процентиля – 8,0–25,2 кПа, минимальное – максимальное значения – 7,2–30,2 кПа, ткани щитовидной железы – 13,2 кПа, 8,8–19,0 кПа, 8,5–19,6 кПа соответственно ( $P = 0,053$ ).

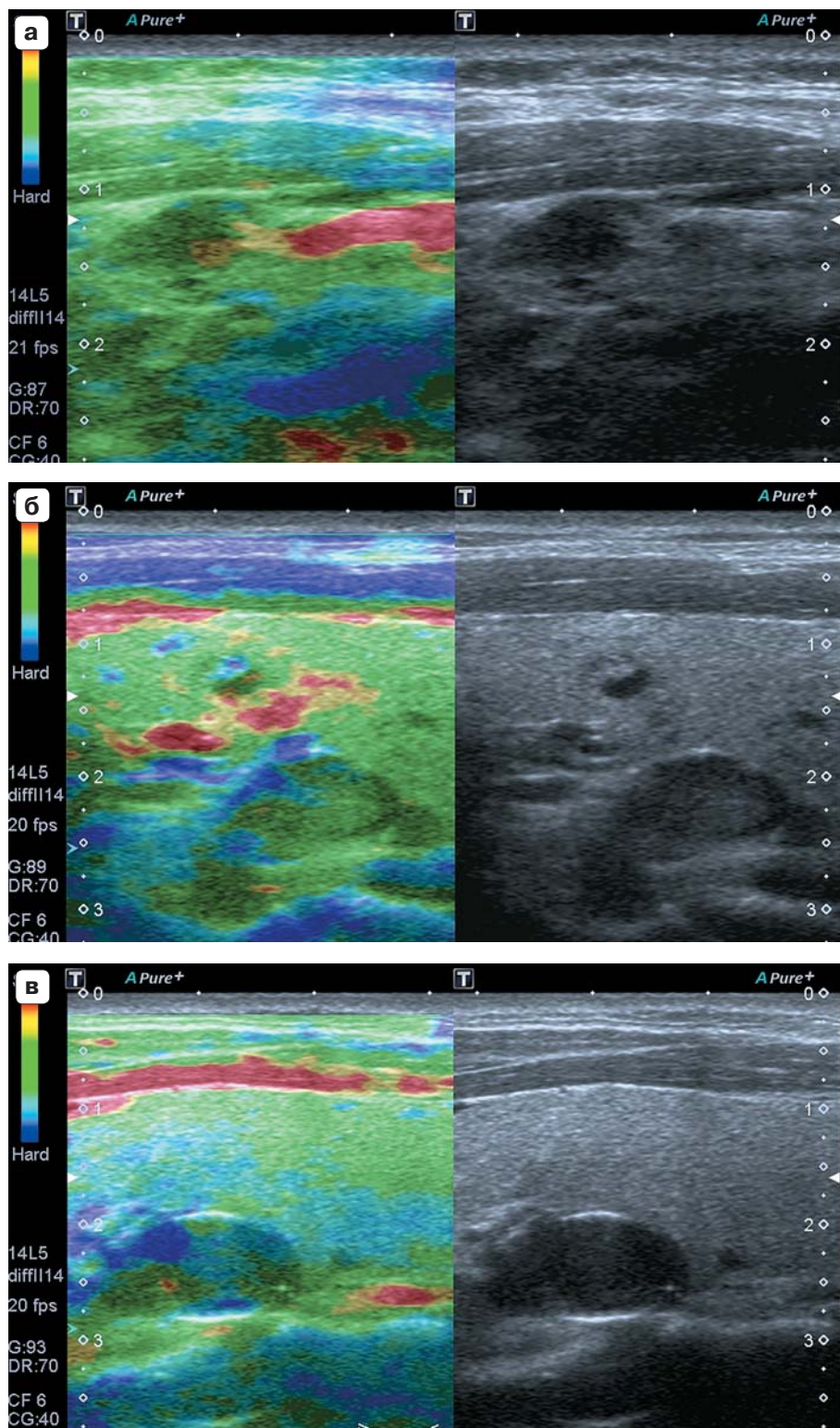
Выявлена умеренная прямая корреляция между наибольшим линейным размером и объемом ПЩЖ, с одной стороны, и модулем Юнга – с другой ( $r_s = 0,384$ ,  $P = 0,002$  и  $r_s = 0,326$ ,  $P = 0,008$ ). Отмечены статистически значимые различия жесткости в зависимости от размера ПЩЖ. Так, среднее значение модуля Юнга для желез с наибольшим линейным размером менее 1,5 см ( $n = 41$ ) составило 10,7 кПа (7,2–21,7, 7,2–21,7), для желез с наибольшим линейным размером  $\geq 1,5$  см ( $n = 25$ ) – 12,8 кПа (9,9–25,2, 9,9–30,2) ( $P = 0,011$ ).

Имела место положительная корреляция между интенсивностью васкуляризации ПЩЖ и модулем Юнга ( $r_s = 0,327$ ,  $P = 0,010$ ). Не было отмечено взаимосвязи

**Таблица 3.** Результаты измерения коэффициента эластичности гиперплазированных ПЩЖ в зависимости от типа эластографической картины

| Тип эластографической картины | Медиана | 5–95-й процентиля | Минимальное – максимальное значения |
|-------------------------------|---------|-------------------|-------------------------------------|
| I ( $n = 31$ )                | 0,99    | 0,64–1,14         | 0,62–1,14                           |
| II ( $n = 26$ )               | 1,13    | 0,75–1,50         | 0,62–1,58                           |
| III ( $n = 9$ )               | 1,28    | 0,80–1,64         | 0,80–1,64                           |
| Все железы ( $n = 66$ )       | 1,04    | 0,66–1,58         | 0,62–1,64                           |





**Рис. 2.** Варианты изображения (а–в) гиперплазированных ПЩЖ при компрессионной эластографии. Объяснения в тексте.



**Таблица 4.** Результаты ультразвуковой эластографии (компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волной) ПЩЖ в общей группе и у прооперированных пациентов

| Группа и подгруппы               | Коэффициент эластичности        | Модуль Юнга, кПа               | Индекс жесткости                |
|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Общая группа<br>(n = 66)         | 1,04<br>0,66–1,58<br>0,62–1,64  | 11,4<br>8,0–25,2<br>7,2–30,2   | 1,12<br>0,60–2,2<br>0,58–2,2    |
| Диффузная гиперплазия<br>(n = 9) | 0,87<br>0,62–1,50<br>0,62–1,50  | 9,9<br>7,2–15,2<br>7,2–15,2    | 0,91<br>0,58–1,32<br>0,58–1,32  |
| Узловая гиперплазия<br>(n = 14)  | 1,19*<br>0,82–1,64<br>0,82–1,64 | 13,4**<br>9,5–30,2<br>9,5–30,2 | 1,33*<br>0,64–2,20<br>0,64–2,20 |

*Примечание:* на первой строке ячейки представлена медиана, на второй – 5–95-й процентиля, на третьей – минимальное – максимальное значения. \* – статистическая значимость различий между группами диффузной и узловой гиперплазии при  $P < 0,05$ , \*\* – при  $P < 0,01$ .

показателей, отражающих жесткость ПЩЖ, с уровнем ПТГ и величиной кальцево-фосфорного произведения ( $P > 0,05$ ).

Паратиреоидэктомия была выполнена 9 пациентам. Результаты ультразвукового исследования использовались хирургом для рационального планирования операции. Всего было удалено 23 измененных ПЩЖ (от одной до четырех желез у каждого пациента). При морфологическом исследовании диффузная гиперплазия была выявлена в 9 (39,1%) железах, узловая гиперплазия – в 14 (60,9%). В табл. 4 представлены результаты ультразвуковой эластографии измененных ПЩЖ у прооперированных больных.

При диффузной гиперплазии в режиме компрессионной эластографии отмечались типы I и II ( $n = 6$  (66,7%) и  $n = 3$  (33,3%)). В случаях узловой гиперплазии преобладал

тип II эластографической картины ( $n = 8$  (57,1%)), реже встречались тип III ( $n = 4$  (28,6%)) и тип I ( $n = 2$  (14,3%)). Имела место отчетливая корреляция типов эластографической картины и варианта гиперплазии ( $r_s = 0,677$ ,  $P < 0,001$ ).

В случаях узловой гиперплазии были отмечены статистически более высокие значения коэффициента эластичности ( $P = 0,02$ ), модуля Юнга ( $P = 0,009$ ) и индекса жесткости ( $P = 0,012$ ). При сравнении жесткости паренхимы щитовидной железы и ткани ПЩЖ значения модуля Юнга были сопоставимыми в случаях узловой гиперплазии ( $P = 0,312$ ) и достоверно ниже при диффузной гиперплазии ( $P = 0,005$ ).

На рис. 3–6 приведены примеры использования эластографии в оценке состояния ПЩЖ при верифицированной диффузной и узловой гиперплазии.

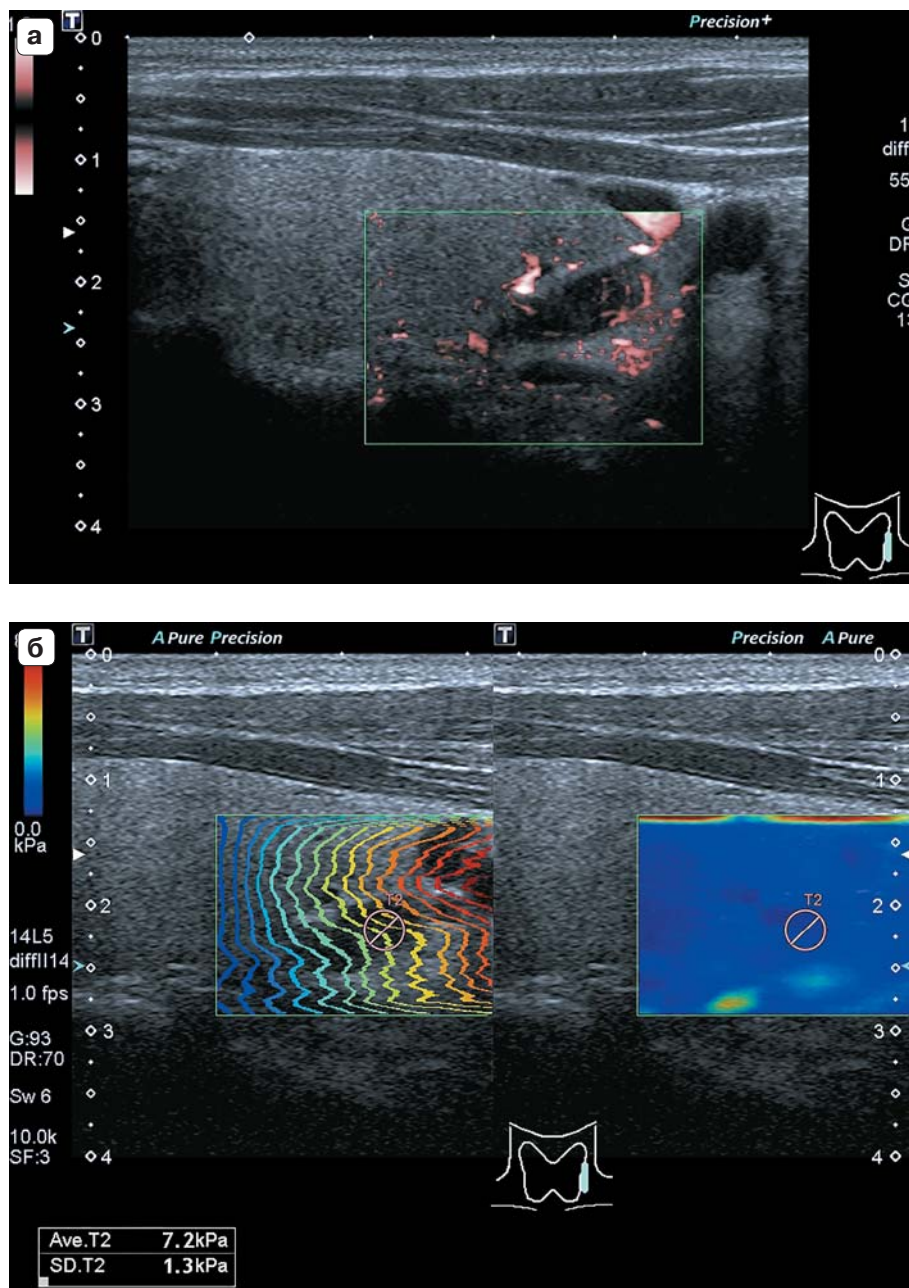
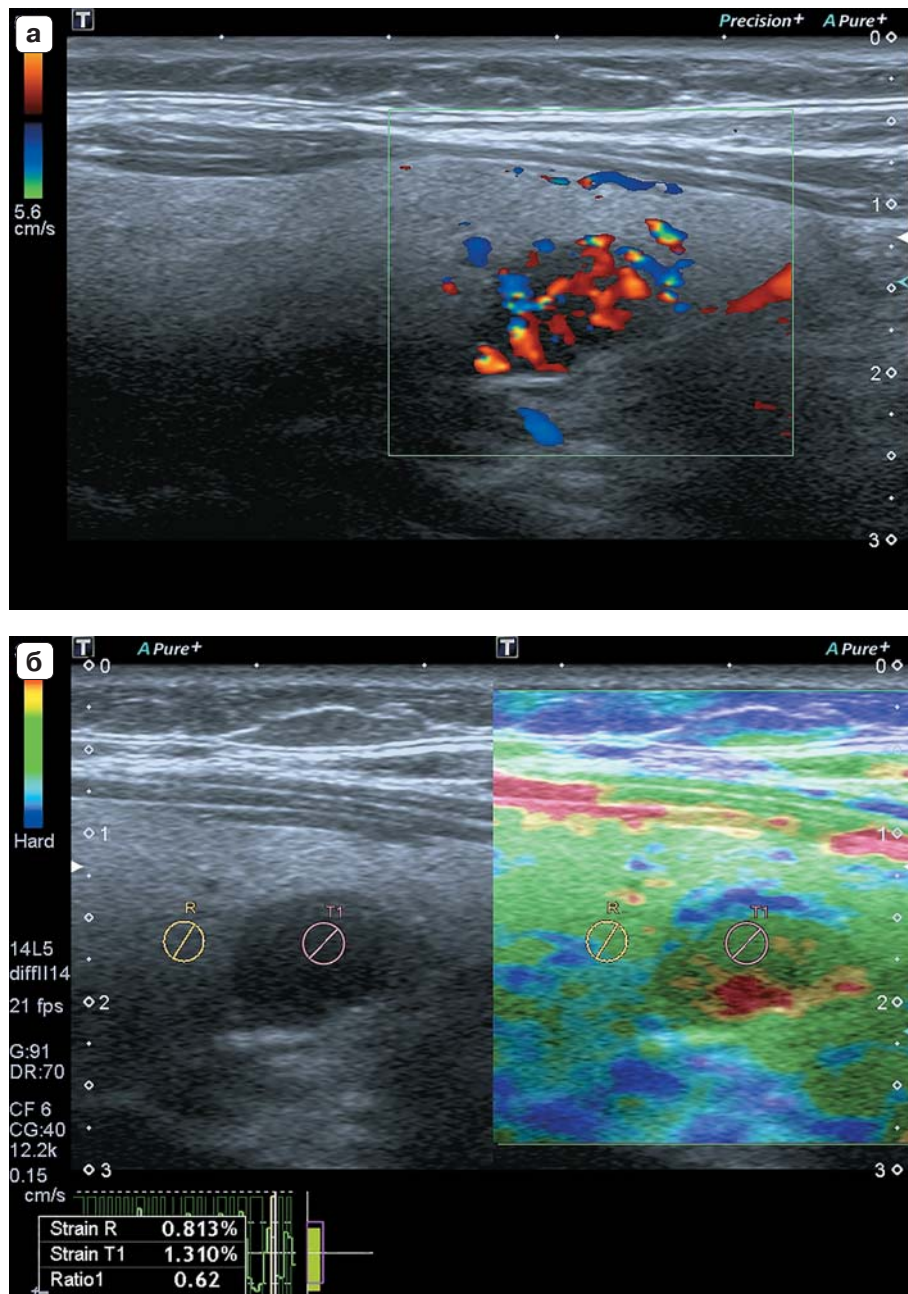
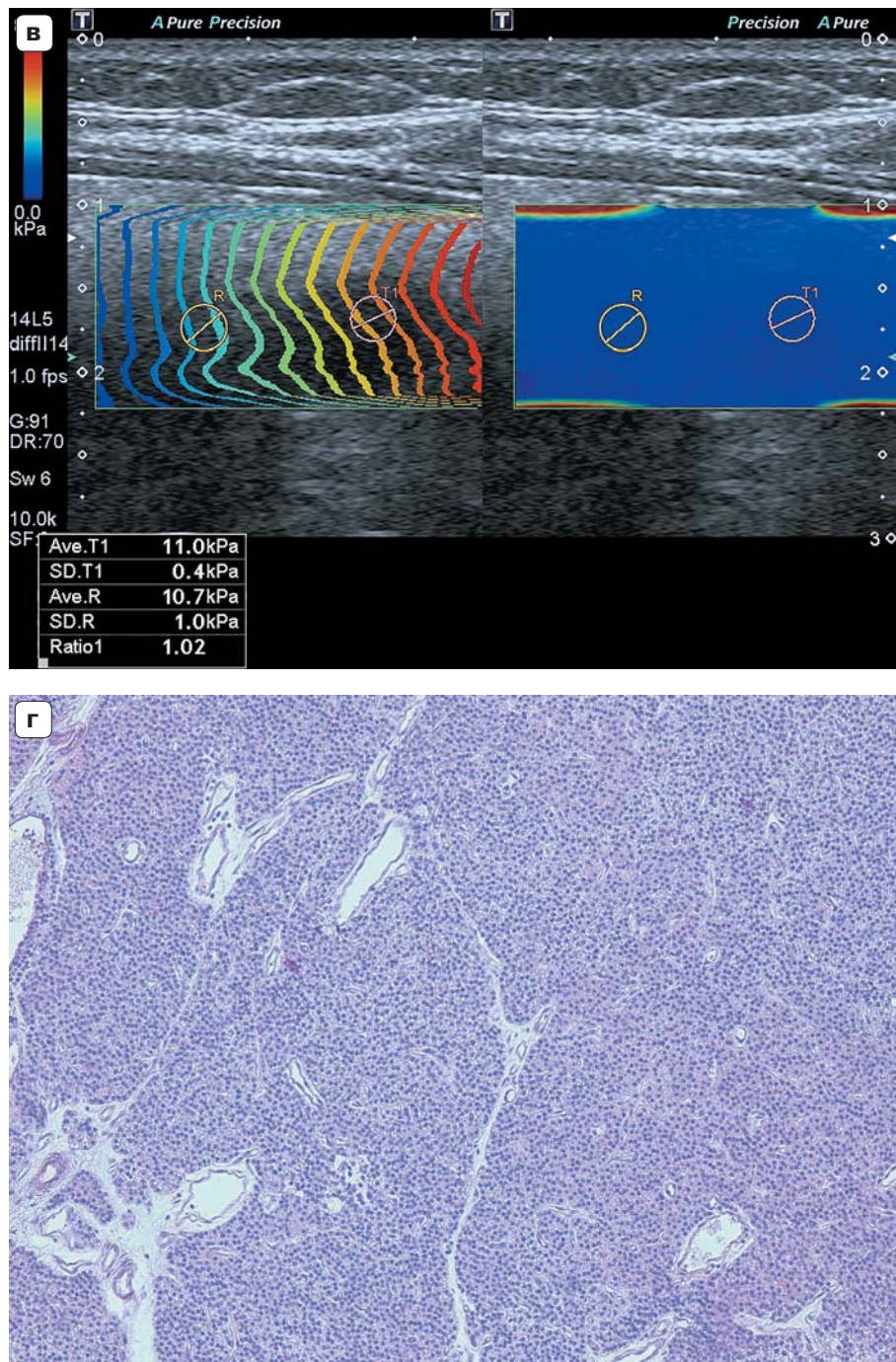


Рис. 3. Диффузная гиперплазия нижней ПЦЖ справа. а – режим SMI. б – режим эластографии сдвиговой волной. Модуль Юнга – 7,2 кПа.



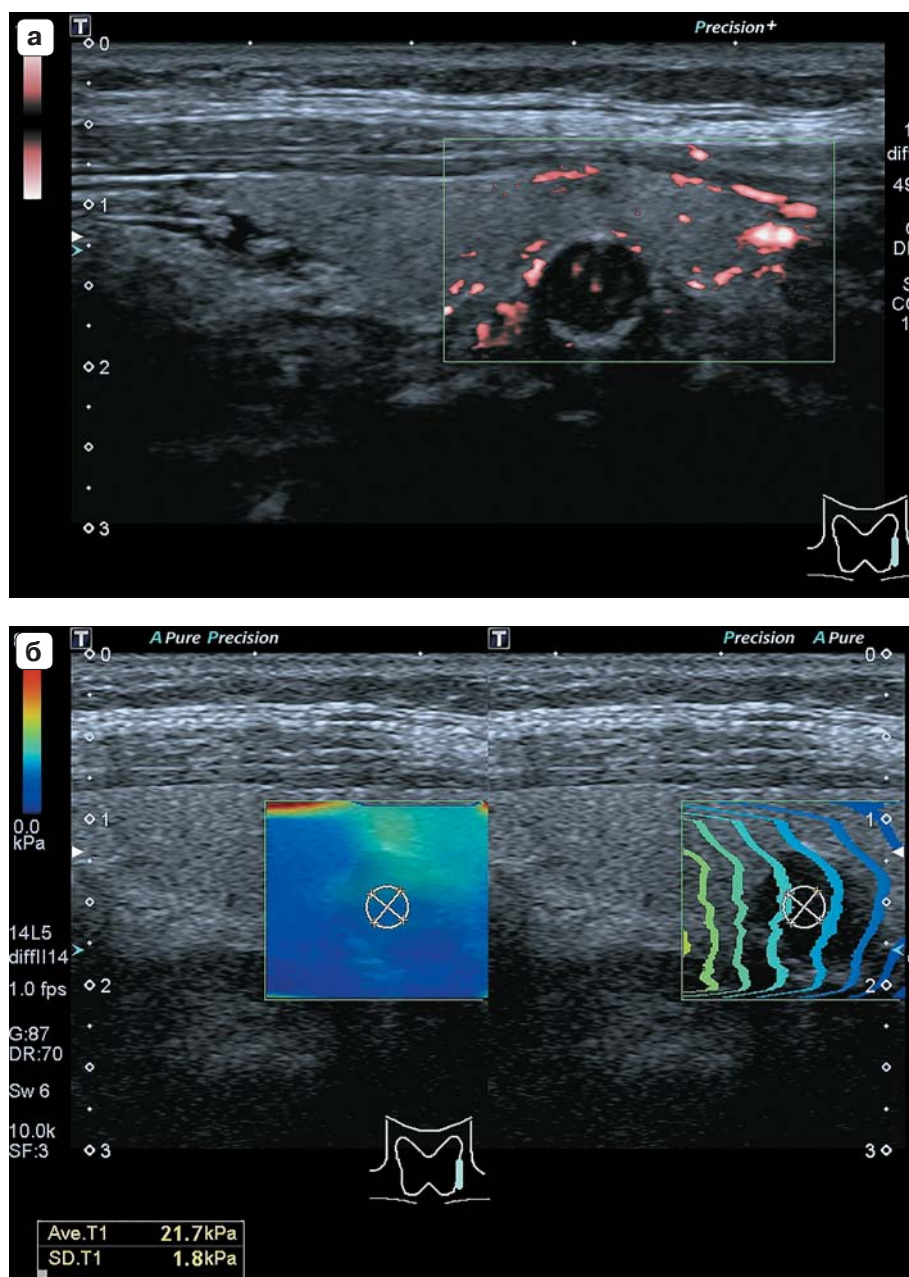
**Рис. 4.** Диффузная гиперплазия нижней ПЩЖ справа. а – режим цветового доплеровского картирования. б – режим компрессионной эластографии. Тип II эластографической картины. Коэффициент эластичности – 0,62.



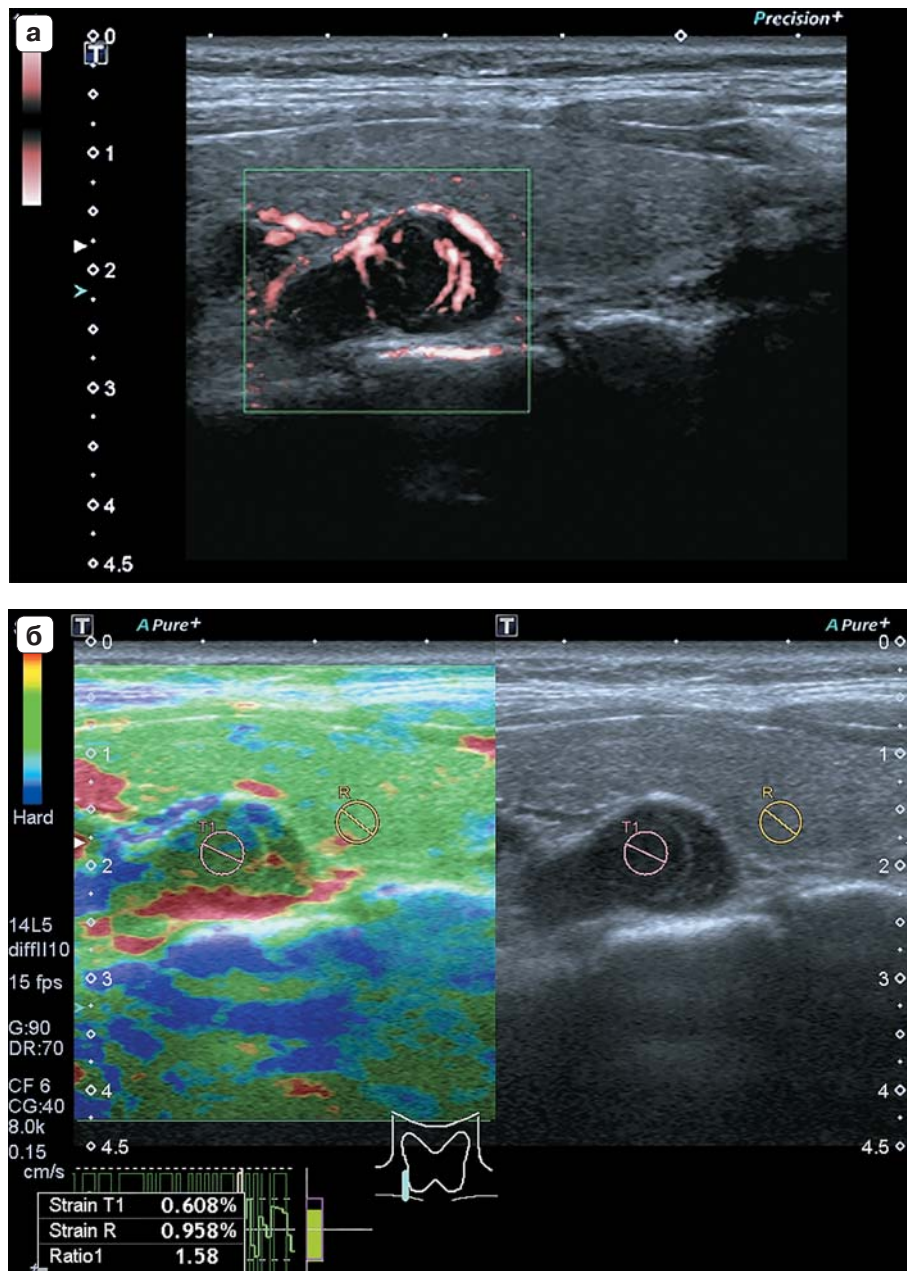


**Рис. 4 (окончание).** в – режим эластографии сдвиговой волной. Модуль Юнга – 11,0 кПа. Индекс жесткости – 1,02. г – морфологическое исследование. Диффузная гиперплазия (окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 10$ ).

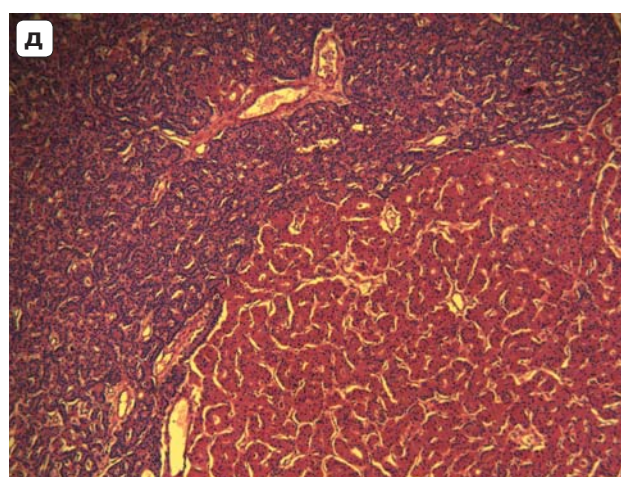
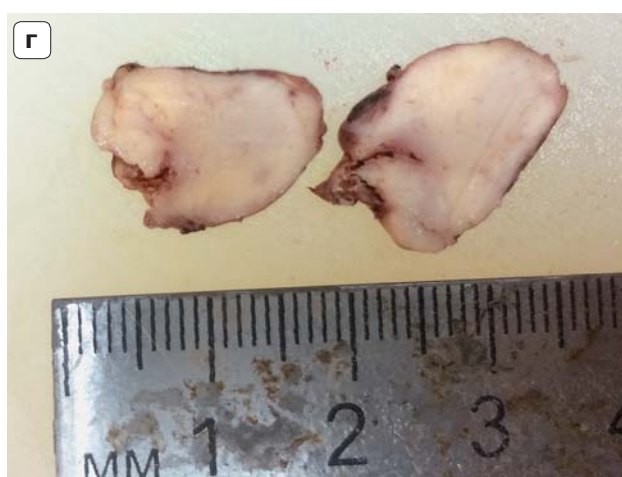
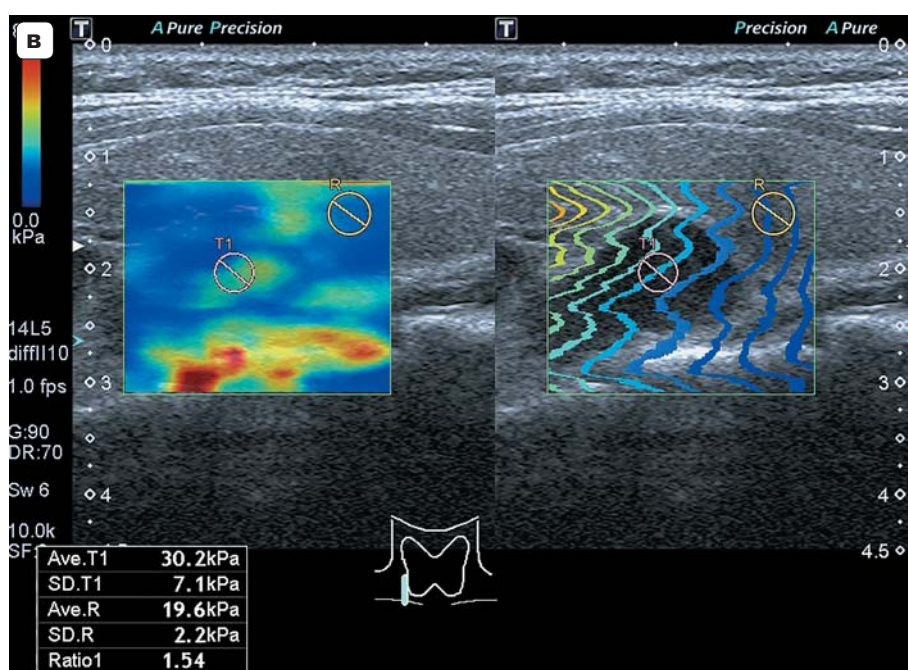




**Рис. 5.** Узловая гиперплазия верхней ПЩЖ слева. а – режим SMI. б – режим эластографии сдвиговой волной. Модуль Юнга – 21,7 кПа.



**Рис. 6.** Узловая гиперплазия верхней ПЩЖ справа. а – режим SMI. б – режим компрессионной эластографии. Тип II эластографической картины. Коэффициент эластичности – 1,58.



**Рис. 6 (окончание).** в – режим эластографии сдвиговой волной. Модуль Юнга – 30,2 кПа. Индекс жесткости – 1,54. г – внешний вид удаленной ПЦЖ на разрезе. д – морфологическое исследование. Узловая гиперплазия (окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 50$ ).



## ОБСУЖДЕНИЕ

Хронические заболевания почек являются основной причиной развития ВГПТ, реже он может быть обусловлен другими заболеваниями, приводящими к хронической гипокальциемии (выраженным дефицитом витамина D, патологией желудочно-кишечного тракта и пр.). Длительная стимуляция ПЩЖ при хронической почечной недостаточности приводит к их гиперплазии, частота развития которой прогрессивно возрастает с увеличением продолжительности заместительной почечной терапии [1, 4]. При ВГПТ в подавляющем числе случаев происходит мультигландулярная гиперплазия ПЩЖ, хотя количество и степень вовлечения желез могут быть различны [4, 5].

Считается, что узловая гиперплазия является результатом прогрессирования диффузной гиперплазии и представляет собой более агрессивную пролиферацию, сходную с аденоматозными изменениями при первичном гиперпаратиреозе [3, 5]. Развитие гиперплазии не только приводит к увеличению объема железы, но также меняет ее свойства, ведущие к нарушению контроля над нормальными продукцией и секрецией ПТГ. Уже при диффузной гиперплазии отмечено статистически значимое уменьшение плотности кальциевых рецепторов и рецепторов витамина D по сравнению со здоровой паратиреоидной тканью [23]. Узловая пролиферация ассоциируется с еще более значимым снижением экспрессии этих рецепторов и потерей чувствительности к ингибиторному действию кальция и кальцитриола на секрецию ПТГ [3, 5, 23]. Данные различия являются ключевым моментом, ответственным за развитие резистентности к медикаментозному лечению ВГПТ. В связи с этим оценка выраженности гиперплазии ПЩЖ является важным этапом планирования лечения пациентов с ВГПТ.

Неизмененные ПЩЖ у большинства пациентов при ультразвуковом исследовании чаще не определяются, что связано с вариабельностью их локализации, небольшим размером, близким расположением к капсуле щитовидной железы и плохой дифференциацией от окружающих тканей [7, 24]. При гиперплазии или аденоматозной трансформации ПЩЖ происходят увеличение количества главных и оксифильных паратиреоцитов и редукция жировых клеток

[25]. Размер ПЩЖ увеличивается, эхогенность их снижается, и железы отчетливо визуализируются при ультразвуковом исследовании.

И при диффузной, и при узловой гиперплазии происходит повышение уровня ПТГ, ввиду этого нет возможности уверенно идентифицировать вариант гиперплазии, опираясь только на лабораторные данные. Размер ПЩЖ, определяемый с помощью эхографии, хорошо коррелирует с ее весом и может быть индикатором выраженности гиперплазии [5, 7, 8, 26]. По нашим данным, которые согласуются с данными публикаций других авторов, в случаях узловой гиперплазии линейный размер и объем ПЩЖ были статистически значимо больше ( $P < 0,001$ ) [6]. Неоднородность структуры ПЩЖ (преимущественно за счет наличия зон повышенной эхогенности и гиперэхогенных включений) часто ассоциируется с наличием дочерних узлов, при этом гистологические находки, как правило, соответствуют узловой гиперплазии [6–8]. Наличие внутрижелезистого кровотока по данным цветового и энергетического доплеровского картирования также может свидетельствовать об активности пролиферативного процесса. В ряде исследований было показано, что высокий уровень перфузии по данным энергетического картирования сочетался с нодулярной гиперплазией [8, 27, 28]. По полученным нами ранее данным, отмечены статистически значимые различия интенсивности васкуляризации ПЩЖ, выраженной в баллах, в зависимости от вида гиперплазии ( $P = 0,002$ ) [6]. Таким образом, оценка размера, структуры и характера васкуляризации ПЩЖ позволяет предположить морфологический вариант паратиреоидной гиперплазии.

Ультразвуковая эластография является новой технологией, позволяющей оценить жесткость исследуемых органов и тканей. Многочисленные исследования доказали информативность и значимость этого метода при различных патологических изменениях, в том числе щитовидной железы. Есть указание на высокие диагностические возможности ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике доброкачественного и злокачественного поражения щитовидной железы [29, 30]. Работы, касающиеся оценки возможностей ультразву-



ковой эластографии в диагностике патологии ПЩЖ, немногочисленны и преимущественно посвящены диагностике аденом при первичном гиперпаратиреозе [15–19].

В одной из первых публикаций, посвященных использованию компрессионной эластографии при гиперпаратиреозе, указывалось на достоверно большую жесткость аденом ПЩЖ по сравнению с гиперплазией (медиана strain ratio – 3,56 и 1,49,  $P < 0,001$ ) [31]. Позже подобные наблюдения были сделаны и другими авторами с использованием эластографии сдвиговой волной [16, 19, 21]. Так, по результатам исследования S. Hattapoglu et al. (2016) [16], среднее значение скорости сдвиговой волны при гиперплазии ПЩЖ составило  $1,46 \pm 0,23$  м/с, при аденомах –  $2,28 \pm 0,50$  м/с ( $M \pm \sigma$ ) [16]. Таким образом, аденома ПЩЖ характеризовалась значительно большими показателями жесткости, чем гиперплазия, однако малое число наблюдений гиперплазии ПЩЖ не позволило авторам оценить достоверность различий [16].

В большинстве публикаций отмечено, что патологически измененные ПЩЖ были менее жесткими, чем ткань неизменной щитовидной железы и узловые образования щитовидной железы [15, 17, 18, 20, 32]. Так, I. Golu et al. (2017) [20], проанализировав данные эластографии сдвиговой волной у 22 пациентов с первичным и третичным гиперпаратиреозом, выявили, что образования ПЩЖ имеют достоверно более низкую жесткость, чем неизменная ткань щитовидной железы (модуль Юнга –  $10,2 \pm 4,9$  кПа и  $19,5 \pm 7,6$  кПа) ( $M \pm \sigma$ ) ( $P = 0,007$ ). Авторы предложили пороговое значение 12,5 кПа в дифференциальной диагностике паратиреоидной патологии (AUC – 0,949, чувствительность – 93%, специфичность – 86%) [20]. По данным A. Chandramohan et al. (2018) [18], среднее значение скорости сдвиговой волны в аденомах ПЩЖ составило  $1,60 \pm 0,78$  м/с и было ниже, чем в доброкачественных и злокачественных образованиях щитовидной железы ( $2,11 \pm 0,80$  м/с и  $4,30 \pm 2,71$  м/с соответственно) ( $M \pm \sigma$ ) ( $P < 0,05$ ). Согласно работе A. Batur et al. (2016) [33], аденома ПЩЖ была более жесткой, чем доброкачественные узловые образования щитовидной железы, но менее жесткой, чем папиллярная карцинома ( $P < 0,001$ ).

В нескольких недавних исследованиях предпринимались попытки дифференциальной диагностики паратиреоидной патологии от измененных шейных лимфатических узлов с использованием ультразвуковой эластографии [15, 19, 21]. Сообщалось, что в аденомах ПЩЖ отмечалась более высокая скорость сдвиговой волны, чем в доброкачественно измененных лимфатических узлах. По данным A.M. Isidori et al. (2017) [19], среднее значение strain ratio в аденомах ПЩЖ ( $1,77 \pm 0,54$ ) ( $M \pm \sigma$ ) было выше, чем при гиперплазии ( $1,35 \pm 0,61$ ) и реактивно измененных лимфатических узлах ( $1,12 \pm 0,58$ ). Подобные результаты были получены и A.V. Polat et al. (2017) [21] при проведении двумерной эластографии сдвиговой волной. В табл. 5 приведены обобщенные данные по оценке паратиреоидной патологии с использованием точечной и двумерной эластографии сдвиговой волной.

Целью нашего исследования было определение возможностей качественной и количественной ультразвуковой эластографии в оценке патологических изменений ПЩЖ у пациентов с ВГПТ, в том числе для дифференциальной диагностики вариантов гиперплазии. Выполнено мультипараметрическое ультразвуковое исследование ПЩЖ в серошкальном режиме, режиме SMI, а также режимах компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волной.

По данным компрессионной эластографии гиперплазированные ПЩЖ в большинстве случаев определялись как эластичные образования. Преобладающими были типы I и II эластографической картины ( $n = 57$ ) (86,4%) (на основе анализа всех пациентов). Имела место значимая корреляция типов эластографической картины и варианта гиперплазии ( $r_s = 0,677$ ,  $P < 0,001$ ) (на основе анализа в группе прооперированных больных). В случаях нодулярной пролиферации ПЩЖ характеризовались большей жесткостью. Тип III эластографической картины не определялся при диффузной гиперплазии и был отмечен почти в трети случаев узловой гиперплазии (на основе анализа в группе прооперированных больных).

При количественной оценке жесткости ткани гиперплазированных ПЩЖ с использованием эластографии сдвиговой волной медиана модуля Юнга составила 11,4 кПа

**Таблица 5.** Результаты исследований по оценке патологии ПЩЖ с помощью эластографии сдвиговой волной

| Исследования                      | Количество ПЩЖ |             | Вид эластографии, (ультразвуковой аппарат, производитель)                        | Результаты                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------|----------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | Аденома        | Гиперплазия |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| M. Vlad et al., 2015 [32]         | 11             | –           | Двумерная эластография сдвиговой волной (Aixplorer, SuperSonic Imagine, Франция) | Среднее значение модуля Юнга в аденомах ПЩЖ составило $9,2 \pm 4,8$ кПа и было достоверно ниже жесткости ткани неизменной щитовидной железы ( $19,6 \pm 6,2$ кПа) ( $P < 0,001$ )                                                                                                                                                                                                      |
| S. Hattapoglu et al., 2016 [16]   | 32             | 4           | Точечная эластография сдвиговой волной (Acuson S2000, Siemens, Германия)         | Среднее значение скорости сдвиговой волны в аденомах ПЩЖ было выше, чем при гиперплазии ( $2,28 \pm 0,50$ и $1,46 \pm 0,23$ м/с) ( $M \pm \sigma$ ) и в неизменной ткани щитовидной железы ( $1,62 \pm 0,20$ м/с) ( $P < 0,001$ при сравнении неизменной ткани щитовидной железы с аденомами; сравнения с группой гиперплазии невозможны ввиду небольшого количества наблюдений в ней) |
| A. Batur et al., 2016 [33]        | 21             | –           | Двумерная эластография сдвиговой волной (Acuson S2000, Siemens, Германия)        | Аденомы ПЩЖ имели большую жесткость (скорость сдвиговой волны) ( $3,09 \pm 0,75$ м/с) ( $M \pm \sigma$ ) в сравнении с доброкачественными узлами щитовидной железы ( $2,20 \pm 0,39$ м/с) ( $P < 0,001$ ) и меньшую жесткость в сравнении с раком щитовидной железы ( $3,59 \pm 0,43$ м/с) ( $P < 0,001$ )                                                                             |
| G. Azizi et al., 2016 [15]        | 57             | –           | Двумерная эластография сдвиговой волной (Acuson S3000, Siemens, Германия)        | Среднее значение скорости сдвиговой волны в аденомах ПЩЖ составило $2,01 \pm 0,24$ м/с ( $M \pm \sigma$ ), в ткани щитовидной железы – $2,78 \pm 0,38$ м/с ( $P < 0,0001$ )                                                                                                                                                                                                            |
| I. Golu et al., 2017 [20]         | 21             | 1           | Двумерная эластография сдвиговой волной (Aixplorer, SuperSonic Imagine, Франция) | Среднее значение модуля Юнга в ПЩЖ составило $10,2 \pm 4,9$ кПа ( $M \pm \sigma$ ) и было достоверно ниже, чем в неизменной паренхиме щитовидной железы ( $19,5 \pm 7,6$ кПа) ( $P = 0,007$ )                                                                                                                                                                                          |
| A.V. Polat et al., 2017 [21]      | 54             | 33          | Двумерная эластография сдвиговой волной (Acuson S2000, Siemens, Германия)        | Среднее значение скорости сдвиговой волны в аденомах ПЩЖ ( $2,16 \pm 0,33$ м/с) было выше, чем при гиперплазии ( $1,75 \pm 0,28$ м/с) и в реактивно измененных лимфатических узлах ( $1,86 \pm 0,37$ м/с) ( $P < 0,001$ )                                                                                                                                                              |
| A. Chandramohan et al., 2018 [18] | 41             | 4           | Точечная эластография сдвиговой волной (Acuson S2000, Siemens, Германия)         | Среднее значение скорости сдвиговой волны в аденомах ПЩЖ составило $1,60 \pm 0,78$ м/с. Жесткость аденом ПЩЖ была ниже, чем доброкачественных ( $2,11 \pm 0,80$ м/с) и злокачественных ( $4,30 \pm 2,71$ м/с) образований щитовидной железы ( $P < 0,05$ )                                                                                                                             |
| A. Stangierski et al., 2018 [17]  | 65             | –           | Двумерная эластография сдвиговой волной (Aixplorer, SuperSonic Imagine, Франция) | Среднее значение модуля Юнга в аденомах ПЩЖ составило $5,2 \pm 7,2$ кПа ( $M \pm \sigma$ ) и было ниже, чем в доброкачественных узловых образованиях щитовидной железы ( $24,3 \pm 33,8$ кПа) ( $P < 0,001$ )                                                                                                                                                                          |

(5–95-й процентиля – 8,0–25,2 кПа, минимальное – максимальное значения – 7,2–30,2 кПа). Выявлена положительная корреляция модуля Юнга с наибольшим линейным размером и объемом ПЩЖ ( $r_s = 0,384$ ,  $P = 0,002$  и  $r_s = 0,326$ ,  $P = 0,008$ ), а также с интенсивностью васкуляризации ПЩЖ ( $r_s = 0,327$ ,  $P = 0,010$ ). Не было отмечено взаимосвязи модуля Юнга с уровнем ПТГ и величиной кальциево-фосфорного произведения ( $P > 0,05$ ).

Жесткость ткани гиперплазированных ПЩЖ в общей группе пациентов была несколько меньше жесткости ткани щитовидной железы, хотя различия и не достигли степени статистической значимости ( $P = 0,053$ ). Однако в случаях диффузной гиперплазии модуль Юнга был достоверно ниже ( $P = 0,005$ ). При сравнении жесткости ПЩЖ при диффузном и узловом вариантах гиперплазии выявлены статистически значимые различия коэффициента эластичности ( $P = 0,02$ ), модуля Юнга ( $P = 0,009$ ) и индекса жесткости ( $P = 0,012$ ). Вероятнее всего, большая жесткость ПЩЖ при узловой гиперплазии может быть объяснена возникновением узлов нодулярной пролиферации, инкапсулированных фиброзной тканью, что приводит к снижению эластичности желез.

Согласно имеющимся у нас данным, это исследование является одним из нескольких, включающих пациентов с гиперпластическими изменениями ПЩЖ при ВГПТ, и, пожалуй, первым с использованием ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике диффузной и узловой гиперплазии при данной патологии.

Основным ограничением проведенной работы является небольшое количество пациентов с верифицированным морфологическим вариантом паратиреоидной гиперплазии. Считаем необходимым проведение дальнейших исследований для более эффективного использования ультразвуковой эластографии в оценке состояния ПЩЖ при ВГПТ.

## ВЫВОДЫ

1) По данным компрессионной эластографии гиперплазированные ПЩЖ в большинстве случаев определялись как эластичные образования. Преобладающими были

типы I и II эластографической картины (86,4%). Определялась значимая корреляция типов эластографической картины и варианта гиперплазии ( $r_s = 0,677$ ,  $P < 0,001$ ).

2) Медиана модуля Юнга в гиперплазированных ПЩЖ составила 11,4 кПа, 5–95-й процентиля – 8,0–25,2 кПа, минимальное – максимальное значения – 7,2–30,2 кПа. Медиана модуля Юнга при диффузной гиперплазии ПЩЖ составила 9,9 кПа, 5–95-й процентиля – 7,2–15,2 кПа, минимальное – максимальное значения – 7,2–15,2 кПа. Медиана модуля Юнга при узловой гиперплазии ПЩЖ составила 13,4 кПа, 5–95-й процентиля – 9,5–30,2 кПа, минимальное – максимальное значения – 9,5–30,2 кПа.

3) При сравнении жесткости ПЩЖ при диффузном и узловом вариантах гиперплазии выявлены статистически значимые различия коэффициента эластичности ( $P = 0,02$ ), модуля Юнга ( $P = 0,009$ ) и индекса жесткости ( $P = 0,012$ ).

4) Отмечена положительная корреляция модуля Юнга с наибольшим линейным размером и объемом ПЩЖ ( $r_s = 0,384$ ,  $P = 0,002$  и  $r_s = 0,326$ ,  $P = 0,008$ ), а также с интенсивностью васкуляризации ПЩЖ ( $r_s = 0,327$ ,  $P = 0,010$ ). Не выявлено значимых корреляций жесткости ПЩЖ с уровнем ПТГ и величиной кальциево-фосфорного произведения.

5) Ультразвуковая эластография как составляющая мультипараметрического ультразвукового исследования позволяет получить дополнительную информацию о ПЩЖ у пациентов с ВГПТ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cunningham J., Locatelli F., Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2011. V. 6. No. 4. P. 913–921. Doi: 10.2215/CJN.06040710.
2. Conigrave A.D. Regulation of calcium and phosphate metabolism // Diseases of the Parathyroid Glands / Ed. by A.A. Licata, E.V. Lerma. NY: Springer, 2012. P. 13–51. Doi: 10.1007/978-1-4419-5550-0.
3. Demiralay E., Altaca G. Comparison of proliferative activity in parathyroid glands in primary and secondary hyperparathyroidism // Acta Endocrinol. 2011. V. 7. No. 4. P. 513–522. Doi: 10.4183/aeb.2011.513.
4. Fukagawa M., Nakanishi S., Kazama J.J. Basic and clinical aspects of parathyroid hyperplasia in

- chronic kidney diseases // *Kidney Int. Suppl.* 2006. No. 102. P. S3–S7. Doi: 10.1038/sj.ki.5001594.
5. Tominaga Y., Matsuoka S., Sato T., Uno N., Goto N., Katayama A., Haba T., Uchida K. Clinical features and hyperplastic patterns of parathyroid glands in hemodialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism refractory to maxacalcitol treatment and required parathyroidectomy // *Ther. Apher. Dial.* 2007. V. 11. No. 4. P. 266–273. Doi: 10.1111/j.1744-9987.2007.00489.x.
  6. Полухина Е.В., Глазун Л.О., Канин Е.С. Роль ультразвукового исследования в оценке состояния паращитовидных желез при вторичном гиперпаратиреозе // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2014. № 5. С. 35–50.
  7. Meola M., Petrucci I., Cupisti A. Ultrasound in clinical setting of secondary hyperparathyroidism // *J. Nephrol.* 2013. V. 26. No. 5. P. 848–855. Doi: 10.5301/jn.5000219.
  8. Vulpio C., Bossola M., De Gaetano A., Maresca G., Di Stasio E., Spada P.L., Romitelli F., Luciani G., Castagneto M. Ultrasound patterns of parathyroid glands in chronic hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism // *Am. J. Nephrol.* 2008. V. 28. No. 4. P. 589–597. Doi: 10.1159/000116875.
  9. Bhatia K., Tong C.S., Cho C.C., Yuen E.H., Lee J., Ahuja A.T. Reliability of shear wave ultrasound elastography for neck lesions identified in routine clinical practice // *Ultraschall Med.* 2012. V. 33. No. 5. P. 463–468. Doi: 10.1055/s-0032-1325330.
  10. Barr R.G., Cosgrove D., Brock M., Cantisani V., Correas J.M., Postema A.W., Salomon G., Tsutsumi M., Xu H.X., Dietrich C.F. WFUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: part 5. Prostate // *Ultrasound Med. Biol.* 2017. V. 43. No. 1. P. 27–48. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.06.020.
  11. Barr R., Nakashima K., Amy D., Cosgrove D., Farrokh A., Schafer F., Bamber J.C., Castera L., Choi B.I., Chou Y., Dietrich C.F., Ding H., Ferraioli G., Filice C., Friedrich-Rust M., Hall T.J., Nightingale K.R., Palmeri M.I., Shiina T., Suzuki S., Sporea I., Wilson S., Kudo M. WFUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: part 2. Breast // *Ultrasound Med. Biol.* 2015. V. 41. No. 5. P. 1148–1160. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.008.
  12. Cosgrove D., Piscaglia F., Bamber J., Bojunga J., Correas J.M., Gilja O.H., Klauser A.S., Sporea I., Calliada F., Cantisani V., D'Onofrio M., Drakonaki E.E., Fink M., Friedrich-Rust M., Fromageau J., Havre R.F., Jenssen C., Ohlinger R., Saftoiu A., Schaefer F., Dietrich C.F. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2. Clinical applications. // *Ultraschall Med.* 2013. V. 34. No. 3. P. 238–253. Doi: 10.1055/s-0033-1335375.
  13. Cosgrove D., Barr R., Bojunga J., Cantisani V., Chammas M.C., Dighe M., Vinayak S., Xu J.M., Dietrich C.F. WFUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: part 4. Thyroid // *Ultrasound Med. Biol.* 2017. V. 43. No. 1. P. 4–26. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.06.022.
  14. Dietrich C.F., Bamber J., Berzigotti A., Bota S., Cantisani V., Castera L., Cosgrove D., Ferraioli G., Friedrich-Rust M., Gilja O.H., Goertz R.S., Karlas T., de Knecht R., de Ledington V., Piscaglia F., Procopet B., Saftoiu A., Sidhu P.S., Sporea I., Thiele M. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, update 2017 (long version) // *Ultraschall Med.* 2017. V. 38. No. 4. P. e16–e47. Doi: 10.1055/s-0043-103952.
  15. Azizi G., Piper K., Keller J.M., Mayo M.L., Puett D., Earp K.M., Malchoff C.D. Shear wave elastography and parathyroid adenoma: a new tool for diagnosing parathyroid adenomas // *Eur. J. Radiol.* 2016. V. 85. No. 9. P. 1586–1593. Doi: 10.1016/j.ejrad.2016.06.009.
  16. Hattapoglu S., Goya C., Hamidi C., Tasdemir B., Alan B., Durmaz M.S., Teke M., Ekici F. Evaluation of parathyroid lesions with point shear wave elastography // *J. Ultrasound Med.* 2016. V. 35. No. 10. P. 2179–2182. Doi: 10.7863/ultra.15.10074.
  17. Stangierski A., Wolinski K., Ruchala M. Shear wave elastography in the diagnostics of parathyroid adenomas – new application of the method // *Endocrine.* 2018. V. 60. P. 240–245. Doi: 10.1007/s12020-018-1553-0.
  18. Chandramohan A., Therese M., Abhraham D., Paul T.V., Mazhuvanchary P.J. Can ARFI elastography be used to differentiate parathyroid from thyroid lesions? // *J. Endocrinol. Invest.* 2018. V. 41. P. 111–119. Doi: 10.1007/s40618-017-0694-y.
  19. Isidori A.M., Cantisani V., Giannetta E., Diacinti D., David E., Forte V., Elia D., De Vito C., Sbardella E., Gianfrilli D., Monteleone F., Pepe J., Minisola S., Ascenti G., D'Andrea V., Catalano C., D'Ambrosio F. Multiparametric ultrasonography and ultrasound elastography in the differentiation of parathyroid lesions from ectopic thyroid lesions or lymphadenopathies // *Endocrine.* 2017. V. 57. No. 2. P. 335–343. Doi: 10.1007/s12020-016-1116-1.
  20. Golu I., Sporea I., Moleriu L., Tudor A., Cornianu M., Vlad A., Timar R., Balas M., Amzar D., Vlad M. 2D-shear wave elastography in the evaluation of parathyroid lesions in patients with hyperparathyroidism // *Int. J. Endocrinol.* 2017. Article ID: 9092120. Doi: 10.1155/2017/9092120.
  21. Polat A.V., Ozturk M., Akyuz B., Celenk C., Kefeli M., Polat C. The diagnostic value of shear wave elastography for parathyroid lesions and comparison with cervical lymph nodes // *Med. Ultrason.* 2017. V. 19. No. 4. P. 386–391. Doi: 10.11152/mu-1089.
  22. Cetin N., Yucel C., Gocun P.U., Kurt S.A., Taneri F., Oktar S., Ozdemir H. The efficiency of ultrasound elastography in the differential diagnosis of thyroid nodules // *JBR-BTR.* 2015. V. 98. No. 1. P. 20–26.
  23. Latus J., Lehmann R., Roesel M., Fritz P., Braun N., Ulmer C., Steurer W., Biegger D., Ott G., Dippon J., Alscher M.D., Kimmel M. Analysis of  $\alpha$ -klotho, fibroblast growth factor, vitamin-D and calcium-sensing receptor in 70 patients with secondary hyperparathyroidism // *Kidney Blood Press. Res.* 2013. V. 37. No. 1. P. 84–94. Doi: 10.1159/000343403.



24. Milas Z.L., Milas M. The use of ultrasonography in the management of parathyroid diseases // *Diseases of the Parathyroid Glands* / Ed. by A.A. Licata, E.V. Lerma. NY: Springer, 2012. P. 323–341. Doi: 10.1007/978-1-4419-5550-0.
25. Roth S.I., Belslay N.A., Abu-Jawdeh G.M. Parathyroid glands // *Histology for Pathologist* / Ed. by R.J. Wells. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2006. P. 1146–1165.
26. Matsuoka S., Tominaga Y., Sato T., Uno N., Hiramitsu T., Goto N. Relationship between the dimension of parathyroid glands estimated by ultrasonography and the hyperplastic pattern in patients with renal hyperparathyroidism // *Ther. Apher. Dial.* 2008. V. 12. No. 5. P. 391–395. Doi: 10.1111/j.1744-9987.2008.00615.x.
27. Martins P., Schmitt F., Almeida H., Frazao J.M. Evaluation of parathyroid gland angiogenesis in chronic kidney disease associated with secondary hyperparathyroidism // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. V. 23. No. 9. P. 2889–2894. Doi: 10.1093/ndt/gfn150.
28. Onoda N., Kurihara S., Sakurai Y., Owada K., Osono E., Adachi H., Suga M., Yoneshima H. Evaluation of blood supply to the parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism compared with histopathology // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. V. 18. Suppl. 3. P. iii34–iii37. Doi: 10.1093/ndt/gfg1009.
29. Dudea S.M., Botar-Jid C. Ultrasound elastography in thyroid disease // *Med. Ultrason.* 2015. V. 17. No. 1. P. 74–96. Doi: 10.11152/mu.2013.2066.171.smd.
30. Митьков В.В., Иванишина Т.В., Митькова М.Д. Эластография сдвиговой волной в мультипараметрической ультразвуковой диагностике рака щитовидной железы // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2016. № 1. С. 13–28.
31. Unluturk U., Erdogan M.F., Demir O., Culha C., Gullu S., Baskal N. The role of ultrasound elastography in preoperative localization of parathyroid lesions: a new assisting method to preoperative parathyroid ultrasonography // *Clin. Endocrinol.* 2012. V. 76. No. 4. P. 492–498. Doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04241.x.
32. Vlad M., Golu I., Amzar D., Balas M., Zosin I., Sporea J. Real-time shear wave elastography in the evaluation of parathyroid adenomas // *Endocrine Abstracts*. 2015. 37. EP1138. Doi: 10.1530/endoabs.37.EP1138.
33. Batur A., Atmaca M., Yavuz A., Ozgokce M., Bora A., Bulut M.D., Arslan H., Toktas O., Alpaslan M. Ultrasound elastography for distinction between parathyroid adenomas and thyroid nodules // *J. Ultrasound Med.* 2016. V. 35. No. 6. P. 1277–1282. Doi: 10.7863/ultra.15.07043.
1. Cunningham J., Locatelli F., Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. V. 6. No. 4. P. 913–921. Doi: 10.2215/CJN.06040710.
2. Conigrave A.D. Regulation of calcium and phosphate metabolism // *Diseases of the Parathyroid Glands* / Ed. by A.A. Licata, E.V. Lerma. NY: Springer, 2012. P. 13–51. Doi: 10.1007/978-1-4419-5550-0.
3. Demiralay E., Altaca G. Comparison of proliferative activity in parathyroid glands in primary and secondary hyperparathyroidism // *Acta Endocrinol.* 2011. V. 7. No. 4. P. 513–522. Doi: 10.4183/aeb.2011.513.
4. Fukagawa M., Nakanishi S., Kazama J.J. Basic and clinical aspects of parathyroid hyperplasia in chronic kidney diseases // *Kidney Int. Suppl.* 2006. No. 102. P. S3–S7. Doi: 10.1038/sj.ki.5001594.
5. Tominaga Y., Matsuoka S., Sato T., Uno N., Goto N., Katayama A., Haba T., Uchida K. Clinical features and hyperplastic patterns of parathyroid glands in hemodialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism refractory to maxacalcitol treatment and required parathyroidectomy // *Ther. Apher. Dial.* 2007. V. 11. No. 4. P. 266–273. Doi: 10.1111/j.1744-9987.2007.00489.x.
6. Polukhina E.V., Glazun L.O., Kanin E.S. Ultrasound of parathyroid glands in patients with secondary hyperparathyroidism // *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2014. No. 5. P. 35–50. (Article in Russian)
7. Meola M., Petrucci I., Cupisti A. Ultrasound in clinical setting of secondary hyperparathyroidism // *J. Nephrol.* 2013. V. 26. No. 5. P. 848–855. Doi: 10.5301/jn.5000219.
8. Vulpio C., Bossola M., De Gaetano A., Maresca G., Di Stasio E., Spada P.L., Romitelli F., Luciani G., Castagneto M. Ultrasound patterns of parathyroid glands in chronic hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism // *Am. J. Nephrol.* 2008. V. 28. No. 4. P. 589–597. Doi: 10.1159/000116875.
9. Bhatia K., Tong C.S., Cho C.C., Yuen E.H., Lee J., Ahuja A.T. Reliability of shear wave ultrasound elastography for neck lesions identified in routine clinical practice // *Ultraschall Med.* 2012. V. 33. No. 5. P. 463–468. Doi: 10.1055/s-0032-1325330.
10. Barr R.G., Cosgrove D., Brock M., Cantisani V., Correas J.M., Postema A.W., Salomon G., Tsutsumi M., Xu H.X., Dietrich C.F. WFUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: part 5. Prostate // *Ultrasound Med. Biol.* 2017. V. 43. No. 1. P. 27–48. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.06.020.
11. Barr R., Nakashima K., Amy D., Cosgrove D., Farrokh A., Schafer F., Bamber J.C., Castera L., Choi B.I., Chou Y., Dietrich C.F., Ding H., Ferraioli G., Filice C., Friedrich-Rust M., Hall T.J., Nightingale K.R., Palmeri M.I., Shiina T., Suzuki S., Sporea I., Wilson S., Kudo M. WFUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: part 2. Breast // *Ultrasound Med. Biol.* 2015. V. 41. No. 5. P. 1148–1160. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.008.
12. Cosgrove D., Piscaglia F., Bamber J., Bojunga J., Correas J.M., Gilja O.H., Klausner A.S., Sporea I., Calliada F., Cantisani V., D'Onofrio M., Drakonaki E.E., Fink M., Friedrich-Rust M., Fromageau J., Havre R.F., Jenssen C., Ohlinger R., Saftoiu A., Schaefer F., Dietrich C.F. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2. Clinical appli-

## REFERENCES

- cations. // *Ultraschall Med.* 2013. V. 34. No. 3. P. 238–253. Doi: 10.1055/s-0033-1335375.
13. Cosgrove D., Barr R., Bojunga J., Cantisani V., Chammas M.C., Dighe M., Vinayak S., Xu J.M., Dietrich C.F. WFUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: part 4. Thyroid // *Ultrasound Med. Biol.* 2017. V. 43. No. 1. P. 4–26. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.06.022.
14. Dietrich C.F., Bamber J., Berzigotti A., Bota S., Cantisani V., Castera L., Cosgrove D., Ferraioli G., Friedrich-Rust M., Gilja O.H., Goertz R.S., Karlas T., de Knecht R., de Ledinghen V., Piscaglia F., Procopet B., Saftoiu A., Sidhu P.S., Sporea I., Thiele M. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, update 2017 (long version) // *Ultraschall Med.* 2017. V. 38. No. 4. P. e16–e47. Doi: 10.1055/s-0043-103952.
15. Azizi G., Piper K., Keller J.M., Mayo M.L., Puett D., Earp K.M., Malchoff C.D. Shear wave elastography and parathyroid adenoma: a new tool for diagnosing parathyroid adenomas // *Eur. J. Radiol.* 2016. V. 85. No. 9. P. 1586–1593. Doi: 10.1016/j.ejrad.2016.06.009.
16. Hattapoglu S., Goya C., Hamidi C., Tasdemir B., Alan B., Durmaz M.S., Teke M., Ekici F. Evaluation of parathyroid lesions with point shear wave elastography // *J. Ultrasound Med.* 2016. V. 35. No. 10. P. 2179–2182. Doi: 10.7863/ultra.15.10074.
17. Stangierski A., Wolinski K., Ruchala M. Shear wave elastography in the diagnostics of parathyroid adenomas – new application of the method // *Endocrine.* 2018. V. 60. P. 240–245. Doi: 10.1007/s12020-018-1553-0.
18. Chandramohan A., Therese M., Abhraham D., Paul T.V., Mazhuvanchary P.J. Can ARFI elastography be used to differentiate parathyroid from thyroid lesions? // *J. Endocrinol. Invest.* 2018. V. 41. P. 111–119. Doi: 10.1007/s40618-017-0694-y.
19. Isidori A.M., Cantisani V., Giannetta E., Diacinti D., David E., Forte V., Elia D., De Vito C., Sbardella E., Gianfrilli D., Monteleone F., Pepe J., Minisola S., Ascenti G., D'Andrea V., Catalano C., D'Ambrosio F. Multiparametric ultrasonography and ultrasound elastography in the differentiation of parathyroid lesions from ectopic thyroid lesions or lymphadenopathies // *Endocrine.* 2017. V. 57. No. 2. P. 335–343. Doi: 10.1007/s12020-016-1116-1.
20. Golu I., Sporea I., Moleriu L., Tudor A., Cornianu M., Vlad A., Timar R., Balas M., Amzar D., Vlad M. 2D-shear wave elastography in the evaluation of parathyroid lesions in patients with hyperparathyroidism // *Int. J. Endocrinol.* 2017. Article ID: 9092120. Doi: 10.1155/2017/9092120.
21. Polat A.V., Ozturk M., Akyuz B., Celenk C., Kefeli M., Polat C. The diagnostic value of shear wave elastography for parathyroid lesions and comparison with cervical lymph nodes // *Med. Ultrason.* 2017. V. 19. No. 4. P. 386–391. Doi: 10.11152/mu-1089.
22. Cetin N., Yucel C., Gocun P.U., Kurt S.A., Taneri F., Oktar S., Ozdemir H. The efficiency of ultrasound elastography in the differential diagnosis of thyroid nodules // *JBR-BTR.* 2015. V. 98. No. 1. P. 20–26.
23. Latus J., Lehmann R., Roesel M., Fritz P., Braun N., Ulmer C., Steurer W., Biegger D., Ott G., Dippon J., Alscher M.D., Kimmel M. Analysis of  $\alpha$ -klotho, fibroblast growth factor, vitamin-D and calcium-sensing receptor in 70 patients with secondary hyperparathyroidism // *Kidney Blood Press. Res.* 2013. V. 37. No. 1. P. 84–94. Doi: 10.1159/000343403.
24. Milas Z.L., Milas M. The use of ultrasonography in the management of parathyroid diseases // *Diseases of the Parathyroid Glands* / Ed. by A.A. Licata, E.V. Lerma. NY: Springer, 2012. P. 323–341. Doi: 10.1007/978-1-4419-5550-0.
25. Roth S.I., Belslay N.A., Abu-Jawdeh G.M. Parathyroid glands // *Histology for Pathologist* / Ed. by R.J. Wells. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2006. P. 1146–1165.
26. Matsuoka S., Tominaga Y., Sato T., Uno N., Hiramitsu T., Goto N. Relationship between the dimension of parathyroid glands estimated by ultrasonography and the hyperplastic pattern in patients with renal hyperparathyroidism // *Ther. Apher. Dial.* 2008. V. 12. No. 5. P. 391–395. Doi: 10.1111/j.1744-9987.2008.00615.x.
27. Martins P., Schmitt F., Almeida H., Frazao J.M. Evaluation of parathyroid gland angiogenesis in chronic kidney disease associated with secondary hyperparathyroidism // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. V. 23. No. 9. P. 2889–2894. Doi: 10.1093/ndt/gfn150.
28. Onoda N., Kurihara S., Sakurai Y., Owada K., Osono E., Adachi H., Suga M., Yoneshima H. Evaluation of blood supply to the parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism compared with histopathology // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. V. 18. Suppl. 3. P. iii34–iii37. Doi: 10.1093/ndt/gfg1009.
29. Dudea S.M., Botar-Jid C. Ultrasound elastography in thyroid disease // *Med. Ultrason.* 2015. V. 17. No. 1. P. 74–96. Doi: 10.11152/mu.2013.2066.171.smd.
30. Mitkov V.V., Ivanishina T.V., Mitkova M.D. Shear wave elastography in multiparametric ultrasound of malignant thyroid nodules // *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2016. No. 1. P. 13–28. (Article in Russian)
31. Unluturk U., Erdogan M.F., Demir O., Culha C., Gullu S., Baskal N. The role of ultrasound elastography in preoperative localization of parathyroid lesions: a new assisting method to preoperative parathyroid ultrasonography // *Clin. Endocrinol.* 2012. V. 76. No. 4. P. 492–498. Doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04241.x.
32. Vlad M., Golu I., Amzar D., Balas M., Zosin I., Sporea J. Real-time shear wave elastography in the evaluation of parathyroid adenomas // *Endocrine Abstracts.* 2015. 37. EP1138. Doi: 10.1530/endoabs.37.EP1138.
33. Batur A., Atmaca M., Yavuz A., Ozgokce M., Bora A., Bulut M.D., Arslan H., Toktas O., Alpaslan M. Ultrasound elastography for distinction between parathyroid adenomas and thyroid nodules // *J. Ultrasound Med.* 2016. V. 35. No. 6. P. 1277–1282. Doi: 10.7863/ultra.15.07043.

## **Strain and shear-wave elastography in parathyroid glands evaluation in patients with secondary hyperparathyroidism (preliminary study)**

E.V. Polukhina, L.O. Glazun

Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk

E.V. Polukhina – M.D., Ph.D., Professor, Diagnostic Division, Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk. L.O. Glazun – M.D., Ph.D., Professor, Director, Diagnostic Division, Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk.

The aim of the study was to assess the value of ultrasound elastography in the parathyroid glands pathology assessment in patients with secondary hyperparathyroidism, including the differential diagnosis of parathyroid hyperplasia types. A total of 76 patients with chronic kidney disease stage 5, treated with renal replacement therapy, were examined. Parathyroid glands enlargement with structural changes was found in 45 (59.2%) patients (66 parathyroid glands). A multiparametric parathyroid ultrasound (B-mode ultrasound, Color Doppler, strain and shear wave elastography) was performed. Hyperplastic parathyroid glands were mostly soft in strain elastography. Elastographic patterns types I and II were predominant (86.4%). Young's modulus median in the hyperplastic parathyroid glands was 11.4 kPa, 5–95<sup>th</sup> percentiles – 8.0–25.2 kPa, and the lowest – highest values – 7.2–30.2 kPa. Parathyroidectomy was performed in 9 patients. After morphological study of 23 parathyroid glands, diffuse hyperplasia was found in 9 (39.1%) of them and nodular in 14 (60.9%) ones. Significant differences in strain ratio ( $P = 0.02$ ), Young's modulus ( $P = 0.009$ ), and stiffness index ( $P = 0.012$ ) were found in diffuse type of hyperplasia in compare with nodular. The Young's modulus median in diffuse parathyroid hyperplasia was 9.9 kPa (7.2–15.2 kPa and 7.2–15.2 kPa), in nodular parathyroid hyperplasia – 13.4 kPa (9.5–30.2 kPa and 9.5–30.2 kPa). There were a significant correlations between Young's modulus and the largest linear dimension and parathyroid gland volume ( $r_s = 0.384$ ,  $P = 0.002$  and  $r_s = 0.326$ ,  $P = 0.008$ ), Young's modulus and intensity of parathyroid vascularization ( $r_s = 0.327$ ,  $P = 0.010$ ). The significant correlation between elastographic pattern types and types of hyperplasia was found ( $r_s = 0.677$ ,  $P < 0.001$ ). Ultrasound elastography, as a part of multiparametric parathyroid ultrasound, allows obtaining additional diagnostic information in patients with secondary hyperparathyroidism.

**Key words:** multiparametric ultrasound, ultrasound elastography, strain elastography, shear-wave elastography, shear wave velocity, strain ratio, stiffness ratio, parathyroid glands, secondary hyperparathyroidism.

**Citation:** Polukhina E.V., Glazun L.O. Strain and shear-wave elastography in parathyroid glands evaluation in patients with secondary hyperparathyroidism (preliminary study) // *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2018. No. 4. P. 89–109. (Article in Russian)